

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217

Российская Ассоциация Репродукции Человека Russian Association of Human Reproduction
Ассоциация гинекологов-эндокринологов России Russian Association of Gynecologists-Endocrinologists
Российское общество по контрацепции Russian Society of Contraception
Ассоциация по менопаузе Association of Menopause
Российская ассоциация эндометриоза Russian Association of Endometriosis

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

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

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

© Проблемы репродукции



МедиаСфера

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

Abstracts	Abstracts	3
Информация для авторов	Information for authors	5
Список сокращений	List of abbreviations	5
ШКОЛА СОВРЕМЕННОГО УЧЕНОГО	SCHOOL FOR ADVANCED SCIENTISTS	
<i>С.М. Белобородов</i> Планирование клинического исследования. Часть 2	<i>S.M. Beloborodov</i> Clinical research planning. Part 2	6
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ. ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ. ОБЗОРЫ	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF REPRODUCTION. DEBATES. REVIEWS	
<i>Г.Б. Романовский</i> О юридической ответственности при реализации прав в области репродукции человека	<i>G.B. Romanovsky</i> Legal responsibility in realization of rights in human reproduction	11
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА	METHODS FOR RESTORATION OF NATURAL HUMAN FERTILITY	
<i>Е.Л. Яроцкая, Л.В. Адамян</i> Особенности тактики ведения гинекологических больных, страдающих тазовыми болями	<i>E.L. Yarotskaya, L.V. Adamyan</i> Special treatment policy for gynecological patients suffering from pelvic pain	17
<i>В.А. Бурлев, С.В. Павлович, Н.И. Волков</i> Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных с миомой матки	<i>V.A. Burlev, S.V. Pavlovich, N.I. Volkov</i> Influence of a gonadotrophin-releasing hormone agonists on proliferative activity and apoptosis in patients with uterine myoma	27
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>А.А. Смирнова, Т.А. Назаренко</i> Роль доплерометрии сосудов яичников при некоторых формах бесплодия у женщин и его лечения методами вспомогательной репродукции (обзор литературы)	<i>A.A. Smirnova, T.A. Nazarenko</i> The value of ovarian perfusion assessment with the help of transvaginal doppler for infertility and assisted reproduction	32
<i>В.С. Корсак, Ю.Л. Громыко, Э.В. Исакова</i> Алгоритм ведения и исходы беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий	<i>V.S. Korsak, Yu.L. Gromyko, E.V. Isakova</i> Algorithm of management and outcomes of pregnancies onset after assisted reproductive technologies	40
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В РЕПРОДУКЦИИ	INSTRUMENTAL REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>И.Б. Мгалоблишвили, К.Р. Осидзе, М.Б. Мгалоблишвили, Н.Э. Берия</i> УЗ-диагностика угрозы прерывания беременности и состояние шейки матки	<i>I.B. Mgaloblishvili, K.R. Osidze, M.B. Mgaloblishvili, N.E. Beriya</i> Sonography in threatened abortion diagnosis and the assessment of uterus cervix	43
БЕРЕМЕННОСТЬ	PREGNANCY	
<i>Э.А. Шербавская</i> Изменение цитокинового профиля как адаптационный процесс в ходе прогрессирования гестоза	<i>E.A. Shcherbavskaya</i> The disorders of the cytokine profile during progressive gestosis	49
<i>А.М. Герасимов, Л.В. Посисеева</i> Некоторые показатели перитонеальной жидкости в ранние сроки нормальной и патологической беременности	<i>A.M. Gerasimov, L.V. Posiseeva</i> Some parameters of peritoneal fluid at early terms of normal and pathological pregnancy	54
<i>Н.К. Никифоровский, В.Н. Петрова, С.С. Томашева, С.Б. Крюковский, А.Б. Мельникова, А.А. Авраменко</i> Опыт применения препарата инстенон в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности	<i>N.K. Nikiforovsky, V.N. Petrova, S.S. Tomasheva, S.B. Krukovsky, A.B. Melnikova, A.A. Avramenko</i> The experience of instenon usage in fetoplacental insufficiency treatment	57
<i>О.С. Филиппов, А.А. Казанцева</i> Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности	<i>O.S. Filippov, A.A. Kazantzeva</i> Prognostic value of different methods for placenta insufficiency diagnosis	60
<i>Т.В. Янчук, И.Г. Портнов, В.И. Коновалов</i> Профилактика невынашивания беременности после лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий при различных формах бесплодия	<i>T.V. Yanchuk, I.G. Portnov, V.I. Kononov</i> Miscarriages prevention after IVF in infertile patients	64

МЕНОПАУЗА

Т.И. Рубченко, С.Ю. Лукашенко

Клинико-метаболические последствия гистерэктомии и возможности их гормональной коррекции

Ю.Н. Новичкова, А.А. Кириченко, И.В. Виноградова,
Л.Н. Панчук, Ж.С. Никулина, Л.В. Зубкова

Влияние препарата фемостон на сердечно-сосудистую систему, липидный спектр крови и гемостаз у женщин в постменопаузе

ПЕРЕВОДЫ

Human Reproduction 2003; 1 (Пер. с англ. Н. Зыряевой)

Human Reproduction 2003; 2 (Пер. с англ. Т. Чечуровой)

Human Reproduction 2003; 3 (Пер. с англ. Н. Зыряевой)

Fertility&Sterility 2003; 1 (Пер. с англ. Я. Корниловой)

Fertility&Sterility 2003; 2 (Пер. с англ. Я. Корниловой)

Адреса электронной почты специалистов-гинекологов
“Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!”

MENOPAUSE

T.I. Rubchenko, S.Yu. Lukashenko

Clinico-metabolic consequences of hysterectomy and methods of their hormonal correction

Yu.N. Novichkova, A.A. Kirichenko, I.V. Vinogradova,
L.N. Panchuk, G.S. Nikulina, L.V. Zubkova

The influence of femoston on the cardiovascular system, lipid blood levels and homeostasis in postmenopausal women

TRANSLATIONS

Human Reproduction 2003; 1 (translated by N. Zyryaeva)

Human Reproduction 2003; 2 (translated by T. Chechurova)

Human Reproduction 2003; 3 (translated by N. Zyryaeva)

Fertility&Sterility 2003; 1 (translated by Ya. Kornilova)

Fertility&Sterility 2003; 2 (translated by Ya. Kornilova)

List of e-mail addresses of reproductologists

67

73

79

81

86

90

94

26

* * *

ABSTRACTS (Russian Journal of Human Reproduction, 3, 2003)

SPECIAL TREATMENT POLICY FOR GYNECOLOGICAL PATIENTS SUFFERING FROM PELVIC PAIN

E.L. Yarotskaya, L.V. Adamyan

Peculiarities of pain and life quality indicators have been studied in patients with different gynecologic disorders (n=808). Efficacy of endoscopy for the diagnosis and surgical correction of gynecologic diseases has been evaluated. The results of the study demonstrate that patients suffering from pelvic pain require special approach, including profound diagnosis and combined treatment.

Key words: pelvic pain, gynecologic diseases, laparoscopy, hysteroscopy, quality of life (page 17–26)

INFLUENCE OF A GONADOTROPHIN-RELEASING HORMONE AGONISTS ON PROLIFERATIVE ACTIVITY AND APOPTOSIS IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

V.A. Burlev, S.V. Pavlovitch, N.I. Volkov

A comparative analysis of cell proliferation and apoptosis in different phases of the menstrual cycle as well after treatment with GnRH (goserelin acetate) has been performed in the myometrium and peripheral and central parts of leiomyomas. Expression of ki-67 was analyzed by immunohistochemistry. Apoptosis was detected by in situ 3' end labeling of cells with DNA fragmentation. The highest level of the proliferative activity was found in the secretory phase of the cycle in the periphery of the leiomyomas. GnRH agonist therapy led

to a significant decrease of the proliferative activity level both in the myometrium and peripheral and central parts of leiomyomas without significant changes of the apoptosis level.

Key words: uterine leiomyoma, myometrium, cellular proliferation, apoptosis, gonadotrophin-releasing hormone agonists (page 27–31)

THE VALUE OF OVARIAN PERFUSION ASSESSMENT WITH THE HELP OF TRANSVAGINAL DOPPLER FOR INFERTILITY AND ASSISTED REPRODUCTION

A.A. Smirnova, T.A. Nazarenko

The data of ovarian perfusion visualization and its correlation with IVF outcome in patients with ovulation and anovulation are presented. Changes of pulsatility index, resistance index and systolic velocity peak in ovarian vessels during menstrual cycle and in some cases of anovulation are described.

Key words: doppler, anovulation, infertility, ovary, blood flow, ovarian stimulation, assisted reproduction (page 32–39)

SONOGRAPHY IN THREATENED ABORTION DIAGNOSIS AND THE ASSESSMENT OF UTERUS CERVIX

I.B. Mgaloblishvili, K.R. Osidze, M.B. Mgaloblishvili, N.E. Beriya

Ultrasonographic changes in the uterus cervix reflect physiological and pathological processes, taking place in the myometrium, and compensatory limits of the

cervix. In the compensatory phase of the threatened pregnancy loss ultrasonography reveals: 1) shortening of the cervical canal; 2) broadening of the cervical walls; 3) intensification of echogenicity of cervical structure and positive symptom of "butterfly"; 4) formation of the protuberance near the internal os of the cervix. In the decompensation phase ultrasonography reveals: 1) chaotic character of the cervical structure (negative symptom of "butterfly"); 2) shortening of the cervical canal; 3) absence of active contractions during prolonged observation (cervix does not change its length, width and position of the cervical axis).

Key words: cervix of uteri, ultrasonography, symptom of butterfly, threatened abortion, premature delivery (page 43–48)

THE DISORDERS OF THE CYTOKINE PROFILE DURING PROGRESSIVE GESTOSIS

E.A. Shcherbavskaya

IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α were measured in 130 pregnant women with different severity of gestosis. It was established, that the production of proinflammatory cytokines is increased and the rate of anti-inflammatory cytokines is decreased in the patients with gestosis in comparison with women with physiological pregnancy. The severity of cytokine status disorders are in proportion with the severity of gestosis.

Key words: proinflammatory cytokines, antiinflammatory cytokines, gestosis (page 49–53)

SOME PARAMETERS OF PERITONEAL FLUID AT EARLY TERMS OF NORMAL AND PATHOLOGICAL PREGNANCY

A.M. Gerasimov, L.V. Posiseeva

Concentrations of Mg²⁺, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, progesterone, oestradiol, testosterone, PP-14, PP-12 in peritoneal fluid (PF) taken away at the time of laparoscopy in normal and pathological pregnancy are investigated. There is an essential increase of Mg²⁺, Na⁺, oestradiol, testosterone, PP-14, PP-12 in PF during normal pregnancy. Oestradiol, testosterone and PP-12 levels in PF in threatened abortion were similar to those of nonpregnant women. Average concentration of Mg²⁺ is much lower than in healthy nonpregnant women. Production

of PP-14 and progesterone in PF are also depressed. There is no changes in Na⁺ level.

Key words: pregnancy, threatened abortion, peritoneal fluid, ions, sex hormones, PP-14, PP-12 (page 54–56)

PROGNOSTIC VALUE OF DIFFERENT METHODS FOR PLACENTAL INSUFFICIENCY DIAGNOSIS

O.S. Filippov, A.A. Kazantzeva

The value of different methods for placental insufficiency diagnosis was assessed. The combination of ultrasonography, dopplerometry, cardiotocography, measurement of blood level of unconjugated oestriol was estimated as optimal for these purposes. Sensitivity, specificity, positive and negative prognostic values were as follows for IUGR: 55,56; 93,36; 44,44 and 3,85%, respectively.

Key words: placental insufficiency, dopplerometry, cardiotocography, ultrasonography, intrauterine growth restriction (page 60–63)

MISCARRIAGES PREVENTION AFTER IVF IN INFERTILE PATIENTS

T.V. Yanchuk, I.G. Portnov, V.I. Konovalov

A retrospective analysis of gestagen support of pregnancy after 70 IVFs was performed. Natural Progesterone (Utrogestan) in a dose 300–600 mg intravaginally. This medication provides adequate endometrium preparation for embryo implantation and hormonal support of pregnancy of early term.

Key words: infertility, IVF, pregnancy, progesterone, Utrogestan (page 64–66)

CLINICO-METABOLIC CONSEQUENCES OF HYSTERECTOMY AND METHODS OF THEIR HORMONAL CORRECTION

T.I. Rubchenko, S.Yu. Lukashenko

Hormonal, clinical and metabolic changes after total hysterectomy are presented. Changes after surgical and natural menopause are compared. The necessity of HRT is shown.

Key words: hysterectomy, surgical menopause, natural menopause, HRT (page 67–72)

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

Глубокоуважаемые авторы!

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

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

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

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

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

Рисунки должны иметь номер и подпись под ним.

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

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

Планирование клинического исследования. Часть 2

С.М. БЕЛОБОРОДОВ*

Компания «Органон», Москва

Мы продолжаем разговор, начатый в прошлом номере, о том, как можно максимально объективно и качественно организовать клиническое исследование даже не в самых благоприятных условиях для научной работы.

Как избежать субъективности

У исследователя всегда есть нацеленность на определенный результат. Если применяется новый метод лечения, то ожидается, что он окажется эффективнее старого, новый метод диагностики — точнее традиционного. Это неизбежно ведет к искажению результатов.

Избавиться от субъективного подхода при определении пациента в ту или иную группу позволяет рандомизация — метод случайного выбора. О ней рассказывалось в «Проблемах репродукции», 2/2003. Значительно сложнее добиться объективности уже непосредственно при клиническом обследовании больного, лечении, получении результатов, их анализе и интерпретации.

Искажение возможно как умышленное, так и неумышленное. Например, при измерении толщины эндометрия, диаметра фолликула во время УЗИ всегда возможно отклонение в размерах на 1—2 мм, или пропустить фолликул и т.д.

Больные, получающие новый и более дорогостоящий препарат, обычно связывают с лечением большие надежды и дают завышенно оптимистические оценки. В лечении бесплодия психогенный фактор играет не последнюю роль. Это неизбежно ведет к эффекту плацебо и искажению реальной эффективности препарата.

Самый надежный способ избежать субъективности — так называемые «слепые» исследования. При слепых исследованиях его участники не знают, какой именно из сравниваемых препаратов или методов применяется. Если таких участников двое (например, врач и пациент), то исследование называется **двойным слепым** (*double-blind trial*). При описании слепого исследования необходимо указывать, кто именно был «ослеплен» (пациент, врач-лаборант или лечащий врач). Если исследование не слепое, его называют «открытым» (*open label trial*).

Слепые исследования высшего уровня организации подразумевают, что исследователи, статистики, эксперты до момента окончательного анализа данных и формулировки выводов не знают о том, какой препарат или метод применялся в группах сравнения. Затем коды открывают и уже в практически готовый научный отчет или статью вставляют названия препаратов или методов.

Как же обеспечить такое исследование в условиях обычной клинической практики? Если исследование заказывается спонсорами, например, фармацевтическими компаниями, то они предоставляют сравниваемые препараты без этикетки, в одинаковой упаковке; единственной маркировкой является номер. Приемы, с помощью которых достигается определенная степень слепоты, приведены в таблице.

Следует сказать, что если в исследовании адекватно применялся слепой метод, это на порядок повышает научную значимость работы, открывает двери для публикации в престижных журналах и гарантирует высокий уровень цитируемости. Но следует не забывать, что **любое вмешательство требует получения информированного согласия пациента. Слепые исследования — не исключение**, и нужно быть готовыми к негативной реакции больных на предложение принимать неизвестное им лекарство.

Слепые исследования становятся особенно трудными, когда сравниваются разные методы лечения (медикаментозный, хирургический, физиотерапевтический и др.). Чтобы «ослепить» больного, необходимо чтобы он считал, что по отношению к нему применяют оба сравниваемых метода, тогда как на самом деле применяют плацебо то для одного метода, то для другого.

Как определить необходимое число наблюдений

Перед тем, как непосредственно приступить к исследованию, следует хотя бы приблизительно представлять себе, сколько именно пациентов или образцов материала будет необходимо.

Типичные подходы к определению числа наблюдений:

— исходя из имеющегося времени (например, три года аспирантуры);

*beloborodov@organon.ru

Возможные варианты организации слепого исследования

Цель	Обстоятельства	Возможные варианты слепого исследования
Сравнение лекарственных препаратов	Исследование спонсировано	Сравнимые препараты одинаково упакованы, не имеют этикеток, только номера. Ослеплен и врач и больной. Шифровка препаратов производится спонсором
	Нет спонсора. Инъекционный препарат	Препарат вводится в процедурном кабинете клиники. Больной видит только шприц, который не имеет этикетки. Всем больным сообщается о введении одного и того же препарата. Стоимость препаратов не должна различаться. Ослеплен только больной
	Нет спонсора. Таблетированный препарат	Препараты предоставляются больному без упаковки. Возможно только в условиях стационара. Всем больным сообщается о введении одного и того же препарата. Ослеплен только больной
	Нет спонсора. Нужно «ослепить» врача	Вариант 1. По договоренности между лечащим врачом и процедурной сестрой (другим сотрудником) к последней направляется больной с назначением, больному вручается (вводится) препарат, выбранный путем рандомизации (случайным образом). Результаты рандомизации лечащему врачу неизвестны. Затем наблюдение проводит лечащий врач. Существует большой риск того, что больной сообщит врачу, какой препарат он принимает. Вариант 2. Рандомизированно больному препарат назначает лечащий врач. Но все субъективные измерения (ультразвуковое исследование, измерение АД, клинические данные, анализ жалоб) производит другой врач. Этот второй врач выносит решение об эффективности препарата, необходимости смены терапии, серьезности побочных эффектов и т.д. Общение со специалистами больной ведет через лечащего врача
Использование (изучение) методов диагностики	Лабораторные методы	Врач-лаборант получает материал исследования и знает только код пациента (без диагноза, возраста и др. данных). Ослеплен врач-лаборант
	Визуализационные методы (рентгенология, эхография, МРТ, эндоскопия)	Врач, осуществляющий диагностическую манипуляцию, не имеет возможности ставить диагноз, он лишь получает изображение объекта. Затем его коллега, не зная больного и обстоятельства заболевания, ставит диагноз на основании полученных изображений. Изображениями могут быть снимки, печать. В случаях динамической диагностики используется видеозапись. Может применяться дистанционное консультирование с использованием компьютерных сетей
Сравнение хирургических методов	Сравнение инструментария, хирургических тактик	Рандомизацию проводит врач-хирург. Врач-хирург не должен информировать врача исследователя о применяемом инструментарии. Слепота исследователя распространяется только на оценку послеоперационного периода и отдаленных результатов. Показатели операции (длительность, кровопотеря) не будут оценены вслепую. Важное условие — одинаково хорошее владение хирургом сравниваемых методов. Пациенты ослеплены

— исходя из традиционных подходов к определению величины выборки (30 пациентов — минимум, 50—100 — хорошо, больше 100 — отлично);

— исходя из материальных ресурсов.

Если вы хотите получить действительно достоверные данные, то число пациентов должно быть рассчитано математически. Для этого следует:

— Предположить ожидаемый эффект, частоту встречаемости в популяции.

— Предположить степень достоверности или ошибку первого рода (0,01, 0,05, 0,1).

— Выбрать метод определения достоверности исходя из характеристики данных (например, они могут быть качественные, количественные, номинативные или порядковые), а также числа и объема выборок и их связанности между собой. Под номинативными понимаются данные, которые нельзя расположить в порядке возрастания (например, локализация беременности). Под порядковыми понимаются данные, которые можно расположить в порядке возрастания, но можно определенно сказать, какой между ними интервал (например, степень тяжести синдрома гиперстимуляции яичников).

— Подставить предполагаемые данные в формулу расчета критерия достоверности и определить минимальное число наблюдений, начиная с которого степень достоверности превышает заданную (например, больше 95%).

Ниже приведен реальный пример такого расчета. Перед исследователями стояла задача определить необходимое число наблюдений для получения достоверных различий по частоте имплантации эмбрионов при ЭКО у пациенток с различной микрофлорой влагалища [2]:

«...было предположено, что при частоте бактериального вагиноза 20% от популяции пациенток программы ЭКО, частота имплантации у пациенток с нормоценозом составит 15%, а частота имплантации у пациенток с бактериальным вагинозом составит 5%. Для определения методом кси-квадрат ошибки первого рода не более 5% потребовалось бы 180 перенесенных эмбрионов от пациенток с бактериальным вагинозом и 910 эмбрионов от пациенток с нормоценозом. При среднем числе переносимых эмбрионов 2,5, это потребовало включения в исследование 436 пациенток. После обследования 200 пациенток был проведен промежуточный анализ, показавший, что частота встречаемости бактериального вагиноза составляет не 20%, а 26%. Кроме того, среднее число переносимых эмбрионов оказалось не 2,5, а 3,2. Это позволило снизить число наблюдений до 300.»

Желательно описание расчета числа наблюдений и данные промежуточного анализа отражать при публикации в разделе «Статистика».

Обратите внимание, что если вы ожидаете получить не различие, а совпадение результатов, то на основании критерия достоверности 95% нельзя сделать интересующее вас заключение. По логике статистики отсутствие доказательств различия еще не есть доказательство отсутствия различия. Для доказательства совпадения результатов следует исключить не только ошибку первого рода (альфа, обычно равную 0,05), но и ошибку второго рода (бета). Обычно в биомедицинских исследованиях бета принимают за 70 или 80%. Соответственно, число пациентов в группах должно быть рассчитано для $p > 0,7$ (0,8).

При определении минимального числа наблюдений вы можете обнаружить, что требуется слишком много пациентов и вам не справиться, хотя ожидается, что сравниваемые методы различаются. У вас есть три возможности:

— Рисковать провести исследование на меньшей выборке. Возможно, различия между сравниваемыми препаратами окажутся более выраженными, чем вы ожидаете, и исследование подтвердит достоверность.

— Построить дизайн исследования как можно доказательнее и типичнее, тогда даже при отсутствии достоверности ваша работа будет иметь большое значение, так как ее результаты, возможно, будут использоваться при проведении мета-анализа.

— Организовать многоцентровое исследование, тем самым разбить большую выборку на подгруппы, которые можно набрать в короткие сроки.

Критерии включения и исключения

Один из самых важных этапов планирования исследования — определение критериев включения и исключения пациентов. Это те характеристики, которые позволяют включить или не включить пациента в исследуемую группу.

Критерии включения, как правило, ставят целью выделить группу пациентов с определенным состоянием и снизить ее разнородность. При этом, ввиду субъективности постановки многих диагнозов, следует описывать не диагноз, а критерии диагностики. Для выбора критериев можно использовать международные рекомендации. Например, при необходимости получить группу пациенток с поликистозными яичниками, возможен такой критерий включения, как наличие нескольких (двух и более) признаков из перечисленных: олиго(амено)рея, ановуляция, гиперандрогения или гирсутизм, соотношение ЛГ/ФСГ более двух, ультразвуковые признаки поликистозных яичников.

Критерии исключения позволяют не допустить участия в исследовании пациентов:

— которые не желают участвовать в исследовании;

— которые могут быть неконтролируемыми и не являться на этапное обследование (иногородние, больные алкоголизмом или наркоманией);

— которым противопоказана та или иная процедура или лечение (в том числе аллергические реакции);

— у которых имеется нетипичное течение заболевания;

— которые находятся в необычно тяжелом состоянии или имеют другие признаки, способные существенно повлиять на изучаемые признаки и сделать группы несопоставимыми. Например, в исследованиях в области вспомогательных репродуктивных технологий желательно исключить пациенток, имеющих 6 и более безуспешных попыток ЭКО в анамнезе, имеющих только один яичник, в возрасте 40 лет и старше, имеющих тяжелую сопутствующую патологию, у мужей которых имеется олигоастеноспермия.

С помощью критериев включения и исключения можно заведомо ухудшить или улучшить ре-



Отбор пациентов для клинических исследований.

ультаты. Например, выбирая только молодых пациенток или ограничивая степень тяжести заболевания, исключая пациенток со значимой сопутствующей патологией, можно обеспечить больший эффект лечения, чем тот, что будет наблюдаться в обычной клинической практике. Жесткие критерии включения и исключения создают «идеальную» группу, что снижает возможность переноса результатов в реальную клиническую практику. Считается, что если только каждый пятый больной с соответствующим диагнозом, включается в исследование, а остальные четыре пациента не подходят или не доходят до конца исследования (см. рис.), то переносить полученные результаты в клиническую практику некорректно.

Многоцентровые исследования

Когда исследование по единому протоколу проводится не в одном медицинском учреждении, а в нескольких, такие исследования называют многоцентровыми. «Многоцентровость» исследования существенно повышает его рейтинг, значимость и степень доверия к результатам. Чтобы работа была отнесена к разряду многоцентровых, достаточно двух клиник.

На первый взгляд может показаться, что организовать такое исследование сложнее, чем сделать всю работу в одной клинике. Но именно многоцентровой характер исследования часто решает многие организационные проблемы. Многоцентровые исследования позволяют быстрее набрать необходимое число пациентов. Если центров два — то исследование завершится в 2 раза быстрее, три — в 3 раза и т.д. Кроме того, если исследование требует финансовых расходов, то разделить их на две клиники всегда выгодно. Правда, придется разделить и дивиденды.

Многоцентровые исследования имеют не только организационные, но и научные преимущества. Возможность получения большой выборки пациентов, а также набор этих пациентов в разных местах, городах значительно повышают репрезентативность данных. Если хороший эф-

фект был достигнут в нескольких клиниках, скорее всего, это произойдет и в других. Исследование, проведенное в одном центре, рискует быть интересным только сотрудникам этого центра.

При подготовке к многоцентровому исследованию следует учесть некоторые моменты. Во-первых, не обязательно, чтобы число наблюдений в разных центрах было одинаковым, оно определяется исходя из числа обращающихся пациентов и возможностей центров. Исследование должно проходить по единому протоколу, т.е. критерии включения и исключения пациентов должны быть подробными и общими для всех клиник, одинаковыми должны быть применяемые методы диагностики и схемы лечения, клиническая тактика, методы диагностики, классификация, регистрируемые параметры. Клиники должны быть сопоставимы по оснащенности и квалификации персонала. Желательно, чтобы у исследования был один координатор, который бы отслеживал соблюдение протокола, правильность регистрации данных и собирал результаты в единую базу данных.

У многоцентровых исследований есть еще одно достоинство — вы укрепите связи с коллегами.

Выбор регистрируемых параметров

Очень важно при организации исследования наладить процесс сбора данных. На каждого пациента в обычной практике ведется история болезни, но в ней могут отражаться или не отражаться многие интересующие исследователя параметры, могут быть пропуски и т.д. В оригинальных исследованиях необходим сбор ряда параметров, нетипичных для рутинной практики. Поэтому необходимы индивидуальные карты, на основании которых будет проводиться анализ. Регистрируемые параметры зависят от специфики исследования.

Следует заранее задуматься над тем, как будут оцениваться результаты лечения и соответственно этому организовать сбор информации. Например, возможны следующие варианты оценки исходов.

— Да/нет — достигнут желаемый результат или нет. Например, беременность наступила или нет.

— Ухудшение/улучшение — если оценка обоснована объективными показателями: результатами исследований и измерений, документированными данными осмотра или опроса больного. Всегда должно быть ясно, что именно стало лучше или хуже. Выражения «состояние», «самочувствие» не принимаются.

— Количественная оценка (лабораторные или инструментальные данные).

— Классификационная — использование общепринятой шкалы, например, шкалы оценки степени тяжести заболевания.

При необходимости использования субъективной оценки состояния больного, корректным является слепое исследование, или процедура усредненной оценки несколькими специалистами (не традиционный консилиум, а независимые заключения нескольких специалистов складываются, а затем выводится среднее). Можно также организовать голосование. Другим вариантом корректного решения проблемы субъективности является привлечение внешнего эксперта для слепой экспертизы состояния больного или трактовки картин, полученных методами визуализации.

Даже если исход лечения оценивается однозначно (выжил пациент или нет, наступила беременность или нет), то все равно потребуются сбор дополнительных данных, более полно раскрывающих результаты лечения. Например, для оценки стандартных исходов в экстракорпоральном оплодотворении будет правильно отобразить следующие параметры:

- частота наступления биохимической беременности (наличие β -ХГ в крови);
- частота наступления клинической беременности (подтвержденной данными УЗИ);
- частота имплантации;
- частота эктопических беременностей;
- число прогрессирующих беременностей (если анализ результатов исследования проводится до завершения всех беременностей, наступивших после ЭКО);
- частота спонтанных аборт;
- частота многоплодных беременностей:
 - двоен,
 - троен,
 - четверен;
- частота своевременных родов;
- частота преждевременных родов;
- частота мертворождений;
- частота рождения детей, которых заберут домой (*take home baby*);
- частота внутриутробных пороков развития.

Частота имплантации может быть рассчитана по-разному:

- отношение числа имплантировавшихся эмбрионов к числу перенесенных;
- отношение числа беременностей к числу переносов эмбрионов.

Все эти параметры можно рассматривать в расчете:

- на попытку ЭКО;
- на пункцию;
- на перенос эмбрионов.

Также возможно использование такого параметра, как число циклов ЭКО, которые необходимо провести для получения одного жизнеспособного ребенка.

При долговременном наблюдении за пациентами можно рассчитывать эффективность:

- попытки ЭКО с учетом последующего переноса замороженных-оттаянных эмбрионов;
- кумулятивно нескольких попыток ЭКО, проведенных по одному протоколу.

Следует признать, что среди показателей эффективности лечения бесплодия лишь частота рождения ребенка, выписанного домой, является настоящим исходом, тогда как все остальные — косвенные, или, так называемые, «суррогатные» исходы.

Чем полнее проанализированы данные исследования и чем полнее они представлены, тем больше к нему будет доверия и внимания.

Завершая разговор о планировании клинического исследования, хотелось бы подчеркнуть, что соблюдение несложных, но строгих принципов доказательной медицины позволяет вывести клиническую науку из разряда искусства обмена мнениями в разряд точных дисциплин, основанных на прочном фундаменте эксперимента и доказательств.



Врач заведующему отделением:

— Я у вас работаю на полставки, поэтому прошу орать на меня вполголоса.

О юридической ответственности при реализации прав в области репродукции человека

Г.Б. РОМАНОВСКИЙ

Северодвинский филиал Поморского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Освешены проблемы применения мер юридической ответственности, возникающие при реализации гражданами своих прав в области репродуктивного поведения. Рассматриваются особенности уголовной ответственности при осуществлении права на искусственное прерывание беременности, а также особенности гражданско-правовой ответственности медицинского учреждения при сохранении плода после аборта. Особое внимание обращено на основания ответственности врачебного персонала при проведении операций по искусственному оплодотворению.

Ключевые слова: юридическая ответственность, искусственное прерывание беременности, право на искусственное оплодотворение, медицинская услуга.

Рассматривая основы регулирования репродуктивной деятельности, нельзя забывать о мерах юридической ответственности, которые государство может устанавливать по отношению как к гражданину, реализующему свои права в этой области, так и к медицинскому персоналу, помогающему ему в этом.

Прежде всего остановимся на правовом режиме искусственного прерывания беременности. Полемика вокруг возможности женщины прибегнуть к аборту настолько ярка, что зачастую с помощью решения данного вопроса государством оценивают степень демократичности общества. Согласно общему представлению, аборт — «... прерывание беременности до того времени, когда зародыш или плод был бы способен выжить вне матки»¹. Аборт может произойти вне воли матери, самопроизвольно, под влиянием различных причин — заболевание, недоразвитие половых органов и др. Такой аборт чаще называют выкидышем. Аборт может быть искусственным, когда плод преднамеренно изгоняется из матки матери. В этом случае употребляется иной термин — «искусственное прерывание беременности».

Выкидыш не зависит от воли матери, носящей плод. Воля матери, как правило, наоборот, направлена на сохранение и продолжение беременности. Поэтому статья 23 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан предусматривает: «Каждая женщина в период беременности, во время и после родов обеспечивается специализированной медицинской помощью в учреждениях государственной или муниципальной системы здравоохранения за счет средств целевых фондов, предназначенных для охраны здо-

ровья граждан, а также за счет иных источников, не запрещенных законодательством Российской Федерации». Тем самым закон гарантирует обязательность оказания медицинской помощи, причем налагаются дополнительные обязательства — помощь должна оказываться бесплатно. В этом случае женщина является обладателем субъективных прав, а медицинское учреждение — обладателем корреспондирующих обязанностей. Соответственно за их невыполнение возможно привлечение к ответственности: к дисциплинарной и уголовной — непосредственно медицинский персонал, к гражданско-правовой — медицинское учреждение.

Искусственный аборт, или искусственное прерывание беременности, является непосредственно волевым действием матери, направленным на изгнание плода из своего тела механическим или иным путем. Причем он может осуществляться самостоятельно, с помощью медицинского учреждения, с помощью иных лиц, не имеющих право на его осуществление, или вне медицинского учреждения (в этом случае употребляется термин «криминальный аборт»).

При самостоятельном аборте мать механическим путем или путем употребления специальных препаратов или совершения специальных действий пытается либо извлечь плод, либо спровоцировать выкидыш. В данном случае женщина сама причиняет вред своему здоровью. Возникает несколько вопросов: будет ли она нести ответственность за причинение вреда самой себе? Будет ли нести ответственность за причинение вреда плоду? Право на охрану здоровья — субъективное право, предполагающее свободу поль-

¹ Мастерс У., Джонсон В., Колодни Р. Основы сексологии. М 1998; 162.

зования данным правом. Каждый может распоряжаться им по своему усмотрению. Кто-то ведет здоровый образ жизни, занимается спортом, осуществляет профилактические мероприятия. Кто-то злоупотребляет спиртными напитками, курит, пренебрежительно относится к рациону питания, тем самым своими преднамеренными действиями сокращая продолжительность жизни. Государство не налагает запреты на различные виды поведения. Более того, медицинская помощь будет оказываться вне зависимости от причины травмы или заболевания. Государство вмешивается, как правило, только тогда, когда действия гражданина могут причинить вред окружающим, когда действия представляют собой опасность для общества. Так, во всех государствах действует санитарное законодательство, направленное на борьбу с инфекционными заболеваниями, которое предусматривает различные правовые режимы, запреты, ограничения, меры ответственности за нарушения. Одновременно, сознавая опасность такого явления, как наркомания, государство вводит ответственность не только за распространение наркотиков, но и за их употребление. Статья 6.9 Кодекса РФ об административных правонарушениях предусматривает, что потребление наркотических средств или психотропных веществ без назначения врача влечет наложение административного штрафа в размере от пяти до десяти минимальных размеров оплаты труда или административный арест на срок до 15 сут. При этом лицо, добровольно обратившееся в лечебно-профилактическое учреждение для лечения в связи с потреблением наркотических средств или психотропных веществ без назначения врача, освобождается от административной ответственности за данное правонарушение². Хотя можно сказать, что потребление наркотиков — частное дело каждого. Если человек самостоятельно причиняет вред себе, то пусть он и наносит ущерб своему здоровью. Однако государство, признавая особую опасность наркомании для всего общества в целом, устанавливает ответственность за потребление наркотических веществ. Учитывая характер деяния, ответственность вводится только административная. При таком подходе можно определить, что государство может устанавливать ответственность за самостоятельное осуществление аборта или совершение действий, имеющих цель спровоцировать выкидыш. Отдельно государство может установить ответственность за содействие в соверше-

нии указанных действий. Учитывая характер таких деяний, ответственность может вводиться только административная. В настоящее время такая ответственность отсутствует в российском законодательстве.

Об ответственности за причинение вреда плоду следует говорить в нескольких аспектах. Например, когда мать своими действиями создает условия для неправильного развития ребенка, в результате которых новорожденный приобретает заболевания или уродство (во время беременности женщина принимает наркотики). В таких случаях часто женщина отказывается от ребенка, который нередко приобретает неизлечимые заболевания. Государство берет на себя все расходы по его содержанию, поэтому причиняется вред самому ребенку, а также государству. По-видимому, есть основания подумать о привлечении в таких случаях к ответственности нерадивых родителей, как матери, так и отца.

Аборт в поздние сроки беременности в некоторых случаях можно рассматривать как убийство матерью новорожденного ребенка (статья 106 Уголовного кодекса РФ). Как было высказано в периодической печати, 19-недельный плод может быть выхожен. В современных условиях трудно будет в таких случаях констатировать именно убийство новорожденного ребенка, что внесет определенные трудности в работу как эксперта по такому делу, так и следственных органов при квалификации деяния.

Одновременно при осуществлении прерывания беременности, если плод будет выхожен, но получат дефекты, может ли он в последующем по достижении совершеннолетия предъявить иск к лицам, ответственным за принятие решения об аборте? Думаю, что такие вопросы в Российской Федерации в среде юристов мало кто воспримет как серьезные. Хотя в некоторых государствах уже знакомы с подобными судебными делами, когда дети выступают против родителей. Так, в Соединенных Штатах Америки ребенок обратился в суд против своих родителей за то, что они, зная, что их потомок имеет врожденное заболевание, обрекающее его на постоянные страдания, не провели операцию по искусственному прерыванию беременности.

Особо государство относится к так называемым криминальным абортам. Само их наименование говорит о том, что данное деяние в уголовной политике рассматривается как наказуемое. Статья 123 Уголовного кодекса РФ преду-

² Лицо, в установленном порядке признанное больным наркоманией, может быть с его согласия направлено на медицинское и социальное восстановление в лечебно-профилактическое учреждение и в связи с этим освобождается от административной ответственности за совершение правонарушений, связанных с потреблением наркотических средств или психотропных веществ.

смачивает ответственность за производство аборта лицом, не имеющим высшего медицинского образования соответствующего профиля. Как отмечают авторы Комментария к Уголовному кодексу РФ, «производство аборта признается незаконным, если в нарушение установленных органами здравоохранения правил умышленно искусственно прерывается беременность, хотя и с согласия потерпевшей. Согласие женщины на производство этой операции является обязательным признаком данного преступления, что вытекает из смысла ст. 123 УК. В противном случае виновные должны отвечать за причинение тяжкого вреда здоровью»³. Женщина в данном случае к уголовной ответственности не привлекается. Если рассматривать уголовное законодательство других стран, то данное деяние признается уголовно-наказуемым во многих странах. Такая же статья 123 имеется в Уголовном кодексе Республики Таджикистан — Незаконное производство аборта. Деяния классифицируются несколько иначе. Часть 1 предусматривает ответственность за незаконное производство аборта лицом, имеющим высшее медицинское образование соответствующего профиля. Это означает, что объективная сторона будет выражаться в нарушении установленного порядка производства аборта, хотя и лицом, имеющим право на его осуществление. Уже часть 2 — Производство аборта лицом, не имеющим высшего медицинского образования соответствующего профиля⁴. Уголовный кодекс Голландии (статья 296) идет несколько по иному пути. Ответственности подлежит «лицо, которое подвергает женщину лечению, если оно знает или должно обоснованно предполагать, что в результате этого беременность может быть прервана» (часть 1 статьи 296 Уголовного кодекса Голландии). В данном случае предполагается ответственность, если имеется согласие женщины. Часть 3 говорит об ответственности, если такое согласие отсутствует. Часть 5 предусматривает основания исключения привлечения к уголовной ответственности: «Действие, указанное в части 1, не наказуется, если это лечение было произведено врачом в больнице или клинике в соответствии с Законом о прекращении беременности»⁵. В контексте упомянутой проблемы нельзя не упомянуть о мнении, высказанном по поводу декриминализации состава, предусмотрен-

ного статьей 123 Уголовного кодекса РФ. «В настоящее время члены нашего общества достигли такого уровня самосознания, при котором они отдают себе отчет в том, что в первую очередь именно они вправе решать все вопросы, связанные с их здоровьем. В контексте рассматриваемого вопроса именно женщина, ожидающая ребенка, а не кто-нибудь иной, способна решать, что ей делать с беременностью: рожать или прервать ее. И если женщина по каким-либо причинам решит прервать свою беременность, то только она обладает правом выбора — к кому обратиться за помощью»⁶, — считает В. Панкратов. Следует все-таки не согласиться, поскольку незаконный аборт — явление, характерное для всех государств. Причины его не только в том, что женщина именно так пытается распорядиться своим здоровьем. Исходя из этого, уголовная ответственность должна быть сохранена. Тем более, что именно женщина, прибегнувшая к таким услугам, ответственности не несет.

Одним из спорных аспектов выступает вопрос о допустимости применения правил о возмещении вреда к неудачным операциям по искусственному прерыванию беременности. Медицинская практика знает немало примеров, когда проводится искусственный аборт, но, несмотря на это, беременность продолжается и нередко заканчивается рождением ребенка. В этом случае может ли мать подать иск против медицинского учреждения о возмещении затрат, связанных с воспитанием и материальным обеспечением своего потомка? На данный вопрос были сделаны попытки дать ответ зарубежной практикой. Одним из центральных моментов является рассмотрение понятия «дитя» через призму гражданско-правового понятия «вред». Во Франции основная позиция строится на том, что в подобных ситуациях отсутствуют договорные правоотношения, «... и расходы на содержание нежеланного ребенка были вызваны не прямым исполнением медицинской деятельности, а контактом с третьим лицом»⁷. Позиции других государств отчасти совпадают с такой трактовкой. Так, Высший суд земли Кассель (ФРГ) 17 января 1984 г. отклонил иск о возмещении вреда, причиненного искусственным прерыванием беременности, в связи с рождением одного из зачатых близнецов. Основанием послужило то, что искусственное прерыва-

³ Комментарий к статье 123 УК РФ. Комментарий к Уголовному кодексу Российской Федерации (издание второе, измененное и дополненное). Под ред. Ю.И. Скуратова, В.М. Лебедева. М 1997.

⁴ Уголовный кодекс Республики Таджикистан. Ст-Петербург 2001; 139—140.

⁵ Уголовный кодекс Голландии. Ст-Петербург 2001; 386—387.

⁶ Панкратов В. Проблемы установления уголовной ответственности за незаконное производство аборта. Уголовное право. 2001; 3: 41.

⁷ Дргонец Я., Холлендер П. Современная медицина и право. М 1991; 250.

ние беременности по иным, не относящимся к здравоохранительным, мотивам является противоправным, а потому и безуспешный исход операции, не достигшей цели, не может служить основанием для притязания на возмещение вреда. Аналогичная ситуация и в Соединенных Штатах Америки. Суды штатов Арканзас, Техас, Алабама, Нью Гэмпшир не признают иски о возмещении расходов на содержание, предъявленные врачу, который допустил ошибку. Но если ребенок родился неполноценным, то суды большей частью присуждали родителям возмещение повышенных расходов и морального вреда (Пенсильвания, Флорида)⁸.

Следует согласиться с мнением, что понятие «вред» к рождению ребенка неприменимо, «...возникают другие по своему характеру правоотношения»⁹. Как правильно отмечается, «нежеланный» ребенок может родиться по различным причинам: «незащищенная» интимная близость, неправильное применение контрацептивов. Статья 38 Конституции Российской Федерации предусматривает: «Забота о детях, их воспитание — равное право и обязанность родителей». Конституция не связывает наличие обязанности с тем, является ли ребенок желанным или нежеланным. Статья 47 Семейного кодекса РФ также свидетельствует об этом: «Права и обязанности родителей и детей основываются на происхождении детей, удостоверенном в установленном законом порядке». Соответственно основанием возникновения родительских обязанностей выступает только один факт — происхождение детей (биологическое родство). Поэтому и статья 63 Семейного кодекса РФ не содержит каких-либо исключений: «Родители имеют право и обязаны воспитывать своих детей. Родители несут ответственность за воспитание и развитие своих детей. Они обязаны заботиться о здоровье, физическом, психическом, духовном и нравственном развитии своих детей». Это предопределяет общий вывод: родители — основной субъект обязанности по воспитанию ребенка. Если увязывать исполнение этой обязанности с желанностью-нежеланностью, то безусловно юридическая практика будет поставлена в тупик при рассмотрении многих судебных споров, в частности по установлению отцовства, уплате алиментов. Обремененная сторона будет тогда заявлять, что рождение ребенка не входило в ее планы, и это должно быть положено в основание освобождения от исполнения соответствующих обязанностей.

Статья 779 Гражданского кодекса РФ, определяя понятие договора возмездного оказания услуг, указывает: «Правила настоящей главы применяются к договорам оказания... медицинских, ветеринарных... услуг...». Это означает, что оказание медицинских услуг одновременно подпадает под действие Закона РФ «О защите прав потребителей». Это подтверждается и Постановлением Правительства Российской Федерации от 13 января 1996 г. № 27, утвердившим Правила предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями¹⁰. Пункт 15 Правил закрепляет: «В соответствии с законодательством Российской Федерации медицинские учреждения несут ответственность перед потребителем за неисполнение или ненадлежащее исполнение условий договора, несоблюдение требований, предъявляемых к методам диагностики, профилактики и лечения, разрешенным на территории Российской Федерации, а также в случае причинения вреда здоровью и жизни потребителя». При этом потребитель, пользующийся платными медицинскими услугами, вправе предъявлять требования о возмещении убытков, причиненных неисполнением или ненадлежащим исполнением условий договора, возмещении ущерба в случае причинения вреда здоровью и жизни, а также о компенсации за причинение морального вреда в соответствии с законодательством Российской Федерации и настоящими Правилами. Естественным выглядит вопрос: Будет ли медицинское учреждение нести ответственность перед женщиной за ненадлежащее исполнение условий договора, предметом которого выступает искусственное прерывание беременности? Иными словами, родители будут выполнять свои обязанности по воспитанию и развитию детей, а медицинское учреждение будет выплачивать аналог алиментов, т.е. нести бремя расходов по содержанию ребенка. Такой вывод выглядит все-таки проблематичным, исходя из приоритета конституционной обязанности. При этом любое медицинское вмешательство — определенный риск. Оно может дать положительный эффект, а может — и нет. Первопричиной рождения ребенка выступает не неудачный аборт, а интимная близость женщины и мужчины, соответственно именно они и должны осознавать степень ответственности при совершении тех или иных действий. Хотя, по-видимому, четкий ответ на данный вопрос должен дать законодатель.

Право на продолжение самого себя через свое потомство можно рассматривать сквозь призму

⁸ Дрговец Я., Холлендер П. Современная медицина и право. М 1991; 327, 331.

⁹ Дрговец Я., Холлендер П. Современная медицина и право. М 1991; 251.

¹⁰ Собрание законодательства РФ. 1996. № 3. Ст. 194.

содержания основного права — права на жизнь. При этом не всегда бывает достаточно инициативы двух людей разного пола. Вступление в интимную связь, направленную на зачатие ребенка, может и не привести к ожидаемому результату. Причины могут быть различными. Часть из них может быть устранена без медицинского вмешательства с течением времени. Часть — обусловлена биологическими особенностями организма того или иного партнера. В этом случае медицина говорит о бесплодии. Процент бесплодных пар с развитием технического оснащения человечества, как это ни странно, увеличивается. По оценкам ВОЗ, в развитых странах он достигает 20. Если в прошлом проблема бесплодия разрешалась достаточно быстро, это служило основанием для развода, то в современном обществе пары стремятся преодолеть ее с помощью медицинского вмешательства. Одним из таких способов считается искусственное оплодотворение. Еще 28 июля 1885 г. Жозеф Жерар представил Парижскому медицинскому факультету диссертацию на тему «Вклад в историю искусственного оплодотворения», основанную на собственной практике (600 случаев внутрисемейного осеменения)¹¹.

В Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан (статья 35) указывается, что незаконное проведение искусственного оплодотворения и имплантации эмбриона влечет за собой уголовную ответственность, установленную законодательством Российской Федерации. Однако данная норма носит декларативный характер, какой-либо специальной ответственности в Уголовном кодексе РФ нет, в отличие, например, от Уголовного кодекса Франции¹², в котором есть специальный отдел III Книги Пятой — «О защите человеческого эмбриона». Статьи, устанавливающие ответственность, можно условно разделить на несколько групп.

Первая группа составов направлена на недопущение вовлечения эмбрионов в коммерческий оборот. Так, приобретение человеческих эмбрионов на условиях оплаты в какой бы то ни было форме наказывается семью годами тюремного заключения и штрафом в размере 700 000 франков. Наказуемы также посредничество в торговле эмбрионами, осуществление зачатия *in vitro* человеческих эмбрионов в промышленных или коммерческих целях (статья 511-17), в исследовательских или экспериментаторских целях (статья 511-18).

Вторая группа защищает отношения, связанные с соблюдением законодательно установленной процедуры искусственного оплодотворения. В этой группе наказуемыми будут изучение эмбриона или экспериментирование над ним в нарушение Кодекса законов о здравоохранении (статья 511-19), осуществление действий по медицинской помощи без получения соответствующего разрешения (статья 511-22), осуществление пересадки эмбриона без выяснения результатов тестов, требуемых для выявления инфекционных заболеваний (статья 511-25) и т.д.

Третья группа защищает права участников донорской программы. В этом случае уголовная ответственность будет наступать за сбор или изъятие гамет живого человека без его письменного согласия (статья 511-6), разглашение охраняемой законом информации (о донорах и реципиентах гамет — статья 511-10, о донорах и реципиентах эмбриона — статья 511-23).

В российской юридической печати было высказано предложение о введении уголовной ответственности за нарушения норм Основ об охране здоровья граждан об искусственном оплодотворении. Предлагалось закрепить понятие «незаконное искусственное оплодотворение»: «Диспозиция настоящей статьи могла бы предусматривать ответственность за занятие частной медицинской практикой с целью осуществления искусственного оплодотворения и имплантации эмбриона лицом, не имеющим лицензии на данный вид деятельности либо соответствующего сертификата»¹³.

Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан умалчивают и о гражданско-правовой ответственности медицинского учреждения за причинение вреда. Выше уже говорилось о применимости правил о защите прав потребителя к оказанию медицинской услуги (статья 779 Гражданского кодекса РФ, пункт 15 Правил предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями). Соответственно, будет ли отвечать медицинское учреждение за рождение неполноценного ребенка, когда очевидно причинение вреда его жизни и здоровью. В заявлении-обязательстве супруги (одинокая женщина) указывают: «Мы обязуемся не предъявлять претензии к врачу, проводившему искусственную инсеминацию, и руководителю данного лечебного учреждения в случае отсутствия эффекта от применения метода искусственной ин-

¹¹ Врач в этом случае вводил в половые органы женщины семя ее супруга.

¹² Уголовный кодекс Франции. Ст.-Петербург 2002. Далее ссылки идут на настоящее издание.

¹³ Голубов И.И., Григорович Е.В. Уголовная ответственность при использовании искусственных методов репродукции. Юрист 1999; 11: 27. Авторы предлагали также предусмотреть такие самостоятельные составы, как принудительное искусственное оплодотворение, разглашение тайны биологического происхождения ребенка.

семинации, рождения ребенка с аномалиями развития или с ярко выраженными фенотипическими признаками, отличающимися от нашей национальности». Статья 1064 Гражданского кодекса РФ устанавливает, что в возмещении вреда может быть отказано, если вред причинен по просьбе или с согласия потерпевшего, а действия причинителя вреда не нарушают нравственные принципы общества. Однако статья 1095 закрепляет: «Вред, причиненный жизни, здоровью или имуществу гражданина либо имуществу юридического лица вследствие конструктивных, рецептурных или иных недостатков товара, работы или услуги, а также вследствие недостоверной или недостаточной информации о товаре (работе, услуге), подлежит возмещению продавцом или изготовителем товара, лицом, выполнившим работу или оказавшим услугу (исполнителем), **независимо от их вины** (выделено Г.Р.) и от того, состоял потерпевший с ними в договорных отношениях или нет». Следует добавить, что статья 1098 более жестко подходит, определяя основания освобождения от ответственности за вред, причиненный вследствие недостатков товара, работы или услуги: «Продавец или изготовитель товара, исполнитель работы или услуги освобождается от ответственности в случае, если докажет, что вред возник вследствие непреодолимой силы или нарушения потребителем установленных правил пользования товаром, результатами работы, услуги или их хранения». Представим себе, что рождается ребенок с аномалиями развития, вред его здоровью налицо. Причиной рождения является зачатие, но оно происходило не благодаря деятельности его родителей, а благодаря манипуляциям медицинского работника. В данном случае механически причинно-следственная связь очевидна. Родители предъявляют иск к медицинскому учреждению. Суд не имеет права отказать в принятии искового заявления. Статья 3 Гражданского процессуального кодекса РФ однозначно закрепляет: «1. Заинтересованное лицо вправе в порядке, установленном законодательством о гражданском судопроизводстве, обратиться в суд за защитой нарушенных либо оспариваемых прав, свобод или законных интересов. 2. Отказ от права на обращение в суд недействителен». Поэтому фраза из заявления — «обязуемся не предъявлять претензии» — юри-

дического значения при принятии заявления судом иметь не будет. Суду придется анализировать нормы Гражданского кодекса РФ, которые не содержат особых правил применительно к такому медицинскому вмешательству. Е.В. Григорович указывает: «При проведении операций по искусственному оплодотворению и имплантации эмбриона пациент должен допускать фактор риска, т.е. иметь в виду, что данный вид услуг не гарантирует стопроцентного достижения результата (рождение ребенка). В этом случае медицинское учреждение ответственности не несет, так как оно добросовестно выполнило все необходимые действия»¹⁴. Это говорит о том, что возможно еще, помимо прочего, неисполнение обязательств. Тем самым необходимо разделить ситуации, при наличии которых возможно причинение иска:

- искусственное оплодотворение не дало результата;
- рождение ребенка с аномалиями;
- рождение ребенка не с теми фенотипическими признаками, которые были оговорены;
- многоплодная беременность;
- причинение вреда здоровью донора (реципиента).

Ссылки на риск при искусственном оплодотворении не всегда смогут оправдать любые последствия медицинского вмешательства, которое всегда в себе несет определенную долю риска, будь то внутримышечная инъекция или операция на сердце. При отсутствии четкости в содержании правовых норм, устанавливающих основы правового регулирования ответственности, многое будет зависеть от грамотности составления договора. Общие фразы о невозможности предъявления претензии не спасут при аргументированной позиции «въедливого» адвоката, который сможет доказать, что некоторые обстоятельства в силу отсутствия на них указания в соглашении не были доведены до сведения пациента. В результате этого он не смог выразить именно информированное согласие на медицинское вмешательство и т.д. Законодательство, по-видимому, должно четко и подробно разделить вопросы о возмещении вреда при наличии вины медицинского учреждения и при соблюдении медицинским учреждением всех мер профессиональной предусмотрительности.

¹⁴ Григорович Е.В. Гражданско-правовая ответственность при использовании искусственных методов репродукции. Юрист 1999; 10. Автор статьи приводит пример рождения двойни у супругов из Голландии. Донором спермы был муж, однако тест на ДНК показал, что один из детей является ребенком Вилмы и Виллема Стюартов, а второй — сын Вилмы, но не Виллема. По ошибке произошло оплодотворение спермой другого донора.

Особенности тактики ведения гинекологических больных, страдающих тазовыми болями

Е.Л. ЯРОЦКАЯ, Л.В. АДАМЯН

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Изучены особенности болевой симптоматики и параметры качества жизни при различной гинекологической патологии у 808 больных. Оценена эффективность эндоскопических методов в уточнении диагноза и в хирургическом лечении заболеваний женской половой сферы, сопровождающихся тазовыми болями. Гинекологические больные, страдающие тазовыми болями, нуждаются в расширенных диагностических мероприятиях и многокомпонентном комплексном лечении.

Ключевые слова: тазовые боли, гинекологические заболевания, лапароскопия, гистероскопия, качество жизни.

Тазовые боли как симптом присущи большинству гинекологических заболеваний. Острая боль при гинекологической патологии, как правило, является признаком осложнения заболевания. При длительном течении болезни боли приобретают хронический характер, постепенно приводя к нарушению нормальных взаимоотношений между корой и подкоркой головного мозга и развитию невротических состояний. В условиях стресса, а также у больных с некоторыми фоновыми психохарактерологическими особенностями личности боль может выйти за рамки симптома, с формированием синдрома хронических болей, основными признаками которого являются снижение физического, социального и семейного функционирования, нарушение сексуальной функции и психоэмоциональные расстройства, крайне негативно отражающиеся на качестве жизни женщины. Этими особенностями болевого синдрома объясняется низкая эффективность лечения, направленного лишь на один из его многочисленных компонентов.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей болевой симптоматики, признаков и факторов риска формирования болевого синдрома при различной гинекологической патологии и оценка эффективности хирургического лечения в разрешении тазовых болей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отделении оперативной гинекологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни и результатов обследования и лечения 808 пациенток в возрасте от 19 до 63 лет (средний возраст $29,1 \pm 3,2$ года) с разнообразной хирургической гинекологиче-

ской патологией — миомой матки, наружным и внутренним эндометриозом, доброкачественными опухолями или опухолевидными образованиями придатков, опущениями тазовых органов, пороками развития гениталий (см. таблицу). У 43 пациенток на амбулаторном этапе не было выявлено значительных анатомических изменений половых органов. Сочетанная гинекологическая патология наблюдалась в 57% случаев, при этом в основной диагноз включалась нозология, обуславливавшая показания к оперативному вмешательству. Наиболее часто встречались комбинации наружный эндометриоз+миома, аденомиоз+миома, опущение матки+миома, опущение матки+аденомиоз, обструктивный порок развития матки+эндометриоз. Обследование больных включало специально разработанную в отделении оперативной гинекологии анкету (см. Приложение), в которой в компактной форме отражены как качественные, так и количественные характеристики боли. Особое внимание уделялось локализации и субъективным характеристикам боли, длительности, периодичности, связи с менструациями (дисменорея) или с половым контактом (диспареуния). Интенсивность этих симптомов оценивалась в баллах (от 0 до 3), суммарная оценка представляла собой болевой индекс. Степень воздействия боли на основные параметры качества жизни: физическую активность, эмоциональный статус, сон, трудоспособность, сексуальное, семейное и социальное функционирование, также оценивалась больными в баллах от 0 до 3 (рис. 1, 2). Анкеты заполнялись при поступлении и через 6—24 мес после лечения, критерием эффективности которого было снижение болевого индекса и балльной оценки качества жизни не менее чем в 2 раза. Статистическая обработка материала проведена с использованием

Показания к хирургическому лечению и наличие тазовых болей у гинекологических больных

Диагноз	Количество больных				всего
	с наличием болей		с отсутствием болей		
	абс.	%	абс.	%	
Миома матки	106	53,5	92	46,5	198
Наружный эндометриоз	203	80,5	49	19,4	252
Аденомиоз	64	75,2	21	24,7	85
Опущение матки	36	55,3	29	44,6	65
Опухоли и опухолевидные образования яичников	45	45,9	53	54,0	98
Гнойники малого таза	19	90,4	2	9,5	21
Пороки развития матки и влагалища	13	43,3	17	56,6	30
Минимальные анатомические изменения тазовых органов	29				
Состояния после ранее перенесенных операций	27				
Всего	542	67	263	32	808

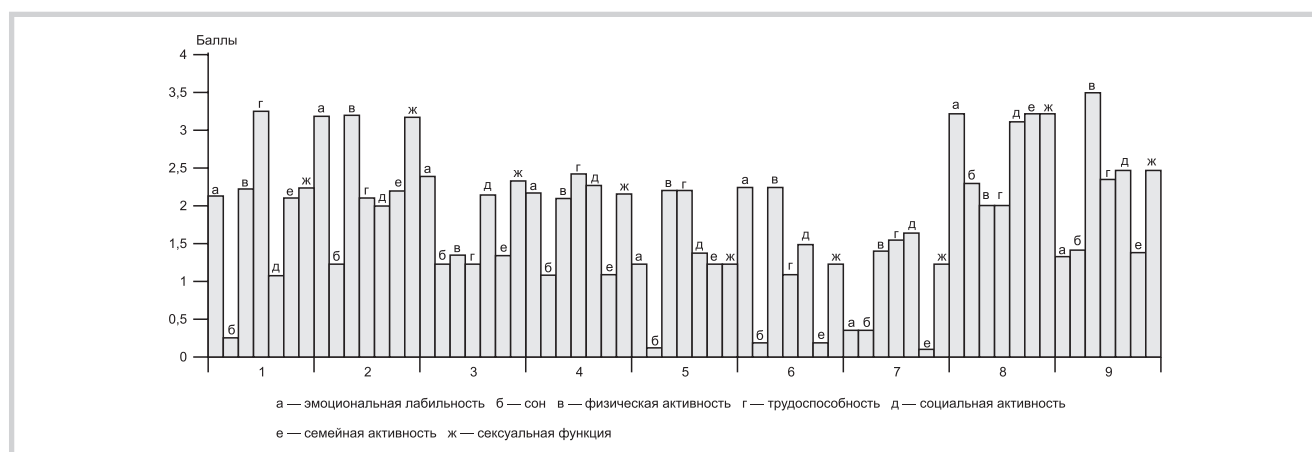


Рис. 1. Балльная оценка показателей профиля качества жизни у гинекологических больных с тазовыми болями. Здесь и на рис. 2: 1 — идиопатический болевой синдром; 2 — состояния после операций; 3 — наружный эндометриоз; 4 — внутренний эндометриоз; 5 — гнойные tuboovarianные образования; 6 — миома матки; 7 — кисты и кистомы яичников; 8 — обструктивные пороки развития; 9 — опущения внутренних половых органов.

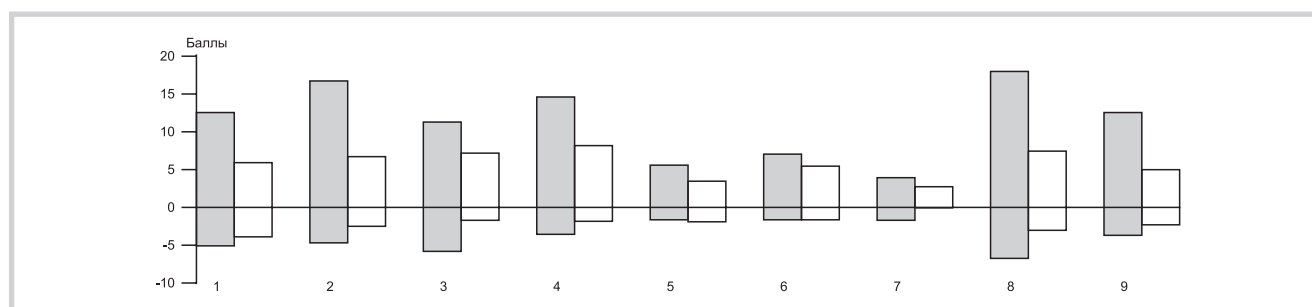


Рис. 2. Балльная оценка качества жизни (заштрихованные столбики) и болевого индекса (светлые столбики) у гинекологических больных с тазовыми болями до (вверху) и после (внизу) комплексного лечения.

пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). У 267 больных исследовано состояние ЦНС (методом электроэнцефалографии) и вегетативной регуляции, проведено психоэмоциональное тестирование путем определения уровня личност-

ной и реактивной тревожности. Ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография выполнены всем больным. Врачи других специальностей — общие хирурги, урологи, невропа-

тологи, психоневрологи — были привлечены к обследованию 89 больных, при первичном осмотре которых возникли предположения об экстрагенитальных причинах болей. Всем пациенткам выполнена диагностическая и/или хирургическая лапароскопия и гистероскопия, патоморфологическое исследование удаленных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининговый опрос 808 больных, поступавших в отделение для хирургического лечения, выявил болевую симптоматику различной степени выраженности у 542 (67,1%) больных. В «болевогой» и «безболевогой» группах распределение больных по основному диагнозу существенно различалось: так, в «безболевогой» группе на первом месте была миома матки, в «болевогой» — эндометриоз. Две трети больных с пороками развития внутренних половых органов сконцентрировалось в «безболевогой» группе, примерно в равной степени наличие и отсутствие болей было свойственно клиническому течению опущений тазовых органов, опухолей и опухолевидных образований придатков матки, тогда как гнойники и абсцессы малого таза сопровождалась тазовыми болями в абсолютном большинстве случаев. Хронические тазовые боли, т.е. существовавшие более 6 мес, отмечены у 81,4% пациенток «болевогой» группы, длительность заболевания составила в среднем $5,1 \pm 1,2$ года, 68,5% больных ранее получали разнообразную консервативную терапию, 42,9% подвергались оперативному лечению, тогда как в «безболевогой» группе частота ранее перенесенных операций составила 16,7%, а длительность течения заболевания, в большей степени ответственного за развитие болевой симптоматики, от момента установления первичного диагноза — $15,2 \pm 0,8$ мес. Консультирование врачами других специальностей выявило наличие сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеохондроз или радикулит поясничного отдела, грыжа межпозвоночных дисков, артроз тазобедренного сустава, состояние после переломов костей таза) у 37 женщин, болезней желудочно-кишечного тракта (колит, геморрой, синдром раздраженного кишечника, холецистит) — у 25, бедренных, паховых или пупочных грыж — у 14, психических заболеваний или психопатических состояний (истерия, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз) — у 11, урологической патологии (интерстициальный цистит, мочекаменная болезнь) — у 19.

Анализ первичных анкет показал, что лишь 11,9% больных расценивали свои боли как не-

значительные, 43,1% — как тяжелые, остальные считали их умеренными. Примерно $1/3$ больных отмечали сочетание болей, не связанных с менструациями, дисменореей и диспареунией, что позволило уже на этом этапе предположить наличие у них наружного или внутреннего эндометриоза. При сочетанной гинекологической патологии анкетирование с оценкой качественных и количественных характеристик позволяло определить заболевание, в большей степени ответственное за развитие болевой симптоматики.

У 31,9% больных отмечены выраженные эмоциональные расстройства депрессивно-ипохондрического типа, высокий уровень личностной и реактивной тревожности, нарушения сна, снижение физической активности и работоспособности, сексуальная дисфункция, социальная и/или семейная дезадаптация, которые сами пациентки связывали с тазовыми болями. Исходя из выявленных нарушений эти больные были выделены в особую группу с диагнозом «болевогой синдром», основными критериями которого было выраженное снижение параметров качества жизни на фоне хронических тазовых болей и отсутствие эффекта от ранее предпринятого лечения.

Вегетативно-сосудистые нарушения проявлялись частой головной болью у каждой четвертой пациентки с тазовыми болями, вегетососудистой дистонией у 50,7% больных (и практически у всех женщин с болевым синдромом), тогда как в «безболевогой» группе частота этих нарушений была существенно ниже (26,9%). Оценка вегетативной регуляции показала, что лишь у 1 из каждых 8 обследованных больных отмечены реакции на ортоклиностатическую нагрузку, свидетельствующие об относительном равновесии между внешней средой и адаптационными механизмами. У остальных пациенток анализ показателей вегетативной регуляции выявил либо снижение реактивности и вегетативного обеспечения деятельности, либо признаки хронического стресса. У 3% больных на фоне ортостаза отмечен срыв процессов адаптации в сердечно-сосудистой системе. Анализ данных электроэнцефалографии показал выраженные изменения активности структур лимбико-ретикулярного комплекса у большинства (у 72,6%) больных с тяжелыми хроническими тазовыми болями, проявляющиеся усилением активности эрготропных активирующих срединно-стволовых структур мозга. У $1/3$ пациенток имелись выраженные изменения трофотропных синхронизирующих образований ствола мозга, что характерно для дисфункции верхнестволовых и диэнцефальных структур мозга и блокады активирующих систем мозга, сопровождающейся диссоциацией ретикуло-таламокор-

тикального взаимодействия. При сопоставлении характера электрической активности мозга, тонауса и реактивности обоих отделов вегетативной нервной системы обнаружено снижение функциональной активности, резервных возможностей и реактивности как нервного, так и гуморально-го звена симпатико-адреналового отдела. Для пациенток с болевым синдромом и с идиопатическими тазовыми болями были характерны общемозговые изменения с преимущественным вовлечением зон стриопаллидарного комплекса (эмоциональных зон).

Комплексная диагностика с применением ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), СКТ (у 329 больных) выявило «неблагоприятное» расположение миоматозных узлов (интралигаментарное, перешеечное) у 76,4% пациенток с миомой матки и тазовыми болями, obstructивный характер порока развития гениталий у 9 женщин, очаговые и узловые формы аденомиоза у 24 из 64 больных с этой патологией, вовлечение в инфильтративный эндометриозидный процесс параметриев, ректовагинальной перегородки, стенки кишки в 98 случаях, а также наличие функционирующей остаточной яичниковой ткани и патологические изменения культуры шейки матки после ранее перенесенных радикальных вмешательств. Обследование с применением эндоскопических методов выявило у 422 больных ранее не диагностированную патологию: эндометриоз брюшины малого таза, патологию аппендикса (хронический аппендицит, периаппендицит, эндометриоз, карциноид), спаечный процесс различной степени распространения, дефекты брюшины, варикозное расширение сосудов матки и ее придатков.

У 79,3% больных с неустановленным на дооперационном этапе генезом тазовых болей лапароскопия выявила «минимальную» тазовую патологию (спайки, немногочисленные поверхностные очаги наружного эндометриоза, патологические изменения эндометрия, миома матки малых размеров, ретенционные кисты или опухоли яичников небольших размеров). Для этих больных был характерен молодой возраст (19—32 года), высокая частота начала болей с менархе (у 19 женщин), преобладание в профиле качества жизни нарушений в эмоциональной и сексуальной сферах, а также семейной дезадаптации (см. рис. 1), частые (в среднем $3,0 \pm 1,8$ раза в год) госпитализации в гинекологические стационары для обследования и лечения. Устранение выявленной гинекологической патологии привело к временному снижению болевого индекса лишь у 12 больных, но способствовало улучшению психосоциального состояния у 19 женщин. Пациенткам этой группы была назначена ком-

плексная терапия, включавшая оральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные препараты или ингибиторы оксигеназ, трициклические антидепрессанты в средних терапевтических дозах, а также физиотерапевтическое лечение в соответствии с методикой, разработанной в отделении физических методов лечения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН [26]. Такое лечение привело к стойкому снижению болевого индекса на протяжении периода наблюдения до 2 лет и исходной балльной оценки качества жизни в 2 раза и более у 17 больных этой группы, улучшение отмечено у 9 пациенток. 11 больных с установленной психической патологией поступили под наблюдение психиатра.

Тяжелый болевой синдром (с болевым индексом не менее 4 баллов и с оценкой качества жизни 12 баллов и более, при участии не менее 4 из 6 компонентов) развился у 23 из 27 больных, ранее перенесших более или менее радикальные вмешательства — гистерэктомию (тотальную или субтотальную) с придатками или без них. Неадекватная диагностика, неэффективность эпизодического бессистемного консервативного лечения способствовали усугублению психологического дискомфорта, беспокойства по поводу прогноза заболевания, формированию комплекса неполноценности. У этих пациенток при углубленном обследовании и лапароскопии выявлены заболевания культуры шейки матки или влагалища (эндометриоз, абсцессы, рубцовые изменения), яичника или его кисты (опухоли, кисты, функционирующие остатки яичниковой ткани), серозоцеле и выполнены радикальные [удаление культуры шейки матки или яичника (остатков яичниковой ткани)] или консервативные (резекция яичника, разделение спаек, пластика культуры влагалища) операции с разрешением или существенным облегчением тазовых болей или болевого синдрома в 81,2% случаев.

Эндометриоз явился случайной лапароскопической находкой у 76 больных «безболевой» группы, которым операция проводилась по другим показаниям. В этих случаях преобладали поверхностные очаги на брюшине малого таза по типу классических глазков, эндометриозидные кисты яичников без выраженного сопутствующего спаечного процесса. Наибольшая частота тяжелых тазовых болей в сочетании со снижением ряда параметров качества жизни наблюдалась у пациенток с эндометриозом ретроцервикальной или сочетанной локализации (у 138), причем боли у них были периодическими или носили хронически циклический характер с преобладанием дисменореи, что было причиной выраженного снижения работоспособности, ограничения физиче-

ской и социальной активности у 77,5% больных. Частой жалобой также были боли при половом контакте, способствовавшие развитию глубокой сексуальной дисфункции, нарушению семейных отношений у 62,3% больных. У 98 больных глубоким инфильтративным очагам ректовагинальной перегородки сопутствовал спаечный процесс, вызвавший иммобилизацию тазовых органов и позадиматочного пространства. Эндометриоидные кисты (35 случаев) не сопровождалась сколько-нибудь выраженной болевой симптоматикой примерно у половины женщин; у 12 больных при наличии болей обращал на себя внимание сопутствующий эндометриоидным кистам выраженный спаечный процесс, нарушающий тазовую анатомию. У 102 пациенток «болевого» группы яркие везикулообразные, типичные «синюшные» или рубцовые очаги эндометриоза были расположены на серозном покрове малого таза. Не удалось установить зависимость степени выраженности болей от количества или внешнего вида поражений. Лишь при локализации очагов на крестцово-маточных связках, а также при глубоком проникновении в субперитонеальные ткани прослеживалась корреляция с тяжестью болей (у 66 больных), причем умеренно выраженная дисменорея была преобладающим симптомом. Безболезненное течение внутреннего эндометриоза отмечено нами у $\frac{1}{4}$ части пациенток (у 21 из 85). Степень поражения маточной стенки не коррелировала с тяжестью болей. Тяжелые тазовые боли на протяжении всего цикла с усилением в перименструальный период были характерны для узловатой или очаговой (с образованием кистозных полостей) форм (у 22 больных). При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов при диффузном аденомиозе обращала на себя внимание высокая частота (69,6%) выявления отека и ишемии стенки матки у больных с тазовыми болями. Больным эндометриозом выполнены лапароскопические операции в объеме удаления эндометриоидных очагов, резекции или удаления яичников, лапароскопические или лапаровагинальные вмешательства по поводу ретроцервикального эндометриоза или глубоких инфильтративных очагов эндометриоза ректовагинальной перегородки, экстирпации культи шейки матки, пораженной эндометриозом, лапароскопические гистерэктомии, иссечение узлов аденомиоза (миометрэктомия). Хирургическое удаление эндометриоза привело к полному разрешению или существенному облегчению болей у 48,8% больных; повышение качества жизни в связи с восстановлением трудоспособности, социальной активности, нормализацией сексуальной функции документировано у 53,2% пациенток. Эффективность хирургического лечения была

ниже в подгруппе больных с глубоким инфильтративным эндометриозом. Рецидивирование болей в течение года после операции документировано у 24,1% пациенток, рецидив или персистенция эндометриоза подтвержден при повторной операции у 9,8% больных. Больным, отказавшимся от повторной операции, а также пациенткам с болевым синдромом на фоне аденомиоза было предложено гормональное лечение монофазными контрацептивами, норстероидами, антигонадотропинами или агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в зависимости от индивидуальных особенностей течения заболевания. Так, пациенткам с выраженным психоэмоциональным компонентом и вегетативной дисфункцией не назначали агонисты ГнРГ в связи с возможностью негативного воздействия препаратов этой группы.

Гнойные тубоовариальные образования и тазовые абсцессы (у 21 больной) сопровождалась умеренно выраженными хроническими болями практически у всех больных. Большинство пациенток при этом отмечали снижение преимущественно таких параметров качества жизни, как повседневная физическая активность и трудоспособность. В этой группе выполнены лапароскопические вмешательства в объеме удаления пиогенного очага с последующей санацией и дренированием брюшной полости или радикального вмешательства с полным разрешением тазовых болей у 16 из 19 больных.

У женщин с хроническими тазовыми болями, сопровождавшимися доброкачественными опухолями или кисты яичников (у 45 из 98), лапароскопия выявила растяжение или частичный перекрут собственной и/или воронкотазовой связок и маточной трубы при значительных размерах образований, отек и ишемию придатков, варикозное расширение сосудов придатков, а также иммобилизацию придатков спайками. Особенностей болевой симптоматики, связанных с морфологической формой опухоли или кисты, не выявлено. У большинства больных документированы низкие значения как болевого индекса ($3,13 \pm 1,37$), так и балльной оценки качества жизни ($5,68 \pm 2,79$). Разрешение тазовых болей и сопутствующих нарушений в результате консервативных или радикальных вмешательств на придатках матки произошло в 91,1% случаев.

Большие миомы, вызывавшие равномерное увеличение матки, чаще всего были бессимптомными, что нередко было причиной позднего выявления опухоли. Более выраженные тазовые боли были свойственны интерстициальным миомам, расположенным в задней стенке и ребрах матки, т.е. в непосредственной близости от нервно-сосудистых пучков, а также интралигамен-

тарным или субмукозным (у 92 пациенток). Наиболее частым типом болей были хронические, не имевшие четкой связи с менструальным циклом, за исключением случаев субмукозной миомы, когда преобладала дисменорея. У больных миомой матки и тазовыми болями патоморфологическое исследование в 2 раза чаще выявляло некротические и дистрофические изменения в узлах. Болевой синдром средней степени тяжести документирован менее чем у половины пациенток, у остальных тазовые боли практически не оказывали отрицательного воздействия на качество жизни. По поводу миомы матки выполнена 41 органосохраняющая операция с положительным эффектом в отношении устранения тазовых болей в 78% случаев. В остальных случаях произведены радикальные операции в объеме гистерэктомии путем лапароскопии или влагалищным доступом с лапароскопической ассистенцией. У 88,2% пациенток отмечено полное разрешение болевого синдрома или тазовых болей.

При опущениях и выпадениях тазовых органов (36 случаев) выявлена обратная зависимость между степенью опущения и частотой и интенсивностью тазовых болей. Соматический характер боли при патологических изменениях связочно-мышечного аппарата таза и тазовых структур подтвержден сообщениями большинства больных о появлении болей и нарастании их пропорционально физической нагрузке. В структуре болевого синдрома, имевшего место у 38,9% пациенток, преобладало снижение работоспособности и физической активности. В этой группе выполнены корригирующие реконструктивно-пластические операции комбинированным лапаровагинальным доступом. Полное разрешение болей в течение 1 года после операции наступило у 72,2% больных, улучшение — у 22,2%, персистенция или усугубление болей после операции отмечена у 5,6% больных.

Жалобы на тазовые боли отмечались у всех больных (9 случаев) с обструктивными пороками развития матки и влагалища (частичная аплазия влагалища при функционирующей нормальной или рудиментарной матке, удвоение матки и влагалища с частичной аплазией одного из влагалищ, однорогая матка с замкнутым рудиментарным рогом), при этом лишь 4 из 21 пациентки с прочими аномалиями предъявляли жалобы на тазовые боли. Болевой синдром сформировался у 7 из 9 больных с обструктивными пороками. Для этой группы больных были характерны юный возраст (13—20 лет), начало болей с менархе, высокий болевой индекс с преобладанием дисменореи, эмоциональные нарушения, семейная дезадаптация, частые госпи-

тализации и неадекватные вмешательства (эвакуации гематоколюпоса, пункции брюшной полости, диагностические лапаротомии). Снижение качества жизни больные связывали как с негативным воздействием тазовых болей на физическую активность, трудоспособность, так и с негативными эмоциональными переживаниями, обусловленными характером гинекологического заболевания и сомнениями в возможности полноценной сексуальной жизни и создания семьи.

При лапароскопии у всех пациенток, помимо гематоколюпоса, гематометры и гематосальпинксов, были выявлены сопутствующий спаечный процесс, гемоперитонеум и эндометриоз. Произведено 9 операций, направленных на восстановление оттока менструальной крови, или удаление замкнутой матки или маточного рога с одновременным выполнением кольпопоза из тазовой брюшины с положительным эффектом у 87% больных.

Во всех случаях сочетанной гинекологической патологии, а также при наличии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний проводилась комплексная коррекция всей хирургической патологии.

При сравнении результатов хирургического лечения выявлено, что независимо от гинекологического диагноза эффективность операции в отношении разрешения болевого синдрома у пациенток с болевым синдромом была существенно ниже, чем в группе больных с тазовыми болями (53% против 82%). При выраженном психоневротическом компоненте в лечебный комплекс включали лекарства симпатиколитического или холинолитического действия, препараты, улучшающие мозговое кровообращение и обменные процессы, транквилизаторы и антидепрессанты. Гормональная терапия (оральные контрацептивы, гестагены, антигонадотропины, агонисты ГнРГ) назначалась для лечения персистирующих болевых симптомов после удаления очагов эндометриоза, в качестве альтернативы хирургическому лечению при аденомиозе и миоме матки, при нестабильной функциональной активности яичников, при межменструальных болях и первичной дисменорее. При наружном и внутреннем эндометриозе, дисменорее также назначали ингибиторы синтеза простагландинов. С целью повышения эффективности лечения и профилактики формирования синдрома тазовых болей больным рекомендовали консультацию специалиста-физиотерапевта для подбора патогенетически обоснованного физиотерапевтического лечения. На фоне комплексной терапии результаты хирургического лечения удалось улучшить у 47,3% больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ публикаций по проблеме тазовых болей у женщин позволяет выделить две основные группы сообщений. В первой рассматриваются хронические тазовые боли (или синдром тазовых болей) как самостоятельное заболевание, мало связанное с анатомическим субстратом. Целью этих работ явился поиск факторов, ответственных за развитие болей, степень выраженности которых не соответствует степени повреждения органов, и путей их ликвидации или компенсации [1—4]. Наибольшее число сообщений касается идиопатического болевого синдрома. Оценке эффективности лечения гинекологических заболеваний с позиций ликвидации или облегчения болевой симптоматики посвящено значительно меньшее количество работ, большинство из которых касается наружного эндометриоза и спаечного процесса [5—9]. В то же время настоящее исследование показало, что любое гинекологическое заболевание несет риск развития синдрома тазовых болей, степень тяжести которого определяется многими факторами, поэтому обследование женщин с тазовыми болями должно быть направлено на оценку долевого участия в развитии болевой симптоматики гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, степени психоэмоциональных расстройств, сексуальной дисфункции, семейной и социальной дезадаптации. Современные методы визуализации (УЗИ, СКТ, МРТ), лапароскопия и гистероскопия, являющиеся заключительным этапом диагностики, позволяют выявить анатомические особенности гинекологической патологии, обуславливающие наличие тазовых болей, в том числе не выявляемые другими методами, или, при отсутствии таковых, сконцентрировать внимание на других составляющих болевого синдрома. Лапароскопия предпринимается для диагностики и лечения хронических тазовых болей, по данным разных авторов, в 15—45% случаев [10—12]. Гистероскопия, которая должна быть признана методом выбора для коррекции внутриматочной патологии, обеспечивает практически полное отсутствие операционной травмы, необходимости в длительном послеоперационном наблюдении, серьезном анестезиологическом пособии. По нашему мнению, согласуемому с мнением ряда авторов, при любой гинекологической патологии гистероскопию целесообразно включать в алгоритм обследования и лечения тазовых болей, с целью выявления и устранения возможной внутриматочной патологии и выбора рациональной лечебной тактики [13, 14].

Наиболее угрожаемыми по развитию тяжелых тазовых болей или болевого синдрома, по на-

шим данным и наблюдениям ряда исследователей, являются пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом, обструктивными пороками развития матки и влагалища, миомой матки с неблагоприятным расположением узлов и вторичными изменениями в них, заболеваниями культи шейки матки, остатками яичниковой ткани после предшествующих хирургических вмешательств и длительной бессистемной консервативной терапии [15—19]. Наибольший эффект в плане разрешения болей дает удаление патологических очагов минимально травматичными методами и, если это целесообразно, в органосохраняющем объеме. Некоторые авторы считают, что объем вмешательства должен быть ограничен лишь теми процессами, которые действительно вызывают боли. Эта точка зрения представляется спорной, так как при сочетанной патологии не всегда удается определить заболевание, несущее основную ответственность за болевую симптоматику. С другой стороны, каждое последующее оперативное вмешательство, выполненное даже в минимальном объеме, может негативно отразиться на здоровье больной и усугубить течение болевого синдрома. Другой спорный аспект хирургического лечения тазовых болей — целесообразность радикальных операций; в частности, вызывает сомнение целесообразность гистерэктомий, производимых по поводу хронических тазовых болей в отсутствие диагностируемой гинекологической патологии [20—22] (в США частота таких операций составляет 12%). По нашему мнению, объем вмешательства должен быть адекватен выявленной патологии.

Минимальные анатомические нарушения, выявляемые у больных с идиопатическим болевым синдромом, заставляют согласиться с точкой зрения, что развитие болей в этих случаях в большей степени обусловлено нарушениями взаимодействия антиноцицептивной и ноцицептивной систем на различных уровнях ствола мозга, личностными особенностями больных, что подтверждается данными, полученными при психоэмоциональном тестировании, оценке состояния ЦНС и вегетативной регуляции [23—25]. В этих случаях успех лечения обеспечивается психологическим консультированием, позитивным воздействием лечебно-диагностической лапароскопии, лекарственной терапией и физиотерапевтическим лечением, направленными на восстановление равновесия в нервной системе.

Анализ анкет индивидуальной оценки болей и параметров качества жизни показал, что при любой гинекологической патологии личностные, семейные и социальные особенности обуславливают тот или иной эмоциональный ответ на боль и, наоборот, боли вызывают или усугубляют

фоновые психоэмоциональные расстройства, влекущие за собой семейную и социальную дезадаптацию, что согласуется с мнением многих исследователей. Вне зависимости от причинно-следственных взаимоотношений этих факторов, чем более выражены нарушения, тем ниже эффективность хирургического лечения и, напротив, наилучшего эффекта удается добиться у психологически, эмоционально и социально адаптированных больных. Мы согласны с мнением ряда авторов, что положительный эффект вмешательства может быть усилен применением лекарственных агентов, физиотерапевтическими лечебными и профилактическими мероприятиями,

модулирующими центральный ответ на болевые импульсы или компенсирующими недостаточность антиноцицептивной системы, а также психологической реабилитацией на протяжении всего периода лечения [26—30].

Таким образом, интегрированный подход к ведению пациенток с тазовыми болями подразумевает интеграцию всех компонентов в единый болевой процесс, что требует одновременного внимания и работы с максимально возможным числом компонентов. Только такая тактика может гарантировать успешное решение этой сложной медицинской и социальной проблемы.

Приложение

Индивидуальная оценка болей до лечения

Возраст Профессия Семейное положение Дети (есть, нет)		Диагноз: Операция:	
Конт. Адрес или телефон			
Ваша переносимость любой боли (терплю в зависимости от интенсивности, плохо переношу, не выношу боли вообще)			
Оцените состояние Вашего здоровья: хорошее, удовлетворительное, не очень хорошее, плохое			
От чего страдает состояние Вашего здоровья в большей степени: от гинекологического заболевания, от другой болезни			
Испытываете ли Вы боли в животе или в пояснице, в промежности		Да	Нет
Точная локализация (подчеркнуть)	Низ живота (справа, слева), диффузно в животе, в боковых отделах живота, в области поясницы, неопределенной локализации, смешанной локализации, боль в промежности, ощущение тяжести или дискомфорта в промежности)		
Иррадиация (отдает в ногу, в прямую кишку, в бедро)			
Длительность болей на данный момент		< 6 мес	>6 мес (сколько)
С чем Вы связываете появление болей впервые: с заболеванием, с операцией, с неправильным лечением, с психологическим стрессом, другое			
Периодичность болей (подчеркнуть подходящий вариант)	Периодические (отметить в связи с каким фактором) До, во время или после месячных В середине цикла При сексуальных отношениях При физической нагрузке При охлаждении При эмоциональном напряжении	Периодические (независимо от перечисленных факторов) Периодичность — каждый день Несколько раз в неделю, Несколько раз в месяц	Постоянные
Характер боли (подчеркнуть)	Ноющая, тянущая, острая, тупая, сверлящая, схваткообразная, стреляющая, режущая		
Оцените интенсивность боли (0 — нет, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная) Боли во время месячных 0 1 2 3 Боли при половом акте 0 1 2 3 Боли, не связанные ни с месячными, ни с половой жизнью 0 1 2 3	Отметьте наиболее частую интенсивность боли на шкале: _____ Нет боли нестерпимая боль Образец: _____ Нет боли чаще всего нестерпимая боль		
Какие меры Вы принимаете для борьбы с болью и оцените их эффективность (0 — не помогает, 1 — мало помогает, 2 — помогает) (лекарства (какие) _____ (0,1,2), отдых (0,1,2), гимнастика (0,1,2), массаж (0,1,2), постельный режим (0,1,2), согревающие компрессы (0,1,2), отвлекающие мероприятия (прогулка, работа, просмотр фильма и т.д.) (0,1,2), прием алкоголя (0,1,2), другое			

См. продолжение на с. 25

Приложение (продолжение)

Какое обследование Вы прошли в связи с болями (консультация гастроэнтеролога, уролога, проктолога, невропатолога, психолога, другое)				
Какое лечение Вы уже проходили в связи с болями (указать конкретно, сроки) Антибиотики Анальгетики Гормональные препараты Седативные препараты Операции Физиотерапия Мануальная терапия Психотерапия	Хороший эффект	Временный эффект	Отсутствие эффекта	Ухудшение
Подвергались ли Вы когда-нибудь физическому, сексуальному или моральному насилию (телесные наказания или побои, сексуальные домогательства или насилие, психологическое давление) Да Нет				
Насколько часто Вы испытываете что-либо из перечисленного (0 — никогда, 1 — иногда, 2 — часто, 3 — постоянно)	Оценка		Связываете ли Вы это с болями (+ да, — нет, +/- отчасти)	
• нарушения сна (прерывистый сон, бессонница, раннее пробуждение, трудное засыпание, просыпаюсь от боли)	0 1 2 3		+ - +/-	
• нарушения физической активности (невозможность долго быть на ногах, быстрая утомляемость при ходьбе, необходимость в частых передышках, исключение активных занятий спортом)	0 1 2 3		+ - +/-	
• нарушения трудоспособности (быстрая утомляемость на работе, невозможность сосредоточиться, ограничение нагрузки)	0 1 2 3		+ - +/-	
• эмоциональная нестабильность или депрессия (перепады настроения, плаксивость, плохое настроение, подавленность, раздражительность)	0 1 2 3		+ - +/-	
• сексуальная дисфункция (отсутствие влечения, дискомфорт при половой жизни, чувство неудовлетворенности, ощущение сексуальной непривлекательности)	0 1 2 3		+ - +/-	
• нарушения семейных отношений (отсутствие взаимопонимания, ссоры с супругом, детьми, родителями, трудности с выполнением домашних обязанностей)	0 1 2 3		+ - +/-	
• нарушения социальной активности (ограничение контактов с посторонними, уклонение от посещения культурных мероприятий, приема гостей, желание побыть в одиночестве, отсутствие контакта с коллегами)	0 1 2 3		+ - +/-	

ЛИТЕРАТУРА

- Collett B.J. et al. A comparative study of women with chronic pelvic pain, chronic nonpelvic pain and those with no history of pain attending general practitioners. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 87—92.
- Mathias S.D. et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. Obstet Gynecol 1996; 87: 321—327.
- Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглова И.Ю., Попов П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. Ст-Петербург: ЗАО “ЭЛБИ” 2000; 144.
- Wood D.P., Wiesner M.G., Reiter R.C. Psychogenic chronic pelvic pain: diagnosis and management. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 179—195.
- Peters A.A. et al. A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. Br J Obstet Gynecol 1992; 99: 59—62.
- Vercellini P., Trespidi L., De Giorgi O. et al. Endometriosis: what a pain it is. Fertil Steril 1996; 65: 299—304.
- Lipscomb G.H., Ling F.W. Relationship of pelvic infection and chronic pelvic pain. Obstet Gynecol Clin North Am 1993; 20: 4: 699—708.
- Chapron C., Dubuisson J.B., Tardif D., Decoret E. Retroperitoneal endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. Technique and results of laparoscopic surgery. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1997; 26: 264—269.
- Garry R., Clayton R., Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. Br J Obstet Gynecol 2000; 107: 44—54.
- Newham A.P., van der Spuy Z.M., Nugent F. Laparoscopic findings in women with chronic pelvic pain. S Afr Med J 1996; 86: 1200—1203.
- Ho H.K., Sim L.N., Ho L.K. The diagnostic value of laparoscopy in women with pelvic pain. Singapore Med J 1989; 30: 453—456.
- Bojahr B., Romer T., Lober R. The value of laparoscopy in diagnosis and therapy in patients with chronic pelvic pain. Zentralbl Gynakol 1995; 117: 304—309.

13. Carter J.E. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. J Soc Laparoendosc Surg 1998; 2: 129—139.
14. Nezhat C.H. et al. Use of hysteroscopy in addition to laparoscopy for evaluating chronic pelvic pain. J Reprod Med 1995; 40: 431—434.
15. Barbieri R.L. Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain. Fertil Steril 1998; 70: 571—573.
16. Chapron C., Dubuisson J.B., Tardif D., Decoret E. Retroperitoneal endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. Technique and results of laparoscopic surgery. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1997; 26: 264—269.
17. Keltz M.D., Berger S.B., Comite F., Olive D.L. Duplicate cervix and vagina associated with infertility, endometriosis, and chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 1994; 84: 701—703.
18. Lafferty H.W., Angioli R., Rudolph J., Penalver M.A. Ovarian remnant syndrome: experience at Jackson Memorial Hospital, University of Miami, 1985 through 1993. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 641—645.
19. Nezhat C.H., Nezhat F., Roemisch M., Seidman D.S., Nezhat C. Laparoscopic trachelectomy for persistent pelvic pain and endometriosis after supracervical hysterectomy. Fertil Steril 1996; 66: 925—928.
20. Steege J.F. Indications for hysterectomy: have they changed? Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 878—885.
21. Tay S.K., Bromwich N. Outcome of hysterectomy for pelvic pain in premenopausal women. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998; 38: 72—76.
22. Адамьян Л.В., Аскольская С.И., Кудрякова Т.А., Горев А.С. Психоэмоциональное состояние женщин до и после гистерэктомии. Акуш и гин 1999; 1: 35—38.
23. Билак Н.П., Ткаченко Н.М., Ильина Э.М., Сметник В.П. Некоторые патогенетические механизмы межменструального болевого синдрома. Акуш и гин 1995; 4: 29—34.
24. Peveler R., Edwards J., Daddow J., Thomas E. Psychosocial factors and chronic pelvic pain: a comparison of women with endometriosis and unexplained pain. J Psychosom Res 1996; 40: 305—315.
25. Dellenbach P., Haeringer M.T. Chronic pelvic pain. Expression of psychological problem. Presse Med 1996; 25: 13: 615—620.
26. Стругацкий В.М., Арсланян К.Н. Физиотерапевтическая рецептура в гинекологической практике. Вопросы курортологии и физиотерапии 1996; 3—6.
27. Campbell M.A., McGrath P.J. Non-pharmacologic strategies used by adolescents for the management of menstrual discomfort. Clin J Pain 1999; 15: 4: 313—320.
28. Carlson K.J., Miller B.A., Fowler F.J. Jr. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding and chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 1994; 83: 4: 566—572.
29. Scialli A.R. Alternatives to hysterectomy for benign conditions. Int J Fertil Womens Med 1998; 43: 4: 186—191.
30. Walker E.A., Sullivan M.D., Stenchever M.A. Use of antidepressants in the management of women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol Clin North Am 1993; 20: 4: 743—807.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

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

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

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

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

Баранов Николай Алексеевич — зав. Саратовским межобластным центром микрохирургии ММУ «1-я Городская клиническая больница»
bna@utg.gazprom.ru

Батюхов Александр Михайлович — директор компании «БиоХимМак»
info@biochemmak.ru

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

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

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

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

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

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

Продолжение на с. 39

Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки

В.А. БУРЛЕВ¹, С.В. ПАВЛОВИЧ^{1,2}, Н.И. ВОЛКОВ^{1,2}

¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва; ² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Проведен сравнительный анализ пролиферативной активности и апоптоза при миоме матки в различные фазы менструального цикла и после терапии а-ГнРГ (гозерелина ацетатом). Экспрессия Ki-67 оценивалась с помощью иммуногистохимического исследования, уровень апоптоза — с помощью метода TUNEL. Установлено, что наибольший уровень пролиферативной активности имеет место на периферии миоматозных узлов в секреторную фазу менструального цикла. Применение а-ГнРГ для лечения миомы матки приводит к значительному снижению уровня пролиферативной активности и отсутствию существенных изменений индекса апоптоза в миометрии и миоматозных узлах.

Ключевые слова: миома матки, пролиферативная активность, апоптоз, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

Миома матки является наиболее часто встречающейся опухолью репродуктивной системы и причиной наибольшего числа оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин.

Группой препаратов, обладающих высокой эффективностью при консервативном лечении миомы матки, являются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ). О возможностях использования препаратов данной группы при лечении миомы матки впервые было сообщено М. Filicori и соавт. в 1983 г. [1]. С тех пор применение а-ГнРГ при миоме матки было подтверждено многими исследователями [2—4] и получило широкое признание. Наряду с уменьшением выработки и секреции ГнРГ и соответственно снижением синтеза половых стероидных гормонов а-ГнРГ дают непосредственный прямой эффект за счет блокирования специфических ГнРГ-рецепторов, наличие которых обнаружено во многих периферических тканях, в том числе и в миометрии [5, 6].

Баланс между процессами пролиферации и программируемой клеточной гибели (апоптоза) отражает гомеостатическую регуляцию клеток. Чрезмерный рост клеток может явиться следствием избыточной пролиферации, недостаточного уровня гибели клеток либо сочетания обоих противоположно направленных процессов [7].

Целью настоящего исследования явилась оценка воздействия терапии а-ГнРГ у больных миомой матки на пролиферативную активность и уровень апоптоза в миометрии и в различных участках миоматозных узлов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 32 пациентки репродуктивного возраста (средний возраст

38,4±1,1 года). Пациентки (14) основной группы на протяжении 3—4 мес, предшествующих оперативному лечению, получали препарат — а-ГнРГ — гозерелина ацетат (золадекс, Zeneca) по 3,6 мг с интервалом введения 28 дней. Консервативная миомэктомия выполнялась через 2—3 нед после последнего введения препарата. Пациенткам (19) контрольной группы миомэктомия (11 — в пролиферативную и 8 — в секреторную фазы менструального цикла) проводилась без предшествующей терапии а-ГнРГ. Ни одна из пациенток, включенных в контрольную группу, как минимум в течение трех предшествующих оперативному вмешательству месяцев не получала гормональных лекарственных препаратов. Отбирались пациентки с размерами интрамуральных межмышечных миоматозных узлов от 3 до 7 см в диаметре. Диагноз миомы матки перед проведением оперативного вмешательства основывался на данных клинического и ультразвукового исследований и был подтвержден морфологическим исследованием во всех случаях.

Анализ фазы менструального цикла у пациенток контрольной группы основывался на учете первого дня последней менструации, данных ультразвукового исследования и верифицировался при проведении анализа уровня гормонов в периферической крови и у части пациенток морфологического исследования эндометрия.

Перед операцией получали информированное согласие пациенток на использование биоптатов тканей для исследований.

Образцы тканей были получены от одних и тех же пациенток во время проведения миомэктомии лапароскопическим доступом: ткань миометрия — путем биопсии, миоматозных узлов —

с использованием первой сквозной экскорации морцеллятором (Wisap) с последующим экстракорпоральным разделением на центральный и периферический участки. Полученные образцы немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в нем до начала исследований. При множественной миоме биопсия осуществлялась из наибольшего узла. По данным патоморфологического исследования полученные образцы представляли собой ткань миометрия либо миоматозных узлов обычной структуры без признаков некротических или трофических изменений.

Пробы крови брали в стандартных условиях из кубитальной вены у всех пациенток утром в день операции. Образцы сыворотки хранили при -70°C до момента исследования. Содержание прогестерона и 17β -эстрадиола определяли иммуноферментным методом с использованием Amerlite assay kit (“Kodak Clonical Diagnosis”, Amersham).

Для иммуногистохимического анализа использовался авидин-биотин-иммунопероксидазный метод. Серийные срезы тканей толщиной 5 мкм, полученные на микротоме при -25°C , фиксировались раствором Замбони ($\text{pH } 7,3$). Эндогенная пероксидазная активность блокировалась 0,06% раствором H_2O_2 в течение 3 мин. Блокирование неспецифического связывания производилось с применением 2% раствора бычьего сывороточного антигена (БСА) в фосфатном буфере в течение 30 мин. Образцы инкубировали с первичными антителами в термостате при температуре 37°C в течение 60 мин. В качестве первичных антител использовали антитела к ядерному антигену делящихся клеток *Ki67* (MIB-1, Immunotech, 1:300). После промывания образцы инкубировали с овечьими антимышинными биотинированными антителами (Vectastain, “Vector Laboratories”, 1:200) в течение 60 мин при комнатной температуре и на следующем этапе с авидин-биотиновым комплексом (ABC Elite Kit, “Vector Laboratories”) в течение 30 мин при комнатной температуре. Специфическое окрашивание проводилось диаминобензидином (“Vector Laboratories”). Для контрастного окрашивания использовался гематоксилин. В случае положительной реакции ядра клеток окрашивались в коричневый цвет.

В качестве образцов с положительным контролем использовались клетки карциномы яичника человека, в качестве отрицательного — образцы, подвергнутые инкубации 2% раствором БСА в фосфатном буфере взамен первичных антител.

Окрашенные клетки подсчитывали под микроскопом: общее количество в 10 случайно выбранных полях зрения при 400-кратном увеличе-

нии. За пролиферативный индекс принимали процент позитивно окрашенных клеток к общему числу клеточных ядер.

Для определения уровня апоптоза использовался набор In Situ Cell Death Detection Kit (“Boehringer Mannheim”) для количественного подсчета апоптоза в монослое клеток (метод TUNEL). В реакции использовались меченные щелочной фосфатазой антитела к терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазе. Для положительного контроля использовались образцы, обработанные бычьей дезоксирибонуклеазой (Sigma). Подсчитывалось среднее количество окрашенных клеток в 10 полях зрения при 400-кратном увеличении. Индекс апоптоза вычисляли как процент соотношения TUNEL-положительных клеток к общему числу клеточных ядер.

Анализ результатов осуществлялся с использованием статистической компьютерной программы SPSS for Windows (версия 10.0.7. 2000). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Исследования проводились в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН и на кафедре акушерства и гинекологии университета г. Уппсала, Швеция.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинических данных показал отсутствие различий между группами по возрасту пациенток, длительности с момента постановки диагноза, особенностям репродуктивного анамнеза.

В основной группе на фоне терапии α -ГнРГ отмечалось уменьшение (в среднем по группе на 41%) размеров миоматозных узлов у 13 из 14 пациенток. У женщин основной группы достоверно снижался уровень 17β -эстрадиола по сравнению с пациентками без предшествующей терапии и уровень прогестерона по сравнению с пациентками, оперированными в секреторную фазу менструального цикла (табл. 1).

Данные об уровне пролиферативной активности в изученных образцах представлены в табл. 2.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии более высокого уровня пролиферативной активности в миоматозных узлах по сравнению с миометрием. Причем выявленные различия были характерны как для периферических, так и для центральных участков миоматозных узлов и обнаруживались как в пролиферативную, так и в секреторную фазу менструального цикла. Установлены достоверные различия между уровнем пролиферативной активности в периферических и центральных участках миоматозных узлов в секреторную фазу цикла. Отмечена поло-

Таблица 1. Уровень 17β-эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови у больных миомой матки (M±SE)

Группа	17β-эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
I. Без применения а-ГнРГ, пролиферативная фаза (n=11)	341,3±96,33	4,2±1,8
II. Без применения а-ГнРГ, секреторная фаза (n=8)	236,2±38,9	18,5±4,4
III. С применением а-ГнРГ (n=14)	93,3±19,9	4,2±0,7
	$p_{I-III, II-III} < 0,05$	$p_{I-II, II-III} < 0,05$

жительная корреляция между уровнем пролиферации в центральных и периферических участках миоматозных узлов как в пролиферативную ($r=0,6$; $p=0,02$), так и в секреторную ($r=0,6$; $p=0,01$) фазу менструального цикла. Не выявлено корреляции между пролиферативной активностью в миометрии и миоматозных узлах.

Применение а-ГнРГ приводило к достоверному снижению уровня пролиферативной активности как в миометрии (в 5 раз), так и в центральных и периферических участках миоматозных узлов (в 11 и 6 раз соответственно). Существенных различий между центральными и пери-

ферическими участками миоматозных узлов в этой группе не выявлено.

Значения индекса апоптоза в миометрии и миоматозных узлах представлены в табл. 3.

В обе фазы менструального цикла индекс апоптоза был максимален в периферических участках миоматозных узлов, в то время как наименьшая его величина отмечалась в миометрии. В пролиферативную фазу выявленные различия были достоверны. В секреторную фазу достоверных различий в уровне апоптоза в рассматриваемых структурах не установлено. Имелась положительная высокая корреляционная взаимосвязь уровня апоптоза и пролиферации в миометрии и пролиферативную фазу цикла ($r=0,77$; $p=0,005$). Применение а-ГнРГ приводило к некоторому повышению индекса апоптоза в изученных структурах, однако полученные различия были статистически недостоверными.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы подтверждена клиническая эффективность применения а-ГнРГ при миоме матки. Однако длительное применение препаратов данной группы ограничено из-за выраженности побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенемией и обусловленными гипоэстрогенемией

Таблица 2. Пролиферативная активность (в %) в миометрии, периферических и центральных участках миоматозных узлов (M±SD)

Группа	Миометрий (1)	Миома		p
		периферические участки (2)	центральные участки (3)	
I. Без применения а-ГнРГ, пролиферативная фаза (n=11)	0,5±0,4	2,2±1,7	2,7±2,3	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
II. Без применения а-ГнРГ, секреторная фаза (n=8)	0,8±0,7	5,2±4,4	3,3±2,7	1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,05
III. С применением а-ГнРГ (n=14)	0,1±0,1	0,2±0,2	0,4±0,2	1-3 < 0,001
	$p_{II-III} < 0,05$	$p_{I-III, II-III} < 0,05$	$p_{I-III} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$	

Таблица 3. Индекс апоптоза (в %) в миометрии, периферических и центральных участках миоматозных узлов (M±SD)

Группа	Миометрий (1)	Миома		p
		периферические участки (2)	центральные участки (3)	
Без применения а-ГнРГ, пролиферативная фаза (n=8)	0,7±0,3	1,2±0,5	0,8±0,2	1-2 < 0,05 2-3 < 0,05
Без применения а-ГнРГ, секреторная фаза (n=6)	1,0±0,8	1,8±1,3	1,3±0,3	НД
С применением а-ГнРГ (n=10)	1,2±0,6	1,8±1,0	1,5±0,6	НД

Примечание. НД — отсутствие достоверных различий между группами.

факторами риска. Попытки преодоления симптомов развивающейся гипоэстрогении за счет одновременного назначения эстроген-гестагенных препаратов приводили в отличие от выраженного клинического эффекта, наблюдаемого при терапии эндометриоза, к блокированию процессов уменьшения размеров миоматозных узлов [8, 9]. В настоящее время а-ГнРГ у больных миомой матки используются в основном в предоперационном периоде, а также в перименопаузе.

Сравнительный анализ уровня пролиферативной активности между центральными и периферическими участками миоматозных узлов и миометрия до настоящего времени не проводился. Нами впервые выявлены различия в уровне пролиферативной активности на периферии миоматозных узлов по сравнению с центром в секреторную фазу менструального цикла. Полученные нами данные о высоком уровне пролиферативной активности в миоматозных узлах в секреторную фазу цикла указывают на важную роль прогестерона в генезе миомы матки и свидетельствуют о том, что регулирование уровня прогестерона и/или его рецепторов может служить одним из необходимых компонентов для консервативной терапии миомы. Наличие положительной корреляционной взаимосвязи пролиферативной активности в центральных и периферических отделах миоматозных узлов и отсутствие корреляционных связей в уровне пролиферации между миометрием и миоматозными узлами позволяют предположить определенную автономность пролиферативных процессов в миоматозных узлах.

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее существенным элементом в реализации эффекта при применении а-ГнРГ у больших миомой матки является выраженное снижение пролиферативной активности в миометрии и миоматозных узлах.

К. Vu и соавт. показали значительное снижение уровня пролиферативной активности, характеризующейся уменьшением экспрессии ядерного антигена *Ki-67* и ядерного антигена пролиферирующих клеток, содержания рецепторов к прогестерону и эстрогенам в миоматозных узлах при применении а-ГнРГ — леупролида ацетата [10]. Авторам не удалось обнаружить различий в уровне экспрессии протеина *bcl-2* — ингибитора апоптоза, контролирующего конечные этапы биологических реакций, приводящих к апоптозу, — на фоне применения а-ГнРГ. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что определяющим фактором при применении а-ГнРГ при миоме является снижение уровня пролиферативной активности наряду с уменьшением содержания рецепторов к прогестерону и эстрогенам, а не повышение уровня апоптоза, по край-

ней мере, обусловленного усилением экспрессии *bcl-2*.

Т. Mizutani и соавт. [11] наблюдали значительное снижение уровня пролиферативной активности на фоне лечения леупролида ацетатом. Повышение уровня апоптоза в несколько раз в миоматозных узлах отмечалось только через 4 нед от начала терапии леупролида ацетатом, а при исследовании в более поздние сроки от начала терапии уровень апоптоза не отличался от его значений в миоматозных узлах у пациенток, не подвергшихся терапии а-ГнРГ. М. Takahiro и соавт. [12] также обнаружили значительное повышение уровня апоптоза в миоматозных узлах спустя 4 нед после начала терапии а-ГнРГ по сравнению с таковым у пациенток без предшествующей терапии а-ГнРГ. Н. Matsuo и соавт. [13] при проведении иммуногистохимического анализа и иммуноблоттинга белков из культивируемых с добавлением и без добавления эстрадиола и прогестерона миоматозных клеток впервые продемонстрировали усиление экспрессии *bcl-2* протеина в ткани миоматозных клеток по сравнению с нормальным миометрием, более выраженное в секреторную фазу менструального цикла. По мнению авторов, это могло указывать на регулируемое гормональными изменениями подавление процессов апоптоза как на один из возможных механизмов роста миоматозных узлов. В то же время авторы не обнаружили циклических колебаний уровня *bcl-2* в клетках миометрия.

В настоящее время считается, что наряду с уменьшением синтеза половых стероидных гормонов а-ГнРГ дают непосредственный эффект за счет блокирования специфических ГнРГ-рецепторов в органах-мишенях. Однако соотношение опосредованного и непосредственного компонентов а-ГнРГ в реализации эффекта при миоме матки до настоящего времени не определено. Установлено, что снижение уровня пролиферативной активности под воздействием а-ГнРГ сопровождается уменьшением содержания в миоматозных узлах рецепторов к прогестерону, а также инсулиноподобного фактора роста [14, 15].

Х. Wu и соавт. [15], также использовавшие для оценки уровня апоптоза метод TUNEL с гибридизацией *in situ*, не обнаружили значительных различий между уровнем апоптоза в миометрии и миоматозных узлах в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла. В то же время в постменопаузе при блокировании действия стероидных гормонов был значительно снижен уровень как пролиферативной активности, так и апоптоза.

Преимущественно антипролиферативное действие, по-видимому, определяет также и эффект других препаратов, применяемых при лечении

миомы. К. Varghoush и соавт. [16], изучавшие влияние тамоксифена в условиях *in vitro* и *in vivo* на моделях с использованием мышей линии Eker, показали, что ингибирование роста миоматозных узлов не сопровождается индукцией апоптоза. Отсутствие подобных изменений в условиях блокирования действия половых гормонов может, по мнению исследователей, объяснять возобновление роста миоматозных узлов после прекращения лечения.

Таким образом, наибольший уровень пролиферативной активности имеет место на периферии миоматозных узлов в секреторную фазу менструального цикла. Применение а-ГнРГ для лечения миомы матки на протяжении 3—4 мес приводит к значительному снижению уровня пролиферативной активности при отсутствии

существенных изменений индекса апоптоза в миометрии и миоматозных узлах. Полученные данные свидетельствуют о нормализующем влиянии а-ГнРГ на имеющиеся в миоматозных узлах нарушения соотношений между процессами пролиферации и апоптоза. Проведение дальнейших исследований позволит уточнить механизмы подобного действия и оценить влияние других лекарственных препаратов, применяемых при лечении миомы матки, на эти основополагающие процессы жизнедеятельности клеток.

Авторы выражают благодарность д-ру Д.А. Стыгару и сотрудникам кафедры акушерства и гинекологии университета г. Уппсала (Швеция) проф. Б. Линдблему и доц. М. Оловссону за существенную помощь при проведении экспериментальной части исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Filicori M., Hall D.A., Loughlin J.S. et al.* A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 726—727.
2. *Stewart E.A., Friedman A.J.* Steroidal treatment of leiomyomas: preoperative and long-term medical therapy. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10: 344—357.
3. *Кулаков В.И., Овсянникова Т.В., Шилова М.Н., Волков Н.И.* Восстановление репродуктивной функции после комбинированного лечения с использованием золадекса у больных бесплодием и миомой матки. *Пробл репрод* 1997; 3: 34—37.
4. *Волков Н.И., Камилова Д.П., Корнеева И.Е.* Эффективность диферелина при комбинированном лечении больных с бесплодием и миомой матки. *Акуш и гин* 2002; 3: 49—50.
5. *Chagini N., Rong H., Dou Q. et al.* GnRH and CnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of CnRH analogs on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3215—3221.
6. *Wang Y., Matsuo H., Kurachi O., Maruo T.* Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 447—456.
7. *Wyllie A.H.* Apoptosis (the 1992 Frank Rose Memorial Lecture). *Br J Cancer* 1993; 67: 205—208.
8. *Friedman A.J., Barbieri R.L., Doubilet P.M. et al.* A randomized double-blinded trial of gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyoma uteri. *Fertil Steril* 1988; 49: 404—409.
9. *Rintala S., Kujansuu E., Teisala K. et al.* GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 276—279.
10. *Vu K., Greenspan D.L., Wu T.-C. et al.* Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol* 1998; 29: 359—363.
11. *Mizutani T., Sugihara A., Nakamuro K., Terada N.* Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (Leuprolide Acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1253—1255.
12. *Takahiro M., Ayako S., Karo N., Nobuyuki T.* Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1253—1255.
13. *Nisolle M., Gillerot S., Casanas-Roux F., Squifflet J., Berlier M., Donnez J.* Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844—50.
14. *Wu X.* Molecular mechanisms involved in the growth of human uterine leiomyoma. Stockholm. Karolinska University Press. 2002.
15. *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; 83: 293—299.
16. *Burroughs K.D., Fuchs-Young R., Davis B., Walker C.L.* Altered hormonal responsiveness of proliferation and apoptosis during myometrial maturation and the development of uterine leiomyomas in the rat. *Biol Reprod* 2000; 65: 1322—30.



Пациентка-кинозвезда:

— Доктор, мне раздеться?

— Нет, я только вчера смотрел последний фильм с вашим участием.

Роль доплерометрии сосудов яичников при некоторых формах бесплодия у женщин и его лечении методами вспомогательной репродукции (обзор литературы)

А.А. СМИРНОВА, Т.А. НАЗАРЕНКО

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлены сведения о состоянии яичникового кровотока в норме, при ановуляторном бесплодии и использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Описаны характерные изменения пульсационного индекса, индекса резистентности и пиковой систолической скорости кровотока в сосудах яичников на протяжении менструального цикла и при некоторых формах бесплодия.

Ключевые слова: доплерометрия, ановуляция, бесплодие, яичник, кровоток, стимуляция яичников, вспомогательные репродуктивные технологии.

Последние десятилетия ознаменовались активным внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в широкую клиническую практику. Одним из ключевых моментов успешного лечения бесплодия методами ВРТ является способность яичников в ответ на медикаментозную стимуляцию обеспечить адекватный рост фолликулов, содержащих способные к оплодотворению ооциты. В связи с этим особое внимание исследователей уделяется изучению внутрияичникового кровотока в надежде на то, что сведения о кровоснабжении яичников в норме и при патологии в совокупности с другими клинико-лабораторными данными позволят объяснить некоторые случаи бесплодия и неадекватного ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами. Систематически увеличивается число публикаций, посвященных использованию доплерометрии яичниковых сосудов с целью прогнозирования исходов контролируемой овариальной гиперстимуляции и риска развития синдрома гиперстимуляции яичников [6, 14, 17, 38, 42]. Настоящий обзор освещает различные аспекты состояния яичникового кровотока в норме, при некоторых формах бесплодия, а также при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции.

Циклические изменения в яичниках и ангиогенез

Кровоток в яичниках и в матке зависит от системных и локальных колебаний уровня гормонов. Быстрые и значительные циклические изменения, происходящие в сосудистой сети яичников, позволяют предположить, что степень васкуляризации фолликула играет важную роль в его созревании, начиная с ранней фоллику-

лярной фазы. В то же время повышенная васкуляризация яичников может отражать их реакцию на специфические ангиогенные сигналы и/или ускорение метаболических процессов в растущем фолликуле [9].

Известно, что под влиянием гонадотропных гормонов гипофиза в яичниках происходят циклические изменения. Яичниковый цикл (условно — 28 дней) состоит из 3 фаз: фолликулярной (первые 13 дней), фазы овуляции (14-й день) и лютеиновой (последние 14 дней) [4]. В то же время процесс фолликулогенеза не ограничивается одним менструальным циклом и в среднем занимает около 200 дней.

Условно фолликулогенез можно разделить на следующие стадии [1].

1. Формирование пула растущих фолликулов (около 120 дней) — рост и дифференцировка примордиальных фолликулов до преантральных.

2. Базальный рост преантральных фолликулов до стадии малых антральных диаметром 1—2 мм (около 65 дней).

3. Выбор когорты малых антральных фолликулов, их рост, селекция и созревание доминантного фолликула (около 20 дней).

Наиболее изучен последний этап фолликулогенеза, обуславливающий изменения в яичниках на протяжении менструального цикла. Снижение уровня эстрадиола и прогестерона и повышение уровня ФСГ в конце лютеиновой фазы инициируют выбор и рост когорты малых антральных фолликулов. На 5—7-й день фолликулярной фазы под действием ауто- и паракринных механизмов происходит выбор 1 (редко — 2—3) доминантного фолликула, который продолжает увеличиваться в размерах в течение 7—9 дней, продуцировать эстродиол и к моменту овуляции достигает 18—24 мм

в диаметре. Остальные растущие фолликулы подвергаются атрезии [4]. Высокий уровень эстрадиола приводит к выбросу гипофизом ЛГ, через 32—40 ч после этого происходит разрыв фолликула и выход ооцита (овуляция) [2].

На месте овулировавшего фолликула формируется желтое тело, продуцирующее стероидные гормоны, в том числе прогестерон, который крайне необходим для поддержания ранних сроков беременности. При отсутствии беременности через 14 дней после овуляции желтое тело подвергается регрессу, что дает начало новому циклу.

Ангиогенез — процесс образования новых капилляров из уже существующих сосудов, индуцируемый воспалением, деструкцией тканей, иммунными реакциями или новообразованиями. Уникальность женской половой системы состоит в том, что это единственная система, где в норме происходит циклический ангиогенез, не связанный с вышеперечисленными факторами. К основным индукторам ангиогенеза относят сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), факторы роста фибробластов и высвобождаемые тромбоцитами факторы роста [7].

СЭФР относится к классу цитокинов и представляет собой димерный гликопротеин, оказывающий мощное ангиогенное действие и митогенное действие на клетки эндотелия. Источником СЭФР в яичниках являются как клетки теки, так и клетки гранулезы. СЭФР играет важную роль в превращении неваккуляризованного преовуляторного фолликула в хорошо васкуляризованное желтое тело [38].

Питание мелких примордиальных фолликулов не требует формирования собственной капиллярной сети и зависит от их удаленности от стромальных сосудов. Вокруг первичных фолликулов начинается развиваться сосудистая сеть, состоящая из 1 или 2 артериол, заканчивающихся коронаподобной сетью, усложняющейся по мере роста фолликула [10, 18, 19, 21].

Сразу после формирования полости вокруг фолликула образуется две концентрические сосудистые сети: в толще *theca interna* и *theca externa*. Артериолы и вены наружной сети отдают тонкие веточки во внутреннее капиллярное сплетение, которое состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, расположенных непосредственно на *theca interna*, снаружи от базальной мембраны. Капилляры не проникают за пределы базальной мембраны и не достигают клеток гранулезы. Венозные капилляры, дренирующие внутреннее капиллярное сплетение, собираются в несколько мелких сосудов, впадающих в вены мозгового слоя яичников.

Образование сосудистой сети, особенно внутреннего капиллярного сплетения, по времени

совпадает с активным ростом и дифференцировкой фолликула. Существует мнение, что механизм выбора доминантного фолликула может основываться на различиях в кровоснабжении фолликулов и на повышении сосудистой проницаемости [19].

Непосредственно перед овуляцией разрушается базальная мембрана, являющаяся барьером между высоковаккуляризованным слоем теки и аваскулярным гранулезным слоем. Капилляры перфорируют базальную мембрану, быстро разрастаются и проникают во внутренний слой гранулезных клеток. В фолликулах, подвергающихся атрезии, отмечается снижение синтеза ДНК и уменьшение сосудистой сети [22].

Во время овуляции разрыв фолликула и спадение его стенок приводят к формированию складок, которые «обволакивают» лютеинизирующиеся гранулезные клетки. Артериолы, вены и лимфатические сосуды образуют сложную клубочковую сеть, приближая каждую гранулолютеиновую клетку к сосудистому ложу. Формирование и развитие этой сети требует тщательной синхронизации, которая крайне необходима для адекватной продукции стероидов. Этот процесс полностью завершается к 3-му дню после овуляции.

Кровоизлияние в полость «свежего» желтого тела сопровождается интенсивной васкуляризацией. вновь образующиеся сосуды не имеют четких границ и дифференцируются только через 1—2 дня после овуляции.

Развивающееся желтое тело продолжает расти на протяжении 7—10 дней. Ангиогенез желтого тела характеризуется пролиферацией эндотелиальных клеток вокруг сосудистых сплетений теки. Клетки эндотелия составляют около 50% всех клеток зрелого желтого тела, и большинство гранулолютеиновых клеток прилежит к одному или нескольким капиллярам. Развитие сосудистой сети желтого тела происходит параллельно с секрецией прогестерона. Поэтому недостаточность желтого тела может быть связана со снижением степени его васкуляризации [7, 32].

Лютеолиз состоит из двух фаз: фазы быстрой дезинтеграции и инволюции тканей в течение нескольких дней (регрессия желтого тела) и фазы медленного ремоделирования тканей и их замещения соединительной тканью, которое продолжается несколько недель (остаточное желтое тело). Распад кровеносных сосудов регрессирующего желтого тела связан с постепенным округлением и уплотнением эндотелиальных клеток мелких сосудов и их отделением от базальной мембраны [19].

Таким образом, адекватный ангиогенез является ключевым моментом, необходимым для обеспечения синтеза стероидных гормонов, вы-



Рис. 1. Цветное доплеровское картирование внутри-яичникового кровотока.

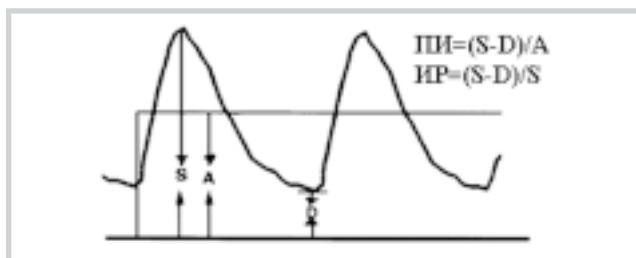


Рис. 2. Основные индексы кривых скоростей кровотока.

бора доминантного фолликула, овуляции и формирования желтого тела, а следовательно, для наступления и пролонгирования беременности.

Методика доплерометрии

Ультразвуковая доплерометрия позволяет произвести цветное картирование кровотока в яичнике и получить характеристики кривых скоростей кровотока в следующих сосудах: яичниковой артерии в области ее вхождения в ворота яичников, стромальных артериях, а также сосудах стенки фолликула или желтого тела [41].

Исследование начинают с цветового доплеровского картирования, при котором визуализируются цветные локусы, соответствующие расположению сосудов. В красный цвет обычно кодируется кровоток, идущий к датчику, в синий — кровоток, идущий от датчика (рис. 1) [3].

При анализе полученной кривой обращают внимание на следующие параметры (рис. 2, 3) [16]:

1. Форму кривой:

- тип *C* — диастолический кровоток присутствует на протяжении всего сердечного цикла;
- тип *B* — отсутствует поздний диастолический кровоток;
- тип *A* — отсутствует ранний диастолический кровоток;
- тип *D* — диастолический кровоток отсутствует в раннюю диастолу, присутствует в среднюю и отсутствует в позднюю диастолу — свидетельствует о нарушенной перфузии тканей;
- тип 0 — диастолический кровоток полностью отсутствует — сопровождается ишемическими изменениями.

2. Скорость или объем кровотока, в том числе:

- пиковая систолическая скорость кровотока (ПСС);
- максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (МД);
- усредненная по времени максимальная скорость кровотока (*ТАМх*).

3. Индексы, отражающие сопротивление сосудистой стенки (см. рис. 3):

- пульсационный индекс (ПИ): $ПИ = (ПСС - МД) / ТАМх$;
- индекс резистентности (ИР): $ИР = (ПСС - МД) / ПСС$;
- систолодиастолическое отношение (СД): $СД = ПСС / МД$.

Виды кривых скоростей кровотока во многом зависят от фазы менструального цикла и наличия овуляции в яичнике.

Допплерометрия яичниковых сосудов в различные фазы менструального цикла

Впервые исследование кровотока в яичниковой артерии в разные фазы менструального цикла было предпринято К. Taylor и соавт. в 1985 г. [41]. С этой целью они использовали абдоминальный ультразвуковой датчик, а также инвазивный датчик с частотой 10 МГц. Они не обнаружили различий в показателях кровотока при исполь-

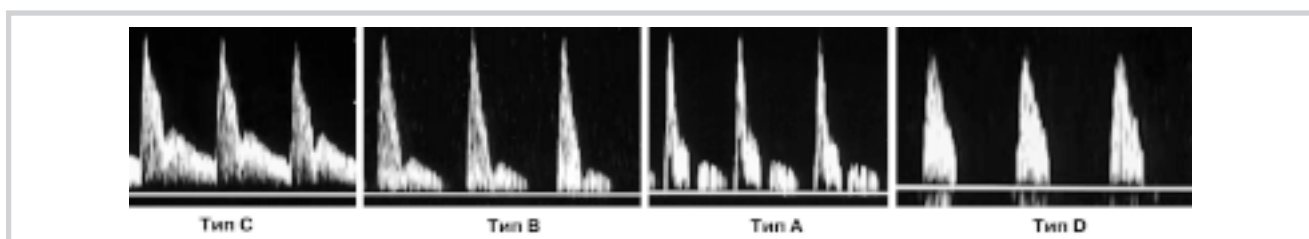


Рис. 3. Типы кривых скоростей кровотока.

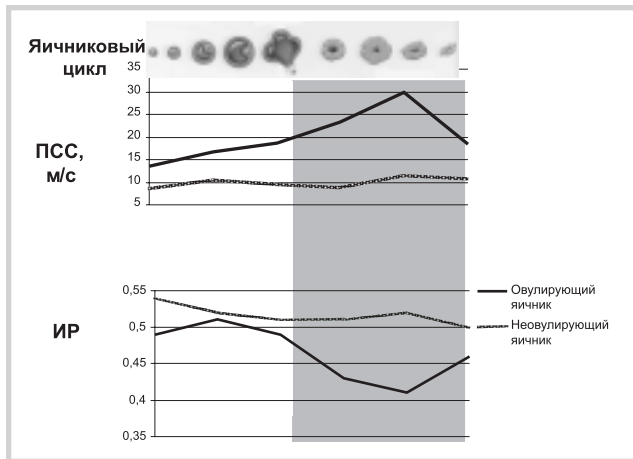


Рис. 4. Пиковая систолическая скорость и индекс резистентности внутрияичникового кровотока в различные дни менструального цикла в овулирующем и неовулирующем яичнике.

зовании обоих датчиков, а также выявили снижение ПИ и ИР и увеличение скорости кровотока в яичниковой артерии, кровоснабжающей яичник, содержащий доминантный фолликул, начиная с 5–7-го дня цикла.

Позднее эти данные были подтверждены другими исследователями и не только для яичниковой, но и для стромальных артерий, а также артерий, кровоснабжающих доминантный фолликул и желтое тело [16, 28, 33, 39, 40]. Суммарные изменения PSS и ИР внутрияичниковых сосудов в овулирующем и неовулирующем яичнике на протяжении менструального цикла показаны на рис. 4.

Цветовое доплеровское картирование кровотока в желтом теле позволяет выявить множество цветковых локусов, количество которых постепенно увеличивается, достигает пика в середине лютеиновой фазы и затем опять снижается [23].

Рост скорости кровотока в сосудах желтого тела происходит пропорционально увеличению концентрации прогестерона и достигает пика через неделю после овуляции. Вместе с этим постепенно снижаются ИР (до 0,4–0,45) и ПИ [32, 33]. При наступлении беременности эти показатели сохраняются на соответствующем уровне в течение всего I триместра. Если беременность не наступает, то начиная с 8–9-го дня после овуляции показатели кровотока постепенно возвращаются к исходному состоянию [5].

Состояние кровотока в яичниках при некоторых формах ановуляторного бесплодия

Ановуляторное бесплодие возникает в результате нарушений сложных взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Как правило, эти нарушения имеют функциональный

характер и проявляются на уровне процессов фолликулогенеза, выбора доминантного фолликула, овуляции и формирования желтого тела.

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частой причиной нарушений менструального цикла и ановуляторного бесплодия. К проявлениям синдрома относятся олиго- или аменорея, бесплодие, гирсутизм, ожирение, гиперандрогения, повышенное соотношение ЛГ/ФСГ. Основным морфологическим субстратом СПКЯ является двустороннее увеличение яичников с наличием в них множества кистозно-атрезирующихся фолликулов.

В раннюю фолликулярную фазу в поликистозных яичниках кровотока удается визуализировать чаще, чем в нормальных (88 и 50% соответственно). При этом ПИ и ИР в сосудах поликистозных яичников значительно ниже, а PSS — значительно выше, чем в нормальных яичниках [8, 16, 27, 33, 43]. В исследовании F. Aleem и M. Predanic эти показатели составили $0,55 \pm 0,01$, $0,89 \pm 0,04$ и $11,9 \pm 3,2$ см/с против $0,78 \pm 0,06$, $1,87 \pm 0,38$ и $9,6 \pm 2,1$ см/с соответственно. Авторы также обнаружили положительную корреляцию между PSS и концентрацией ЛГ [9].

В сыворотке крови пациенток с СПКЯ повышено содержание СЭФР, а также отмечается более высокая скорость кровотока в яичниковых и маточных сосудах [8]. Считается, что повышение уровня ЛГ при СПКЯ может приводить к увеличению васкуляризации стромы за счет активации факторов ангиогенеза, в частности СЭФР [7, 19, 30, 31].

Не выявлено статистически значимых различий в кровотоке у пациенток с ожирением и нормальной массой, однако при периферическом расположении фолликулов васкуляризация оказалась более выражена, а ПИ значительно ниже, чем при диффузном [11–13].

Существует мнение, что гипертрофия стромы при СПКЯ сопровождается лучшей визуализацией кровотока, что отражается в повышении PSS и снижении ПИ [30, 43].

Таким образом, использование цветового доплеровского картирования позволяет получить более точное представление о патофизиологии этого синдрома и может иметь диагностическую значимость для прогнозирования риска развития синдрома гиперстимуляции яичников при индукции овуляции гонадотропинами [8, 34].

Недостаточность лютеиновой фазы

Прогестерон, секретируемый желтым телом, играет решающую роль в подготовке эндометрия к имплантации и в поддержании беременности

на ранних сроках. Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) проявляется укорочением лютеиновой фазы, снижением концентрации прогестерона и нарушением секреторной трансформации эндометрия, что приводит к бесплодию и/или невынашиванию беременности.

Признаки, характерные для НЛФ, можно обнаружить при доплерометрии яичников. При цветовом доплеровском картировании яичника отмечается недоразвитие сосудистой сети желтого тела, уменьшение количества цветковых локусов по его периферии. Изучение кривых скоростей кровотока в яичниковой артерии и артериях желтого тела при НЛФ выявило отсутствие снижения ИР, характерное для нормального желтого тела. ИР оставался стабильно высоким ($>0,56$) в раннюю, среднюю и позднюю лютеиновую фазы [20, 25, 29]. Обнаружена обратная зависимость между ИР артерий желтого тела и концентрацией прогестерона в сыворотке крови в середину лютеиновой фазы [29]. ПИ кровотока во внутрияичниковых артериях при НЛФ превышает таковой в норме и в фолликулярную, и в лютеиновую фазы [25].

Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула

Преждевременная лютеинизация преовуляторного фолликула (LUF-синдром) считается одной из причин «необъяснимого» бесплодия у пациенток с регулярным менструальным циклом.

У пациенток с LUF-синдромом ИР внутрияичниковых артерий в доминантном яичнике незначительно снижается после появления пика ЛГ, затем повышается и в середину лютеиновой фазы не отличается от такового в фолликулярную фазу [27]. Отмечено повышение ПСС в перифолликулярных артериях в день пика ЛГ, затем скорость кровотока быстро снижается до уровня в фолликулярную фазу [44].

Недостаточность яичников

P. Pellizzari и соавт. исследовали кровоток в строме яичников у 12 пациенток с вторичной аменореей, связанной с преждевременной недостаточностью яичников, нервной анорексией или гиперпролактинемией. Они обнаружили статистически значимое снижение ПСС и МД в яичниковых артериях у женщин с аменореей по сравнению с контрольной группой. Внутрияичниковые сосуды не удалось визуализировать у 9 из 12 женщин с аменореей и у 1 из 13 здоровых женщин. Авторы предполагают, что снижение скорости кровотока в яичниковых артериях может служить маркером гипоестрогении и использоваться для оценки эффективности лечения [36].

S. Kupesic и A. Kurjak провели ультразвуковое доплеровское сканирование яичников 11 паци-

енткам с преждевременной менопаузой. У всех женщин был существенно снижен объем яичников (менее 2 см^3) и не визуализировался внутрияичниковый кровоток [27].

Допплерометрия яичников и прогнозирование исходов программ вспомогательной репродукции

В литературе многократно обсуждался вопрос о прогнозировании ответа яичников на стимуляцию суперовуляции в программе ЭКО. К числу критериев, на основании которых возможно оценить овариальный резерв, относятся возраст женщины, концентрация ФСГ, эстрадиола и ингибина В на 2–3-й день цикла, объем яичников, количество антральных фолликулов, показатели внутрияичникового кровотока [26].

Общеизвестно, что женщины с избыточным ответом на стимуляцию имеют больше шансов на наступление беременности, чем женщины с плохим ответом. С другой стороны, при гиперреактивности яичников существенно повышается риск развития синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодия, а следовательно, и невынашивания беременности.

Одним из основных доплерометрических критериев, позволяющих прогнозировать ответ яичников на стимуляцию в программе ЭКО, является ПСС кровотока сосудов яичника.

В исследовании J. Zaidi и соавт. у 10 пациенток с недостаточным ответом на стимуляцию (менее 6 фолликулов) средняя ПСС стромальных артерий яичников на 2–3-й день цикла оказалась в 2 раза ниже, чем у 95 пациенток с нормальным ответом ($5,2 \pm 4,2$ и $10,2 \pm 5,8$ см/с соответственно; $p < 0,07$). Однако частота наступления беременности статистически значимо не различалась между группами (20 и 25,3% соответственно) [45].

Использование энергетического доплера для картирования перифолликулярного кровотока 1285 стимулированных фолликулов перед введением чХГ позволило P. Bhal и соавт. разделить их по количеству цветковых локусов на 4 категории: 1-я — менее 25% окружности фолликула, 2-я — от 25 до 50%, 3-я — от 50 до 75%, 4-я — более 75%. Установлена прямая зависимость между категорией фолликула, его диаметром, количеством и степенью зрелости полученных ооцитов и частотой оплодотворения. Частота наступления беременности при переносе эмбрионов из ооцитов 1-й и 2-й категории оказалась значительно ниже, а частота выкидышей — выше, чем для 3-й и 4-й категории [15].

L. Engmann и соавт., изучая кровоток в стромальных артериях яичника и маточных артериях в течение цикла стимуляции суперовуляции, ус-

тановили, что десенситизация гипофиза (бусерелин 2—3 нед) приводит к снижению ПСС в стромальных артериях, при этом ПИ не меняется, так же как не меняются параметры кровотока в маточных артериях. ПСС в стромальных артериях яичников женщин, у которых наступила беременность, а также у пациенток с поликистозными яичниками оказалась значительно выше, чем у незабеременевших пациенток. Авторы сделали вывод, что при высоких показателях ПСС (>10 см/с) в 2 раза повышается число полученных ооцитов и в 3 раза выше вероятность наступления беременности [17].

Противоречивые сведения были получены разными авторами при изучении индексов сопротивления сосудистой стенки (ИР и ПИ) яичниковых сосудов в программах стимуляции супероуляции и ЭКО.

Повышение ПИ и ИР перифолликулярных сосудов яичников у пациенток с недостаточным ответом на стимуляцию и нормальным уровнем ФСГ отметили A. Pellicer и соавт. [35].

H. Pinkas и соавт. не обнаружили значимых изменений в ПИ и ИР стромальных артерий яичников у 10 пациенток с СПКЯ и у 12 женщин с овуляторным менструальным циклом как до, так и в процессе стимуляции супероуляции [37].

В ретроспективном исследовании H. Tinkanen и соавт. установлена отрицательная корреляция между количеством полученных ооцитов и уровнем ФСГ и положительная корреляция между количеством введенных гонадотропинов, уровнем ФСГ и ПИ в стромальных артериях яичников, который в среднем составил $1,6 \pm 0,7$ [42].

Известно, что степень оксигенации является критическим фактором для мейотического деления ооцита, адекватного формирования веретен деления и агрегации хромосом. Поэтому гипоксия, возникающая вследствие ишемических изменений, может повлиять на зрелость фолликула и его способность к оплодотворению. S. Huey и соавт. обнаружили статистически значимую обратную зависимость между ПИ и ИР сосудов преовуляторных фолликулов, измеренных за сутки перед их пункцией, и параметрами оплодотворения и дробления полученных эмбрионов. Однако эти показатели не коррелировали с метаболическими показателями фолликулярной жидкости (pO_2 и pCO_2) [24].

C. Battaglia и соавт. [14] отмечали повышение сосудистого сопротивления в перифолликулярных сосудах, а также высокие концентрации СЭФР в фолликулярной жидкости у пациенток с недостаточным ответом на стимуляцию супероуляции.

R. Quintana и соавт. изучали концентрацию СЭФР в фолликулярной жидкости и апоптоз кле-

ток гранулезы у пациенток с различным ответом яичников на стимуляцию овуляции. Содержание СЭФР было наибольшим у пациенток с недостаточным ответом яичников (1—4 фолликула) и наименьшим при избыточном ответе (более 15 фолликулов). У пациенток с недостаточным ответом также отмечался высокий процент апоптоза клеток гранулезы. Авторы предполагают, что недоразвитие перифолликулярной сосудистой сети у пациенток с плохим ответом яичников приводит к тяжелой гипоксии преовуляторного фолликула и компенсаторному усилению продукции СЭФР [38].

Научно-технический прогресс во второй половине XX века привел к появлению современных высокотехнологических методов радионуклеидной, иммунологической и ДНК-диагностики, что позволило изучить молекулярные и эндокринные механизмы реализации сложных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе в норме и при различных патологических состояниях. Продолжается исследование аутокринного и паракринного контроля фолликулогенеза на уровне рецепторного аппарата яичников и синтеза регулирующих белков (циткинов, факторов роста).

Параллельно с этим с начала 80-х годов прошлого столетия в клиническую практику активно внедрялись и получили широкое распространение ультразвуковые методы диагностики, в том числе трансвагинальная эхография, позволяющая получить представление о внутренней структуре яичников, оценить состояние его стромы и фолликулярного аппарата. Использование методики доплерометрии способствовало расширению наших представлений о состоянии сосудистой сети внутренних половых органов в различные фазы менструального цикла, а также при некоторых гинекологических заболеваниях.

На сегодняшний день накоплен большой опыт использования клинических и гормональных критериев диагностики различных форм ановуляторного бесплодия. Тем не менее исследование внутрияичникового кровотока при помощи доплерометрии яичниковых сосудов, выполняемой при рутинном УЗИ, может явиться неоценимым подспорьем для врача в плане анализа функционального резерва яичников и прогнозирования их ответа на эндогенные стимуляторы. Результаты многочисленных исследований позволяют сделать вывод о возможности широкого клинического применения ультразвукового и доплерометрического исследований яичников для диагностики некоторых форм бесплодия и мониторинга фолликулогенеза в процессе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы). Пробл репрод 2002; 3: 36—43.
2. Быков В.Л. Топографические и временные характеристики овуляции у человека. Пробл репрод 2000; 4: 12—18.
3. Допплерография в гинекологии (под ред. Б.И. Зыкина, М.В. Медведева). М: Реальное время 2000; 152.
4. Репродуктивная эндокринология в 2 томах (под ред. С. Йена и Р. Джаффе). Том 1. М: Медицина 1998; 704.
5. Трансвагинальный цветовой доплер: бесплодие, вспомогательная репродукция, акушерство (под ред. А. Курьяка, А. Михайлова, С. Купешич). Ст-Петербург: Петрополис 2001; 294.
6. Федорова Е.В., Липман А.Д., Омеляненко А.И., Шакунова В.П. Исследование маточного и яичникового кровотока у пациенток с бесплодием при лечении методами вспомогательных репродуктивных технологий. I. Исследование кровотока яичников, фолликула и желтого тела. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2002; 3: 133—140.
7. Abulafia O., Sherer D. Angiogenesis of the ovary. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(1): 240—246.
8. Agrawal R., Conway G., Sladkevicius P. et al. Serum vascular endothelial growth factor and Doppler blood flow velocities in vitro fertilization: relevance to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. Fertil Steril 1998; 70(4): 651—658.
9. Aleem F., Predanic M. Transvaginal color Doppler determination of the ovarian and uterine blood flow characteristics in polycystic ovary disease. Fertil Steril 1996; 65(3): 510—516.
10. Augustin H., Braun K., Telemenakis I., Modlich U., Kuhn W. Ovarian angiogenesis. Phenotypic characterization of endothelial cells in a physiological model of blood vessel growth and regression. Am J Pathol 1995; 147: 339—51.
11. Battaglia C., Artini P., Genazzani A. et al. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7(5): 342—346.
12. Battaglia C., Artini P., Salvatori M. et al. Ultrasonographic patterns of polycystic ovaries: color Doppler and hormonal correlations. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11(5): 332—336.
13. Battaglia C., Genazzani A., Artini P. et al. Ultrasonographic and color Doppler analysis in the treatment of polycystic ovary syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12(3): 180—187.
14. Battaglia C., Genazzani A.D., Regnani G., Primavera M.R., Petraglia F., Volpe A. Perifollicular Doppler flow and follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations in poor responders. Fertil Steril 2000; 74(4): 809—12.
15. Bhal P., Pugh N., Chui D., Gregory L., Walker S., Shaw R. The use of transvaginal power Doppler ultrasonography to evaluate the relationship between perifollicular vascularity and outcome in in vitro fertilization treatment cycles. Hum Reprod 1999; 14(4): 939—945.
16. Dickey R. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. Hum Reprod Update 1997; 3 (5): 467—503.
17. Engmann L., Sladkevicius P., Agrawal R., Bekir J., Campbell S., Tan S.L. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13(1): 26—33.
18. Findlay J. Angiogenesis in reproductive tissues. J Endocrinol 1986; 111: 357—66.
19. Geva E., Jaffe R. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. Fertil Steril 2000; 74(3): 429—438.
20. Glock J., Brumsted J. Color flow pulsed Doppler ultrasound in diagnosing luteal phase defect. Fertil Steril 1995; 64: 500—504.
21. Gordon J., Shifren J., Foulk R., Taylor R., Jaffe R. Angiogenesis in the human female reproductive tract. Obstet Gynecol Surv 1995; 50: 688—697.
22. Greenwald G. Temporal and topographic changes in DNA synthesis after induced follicular atresia. Biol Reprod 1989; 41: 175—178.
23. Guerriero S., Ajossa S., Lai M., Risalvato A., Paoletti A., Melis G. Clinical applications of colour Doppler energy imaging in the female reproductive tract and pregnancy. Hum Reprod Update 1999; 5(5): 515—529.
24. Huey S., Abuhamad A., Barroso G., Ming-I Hsu, Kolm P., Mayer J., Oehninger S. Perifollicular blood flow Doppler indices, but not follicular pO₂, pCO₂, or pH, predict oocyte developmental competence in in vitro fertilization. Fertil Steril 1999; 72(4): 707—712.
25. Kalogirou D., Antoniou G., Botsis D., Kontoravdis A., Vitoratos N., Giannikos L. Transvaginal Doppler ultrasound with color flow imaging in the diagnosis of luteal phase defect (LPD). Clin Exp Obstet Gynecol 1997; 24(2): 95—7.
26. Kligman I., Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. Fertil Steril 2001; 76(6): 1185—1190.
27. Kupesic S., Kurjak A. The assessment of uterine and ovarian perfusion in infertile patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 71: 151—154.
28. Kupesic S., Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. Fertil Steril 1993; 60: 439—443.
29. Kupesic S., Kurjak A. The assessment of normal and abnormal luteal function by transvaginal color Doppler sonography. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 72(1): 83—7.
30. Loverro G., Vicino M., Lorusso F. et al. Polycystic ovary syndrome: relationship between insulin sensitivity, sexhormone levels and ovarian stromal blood flow. Gynecol Endocrinol 2001; 15(2): 142—149.
31. Meldrum D. Vascular endothelial growth factor, polycystic ovary syndrome, and ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2002; 78(6): 1170—1171.
32. Miyazaki T., Tanaka M., Miyakoshi K., Minegishi K., Kasai K., Yoshimura Y. Power and colour Doppler ultrasonography for the evaluation of the vasculature of the human corpus luteum. Hum Reprod 1998; 13: 2836—2841.
33. Ojha K., Sladkevicius P., Scaramuzzi R., Collier T., Campbell S., Nargund G. Side of ovulation and its effects on uterine and ovarian stromal blood flow and reproductive hormones. Fertil Steril 2003; 79(2): 367—373.
34. Pan H., Wu M., Cheng Y. et al. Quantification of Doppler signal in polycystic ovary syndrome using three-dimensional power Doppler ultrasonography: a possible new marker for diagnosis. Hum Reprod 2002; 17(1): 201—206.
35. Pellicer A., Ballester M., Serrano M., Mir A., Serra-Serra V., Remohi J., Bonilla-Musoles F. Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal serum follicle stimulating hormone levels. Hum Reprod 1994; 9(5): 806—11.
36. Pellizzari P., Esposito C., Siliotti F., Marchiori S., Gangemi M. Colour Doppler analysis of ovarian and uterine arteries in women with hypoestrogenic amenorrhoea. Hum Reprod 2002; 17(12): 3208—3212.
37. Pinkas H., Mashiach R., Rabinerson D., Avrech O., Royburt M., Rufas O., Meizner I., Ben-Rafael Z., Fisch B. Doppler parameters of uterine and ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovary syndrome and normally ovulating women undergoing controlled ovarian stimulation. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12(3): 197—200.
38. Quintana R., Kocow L., Marconi G., Sueldo C., Speranza G., Baranao R. Relationship of ovarian stimulation response with vascular endothelial growth factor and degree of granulosa cell apoptosis. Hum Reprod 2001; 16(9): 1814—1818.

39. Scholtes M., Wladimiroff J., van Rijen H., Hop W. Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal study. *Fertil Steril* 1989; 52: 981–985.
40. Sladkevicius P., Valentin L., Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 199–208.
41. Taylor K., Burns P., Wells P. et al. Ultrasound Doppler flow studies of the ovarian and uterine arteries. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 240–246.
42. Tinkanen H., Blauer M., Laippala P., Tuohimaa P., Kujansuu E. Prognostic factors in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1999; 72(5): 932–6.
43. Zaidi J., Campbell S., Pittrof R. et al. Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries — a possible new marker for diagnosis? *Hum Reprod* 1995; 10(8): 1992–1996.
44. Zaidi J., Jurkovic D., Campbell S. et al. Luteinized unruptured follicle: morphology, endocrine function and blood flow changes during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1995; 10(1): 44–49.
45. Zaidi J., Barber J., Kyei-Mensah A. et al. Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 779–784.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 26)

Гоголевский Петр Анатольевич — генетик-эмбриолог, сотрудник Московского центра по лечению бесплодия «ЭКО», 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

Дощечкин Владимир Владимирович — директор центра «ЭКО», Одесса, Украина

remedi@tm.odessa.ua

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

medikom@gu.kiev.ua

Здановский Валерий Мстиславович — директор Московского 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

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, Институт медицинского приборостроения, Москва

alexkauf@mtu-net.ru

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

akirs@mail.ru

Кипрский центр ЭКО и репродуктивной генетики

ivfpgd@zenon.logos.cy.net

Клебанов Дмитрий Михайлович — генеральный менеджер Московского сервис-офиса «Корнинг-Костар»

cosmos@orc.ru

Корнилов Николай Валерьевич — врач акушер-гинеколог, «АВАПЕТЕР», 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 Бидзинович — врач акушер-гинеколог, Тбилиси, Грузия

juno@ti.net.ge

Продолжение на с. 48

Алгоритм ведения и исходы беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий

В.С. КОРСАК, Ю.Л. ГРОМЫКО, Э.В. ИСАКОВА

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

Представлены программа обследования и методы коррекции заболеваний, оказывающих неблагоприятное влияние на беременность после применения программы ЭКО.

Ключевые слова: беременность, ВРТ, алгоритм обследования, исходы ЭКО.

Беременности, наступившие после длительного бесплодия, преодоленного методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), относятся к группе высокого риска по невынашиванию [1—5]. Общая частота потерь из-за выкидышей различных сроков и неразвивающихся беременностей достигает 30—35%. С целью оптимизации исходов беременностей, наступивших в результате ВРТ, нами была разработана специальная программа, включающая ряд мероприятий, которые проводятся на различных этапах, в том числе и на этапе подготовки к ВРТ.

В соответствии с этой программой всем женщинам в период подготовки к процедуре рекомендуется пройти полное клинико-лабораторное обследование, включающее консультацию терапевта, а при наличии показаний — других специалистов (эндокринолога, окулиста и др.) с целью выявления и коррекции сопутствующих заболеваний, которые могут оказать неблагоприятное влияние на течение беременности и родов.

Для выявления патологических аутоиммунных процессов проводится определение в сыворотке крови антиспермальных антител, антифосфолипидных антител (к кардиолипину и фосфатидилсерину), антител к хорионическому гонадотропину (ХГ), по показаниям — антиовариальных антител и антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции.

Углубленное бактериологическое обследование включает определение антител классов *IgG* и *IgM* к цитомегаловирусу, вирусу герпеса, токсоплазме, *IgG*- и *IgA*-антител к хламидиям, исследование мазков на степень чистоты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы и условно-патогенную микрофлору. Эти исследования повторяются во II—III триместре беременности.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводится в сроки 3—4 нед (установление диагноза беременности и определение локализации плод-

ного яйца) и 6—8 нед (диагностика многоплодной беременности).

Обследование на выявление наследственных болезней и врожденных пороков развития осуществляется в несколько этапов: определение диаметра межворотникового пространства у плода при сроке 11—13 нед, определение уровня α -фетопротеина и ХГ в сыворотке крови при сроке 15—16 нед, углубленное УЗИ плода в 20—22 нед. При выявлении отклонений от нормальных показателей беременная направляется на консультацию генетика для решения вопроса о проведении пренатальной диагностики.

Важным моментом является своевременная диагностика многоплодной беременности (тройня, четверня) и проведение редукции числа плодов. Оптимальные сроки проведения редукции — 9—11 нед беременности. Необходимыми условиями для выполнения данного инвазивного вмешательства являются нормальная картина биоценоза влагалищного мазка и отсутствие лейкоцитоза в клиническом анализе крови.

Объем и продолжительность поддерживающей гормонотерапии, которая начинается обычно после аспирации ооцитов и продолжается после установления диагноза беременности, варьируют в зависимости от формы бесплодия, характера сопутствующей гинекологической и эндокринной патологии, возраста беременной. Для поддержания функции желтого тела используется утрожестан — в среднем 400 мг в сутки или дюфастон — по 30 мг/сут до срока 12—16 нед. При отсутствии признаков синдрома гиперстимуляции яичников применяются препараты ХГ (прегнил, профаз) в дозе 500—1500 ЕД 1—2 раза в неделю до срока 12 нед. По показаниям, для коррекции сопутствующих эндокринных расстройств, назначаются глюкокортикоиды, тиреотропные средства; терапия гестагенами продолжается до срока 20—24 нед. При выявлении ист-

мико-цервикальной недостаточности проводится ее хирургическая коррекция.

В случае выявления симптомов угрозы прерывания беременности лечение проводится в стационаре. При наличии кровяных выделений из половых путей и ультразвуковых признаков частичной отслойки хориона назначается этинилэстрадиол в дозе 50—150 мкг/сут с постепенным снижением дозы препарата и его отменой к концу I триместра. В составе комплексной терапии угрозы прерывания также применяются антиоксиданты, растительные адаптогены и седативные средства, витамины, физиотерапевтические методы лечения, проводится индивидуальная психотерапия.

У женщин с нарушением функции печени и обменно-эндокринными расстройствами рекомендуется использовать гепатопротекторы — гепабене, хофитол и др.

Вопрос о способах коррекции аутоиммунных нарушений решается совместно с иммунологом. Лечение проводится курсами и включает применение глюкокортикоидов, системную энзимотерапию, эфферентные методы лечения, терапию отмытыми аллогенными лимфоцитами. При выявлении антифосфолипидных антител назначаются антиагреганты — мини-дозы аспирина или курантил длительно начиная с ранних сроков беременности. В составе комплексной терапии антифосфолипидного синдрома используется фраксипарин.

При наличии маркеров активации вирусной инфекции во II триместре беременности терапия дополняется инфузиями иммуноглобулина — по 25 мл через день №3.

Основными мероприятиями по предупреждению невынашивания мы считаем профилактику и раннюю диагностику плацентарной недостаточности, особенно при многоплодной беременности. С этой целью проводятся динамическое УЗИ плаценты, фетометрия и доплерометрия кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, магистральных сосудах плода, оценка венозного кровотока. Лечебно-профилактические мероприятия включают рациональную гормонотерапию в I—II триместре, санацию очагов генитальной и экстрагенитальной инфекции, использование витаминов, препаратов магния — магнеВ₆ и магнерота, β-адреномиметиков, антиагрегантов, актовегина, профилактику венозной недостаточности.

Нами проанализированы результаты ведения беременных по описанному выше алгоритму, у которых бесплодие было преодолено с помощью ВРТ (ЭКО и ЭКО+ИКСИ), за период 1999—2000 гг. в Международном центре репродуктивной медицины.

Средний возраст наблюдавшихся женщин составил 34±2,3 года (от 23 до 46 лет), длительность бесплодия — 5,3±2,7 года (от 2 до 19 лет). Первичным бесплодием страдали 47% женщин, вторичным — 53%. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия был установлен у 52% женщин, эндокринный — у 9,5%, эндометриоз как причина бесплодия — у 6,5%, сочетание нескольких факторов — у 29%; иммунологический фактор выявлен в 1,2% случаев, мужской фактор — в 1,8%.

Как видно из таблицы, из 294 женщин у 74% наступила беременность одним плодом, у 26% — многоплодная беременность: двойни — у 58 (19,7%), тройни — у 15 (5,3%), четверни — у 3 (1%). У 14 (18,4%) беременных в сроки 9—11 нед произведена редукция числа плодов до двух, из них у 3 беременность прервалась в сроки 17—22 нед, у остальных завершилась родами. Спонтанная редукция плодов и дальнейшее развитие одноплодной беременности отмечены у 8 (10,5%) женщин, 6 из них были родоразрешены, у 2 произошел выкидыш (в сроки 12,5 и 18 нед). У 4 (1,36%) женщин наступила эктопическая беременность: у 2 — трубная, у 2 — гетеротопическая (сочетание маточной и трубной, маточной и шеечной). В этих случаях после редукции эктопически расположенной беременно-

Исходы беременностей

Исходы беременностей (n=294)	Одноплодная беременность (n=218)	Многоплодная беременность (n=76)
Роды	172	50
В том числе:		
срочные	147	17
преждевременные	25	33
Эктопическая беременность	2	2 (гетеротопические)
Прерывание беременности по медицинским показаниям	2	1
Неразвивающаяся беременность	12	0
Редукция числа плодов до двух		14
Спонтанная редукция числа плодов до одного		8
Самопроизвольный выкидыш	36	9
В том числе:		
в I триместре беременности	34	0
во II триместре беременности	2	9

сти маточные беременности удалось доносить до доношенного срока. Таким образом, в результате спонтанной редукции и лечения гетеротопических беременностей количество прогрессирующих одноплодных беременностей увеличилось на 10 и 6 из них завершились родами.

У 2 (1%) женщин беременность была прервана по медицинским показаниям в связи с развитием токсического гепатита в I и II триместрах.

Невынашивание имело место у 57 (19,4%) женщин. Неразвивающаяся беременность диагностирована у 12 (4,1%) женщин, причем все из них имели одноплодную беременность. В 9 случаях развития беременности остановилось в ранние сроки — до 6 нед, у 3 женщин, страдающих эндокринными формами бесплодия, — соответственно в сроки 8, 10 и 11,5 нед.

Самопроизвольный выкидыш произошел у 45 (15,3%) женщин. При одноплодной беременности ее прерывание происходило в основном в I триместре. Все случаи прерывания беременности при многоплодии произошли в сроки 16—24 нед. Из них у 33,3% беременность прервалась через 6—8 нед после проведения инвазивного вмешательства — редукции числа плодов.

Преждевременные роды произошли у 58 (19,7%) женщин, в том числе — у 8,5% беременных одним плодом и у 11,2% — при многоплодии. Средние сроки преждевременных родов при одноплодной беременности составили $35,7 \pm 1,1$ нед, при многоплодной — $33,4 \pm 1,7$ нед.

Из факторов, которые могли способствовать преждевременному прерыванию беременности, наиболее часто отмечались следующие: урогенитальная инфекция (кольпиты, цервициты, генитальный хламидиоз, бактериурия) — у 58% женщин; непосредственно предшествующие прерыванию беременности ОРВИ с повышением температуры — у 11,5%, острая пневмония — у 5,8%,

обострение хронического пиелонефрита — у 5,6%, постинъекционные абсцессы — у 2,2%. Проявления плацентарной недостаточности и синдром задержки развития плода имели место у 17,8% женщин с преждевременным прерыванием беременности. При многоплодной беременности к факторам, способствующим невынашиванию, особенно следует отнести диссоциацию в развитии плодов, многоводие одного из плодов, а также клинически выраженные симптомы венозной недостаточности.

Проведенный анализ показал, что неблагоприятному исходу беременности в группе женщин, у которых бесплодие было преодолено с помощью ЭКО и ЭКО+ИКСИ, способствует ряд отягощающих факторов:

- поздний репродуктивный возраст женщин;
- длительное бесплодие;
- отягощенный гинекологический анамнез;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- вирусная и бактериальная инфекция;
- сопутствующая аутоиммунная патология;
- многоплодие.

Проведенный нами ранее анализ результатов вынашивания беременности в аналогичной группе женщин, но не получавших помощь по описанной выше программе, показал, что родами заканчивается менее 60% наступивших в результате ВРТ беременностей [2].

Учитывая наш опыт, высокую частоту сочетания причин, обуславливающих невынашивание после преодоления бесплодия методами ВРТ, можно заключить, что больным, которым предстоит ЭКО или ЭКО+ИКСИ, показано комплексное обследование и соответствующее лечение, направленные на выявление и устранение возможных причин преждевременного прерывания беременности, как на этапе подготовки к лечению и процедуре, так и после наступления беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вспомогательные репродуктивные технологии в Европе в 1997 г. Данные регистров европейских стран, собранные Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE). Пробл репрод 2001; 4: 6—13.
2. Корсак В.С., Аржанова О.Н., Жаворонкова Н.В., Пайкачева Ю.М. Проблемы вынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения. Вестн Рос асс акушгин 1997; июль: 2: 52—55.
3. Barlow P., Lejeune B., Puissant F., Englert Y., Van Rysselberge M., Degueldre M., Vekemans M., Leroy F. Early pregnancy loss and obstetrical risk after in vitro fertilization and embryo replacement. Hum Reprod 1988 Jul; 3(5): 671—5.
4. Gutierrez Najar A., Stern Colin Y., Nunes J., Gonzalez Panzzi M.E., Orbea Travez M. Pregnancy and birth after assisted reproduction. Reprod Biomed Online 2002 Jul-Aug; 5(1): 78—88.
5. Westergaard H.B., Johansen A.M., Erb K., Andersen A.N. Danish National IVF Registry 1994 and 1995. Treatment, pregnancy outcome and complications during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2000 May; 79(5): 384—9.



- Вы врач?
- Нет, я больной. А врачом только работаю.

Ультразвуковая диагностика угрозы прерывания беременности и состояние шейки матки

И.Б. МГАЛОБЛИШВИЛИ, К.Р. ОСИДЗЕ, М.Б. МГАЛОБЛИШВИЛИ, Н.Э. БЕРИЯ

Центр репродуктивной медицины и бесплодия, Тбилиси

Состояние шейки матки при УЗИ в комплексе с другими ультразвуковыми критериями позволяет оценить течение беременности и дает возможность выбора тактики при угрозе прерывания беременности.

Ключевые слова: шейка матки, ультрасонография, симптом бабочки, угроза прерывания беременности, преждевременные роды.

Шейка матки является сфинктером, закрывающим плодородное место и предохраняющим плод от изгнания.

Традиционно шейка матки расценивалась как функционально полноценная или полностью некомпетентная [1]. Информативность экоскопического обследования шейки матки для диагностики угрозы преждевременного прерывания беременности и феномена миграции плаценты отметили В. Кахадзе и соавт. еще на ультразвуковых аппаратах первого поколения [13]. Многочисленные исследования с использованием экосканирующей аппаратуры свидетельствуют, что укорочение шейки чаще всего указывает на угрозу прерывания беременности у женщин группы как низкого [8, 14–18], так и высокого риска развития преждевременных родов [3, 5, 12, 15, 19–32]. Длина шейки прямо коррелирует с продолжительностью беременности: чем короче шейка, тем вероятнее преждевременные роды [8, 15, 19, 20, 34]. Полагают [3, 9, 12, 23, 24, 28, 35], что укорочение шейки матки является независимым фактором риска развития преждевременных родов. Однако есть мнение [12], что укорочение шейки не является отражением сократительной активности матки [15]. Сократительная активность варьируется у женщин с нормально протекающей беременностью [36] и, конечно, отражается на риске невынашивания, однако преувеличение ее роли в патогенезе преждевременных родов привело к неоправданному назначению токолитиков [37].

Большинство работ, посвященных возможности ультрасонографического прогноза угрозы прерывания беременности, касаются изменений длины шейки матки в обычных условиях и при различных стрессовых тестах: в положении стоя, при трансфундальном давлении и т.п. [38–40]. Некоторые авторы [8, 12, 32, 41–47] находят закономерность в колебании длины шейки мат-

ки на протяжении физиологической беременности, например, уменьшение длины шейки матки между 17-й и 28-й неделями [8] и т.п. При нормально протекающей многоплодной беременности шейка матки короче и степень ее укорочения пропорциональна возможности развития преждевременных родов [23, 26, 29, 31, 46].

Наши наблюдения согласуются с мнением большинства авторов, отмечающих большую вариабельность длины шейки матки при физиологической беременности у разных беременных в одном и том же гестационном сроке, в разные сроки у одной и той же беременной и даже на протяжении определенного отрезка реального времени в одном исследовании (рис. 1) и что средняя длина шейки матки у перво- и повторнородящих женщин существенно не различается. Практически полезно учитывать и расовые различия в размерах и пропорциях беременной матки [12, 42, 45].

Вторым, наиболее изученным показателем состояния шейки матки считается состояние внутреннего зева (рис. 2). По данным [34], открытие внутреннего зева является надежным признаком, предвещающим преждевременные роды у многорожавших, тогда как у первородящих достоверным признаком считается укорочение шейки матки в динамике. Некоторые авторы описывают физиологическое открытие внутреннего зева после 30 нед беременности [12, 41]. До этого срока открытие внутреннего зева ≥ 6 мм считается патологическим. Однако полагают, что, несмотря на расширение внутреннего зева, 83–91% женщин благополучно донашивают беременность [15, 34]. Разработана классификация состояния цервикального канала при трансвагинальном ультразвуковом исследовании и сделана попытка связать степень угрозы прерывания с выраженностью его изменений, в частности, формы внутреннего зева (Т, У, V-форма) [48, 49].

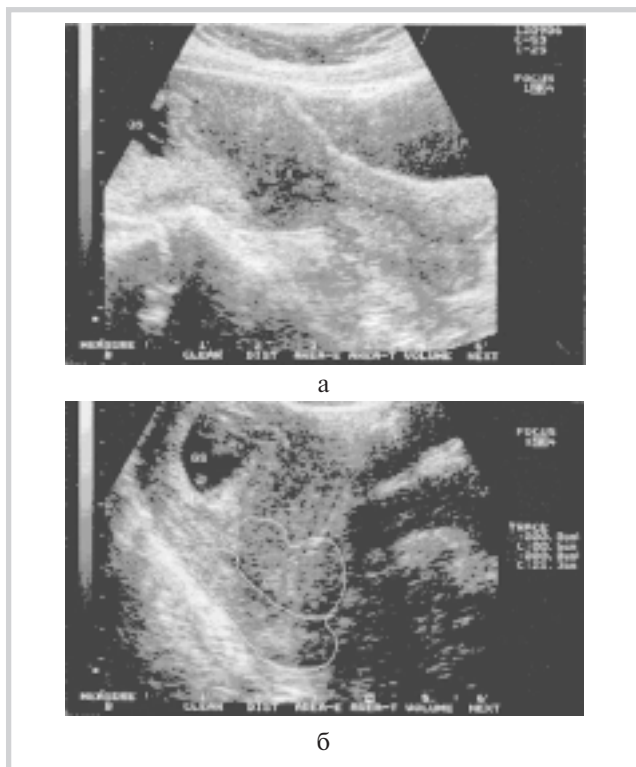


Рис. 1. Беременность I, 12 нед.

Длина шейки матки 49 мм, «симптом бабочки» положительный, при наполненном мочевом пузыре «симптом прогиба» положительный.

Длина цервикального канала не меняется при различном наполнении мочевого пузыря (а). После опорожнения мочевого пузыря положение шейки матки меняется, перешеек укорачивается (б).



Рис. 2. Беременность I, 28,5 нед.

Длина шейки матки 25 мм, нижний сегмент матки куполообразной формы, внутренний зев расширен, «симптом бабочки» отрицательный — признаки декомпенсации.

Проводились попытки дать интерпретацию таким параметрам, как толщина шейки, толщина передней стенки нижнего сегмента, изменение заднего угла шейки [41, 47], объем шейки при использовании трехмерной ультразвукографии [50], параметрам компьютерного анализа состояния шейки матки [51], ЯМР [52].

Созревание шейки матки — активный процесс, который может начинаться в разные сроки беременности. Уменьшение резистентности шейки матки является следствием каскада реакций, запускаемых различными механизмами и приводящих к реорганизации экстрацеллюлярного матрикса [53], что, по нашим наблюдениям, отражается на экоструктуре шейки матки. Так, при нормально протекающей беременности шейка имеет характерную экоструктуру, по форме напоминающую бабочку, мы называем этот феномен положительным «симптомом бабочки» (см. рис. 1, 2). Этот феномен в динамике беременности меняется и отражает готовность шейки к родам, в то время как при осложнениях беременности эхоскопически выявляется смазывание структуры шейки матки, что указывает на истощение компенсаторных возможностей шейки.

Известно, что миометрий состоит из билиона мышечных волокон, которые разделяются на продольный и циркулярный слои [54]. Т. Оса показал, что существует количественная разница между сокращениями продольного и циркулярного слоев [55]. Электрофизический и сократительный профиль этих слоев остается различным на протяжении почти всей беременности, и их синхронное действие имеет место только к моменту активных родов. По нашему мнению, асинхронное сокращение различных слоев миометрия в разных анатомических частях матки является обязательным состоянием для нормального распределения внутриматочного давления, влияющего на динамику околоплодных вод, что обуславливает адекватно свободное расположение плода (рис. 3). Во II триместре беременности уже активно функционируют механизмы, ответственные за релаксацию матки. Благодаря им происходит ингибирование спонтанной или вызванной сократительной активности миоцитов



Рис. 3. Беременность II, 34,2 нед.

Нормотонус матки обеспечивает нормальное свободное расположение плода, около внутреннего зева визуализируется валик, что говорит о хорошем функциональном состоянии шейки, «симптом бабочки» положительный.

матки. Выявление локусов локального тонуса миометрия, по нашему мнению, говорит о полноценности функционирования этих механизмов, блокирующих распространение сокращения.

Главным процессом, обуславливающим экспульсию плода, являются синхронизация, учащение и усиление интенсивности сокращений, что в норме имеет место только в родах и до начала родовой деятельности считается патологией. Особенное значение при беременности имеет состояние перешеечного сегмента. Исследование взятых при кесаревом сечении образцов миометрия перешеечного сегмента в конце II триместра показало, что продольный и циркулярный слои имеют различную сократительную активность. Выявить эти различия в образцах, взятых в конце беременности, не удалось [56]. Наблюдаемое при УЗИ прогибание передней стенки перешейка матки под давлением наполненного мочевого пузыря (см. рис. 1, а) свидетельствует о нормальном распределении тонуса в миоцитах матки, тогда как патологическая синхронная возбудимость миометрия проявляется отрицательным симптомом прогибания (рис. 4). Иногда дискоординация тонуса миоцитов создает такое распределение внутриматочного давления, когда предлежащая часть плода прижата к внутреннему зеву, провоцируя прерывание беременности (рис. 5). Жалобы в таких случаях либо отсутствуют, либо ограничены ощущением тяжести внизу живота. Назначение токолитиков в этом случае должно проводиться с осторожностью, с учетом степени дискоординации и состояния шейки матки.

Мы считаем, что оценка шейки матки должна проводиться комплексно с учетом состояния плодовместилища в целом: формы матки, сократительной активности миометрия, состояния нижнего сегмента, расположения и формы плаценты, количества околоплодных вод, положе-

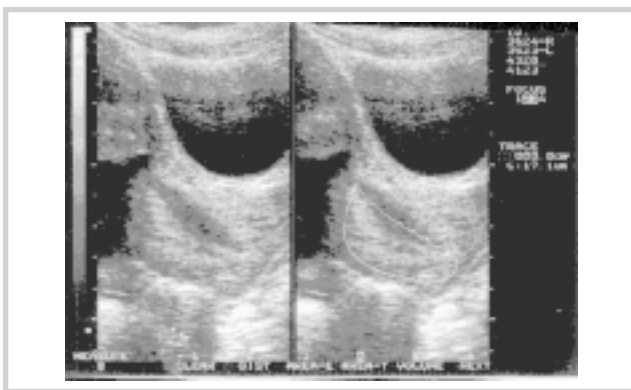


Рис. 4. Беременность I, 26 нед.

Симптом прогибания отрицательный, в то время как длина шейки матки 40 мм и «симптом бабочки» положительный, что свидетельствует о хороших компенсаторных возможностях матки на фоне повышенной возбудимости миометрия.

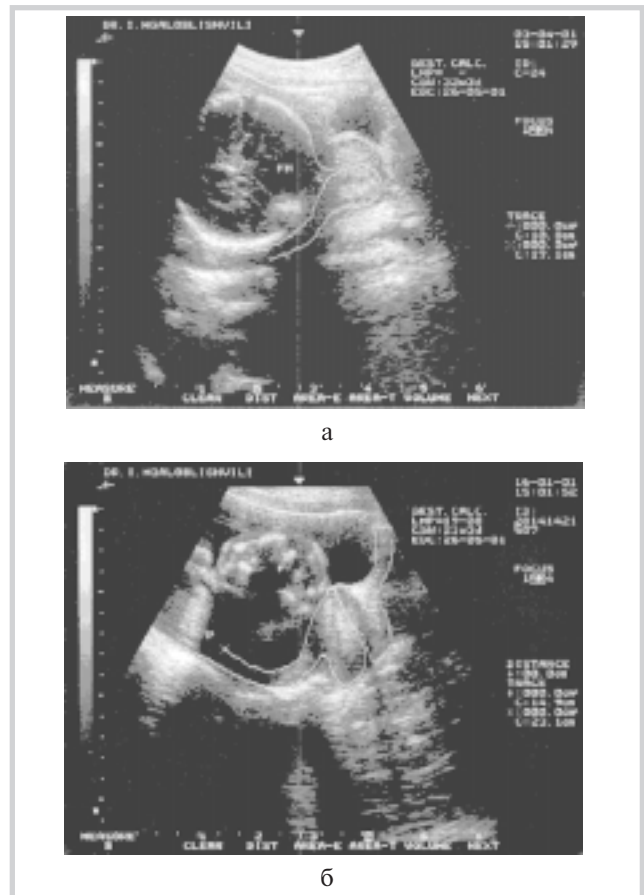


Рис. 5. Дискоординация матки по гипотоническому типу, вызвавшая прерывание беременности.

а — беременность 21,3 нед; тонус матки нарушен (гипотонус), угроза прерывания беременности компенсируется резервными возможностями шейки матки.

б — та же беременность, 32,3 нед; голова плода располагается низко в малом тазу, провоцируя прерывание беременности, компенсаторные возможности шейки матки иссякли. Беременность завершилась преждевременными родами в 34 нед.

ния и двигательной активности плода, жалоб и ощущений беременной. Поэтому оценку шейки матки и формы цервикального канала важно проводить трансабдоминально при УЗИ, когда все параметры оцениваются взаимосвязанно в реальном масштабе и на протяжении определенного/необходимого отрезка времени [57]. При необходимости уточнения локальных параметров шейки матки следует проводить трансвагинальное обследование. Необходимо учитывать различия в оценке длины шейки матки: при трансабдоминальной эхолокации она \geq чем при трансвагинальной \geq чем при транслабиальной. Мы рекомендуем измерять шейку матки в Т-режиме (см. рис. 1).

По нашим данным и мнению большинства исследователей, во всех случаях угрозы прерывания беременности, в стадии компенсации эхографически наблюдаются:

- А. Укорочение цервикального канала.
- Б. Утолщение стенок шейки матки.

В. Усиление эхографического рисунка ее структуры, напоминающего форму бабочки (положительный «симптом бабочки»).

Г. Формирование валика в области внутреннего зева.

Признаки компенсаторной адаптации являются благоприятными показателями хорошей сопротивляемости шейки изгоняющим силам.

В стадии декомпенсации наблюдаются (см. рис. 3):

А. Хаотичность мышечной экоструктуры матки (отрицательный «симптом бабочки»).

Б. Укорочение ее до 20 мм и более.

В. Отсутствие активных сокращений при пролонгированном наблюдении за шейкой матки (шейка матки не меняет ни свою длину, ни толщину стенок, ни положения оси цервикального канала).

Для I триместра беременности характерно наличие перешеечного канала, часто измеряемого вместе с цервикальным, из-за чего длина шейки матки ошибочно больше реальной величины (см. рис 1, а). Длина перешеечного канала, при высоком прикреплении хориона, на 5-й неделе беременности достигает 30 мм и далее постепенно уменьшается приблизительно на 0,4 мм в неделю. К 13-й неделе плодный мешок уже граничит с внутренним зевом. При угрозах прерывания беременности в эти сроки в первую очередь укорачивается шейка матки. В группе женщин с привычным невынашиванием беременности иммунологического генеза первым предвестником нарастающего конфликта на фоне мнимого благополучия являются микрокровоизлияния в плаценте, визуализируемые как гипозоногенные участки с неровными контурами, часто располагающиеся периплацентарно. Далее в динамике ухудшения визуализируются ретроплацентарные и ретроамниональные кровоизлияния, укорочение шейки матки, деформация плодного яйца, нарушение развития эмбриона (рис. 6).

Динамическая эхография позволяет выявить вариабельность параметров шейки матки: изменение длины и формы цервикального канала,



Рис. 6. Беременность 1, 9,5 нед.

Ретроамниональная гематома, «симптом бабочки» выражен, длина шейки 33 мм, перешеек 27 мм. Угроза невынашивания беременности на фоне иммунологического конфликта.

толщины стенок шейки, направление продольной оси шейки. Такая мобильность шейки матки свидетельствует о нормальном течении беременности и сохраняется практически до 36—38 нед, постепенно уменьшаясь. Все это говорит о больших компенсаторных возможностях шейки матки, способных препятствовать прерыванию беременности. Скорее всего, изменение параметров шейки матки указывает на «напряженность» состояния, балансировку между компенсацией — декомпенсацией и нуждается в соответствующей коррекции: выравнивании иммунного статуса, применении токолитиков, профилактического серкляжа или ограничения физической активности. При угрозе преждевременных родов шейка теряет свою мобильность, наблюдаются стирание шеечного рисунка, укорочение и расширение цервикального канала, когда процесс прерывания беременности практически становится необратимым.

В физиологической беременности этот процесс имеет место только к 38 нед беременности — исчезает «симптом бабочки», шейка матки становится неподвижной — беременность практически подошла к своему логическому завершению и готова к родам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cunningham F.G., Macdonald P.C., Gant N.F., Leveno K.J., Gilstrap L.C III.* Williams obstetrics. 19th ed. Norwalk, Conn.: Appleton & lange 1993; 673.
2. *Parikh M.N., Metha A.C.* Internal cervical os during the second half of the pregnancy. J Obstet Gynecol Br Commonw 1961; 68: 818—21.
3. *Gomez R., Galasso M., Romero R.* Ultrasonography examination of the cervix is better than cervical digital examination as predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 956—64.
4. Timor-trisch. Transvaginal ultrasound of the cervix. OBGYN newsletter spring 1996.
5. *Berghella V., Tolosa J.E., Khulman K.* Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 723—30.
6. *Sonek J.D., Iams J.D., Blumenfeld M.* Measurement of cervical length in pregnancy; comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. Obstet Gynecol 1990; 76: 172—5.
7. *Dupuis O., Thoulon J.M., Mellier G.* Apport de l'échographie du col dans la prédiction de l'accouchement prématuré: revue de la littérature. Contracept Fertil Sex 1999; 27: 147—154.

8. *Andersen H.F., Nugent C.E., Wanty S.D.* Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonography measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859–67.
9. *Iams J.D., Paraskos J., Landon M.B., Teteris J., Johnson F.F.* Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 40–6.
10. *Crane J.M., Van Der Hof M., Armson B.A.* Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 357–63.
11. *Mahony B.S.* Ultrasound of the cervix during pregnancy. *Abdom Imaging* 1997 Nov-Dec; 22(6): 569–78.
12. *Okitsu O., Mimura T., Nakayama T.* Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 402–9.
13. *Кахадзе В. и др.* Научно-практическая конференция по ультразвуковой диагностике. СССР—Япония 1980.
14. *Tongsong T., Tamprapanth P., Srisomboon J.* Single transvaginal sonography measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 184–7.
15. *Iams J.D., Goldenberg R.L., Meis P.J., Mercer B.M., Moawad A., Das A. et al.* The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567–72.
16. *Heath V.C.F., Southall T.R., Souka A.P., Elisseou A., Nicolaides K.H.* Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 312–31.
17. *Taipale P., Hilesmaa V.* Sonographic measurement of uterine at 18–22 week's gestation and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 902–7.
18. *Iams J.D., Jonson F.F., Sonec J.* Cervical competence as a continuum: A study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1097–106.
19. *Guzman E.R., Walters C., Ananth C.V. et al.* A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Sep; 18(9): 204–10.
20. *Owen J., Yost N., Berghella V., Thom E., Swain M., Dildi G.A., Miodovnik M., Langer O., Sibai B., McNellis D.* Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001 Sep 19; 286(11): 1340–8.
21. *Cook C.M., Ellwood D.A.* The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at-risk' women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 Feb; 15(2): 109–13.
22. *Jones G.* Cervical length in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Sep; 177(3): 716.
23. *Skentou C., Souka A.P., To M.S., Liao A.W., Nicolaides K.H.* Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Jan; 17(1): 7–10.
24. *Andrews W.W., Copper R., Hauth J.C., Goldenberg R.L., Neely C., Dubard M.* Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000 Feb; 95(2): 222–6.
25. *Berghella V., Daly S.F., Tolosa J.E., Di Vito M.M., Chalmers R., Gang N., Bhullar A., Wapner R.J.* Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct; 181(4): 809–15.
26. *Ramin K.D., Ogburn P.L., Mulholland T.A., Breckle R.J., Ramsey P.S.* Ultrasonographic assessment of cervical length in triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jun; 180(6 PT 1): 1442–5.
27. *Goffinet F., Rozenberg P., Kayem G.* Intérêt de l'échographie endovaginale du col utérin pour l'évaluation du risque d'accouchement prématuré. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26: 623–29.
28. *Rozenberg P., Goffinet F., Malagrida L.* Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 196–9.
29. *Crane J.M., Van Der Hof M., Armson B.A.* Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 357–63.
30. *Timortrash I.E., Boozarjomehri F., Mazakowski Y.* Can a "snapshot" sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labour? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 990–5.
31. *Du Bose T.J.* Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 357–63.
32. *Murakava H., Utumi T., Hasegava I.* Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasound measurement of cervical length. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 829–32.
33. *Rizzo G., Capponi A., Arduini D.* The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1146–51.
34. *Hasegava I., Tanaka K., Takahashi K., Tanaka T., Aoki K., Torii Y. et al.* Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1996; 5: 305–9.
35. *Wong G., Levine D.* Sonographic assessment of the cervix in pregnancy. *Semin Ultrasound CT MR* 1998 Aug; 19(4): 370–80.
36. *Moore T.R., Iams J.D., Creasy R.K., Burau K.D., Davidson A.L.* Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 517–23.
37. *Rageth J.C., Kernen B., Sauermann E.* Premature contractions: possible influence of sonographic measurements of cervical management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 183–7.
38. *Guzman E.R., Pisatowski D.M., Vintzileos A.M. et al.* A comparison of ultrasonographically detected cervical changes in response to transfundal pressure, coughing and standing in predicting cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 660.
39. *Guzman E.R., Rosenberg J.C., Houlihan C.* A new method using vaginal ultrasound and transfundal pressure to evaluate asymptomatic incompetent cervix. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 248–52.
40. *Rocco B.P., Garrone C.* Can examination of the cervix provide useful information for prediction of cervical incompetence and following preterm labour? *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1999 Aug; 39(3): 296–300.
41. *Bergelin I., Valentin L.* Patterns of normal change in cervical length and width during pregnancy in nulliparous woman: a prospective, longitudinal ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Sep; 18(3): 217–22.
42. *Brieger G.M., Ning X.H., Dawkins R.R., Ying K.Q., Weng C., Chang A.M., Haines C.J.* Transvaginal sonographic assessment of cervical dynamics during the third trimester of normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 Feb; 76(2): 118–22.
43. *Andersen H.F.* Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 77–83.
44. *Smith C.V., Anderson J.C., Matamoros A.* Transvaginal sonography of cervical width and length during pregnancy. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 465–7.

45. Hushnir O., Vigil D.A., Izquierdo L. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 162: 991—3.
46. Kushnir O., Irquierdo L.A., Smith J.F., Blankstein J., Curet L.B. Transvaginal sonographic measurement of cervical length. Evaluation of twin pregnancies. *J Reprod Med* 1995 May; 40(5): 380—2.
47. Mohamed El-Said Ghanem, Mohammed A. Eman, Al-eman M. Amer M.D., Mohamed Nizzar M.B. B. C.H. Номограмма Map-souga для определения размеров шейки матки при нормальной беременности. *Sonoace International* 1999; 4: 26—38.
48. Ziliani M. et al. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 719—724.
49. Hirnle L., Zmijewski J., Klosek A. Meaning of opening form of internal opening in prognosis of cervical insufficiency. *Gynecol Pol* 2000 Apr; 71(4): 279—83.
50. Hoesli I.M., Surbek D.V., Terzanli S., Holzgreve W. Tree dimensional volume measurement of the cervix during pregnancy compared to conventional 2D-sonography. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Feb; 64(2): 115—9.
51. O'Connell M., Tidy J., Wisher S.J., Brown B.H., Lindow S.W. An in vivo comparative study of the pregnant and nonpregnant cervix using electrical impedance measurements. *BJOG* 2000 Aug; 107(8): 1040—1.
52. Maldjian C., Adam R., Pelosi M., Pelosi M. 3rd. *Mag. Reson. Imaging* 1999 Nov; 17(9): 1399—402.
53. Garfield R.E., Saade G., Buhimschi C., Buhimschi I., Shi L., Shi S-Q., Chwalisz K. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Human Reprod Update* 1998; 4: 5: 673—695.
54. Garfield R.E. Myometrial ultrastructure and uterine contractility. In: *Uterine contractility*. S. Bottari, J.P. Thomas, R. Vokaer, eds. New York: Masson 1984; 81—109.
55. Osa T. An interaction between the electrical activities of longitudinal and circular smooth muscles of pregnant mouse uterus. *Jpn J Physiol* 1974; 24: 189—203.
56. Kawarabayashi T., Ikeda M., Sugimori H., Nakano H. Spontaneous electrical activity and effects of noradrenaline on pregnant human myometrium recorded by the single sucrose-gap method. *Acta Physiol Hung* 1986; 67: 71—82.
57. Parulekar S.G., Kiwi R. Dynamic incompetent cervix uteri: sonographic observations. *J Ultrasound Med* 1988; 7: 481.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 26, 39)

- Никитин** Анатолий Илларионович — директор Балтийского института репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
bir@mail.wplus.net
- Нидакон** (среды для культивирования) — Марина Данилова, менеджер
jane@nidacon.com
- Попенко** Елена Васильевна — медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины «Меркурий», Тюмень
mercury@tmn.ru
- Попов** Григорий Дмитриевич — врач акушер-гинеколог, отделение ЭКО, клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва
ivanchick@hotmail.com
- Полумисков** Вадим Евгеньевич — врач акушер-гинеколог, зав. Центром ЭКО, Алматы, Республика *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, Москва
a-smirnova@mtu-net.ru
- Тодоров** Пламен — эмбриолог, Центр вспомогательной репродукции, София, *Болгария*
plamen.todorov.bg@yahoo.com
- Фишман** Яков Григорьевич — врач акушер-гинеколог
yakov@rusmedserv.com
Сервер <http://www.rusmedserv.com>
- Хархаров** Арсен Гаджиевич — главный врач Республиканского центра планирования семьи и репродукции, Махачкала
repro@datacom.ru
- Хилькевич** Людмила Викторовна — врач-эмбриолог Центра по лечению бесплодия, Москва
hilkevich@usa.net
- Циновой** Вадим Шаевич — врач, Центр репродуктивной медицины, Вологда
tsinovoy@vologda.ru
<http://www.vologda.ru/-tsinovoy>
- Юзько** Александр Михайлович — руководитель Центра репродуктивной медицины Буковинской государственной медицинской академии, Черновцы, *Украина*
lrm@cv.ukrtel.net
- Zech** Herbert — директор Института репродуктивной медицины и эндокринологии, Брегенц, *Австрия*
zechh@zech.vol.at

Изменение цитокинового профиля как адаптационный процесс в ходе прогрессирования гестоза

Э.А. ШЕРБАВСКАЯ

Владивостокский государственный медицинский университет

Изучено содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α у 130 беременных женщин с гестозом различной степени тяжести. Установлено, что при гестозе значительно повышается продукция провоспалительных цитокинов и снижается уровень противовоспалительных по сравнению с показателями у женщин с физиологической беременностью. Выраженность нарушений цитокинового статуса пропорциональна тяжести гестоза.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, гестоз.

Динамику любого заболевания с иммунопатогенетической основой следует рассматривать с точки зрения взаимодействия эффекторных звеньев иммунной системы, участие которых в патологических процессах во многом обусловлено каскадом цитокинов. В патогенезе гестоза большое значение имеет иммунный компонент [1, 2]. Полагают, что при гестозе, который рассматривается как системная воспалительная реакция (СВР), запускается весь каскад провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8 [3]. Многие авторы отмечают, что высокая концентрация последних является неблагоприятным фактором, отражающим активность и тяжесть патологического процесса [4–6]. Однако важен не сам факт повышения или снижения уровня цитокинов, а соотношение оппозиционных пулов [7, 8]. При всем многообразии клинического течения гестоза его продолжительность и тяжесть следует связывать с дисбалансом между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, с экспрессией мембранных форм цитокиновых рецепторов и уровнем растворимых форм в сыроворотке крови и тканевых жидкостях [9, 10].

Все большее число исследователей рассматривают гестоз как модель полиорганной недостаточности, в основе которой лежит генерализованная дисфункция эндотелиоцитов, тромбоцитов и трофобласта. Изучение механизмов формирования синдрома полиорганной недостаточности привело к признанию концепции СВР, характеризующейся активацией фагоцитов — макрофагов/моноцитов, гранулоцитов, а также эндотелиоцитов, мастоцитов и тромбоцитов. В результате усиливается продукция свободных радикалов, цитокинов, протеиназ, дериватов арахидоновой кислоты, что приводит к генерализации патологического процесса. Среди веществ,

способных реализовать синдром генерализованной эндотелиальной дисфункции, в последнее время все больший интерес привлекают цитокины, например, такие, как ИЛ-1 β и ФНО- α [11].

Усугубление изменений цитокинового профиля связано с тяжестью гестоза, длительностью его течения, выраженностью метаболических нарушений, гипоксии. Тканевая гипоксия может иметь самостоятельное значение в патогенезе патобиохимических и иммунологических сдвигов. Одной из первых реакций тканей и клеток на воздействие гипоксии является выработка эритропоэтина — цитокина, увеличивающего эритропоэз. Установлено, что с участком гена, инициирующим транскрипцию эритропоэтина в ответ на гипоксию, практически идентичную последовательность кодонов в цепи ДНК имеют участки генов некоторых цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 β , экспрессия генов которых регулируется парциальным давлением кислорода [12]. Так, в условиях гипоксии имеет место активация ИЛ-1 β , ФНО и ИЛ-6. Отмечено, что при среднетяжелой и тяжелой степени гестоза со стойкой гипоксией наблюдается инвертированное действие цитокинов [6]. Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования роли системы цитокинов в патогенезе гестоза, которая во многом остается неясной.

Целью исследования было изучение продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыроворотке крови у беременных с гестозом различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование цитокинового профиля в сыроворотке крови проведено у 130 пациенток с гес-

тозом. Возраст обследованных составлял 20—34 года (в среднем $25,8 \pm 0,4$ года), сроки беременности 27—40 нед (в среднем $33,4 \pm 0,3$ нед). Общим критерием отбора служило отсутствие других осложнений беременности, не связанных с гестозом. Первородящих было 54,6%, повторнородящих — 45,4%, общее число беременностей не превышало четырех. В зависимости от степени тяжести гестоза выделены следующие группы женщин: 40 — с гестозом легкой степени, 59 — с гестозом средней степени тяжести и 31 — с гестозом тяжелой степени. Степень тяжести гестоза определяли по оценочной шкале, разработанной Г.М. Савельевой и соавт. Типичный вариант течения нефропатии с наличием триады Цангемейстера был отмечен только у 20% женщин. Гестоз с двумя сочетающимися симптомами (гипертензия и отеки или гипертензия и протеинурия) был выявлен соответственно у 31,5 и 12,3% беременных, отеки и протеинурия — у 8,5%, моносимптомный гестоз (гипертензивный синдром) — у 5,4%. Гестоз в виде отечного синдрома имел место у 22,3% женщин. Чистые формы гестоза наблюдались у 22,7% беременных. У 77,3% беременных гестоз был сочетанным и развивался на фоне экстрагенитальной патологии. Из сопутствующих заболеваний чаще диагностировались хронические заболевания мочевыводящей системы, хронический тонзиллит, вегетососудистая дистония. У 33,8% беременных гестоз осложнился плацентарной недостаточностью. Контрольная группа состояла из 60 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью и с аналогичными возрастом, числом беременностей и родов, сроком гестации. Здоровыми считались женщины без сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и фоновой гинекологической патологии, любых клинических и лабораторных признаков гестоза, а также других осложнений беременности.

Уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих тест-систем ProCon, разработанных в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) и производимых фирмой ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), а концентрацию ИЛ-10 — с помощью набора реагентов фирмы «Immunotech Coulter Company» (Франция). Уровень цитокинов в сыворотке крови измеряли методом «сандвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител, согласно рекомендациям производителей. Индикаторным компонентом реакции служил конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином. В качестве стандарта для сравнения в каждой реакции использовались рекомбинантные ИЛ-1 β , ИЛ-4,

ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , входящие в состав тест-наборов. По данным титрования стандартных образцов строили калибровочные графики для каждого из цитокинов, по которым определяли их уровень в исследуемой биологической среде в диапазоне детектируемых концентраций от 10 до 2000 пкг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), критерия Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, при гестозе в сыворотке крови увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ($250,1 \pm 48,4$ пкг/мл; $p < 0,01$), ИЛ-6 ($137,1 \pm 34,2$ пкг/мл; $p < 0,05$), ИЛ-8 ($276,1 \pm 54,6$ пкг/мл; $p < 0,01$) и ФНО- α ($264,2 \pm 42,7$ пкг/мл; $p < 0,001$) по сравнению с таковой у женщин с физиологическим течением беременности ($94,7 \pm 20,4$, $42,5 \pm 13,6$, $103,2 \pm 26,5$, $86,4 \pm 19,1$ пкг/мл соответственно). Наиболее выраженные сдвиги концентрации этих факторов отмечены для ИЛ-6 — в 3,2 раза и ФНО- α — в 3,1 раза.

Среди провоспалительных цитокинов классическими являются ИЛ-1 β и ИЛ-6. Ведущая форма ИЛ-1 — это ИЛ-1 β , который продуцируется в секреторной форме и действует как локально, так и системно [13]. Уровень ИЛ-1 β с высокой степенью достоверности различался во всех четырех группах (табл. 1). Наибольшее количество ($397,5 \pm 44,7$ пкг/мл; $p < 0,001$) этого цитокина отмечено при тяжелом гестозе, наименьшее ($159,2 \pm 25,3$ пкг/мл; $p < 0,05$) — у беременных с легким течением гестоза.

ИЛ-1 включает различные механизмы, в частности, ИЛ-1 β в синергизме с ФНО- α стимулирует продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8. Основным источником ИЛ-6 являются Th_2 , макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки [7]. При исследовании ИЛ-6 в сыворотке крови мы наблюдали увеличение уровня этого цитокина у беременных с легкой формой гестоза по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,05$) и у женщин со среднетяжелым течением гестоза по сравнению с показателями в группе беременных с легкой степенью гестоза ($p < 0,01$). Примечательно, что при тяжелом течении гестоза в целом по группе продукция ИЛ-6 снижается по сравнению с таковой при среднетяжелом течении гестоза ($p < 0,05$), причем у 5 (16,1%) беременных его уровень достоверно не изменялся, у 23 (74,2%) — уменьшался, а у 3 (9,7%) — в дальнейшем повышался.

Характер секреции ИЛ-8 в зависимости от степени тяжести гестоза был сходен с характе-

Таблица 1. Содержание цитокинов (в пкг/мл) в сыворотке крови у беременных женщин в зависимости от степени тяжести гестоза

Цитокины	Беременные женщины с гестозом (n=130)						Здоровые беременные женщины (n=60)
	легкой степени (n=40)	P_{1-2}	среднетяжелой степени (n=59)	P_{2-3}	тяжелой степени (n=31)	P_{1-3}	
ИЛ-1 β	159,2 \pm 25,3*	<0,05	234,3 \pm 26,2***	<0,01	397,5 \pm 44,7***	<0,001	94,7 \pm 20,4
ИЛ-6	83,4 \pm 15,2*	<0,01	186,2 \pm 30,4***	<0,05	112,9 \pm 21,4**	н/д	42,5 \pm 13,6
ИЛ-8	214,8 \pm 32,1**	<0,05	329,8 \pm 38,4***	<0,05	502,6 \pm 73,1***	<0,001	103,2 \pm 26,5
ФНО- α	160,7 \pm 28,6*	<0,05	248,5 \pm 32,7***	<0,01	427,6 \pm 51,2***	<0,001	86,4 \pm 19,1
ИЛ-4	101,8 \pm 16,2*	<0,05	61,2 \pm 12,4***	<0,05	26,5 \pm 8,3***	<0,001	154,3 \pm 20,4
ИЛ-10	139,6 \pm 16,4*	<0,05	98,3 \pm 13,1***	<0,05	62,8 \pm 10,2***	<0,001	196,5 \pm 23,4

Примечание. Звездочками отмечена достоверность различий по сравнению с группой здоровых беременных женщин: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. н/д — недостоверно.

ром продукции ИЛ-1 β : минимальное количество — 159,2 \pm 25,3 пкг/мл ($p < 0,01$) отмечено у беременных с легкой формой гестоза, максимальное — 502,6 \pm 73,1 пкг/мл ($p < 0,001$) — при тяжелом течении гестоза. ИЛ-8 продуцируется фагоцитами и клетками мезенхимы в ответ на увеличение продукции ИЛ-1 β или ФНО. Возможно ИЛ-8, вызывая хемотаксис и активацию нейтрофилов, способствует дальнейшей продукции провоспалительных цитокинов [8]. Значительное изменение в крови содержания ИЛ-8 выявляется при генерализованных патологических процессах, в частности и при гестозе [4].

Заметно повышалась в крови и концентрация ФНО- α , которая достигала пиковых значений (427,6 \pm 51,2 пкг/мл; $p < 0,001$) при тяжелом течении гестоза. Наименьшее количество ФНО- α (160,7 \pm 28,6 пкг/мл; $p < 0,05$) отмечено у больных с легкой формой гестоза. Известно, что ФНО- α индуцирует синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6, запуская каскад провоспалительных цитокинов.

Наши результаты согласуются с данными других авторов о повышении содержания некоторых провоспалительных цитокинов, связанном с прогрессированием гестоза [12, 14]. Изучение цитокинового профиля показало, что у беременных с гестозом не только повышается количество провоспалительных цитокинов, но достоверно изменяется и системный уровень их оппозиционных пулов, что приводит к существенному дефекту цитокиновой сети. Так, в целом по группе беременных с гестозом отмечается заметное снижение уровня противовоспалительных цитокинов по сравнению с таковым у здоровых беременных. Это относится как к ИЛ-4 (65,4 \pm 13,3 пкг/мл, в контроле — 154,3 \pm 20,4 пкг/мл; $p < 0,001$), так и ИЛ-10 (102,5 \pm 17,8 пкг/мл, в контроле — 196,5 \pm 23,4 пкг/мл; $p < 0,01$). По нашим данным, уровень системно продуцируемого ИЛ-4 уменьшается с увеличением степени тяжести гестоза (см. табл. 1). Количество ИЛ-10 в сыворотке крови у беремен-

ных с гестозом также было различным во всех трех группах с высокой степенью достоверности. Наименьшее содержание — 62,8 \pm 10,2 пкг/мл ($p < 0,001$) — зарегистрировано у больных тяжелыми формами гестоза.

Усиление тяжести гестоза сопровождалось значительным увеличением концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α . У 19 (61,3%) беременных с тяжелой степенью гестоза мы предполагаем развитие так называемого феномена лейкоцитарной депрессии. В пользу подобного утверждения косвенно свидетельствует тот факт, что в крови одновременно резко повышался уровень ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α до максимальных значений и снижался уровень ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. ИЛ-1 β является основным внутриклеточным индуктором синтеза мРНК для ИЛ-8. Вероятно, именно это звено (ИЛ-1 β — ИЛ-8) при воспалительных и деструктивных процессах становится ведущим в активации фагоцитарных функций лейкоцитов, а при их надпороговых значениях — в развитии лейкоцитарной депрессии, при которой одновременно угнетены кислородзависимые и кислороднезависимые функции нейтрофилов [14]. Указанный феномен, на наш взгляд, можно считать критерием тяжести патологического процесса.

Приведенные результаты подтверждают основные положения адапционно-регуляторной теории, в соответствии с которой на первых этапах влияния неблагоприятного фактора наступает фаза устойчивой гиперфункции (компенсации), а затем, по мере истощения адапционных механизмов, — декомпенсации. С этой точки зрения объясняются полученные нами данные, и они могут быть подтверждением выводов о негативном влиянии гестоза на цитокиновый статус у беременных женщин. Продукция цитокинов в количественном отношении связана со степенью тяжести гестоза. Учитывая важность адапционных реакций в развитии любого патоло-

гического процесса, в частности гестоза, мы провели последующее сопоставление изменений цитокинового профиля с утяжелением клинического течения гестоза, которое позволило провести параллели между степенью тяжести гестоза и развитием компенсаторно-приспособительных реакций в организме. Выделено несколько фаз в изменении продукции цитокинов под влиянием гестоза, соответствующих фазам компенсации данного патологического состояния, которые в свою очередь отражают степень реализации и резервы задействованных защитных механизмов.

Первая фаза изменений наблюдается при легком течении гестоза. В этот период возрастает продукция всех провоспалительных цитокинов и регистрируется синхронное снижение содержания противовоспалительных по сравнению с таковыми у здоровых беременных. Это компенсированная фаза — фаза устойчивой гиперфункции.

Вторая фаза имеет место при среднетяжелом течении гестоза. Продукция ИЛ-1 β , ФНО- α продолжает увеличиваться, ограничивающая роль ИЛ-4 и ИЛ-10 ослабевает, уступая место ИЛ-6, количество которого в эту фазу в ответ на усиление выработки ИЛ-1 β и ФНО- α резко возрастает. ИЛ-6 — цитокин, замыкающий воспалительную реакцию и являющийся антагонистом ИЛ-1 β и ФНО- α . Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойственность в развитии воспалительных реакций: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он одновременно ингибирует продукцию ИЛ-1 β и ФНО- α , оказывая тем самым противовоспалительное действие. Возможно, что биологический эффект этого, казалось бы, парадоксального явления состоит в ограничении избыточной продукции провоспалительных цитокинов в тканях на завершающих этапах воспалительного процесса [15]. Это субкомпенсированная фаза — фаза начавшегося истощения компенсаторных механизмов, но с сохранением иерархической регуляции.

Во время третьей фазы, как это было продемонстрировано у больных тяжелыми формами гестоза, содержание ИЛ-1 β , ФНО- α резко увеличивается под воздействием уменьшенного синтеза ИЛ-6. Темпы повышения концентрации ИЛ-8 были несколько ниже, чем у ИЛ-1 β и ФНО- α . Динамика противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) характеризовалась заметным снижением их уровня. Это декомпенсированная фаза — фаза срыва компенсаторно-приспособительных реакций.

Описанные нами изменения цитокинового обмена подтверждают реализацию первичного ответа иммунокомпетентных клеток на воздействие патологического фактора при участии ИЛ-

1 β , ФНО- α [12], а также наличие ограничивающего воздействия таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-6, на продукцию своих предшественников [9] и уменьшение содержания этих цитокинов при адаптационных процессах в ходе прогрессирования гестоза. Исследованный нами процесс изменения синтеза цитокинов при гестозе является одним из звеньев адаптационной реакции организма беременной женщины. Повышение количества одних цитокинов и снижение синтеза других направлено на перестройку межклеточных взаимоотношений, которая должна обеспечить функционирование всех органов и систем в неблагоприятных условиях [13].

Одним из наименее изученных аспектов развития гестоза является вопрос об участии клеток моноцитарно-макрофагальной природы в иммунопатогенезе данной патологии. Среди параметров, характеризующих функции мононуклеарных фагоцитов, традиционно используется тест на продукцию ими иммунорегуляторных факторов, участвующих в патогенезе развития воспалительных реакций (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) [2]. Заслуживает также внимания выявленный нами факт активации макрофагального звена иммунной системы, о чем свидетельствует высокий уровень продукции вышеперечисленных цитокинов моноцитами беременных с гестозом (средней и тяжелой степени). Следует отметить, что при гестозе наиболее выраженным оказалось усиление (в 3,1 раза) спонтанной продукции ФНО- α .

Полученные данные позволяют констатировать состояние повышенной активации мононуклеарных клеток у беременных с гестозом, которая прогрессирует с увеличением его тяжести, а также нарушение ИЛ-6-зависимого механизма контроля синтеза ИЛ-1 β и ФНО- α . При тяжелом течении гестоза лимфоциты периферической крови или не реагируют повышением продукции ИЛ-6, или снижают ее. Подобная парадоксальная реакция у беременных с тяжелой степенью гестоза в отношении ИЛ-6 может быть объяснена достижением максимальной активности клеток, его вырабатывающих, при которой их дальнейшая активация невозможна, т.е. имеет место истощение компенсаторных возможностей этих клеток. Резко выраженная декомпенсация у беременных с гестозом резервного потенциала лимфоцитов периферической крови, продуцирующих ИЛ-6, указывает на нарушение защитных механизмов (ИЛ-6), регулирующих синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами (ИЛ-1 β и ФНО- α), и приводит к гиперпродукции последних. Это свидетельствует о максимальном напряжении основных регуляторных систем организма. При чистых формах гестоза компенсаторные процессы выражены сильнее,

Таблица 2. Содержание провоспалительных цитокинов (в пкг/мл) у беременных с гестозом на фоне хронических экстрагенитальных и генитальных инфекций

Беременные с гестозом (средняя степень тяжести)	Провоспалительные цитокины		
	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α
Без сопутствующих хронических инфекционных заболеваний (n=22)	192,6 \pm 23,7	139,5 \pm 31,6	204,2 \pm 25,4
С хроническими экстрагенитальными и генитальными инфекциями (n=22)	278,3 \pm 34,2	228,1 \pm 28,9	314,7 \pm 33,8
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,01

Примечание. *p* — достоверность различий между группами.

чем при сочетанных. Наслоение гестоза на предшествующие соматические заболевания приводит к более быстрому и существенному срыву компенсаторно-приспособительных реакций с резким усугублением изменений цитокинового профиля у беременных женщин.

Согласно современным представлениям, одним из ранних пусковых механизмов развития гестоза является престоимияция фагоцитов. О важной роли престоимияции фагоцитов в развитии гестоза свидетельствует и тот факт, что частота возникновения гестоза на фоне хронических генитальных и экстрагенитальных инфекций значительно выше, чем у здоровых женщин [11]. Полученные результаты относительно продукции

ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α у беременных с гестозом на фоне хронических генитальных и экстрагенитальных инфекций (табл. 2) соответствуют данным литературы и убедительно подтверждают состояние повышенной исходной цитотаксической активности мононуклеарных клеток у этих больных, вероятно, в результате престоимияции этих клеток при бактериальных инфекциях, что, естественно, повышает возможность их активации и секреторную активность.

Из представленных данных следует, что развитие гестоза сопровождается существенными изменениями в иммунной системе. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, т.е. имеет место локальный характер их действия [15]. При гестозе определение в периферической крови высокого уровня цитокинов свидетельствует о нарушении принципа локальности их функционирования и генерализованной активации клеток иммунной системы.

Таким образом, осложнение беременности гестозом приводит к значительным нарушениям в системе иммунитета по сравнению со здоровыми беременными, связанным со степенью его тяжести. Выявленный комплекс изменений цитокинового профиля при гестозе, связанный с дисбалансом между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, рассматривается нами как компенсаторно-приспособительная реакция организма беременной женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожковская Н.Н. Состояние иммунного и энзимного гомеостаза у беременных с гестозами. Вестн Рос асс акуш-гин 1998; 4: 30—33.
2. Черных Е.П., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Останин А.А., Пасман Н.П., Серов В.Н. Особенности функционирования иммунной системы при беременности, осложненной поздним гестозом. Акуш и гин 1996; 2: 21—23.
3. Медвинский И.Д., Серов В.Н., Ткаченко С.Б., Юрченко Л.Н., Шабунина-Басок Н.Р., Мазуров А.Д. Концепция развития синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза. Журн акуш и жен бол 2002; 1: LI: 33—39.
4. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1379—1385.
5. Redman C.W. Immunological aspects of pre-eclampsia. Baillieres. Clin Obstet Gynaecol 1992; 6(3): 601—615.
6. Benyo D.F., Miles T.M., Conrad K.P. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 5: 1582—1588.
7. Лященко А.А., Уваров В.Ю. Цитокины и факторы роста: вопросы классификации. Доказательная медицина и молекулярная терапия в клинике внутр. болезней: Сб. науч. трудов, посвященный 240-летию ММА им. И.М. Сеченова. М 1999; 150—168.
8. Фрейдлин И.С. Прикладные аспекты современного учения о цитокинах. Тихоокеанский мед журн 1999; 3: 13—19.
9. Goodwin V.J., Sato T.A., Mitchell M.D., Keelan J.A. Anti-inflammatory effects of interleukin-4, interleukin-10, and transforming growth factor- β in human placental cells in vitro. Am J Reprod Immunol 1998; 40: 5: 319—325.
10. Conrad K.P., Benyo D.F. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. Am J Reprod Immunol 1997; 37: 3: 240—249.
11. Кинит Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция. Вестн интенс тер 1999; 2: 23—28.
12. Криворучко А.Ю., Аксененко В.А., Квочко А.Н., Павлов Р.В. Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных поздним гестозом в условиях гипоксии. Журн акуш и жен бол 2000; 4: XLIX: 82—85.
13. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность. Клини лаб диагн 1998; 11: 21—32.
14. Витковский Ю.А., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. О возможной роли цитокинов и нейтрофилов в патогенезе хронического ДВС-синдрома у беременных с поздним гестозом. Акуш и гин 1998; 3: 13—15.
15. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология 1997; 5: 7—14.

Некоторые показатели перитонеальной жидкости при ранних сроках нормальной и патологической беременности

А.М. ГЕРАСИМОВ, Л.В. ПОСИСЕЕВА

ГУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава РФ; кафедра акушерства и гинекологии Ивановской государственной медицинской академии

Изучена концентрация ионов Mg^{2+} , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , прогестерона, эстрадиола, тестостерона, АМГФ, ПАМГ-1 в перитонеальной жидкости (ПЖ), аспирированной в момент лапароскопии, у женщин с нормальной и патологической беременностью. При нормальной беременности в ПЖ происходит существенное повышение концентрации ионов Mg^{2+} , Na^+ , тестостерона, эстрадиола, АМГФ, ПАМГ-1. При наличии явлений угрозы прерывания беременности показатели перитонеальных концентраций тестостерона, эстрадиола и ПАМГ-1 остаются на уровне, характерном для небеременных женщин. Средняя концентрация ионов Mg^{2+} значительно ниже таковой у здоровых небеременных женщин, не происходит повышения уровня Na^+ . Продукция АМГФ и прогестерона в ПЖ также угнетена.

Ключевые слова: беременность, угроза прерывания беременности, перитонеальная жидкость, ионы, половые гормоны, АМГФ, ПАМГ-1.

Активное изучение перитонеальной жидкости (ПЖ) — биологической среды, определяющей ранние этапы эмбриогенеза и миграции гамет, позволило выявить новые звенья патогенеза наружного эндометриоза, таких нарушений менструального цикла, как недостаточность лютеиновой фазы и синдром неовулировавшего фолликула [4]. Детально разработаны показатели гормонального и цитокинового обмена, иммунного статуса ПЖ в норме и при патологии [1]. Показаны фертилизующие свойства ПЖ в норме и выявлено агрессивное влияние ее на процессы транспорта мужских гамет по генеративному тракту женщины при патологии [3]. Однако до недавнего времени изучение ПЖ при беременности было невозможно ввиду большого риска любых оперативных вмешательств при беременности и строгих показаний к их выполнению. Предложенный нами метод одномоментного выполнения операций медицинского аборта и хирургической стерилизации по социальным показаниям позволило начать более активное изучение ПЖ при различных сроках беременности. Кроме того, эндоскопический доступ позволяет производить оперативное вмешательство вплоть до 20 нед гестации с минимальным риском как для женщины, так и для будущего ребенка, что также позволяет активно изучать ПЖ и в более поздние сроки беременности.

ПЖ не только активно реагирует на различную патологию генеративного тракта женщины, но и является средой жизнедеятельности нового организма на ранних этапах его развития. Изучение различных ее параметров при ранних сроках беременности в норме и при патологии позволи-

ло уточнить патогенез возникновения ранних осложнений гестационного процесса и совершенствовать методы коррекции выявленных нарушений.

Целью настоящего исследования явилось изучение электролитного, гормонального и белкового состава ПЖ при ранних сроках беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 48 женщин, поступавших на хирургическую стерилизацию по социальным показаниям. Все женщины были разделены на три клинические группы. 1-ю группу составили 28 здоровых небеременных женщин, 2-ю группу — 10 женщин с различными сроками нормально протекающей беременности, 3-ю группу — 10 беременных женщин с начальными признаками угрожающего выкидыша. Женщины 2-й и 3-й групп поступали на операцию прерывания беременности и операцию стерилизации по методике, разработанной и опробованной в Ивановском НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава РФ [2]. Угроза прерывания беременности диагностировалась по состоянию шейки матки и клиническим проявлениям.

В ПЖ исследовали содержание плацентарного α_2 -микроглобулина (ПАМГ-1) и α_2 -микроглобулина фертильности (АМГФ) иммуноферментным методом и уровень ионов Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ , Na^+ ионообменным и колориметрическим методами по стандартным методикам, уровень тестостерона, эстрадиола и прогестерона — иммуноферментным методом.

Все три группы не имели достоверных различий по возрастным, социально-экономическим показателям, по структуре сопутствующей экстрагенитальной патологии, характеру менструальной функции. Средний возраст женщин в группах составил $32,97 \pm 2,05$, $30,1 \pm 1,6$, $31,05 \pm 0,9$ года соответственно по группам. В среднем срок беременности во 2-й группе составил $6,2 \pm 0,8$ нед, в 3-й — $6,1 \pm 1,2$ нед ($p < 0,5$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нормально протекающая маточная беременность с самых ранних сроков сопровождается повышением в ПЖ концентрации ионов Mg^{2+} : его средний уровень во 2-й группе составил $0,74 \pm 0,03$ ммоль/л против $0,53 \pm 0,02$ ммоль/л в 1-й группе ($p < 0,001$) и Na^+ — $138,9 \pm 2,2$ и $134,4 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно ($p < 0,02$). Концентрация ионов Ca^{2+} и K^+ не претерпевает существенных изменений. Так, в 1-й группе средняя концентрация ионов Ca^+ составила $2,2 \pm 0,12$ ммоль/л, K^+ — $3,93 \pm 0,06$ ммоль/л, во 2-й группе — $2,4 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,5$) и $4,04 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,5$) соответственно.

Существенно изменяется и концентрация стероидных гормонов. Так, если вне беременности уровень тестостерона и эстрадиола в среднем составляет $2,45 \pm 0,25$ и $0,66 \pm 0,14$ нмоль/л соответственно, то при нормально протекающей беременности эти показатели значительно повышаются: средняя концентрация тестостерона во 2-й группе составила $6,2 \pm 0,7$ нмоль/л, эстрадиола — $1,93 \pm 0,63$ нмоль/л ($p < 0,01$ в сравнении с 1-й группой). Наиболее существенно во время беременности повышается концентрация ПАМГ-1 и АМГФ в ПЖ. Так, концентрация ПАМГ-1 увеличивается с $1,96 \pm 0,3$ нг/мл (1-я группа) до $59,7 \pm 28,8$ нг/мл (2-я группа, $p < 0,01$), концентрация АМГФ — соответственно с $61,2 \pm 28,8$ до $1290,0 \pm 195,5$ нг/мл ($p < 0,001$).

При развитии угрозы прерывания беременности сдвиги в электролитном, гормональном и белковом обмене, характерные для нормальной беременности, не происходят. Так, средняя концентрация ионов Mg^{2+} составляет $0,46 \pm 0,03$ ммоль/л, что значительно ниже ($p < 0,001$) аналогичных показателей не только во 2-й, но и в 1-й группе ($p < 0,001$). Также не происходит повышения уровня Na^+ : его средняя концентрация в 3-й группе составила $130,1 \pm 2,8$ ммоль/л ($p < 0,5$ в сравнении с 1-й группой; $p < 0,05$ — со 2-й группой).

Показатели перитонеальной концентрации гормонов остаются на уровне, характерном для небеременных женщин: тестостерон — $2,1 \pm 0,5$ нмоль/л ($p < 0,001$ в сравнении со 2-й группой), эстрадиол — $0,35 \pm 0,13$ нмоль/л ($p < 0,05$ — со 2-й

группой). Средняя концентрация ПАМГ-1 в ПЖ не отличается от показателей вне беременности, составляя $2,4 \pm 0,3$ нг/мл ($p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой), продукция АМГФ также угнетена: его средняя концентрация составляет $319,0 \pm 96,5$ нг/мл, что, однако, существенно больше, чем у небеременных женщин ($p < 0,001$ в сравнении с 1-й группой, $p < 0,001$ — со 2-й группой).

У беременных женщин исследовался уровень прогестерона в ПЖ. При невынашивании беременности (3-я группа) концентрация прогестерона была существенно ниже, составляя в среднем $7,4 \pm 0,4$ нмоль/мл, тогда как во 2-й группе аналогичные показатели составляли $9,21 \pm 0,4$ нмоль/мл ($p < 0,01$). В то же время в сыворотке крови средняя концентрация прогестерона не имела существенных различий, составляя в группе здоровых беременных — $9,98 \pm 1,55$ нмоль/л, в группе женщин с явлениями угрозы прерывания беременности — $8,77 \pm 0,5$ нмоль/л ($p < 0,5$).

При исследовании сыворотки крови не отмечено существенных различий между показателями электролитов, эстрадиола, тестостерона у женщин всех трех групп исследования (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Содержание электролитов и половых гормонов в сыворотке венозной крови

Показатель	Группа исследования		
	1-я	2-я	3-я
Mg^{2+} , ммоль/л	$0,78 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,04$	$0,76 \pm 0,06$
Ca^{2+} , ммоль/л	$2,1 \pm 0,03$	$2,39 \pm 0,08$	$2,21 \pm 0,16$
Na^+ , ммоль/л	$138,5 \pm 0,8$	$139,7 \pm 1,79$	$136,7 \pm 1,54$
K^+ , ммоль/л	$4,3 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,2$
Тестостерон, нмоль/л	$2,17 \pm 0,3$	$2,84 \pm 0,5$	$2,33 \pm 0,34$
Эстрадиол, нмоль/л	$1,08 \pm 0,15$	$1,56 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,13$

Таблица 2. Показатели содержания электролитов, половых гормонов и специфических белков в ПЖ

Показатель	Группа исследования		
	1-я	2-я	3-я
Mg^{2+} , ммоль/л	$0,53 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,03^*$	$0,46 \pm 0,08$
Ca^{2+} , ммоль/л	$2,2 \pm 0,12$	$2,4 \pm 0,12$	$2,3 \pm 0,15$
Na^+ , ммоль/л	$134,4 \pm 0,5$	$138,9 \pm 2,2^*$	$130,1 \pm 2,8$
K^+ , ммоль/л	$3,93 \pm 0,06$	$4,04 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,1$
Тестостерон, нмоль/л	$2,45 \pm 0,25$	$6,2 \pm 0,7^*$	$2,1 \pm 0,5$
Эстрадиол, нмоль/л	$0,66 \pm 0,16$	$1,93 \pm 0,63^*$	$0,35 \pm 0,19$
Прогестерон, ммоль/мл	—	$9,21 \pm 0,4^*$	$7,4 \pm 0,4$
ПАМГ-1, нг/мл	$1,96 \pm 0,3$	$59,7 \pm 28,8^*$	$2,4 \pm 0,3$
АМГФ, нг/мл	$61,2 \pm 28,8$	$1290,0 \pm 195,5^*$	$319,0 \pm 96,5^*$

Примечание. * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с группой небеременных здоровых женщин; # — $p < 0,05$, достоверность различий с группой женщин с признаками угрозы прерывания беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из проведенных исследований, ПЖ уже с самых ранних сроков гестационного процесса изменяет свои количественные характеристики, что не отмечено в сыворотке крови. Повышение уровня электролитов в ПЖ с наступлением беременности вполне объяснимо с точки зрения физиологического эффекта ионов Mg^{2+} и Na^+ . При повышении их концентрации меняются мембранные потенциалы миоцитов, усиливается антагонистическое взаимодействие с ионами Ca^{2+} и, как следствие этого, снижается тонус миометрия, что способствует прогрессированию беременности. Являясь также одним из основных ионов в регуляции процессов ароматизации андрогенов в эстрогены [5], ионы Mg^{2+} в повышенном количестве существенно усиливают этот процесс при беременности, и происходит возрастание уровня стероидных гормонов в ПЖ. Если же в силу тех или иных причин не происходит повышения концентрации ионов Mg^{2+} в ПЖ, то развивается угроза прерывания беременности, что имеет место в нашем исследовании, когда концентрация ионов Mg^{2+} была в среднем даже ниже, чем у небеременных женщин. Причем сама угроза может быть обусловлена не только электролитными сдвигами, но и недостаточностью половых гормонов, что неблагоприятно сказывается на функциональ-

ном состоянии миометрия. Полученные данные позволяют рекомендовать применение препарата $MgSO_4$ в схеме сохраняющей беременность терапии с самых ранних сроков гестационного процесса. Причем в данном случае магниевая терапия будет оказывать как прямое действие на миометрий, так и опосредованное, через улучшение гормонального баланса.

Зачастую угроза прерывания беременности проявляется в ранние сроки при неадекватном развитии эндометрия. Наши данные показали, что у женщин с угрозой прерывания беременности были существенно снижены такие маркеры функции материнской части будущей плаценты, как ПАМГ-1 и АМГФ, что может свидетельствовать о неадекватном развитии эндометрия и развитии первичной недостаточности синцитиотрофобласта в последующем.

Таким образом, при возникновении беременности существенно изменяется электролитный, гормональный и белковый состав ПЖ, при развитии же угрозы прерывания беременности многие параметры не претерпевают существенных изменений по сравнению с небеременной нормой, что, по-видимому, и определяет развитие невынашивания беременности.

Применение препаратов $MgSO_4$ в самые ранние сроки гестационного процесса при явлениях угрозы прерывания беременности патогенетически обоснованно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханова З.М. Акуш и гин 1991; 6: 3—6.
2. Герасимов А.М., Романов В.Н., Беляева Ж.Н. В сб.: Актуальные проблемы здоровья семьи. Иваново 2000; 174—176.
3. Герасимов А.М., Посисеева Л.В. В сб.: Новые технологии охраны здоровья семьи. Иваново 1997; 108—113.
4. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. М: Медицина 1991; 320.
5. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М: Медицина 1998; 432.



Приемная врача-хироманта. Он близоруко изучает ладонь клиента, потому в ужасе отшатывается.

— Доктор! Скажите мне правду. Любая правда лучше, чем неизвестность!

— Я вижу, что в ближайшее время вас умертвят, разрежут на куски, засолят, закоптят и съедят...

— А..., вот вы о чем... Я просто забыл снять перчатку, а она из свиной кожи.

Опыт применения препарата инстенон в комплексном лечении хронической фетоплацентарной недостаточности

Н.К. НИКИФОРОВСКИЙ, В.Н. ПЕТРОВА, С.С. ТОМАШЕВА, С.Б. КРЮКОВСКИЙ, А.Б. МЕЛЬНИКОВА, А.А. АВРАМЕНКО

Смоленская государственная медицинская академия; МЛПУ «Клинический родильный дом», Смоленск

Применение инстенона в лечении фетоплацентарной недостаточности улучшает состояние внутриутробного плода и состояние новорожденных.

Ключевые слова: инстенон, фетоплацентарная недостаточность, неонатальный период.

Гемодинамические процессы в единой функциональной системе мать—плацента—плод являются одним из ведущих факторов, обеспечивающих нормальное течение беременности, рост и развитие плода. Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока, а также биофизической активности плода есть проявление многих осложнений беременности, в том числе и фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Последняя отрицательно сказывается на развитии и состоянии внутриутробного плода, а в дальнейшем и новорожденного. В связи с этим лечение является одной из актуальных проблем современного акушерства [3, 5].

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка эффективности различных методов лечения ФПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отделении патологии беременности МЛПУ «Клинический родильный дом» Смоленска нами проведено обследование и лечение 44 пациенток при сроках гестации от 27 до 39 нед с хронической ФПН. У 34 (70%) из них хроническая ФПН осложнила течение гестоза, у 10 (30%) беременных сопровождала угрозу невынашивания. Обследованные беременные были в возрасте 20—31 года, первобеременных было 20 (30%), повторнородящих — 24 (70%), из них 12 (40%) первородящих.

Все пациентки были разделены на две группы с использованием простого метода рандомизации. Беременные были сопоставимы по возрасту, характеру установленной патологии и имели аналогичные проявления плацентарной недостаточности. В основную группу было выделено 20 пациенток, которые наряду с традиционной комплексной терапией хронической ФПН получали

препарат инстенон («Никомед», Австрия). Контрольную группу составили 24 беременные, получавшие общепринятую терапию.

У всех пациенток в соответствии со стандартами обследования проводились общеклиническое, наружное и внутреннее акушерское исследование, клиничко-лабораторное, а также ультразвуковое сканирование, доплерометрия, кардиотокография, оценка биофизического профиля плода (БФП).

С целью изучения гемодинамических процессов в системе мать—плацента—плод использовали доплерометрию, которая позволяет установить даже самые незначительные отклонения маточно-плацентарно-плодового кровотока [1, 4, 6]. Ультразвуковое исследование и оценку параметров доплерометрии проводили на ультразвуковом аппарате Медиссон 8800 (Gaia MT) с цветным доплеровским картированием, кардиотокографию — на кардиомониторе Oxford с компьютерной обработкой данных Team S 8000.

Данные доплерометрии интерпретировали, согласно рекомендациям М.В. Медведева и соавт. [1]. Для качественной оценки кровотока в маточной артерии и артерии пуповины использовали следующие показатели:

— СД — систолидиастолический индекс, где С — максимальная систолическая скорость кровотока, Д — конечная диастолическая скорость.

— ИР — индекс резистентности: $ИР = (С - Д) : С$;

— ПИ — пульсационный индекс: $ПИ = (С - Д) : М$, где М — средняя скорость кровотока.

Сердечную деятельность плода оценивали на основании базальной частоты сердечных сокращений, амплитуды акцелераций, децелераций, вариабельности сердечного ритма. В комплекс биофизической активности плода входила балльная оценка следующих параметров: нестрессово-

го теста, объема околоплодных вод, дыхательных движений плода, двигательной активности плода, тонуса плода, степени зрелости плаценты [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных ультразвукового сканирования нами отмечено, что фетометрические показатели у 7 (15,9%) беременных не соответствовали гестационной норме: внутриутробная задержка роста (ВЗРП) плода I степени была у 6 (13,6%) пациенток, ВЗРП II степени при сроке гестации 30–31 нед — у 1 (2,3%).

При ультразвуковой плацентометрии у 5 (11,4%) беременных обнаружено уменьшение толщины плаценты менее 20 мм, у 2 (4,5%) — ее толщина превышала 40 мм, у 9 (20,5%) — отмечено преждевременное ее «созревание». Маловодие зарегистрировано у 8 (18,2%) беременных.

ФПН сопровождалась нарушением маточно-плацентарного кровотока разной степени выраженности: у 16 (25%) — IA степени, у 13 (40%) — IB степени, у 8 (35%) — II степени, нормальное состояние кровотока отмечено лишь у 7 женщин. Среди этих беременных у 32 (75%) диагностировано нарушение состояния плода, по данным КТГ и БФП.

Всем пациенткам проводилась комплексная терапия хронической ФПН, включавшая применение комплекса сосудорасширяющих средств, токолитиков и препаратов, улучшающих микроциркуляцию и реологические свойства крови. Пациентки основной группы получали инстенон («Никомед», Австрия) — комбинированный препарат, содержащий три лекарственных вещества: гексобендин — способствующий кровоснабжению головного мозга, этофиллин — улучшающий работу сердца и расширяющий дыхательные пути, этамиван — стимулирующий дыхание и кровообращение. Препарат является наиболее активным из известных стимуляторов обмена и утилизации глюкозы в нейронах головного мозга [2]. Терапия инстенонем проводилась по схеме И.Б. Манухина и соавт. (1998). Продолжительность курса лечения 9 дней. В первые 3 дня терапии пациентки получали препарат в виде интравенозной инфузии (2 мл инстенона + 200 мл 5% глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия). В последующие 6 дней беременные принимали таблетированные формы (Инстенон-Форте) по 1 драже 3 раза в сутки.

Нами отмечено улучшение показателей состояния внутриутробного плода у большинства пациенток основной группы. Так, по данным доплерометрии, у 15 (75%) из 20 пациенток,

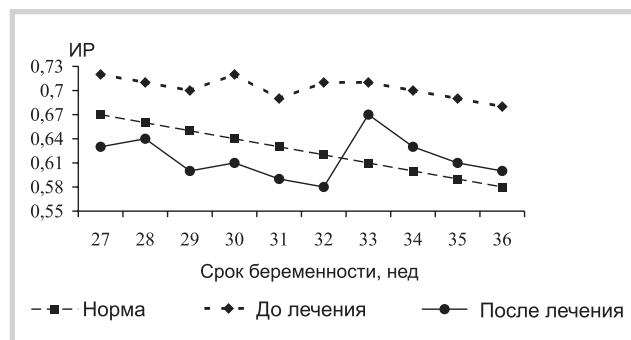


Рис. 1. Изменение индекса резистентности в артерии пуповины на фоне комплексного лечения хронической ФПН с применением инстенона.

имевших патологические показатели кровотока до начала лечения, отмечалось улучшение гемодинамики в системе мать—плацента—плод. Наиболее чувствительным параметром оказался ИР, в меньшей степени изменялись показатели СД и ПИ (рис. 1).

Улучшение маточно-плацентарного кровотока отмечено у 10 (58,8%) из 17 пациенток контрольной группы, имевших изменения доплерограммы, что достоверно реже по сравнению с контрольной группой. Сохранились изменения маточно-плацентарного кровотока у 7 (41,2%) пациенток, что в 1,5 раза чаще, чем у обследованных женщин основной группы — у 5 (25%).

При ультразвуковом исследовании у всех пациенток основной и контрольной групп с ВЗРП I степени фетометрические показатели к окончанию курса терапии соответствовали гестационным нормам, у пациентки с ВЗРП II степени отмечено отставание размеров плода на 2 нед, что соответствует I степени.

Улучшение состояния плода, по данным кардиотокограммы (КТГ), было зарегистрировано у подавляющего большинства пациенток основной группы — у 16 (80%) из 20, что подтверждалось улучшением variability сердечного ритма, лишь у 4 (20%) беременных положительная динамика показателей КТГ отсутствовала. В то же время улучшение показателей сердечной деятельности плода в процессе лечения традиционными методами отмечалось значительно реже — у 12 (50%) из 24 пациенток, в то время как отсутствие динамики имело место у каждой третьей беременной — у 7 (29,2%), а у 5 (20,8%) зарегистрировано даже ухудшение КТГ.

На фоне лечения инстенонем отмечена положительная динамика показателей БФП у 18 (80%) беременных женщин основной группы и лишь у 7 (29,2%) — контрольной группы (рис. 2). Она проявлялась увеличением дыхательной, двигательной активности и тонуса плода. Отсутствовали изменения у 2 (10%) пациенток основной

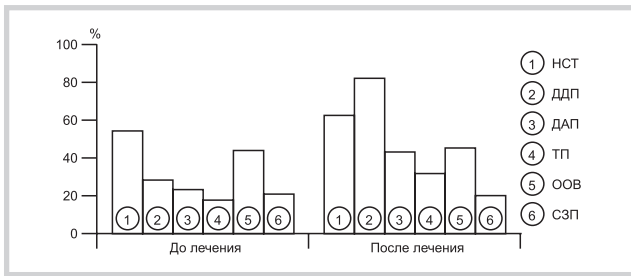


Рис. 2. Изменение показателей БФП у пациенток основной группы на фоне терапии хронической ФПН.

группы и у 9 (37,5%) — контрольной. Кроме того, у каждой третьей пациентки контрольной группы (у 8 из 24) отмечено ухудшение БФП за счет снижения показателей тонуса плода и его дыхательной активности.

Беременность у всех женщин основной группы удалось пролонгировать до срока своевременных родов. В контрольной группе у 1 пациентки произошли преждевременные роды.

Родоразрешение через естественные родовые пути проведено у 13 (65%) пациенток основной группы и у 14 (58,3%) — контрольной, у 7 (35%) и 10 (41,7%) соответственно закончились плановой операцией кесарева сечения. Неэффективность комплексной терапии ФПН явилась показанием к оперативному родоразрешению у 4 (20%) пациенток основной и у 8 (33,3%) беременных контрольной группы, в остальных слу-

чаях кесарево сечение было произведено по совокупности акушерских показаний.

В удовлетворительном состоянии с оценкой 8—10 баллов по шкале Апгар родились 16 (80%) детей у матерей основной группы и 16 (66,7%) — у матерей контрольной группы. В асфиксии легкой степени со средней оценкой по шкале Апгар 6—7 баллов родились 4 (20%) ребенка основной группы, в контрольной группе таких новорожденных отмечено в 1,5 раза больше — 8 (33,3%). Средняя масса тела детей основной группы составила 3470 г, в группе контроля их масса была несколько ниже — 3067 г. Ретроспективный анализ показал, что асфиксия новорожденных имела место у тех матерей, у которых сохранялись нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока на фоне лечения хронической ФПН.

Течение раннего неонатального периода в основной и контрольной группах имело существенные различия: снижение адаптации в раннем неонатальном периоде, проявляющееся патологической потерей массы тела, а также церебральной ишемией, подтвержденной данными нейросонографии, имело место у 4 (20%) новорожденных основной группы, в группе контроля отмечено достоверно чаще — у 18 (75%) детей.

Таким образом, включение в комплексную терапию плацентарной недостаточности инстенона позволяет улучшить состояние внутриутробного плода и исходы родов для новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Допплерография в акушерстве. Под ред. М.В. Медведева. М: РАВУСДПГ, Реальное время 1999; 160.
2. Инстенон: новые аспекты применения в клинической практике. М: Медицина 1993; 80.
3. Савельева Г.М., Федорова М.В. и др. Плацентарная недостаточность. М 1991; 276.
4. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т. и др. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. М: Медицина 1990; 94—95.
5. Tranquill A.L., Gazzetti G.G., De Tommaso G.D. et al. Associated placental pathologic features. Am J Obstet Gynec 1992; 166: 1/2: 301—306.
6. Thompson R.S., Trudinger B.J. Fetoplacental Doppler velocimetry. Ultrasound Med Biol 1990; 16: 449—458.
7. Vintzileos A.M., Campbell W.A., Noshimson D.J. et al. The use of misuse of fetal biophysical profile. Ibid 1987; 156: 3: 527—533.



Перед операцией

— Доктор, после операции я проснусь?

— Не сомневайтесь! Из ста человек по статистике умирает 99.

А вы у меня — сотый.

Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности

О.С. ФИЛИППОВ, А.А. КАЗАНЦЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета Красноярской государственной медицинской академии; Межрегиональный красноярский диагностический центр медицинской генетики

При исследовании прогностической значимости различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности определены чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность таких методов диагностики, как ультразвуковое исследование, доплерометрия, кардиотокография, определение уровня эстриола. Выявлено, что наиболее оптимальным является использование комплексной диагностики. Чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность комплексной диагностики в отношении задержки внутриутробного развития составили 55,56, 93,36, 44,44 и 3,85% соответственно.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, доплерометрия, кардиотокография, ультразвуковое исследование, эстриол, задержка внутриутробного развития.

Ведущее место среди причин перинатальной и младенческой смертности принадлежит фетоплацентарной недостаточности — ФПН (до 60%). Последняя, будучи частым осложнением беременности (по данным разных авторов, от 4 до 22%), сопровождается гипоксией, задержкой внутриутробного развития плода. Частота задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода, которая является следствием ФПН, варьирует от 3 до 17,6%, перинатальные потери составляют от 15% среди доношенных до 104,4% среди недоношенных новорожденных [2—4, 6, 8]. Роды у пациенток с ЗВУР плода сопровождаются высоким риском возникновения различных осложнений: мекониальной аспирации, нарушений мозгового кровообращения, гнойно-септических осложнений. Кроме того, ЗВУР оказывает влияние не только на течение перинатального периода, но и на последующее развитие ребенка и становление всех функций его организма [10]. У таких детей даже при нормальном периоде адаптации чаще встречаются отклонения физического, психического и полового развития [5, 11].

В последние годы неотъемлемой частью оценки функции системы мать—плацента—плод стали доплерометрия и кардиотокография, однако их реальные возможности в прогнозировании перинатальных осложнений по-прежнему остаются предметом дискуссий [1, 7, 9]. Целью настоящего исследования явилась оценка прогностической значимости различных методов диагностики ФПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 2600 беременных женщин, проживающих в Красноярске. Женщи-

нам проводилась комплексная пренатальная диагностика: трехкратное ультразвуковое исследование (УЗИ) в сроки беременности 10—14 нед — у 1764 (67,85%), 20—24 нед — у 2542 (97,77%), 30—34 нед — у 2493 (95,88%); доплерометрия во II и III триместрах беременности — у 1561 (60,04%) женщины; кардиотокография — у 1867 (71,81%) женщин. УЗИ проводилось на аппаратах Aloka SSD-500, SSD-1700, AU-4 IDEA, Logiq 700 Pro Series с использованием конвексных датчиков 3,5 и 5 МГц. Кардиотокография осуществлялась на аппарате Oxford с автоматическим анализом данных. В 15—20 нед беременности изучали уровень фетоплацентарных гормонов и белков: у 921 женщины исследовали два сывороточных маркера — альфафетопротеин (АФП) и чХГ, у 1139 женщин — три маркера (АФП, чХГ и неконъюгированный эстриол). Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов DELFIA (Финляндия), за верхнюю границу нормы принимались концентрации сывороточных маркеров, в 2 раза превышающие среднестатистическое значение для данного срока (2 *MoM*), за нижнюю — 0,5 *MoM*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст беременных колебался от 14 до 44 лет и составил в среднем $24,30 \pm 4,88$ года.

Снижение уровня эстриола во II триместре беременности отмечено у 346 женщин, из них гипоксия плода выявлена у 103 женщин, гипотрофия плода при рождении — у 105 (30,35%).

ЗВУР плода при УЗИ в III триместре выявлена у 59 (2,27%) женщин, из них доплерометрия произведена 44 (74,58%) беременным, кар-

Таблица 1. Результаты обследования беременных с ЗВУР плода, выявленной при УЗИ

Данные обследования	Количество беременных		
	абс.	% от общего числа	% от числа обследованных
Нормальные КСК в маточных артериях и артерии пуповины	16	27,12	36,37
Гемодинамические нарушения:			
Ia степени	9	15,25	20,45
Ib степени	18	30,51	40,91
II степени	1	1,69	2,27
Всего произведено доплеровских исследований	44	74,58	
Параметры КТГ в пределах нормы	34	57,62	80,95
Признаки хронической гипоксии плода	8	13,56	19,05
Всего произведено кардиотокографий	42	71,19	
Всего диагностировано ЗВУР при УЗИ	59	100%	

Таблица 2. Частота гипоксии плода в зависимости от степени нарушения гемодинамики

Данные доплерометрии	Гипоксия плода		Параметры КТГ в норме		КТГ не произведена	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальная гемодинамика (n=1320)	148	11,21	756	57,27	416	31,52
Нарушения гемодинамики:						
Ia степени (n=159)	55	34,59	68	42,77	36	22,64
Ib степени (n=64)	13	20,31	28	43,75	23	35,94
II степени (n=18)	11	61,11	2	11,11	5	27,78

диотокография — 42 (71,19%). Результаты обследования приведены в табл. 1.

Уровень сывороточных маркеров определяли у 51 (86,44%) женщины со ЗВУР плода, по данным УЗИ, из них нормальный уровень сывороточных маркеров выявлен у 8 (15,69%) беременных, снижение уровня эстриола — у 13 (25,49%). Средний уровень АФП в группах женщин с выявленной при УЗИ ЗВУР плода и с нормальными данными фетометрии достоверно не различался, выявлено повышение уровня чХГ ($2,23 \pm 1,89$ и $1,15 \pm 0,85$ МоМ соответственно; $p < 0,001$) и снижение уровня эстриола при наличии ЗВУР плода ($0,79 \pm 0,31$ и $0,91 \pm 0,38$ МоМ соответственно; $p < 0,05$), что согласуется с данными литературы [12, 14, 15]. ЗВУР выявлена у 27 (45,76%) новорожденных, в том числе у 12 новорожденных — гипотрофия I степени, у 15 — гипотрофия II степени.

Допплерометрия во II и III триместрах беременности произведена 1561 женщине, из них патологические кривые скоростей кровотока выявлены у 241 (15,44%) беременной. У 27 (11,44%) женщин с нарушениями гемодинамики при УЗИ диагностирована ЗВУР плода. Частота хронической

гипоксии плода при наличии гемодинамических нарушений составила 32,78% и была максимальной при сочетанном нарушении кровотока в маточных артериях и артерии пуповины (табл. 2).

Средний уровень чХГ был достоверно выше, а уровень эстриола достоверно ниже при выявлении нарушений гемодинамики по сравнению с группой женщин с нормальными данными доплерометрии (табл. 3).

У женщин с выявленными при беременности нарушениями гемодинамики гипотрофия диагностирована у 68 (28,22%) новорожденных, в том числе у 26 (10,79%) детей — I степени, у 42 (17,43%) — II степени.

Таблица 3. Средний уровень сывороточных маркеров в зависимости от данных доплерометрии (МоМ)

Маркер	Гемодинамика в норме	Нарушения гемодинамики
АФП	$1,06 \pm 0,42$	$1,16 \pm 0,79^*$
чХГ	$1,14 \pm 0,82$	$1,56 \pm 1,36^*$
Эстриол	$0,93 \pm 0,39$	$0,79 \pm 0,3^*$

* Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Таблица 4. Средний уровень сывороточных маркеров в зависимости от данных кардиотокографии (МоМ)

Маркер	Гипоксия плода	Параметры КТГ в норме
АФП	1,17±0,68*	1,04+0,39
чХГ	1,38±1,17*	1,20+0,89
Эстриол	0,71±0,26*	1,00+0,39

* Достоверные различия между группами ($p < 0,01$).

Кардиотокография произведена 1867 беременным, из них у 336 (17,99%) выявлены признаки внутриутробного страдания плода. ЗВУР плода выявлена при УЗИ у 7 (2,11%) беременных с гипоксией плода по данным кардиотокографии.

Допплерометрия произведена 227 (67,56%) женщинам с признаками гипоксии плода на кардиотокограмме (КТГ). Частота выявления гемодинамических нарушений при диагностированной пренатально гипоксии плода составила 23,21%, в том числе нарушения гемодинамики Ia степени выявлены у 55 (16,37%) женщин, Ib степени — у 13 (3,87%), II степени — у 11 (3,27%). Нормальные показатели гемодинамики отмечены у 148 (44,04%) женщин.

Средний уровень АФП и чХГ при наличии признаков гипоксии плода на КТГ был достоверно выше, а уровень эстриола — ниже, чем в группе женщин с отсутствием страдания плода по данным КТГ (табл. 4).

Гипотрофия диагностирована у 111 (33,03%) новорожденных с признаками гипоксии на КТГ, в том числе гипотрофия I степени — у 71 (21,13%) ребенка, II степени — у 40 (11,90%) детей.

При сравнении эффективности различных функциональных методов оценки состояния плода выявлено, что максимальная частота гипотрофии, диагностированной у новорожденных, отмечалась в группе женщин с одновременным изменением данных доплерометрии и кардиотокографии, минимальная — при отсутствии изменений гемодинамики и параметров кардиотокографии (44,30 и 8,47% соответственно; табл. 5).

Из 2600 новорожденных родился с гипотрофией 331 (12,7%) ребенок, в том числе у 41 ребенка диагностирована симметричная форма ЗВУР, у 290 детей — асимметричная. Результаты пренатальной диагностики при наличии гипотрофии у новорожденного (1-я группа) и при ее отсутствии (2-я группа) представлены в табл. 6. Уровень эстриола во II триместре беременности определяли у 155 (46,82%) женщин 1-й группы

Таблица 5. Частота ЗВУР среди новорожденных в зависимости от данных функциональных методов исследования

ЗВУР плода по данным УЗИ	Гипоксия плода по данным КТГ	Нарушения гемодинамики при доплерометрии	Всего	Гипотрофия при рождении		Средняя масса при рождении, г
				абс.	%	
+	+	+	7	6	85,71	2427±437
+	+	-	0	-	-	-
+	-	+	9	6	66,67	2816±438
+	-	-	15	3	20,00	3126±234
-	+	+	72	29	40,28	2764±713
-	+	-	148	37	25,00	3156±472
-	-	+	89	12	13,48	3185±643
-	-	-	741	61	8,23	3404±475

Таблица 6. Данные функциональных методов обследования беременных в зависимости от наличия или отсутствия гипотрофии у новорожденного

Данные обследования	1-я группа (n=331)		2-я группа (n=2269)		p
	абс.	%	абс.	%	
ЗВУР по данным УЗИ	28	8,46	31	1,37	<0,01
Нормальные показатели гемодинамики	149	68,66	1149	86,91	<0,01
Гемодинамические нарушения:					
Ia степени	42	19,35	117	8,85	<0,01
Ib степени	20	9,22	44	3,32	<0,01
II степени	6	2,76	12	0,91	>0,05
Всего произведено доплерометрий	217		1322		
Параметры КТГ в норме	115	50,89	1416	86,29	<0,001
Гипоксия плода на КТГ	111	49,11	225	13,71	<0,001
Всего произведено КТГ	226		1641		

Таблица 7. Диагностическая значимость различных методов в прогнозировании ЗВУР

Метод обследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая ценность, %	
			отрицательный результат	положительный результат
УЗИ	8,45	88,08	91,54	1,37
Исследование уровня эстриола	67,31	93,95	32,69	23,33
Кардиотокография	33,04	92,14	50,67	14,41
Допплерометрия	31,34	88,60	68,66	14,94
Кардиотокография+доплерометрия	34,69	93,89	65,31	6,12
Кардиотокография+доплерометрия +эстриол	55,56	93,36	44,44	3,85

и у 984 (43,37%) женщин 2-й группы. Снижение уровня эстриола достоверно чаще отмечалось у женщин 1-й группы по сравнению со 2-й группой (67,10 и 24,59% соответственно; $p < 0,001$).

Нами проведена оценка чувствительности, специфичности, прогностической ценности отрицательного и положительного результатов для различных методов диагностики (табл. 7).

Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность доплерометрии в нашей работе отличаются от результатов мультицентрового исследования по выявлению ЗВУР [13], од-

нако совпадают с результатами, полученными российскими авторами [9].

Таким образом, чувствительность доплерометрии в прогнозировании ЗВУР оказалась достаточно низкой (31,34%), что ставит под сомнение необходимость обследования всех беременных этим методом. Определение уровня плацентарных и плодовых гормонов и белков позволяет формировать группу риска, в которой использование комплекса методов диагностики (УЗИ, доплерометрия, кардиотокография) является обязательным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И., Буркова А.С., Бессонова Ю.В., Сигизбаева И.К. Роль антенатальной кардиотокографии в прогнозировании церебральных повреждений у новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Акуш и гин* 1998; 2: 18—20.
2. Горячев В.В. Хроническая плацентарная недостаточность и гипотрофия плода. Саратов 1990; 85—86.
3. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. 2-е изд. М 1998; 12—14.
4. Милованов А.П., Фокин Е.И., Рогова Е.В. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности. *Арх патол* 1995; 4: 11—16.
5. Полянский Д.А., Парусов В.Н. Оценка соответствия физического развития новорожденных гестационному возрасту. *Вестн Росс асс акуш гин* 1997; 3: 114—118.
6. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М 1991; 37.
7. Хитров М.В., Охалкин М.Б., Ильященко И.Н., Карпов А.Ю. Динамика показателей кровотока в маточных артериях при беременности высокого риска. *Пренат диагн* 2002; 2: 106—110.
8. Ходжаева З.С. Морфофункциональное состояние фетоплацентарной системы при синдроме задержки развития плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1985.
9. Юдина Е.В. Допплерография: время подвести итоги. *Пренат диагн* 2002; 3: 171—179.
10. Allen M.C. Developmental outcome and follow-up of the small for gestational age infants. *Semin Perinat* 1984; 8: 123—156.
11. Gherpell J.L.D., Ferreira F., Costa H.P.F. Neurological follow-up of the small for gestational age infants. A study of risk factors related to prognosis at one year. *Arq Neuropsiquatr* 1993; 51: 50—58.
12. Jauniaux E., Gulbis B., Tunkel S. et al. Maternal serum testing for alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 1996; 16: 12: 1129—1135.
13. Papageorgiou A.T., Yu C.K.H., Bindra R. et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 5: 441—449.
14. van Rijn M., van der Schouw Y.T., Hagens A.M. et al. Adverse obstetric outcome in low- and high-risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 6: 929—934.
15. Wenstrom K.D., Owen J., Boots L.R., DuBard M.B. Elevated second-trimester human chorionic gonadotrophin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 4: 1038—1041.



Вопрос на экзамене:

— Какая разница между шизофреником и неврастеником?
— Шизофреник знает, что дважды два пять, и при этом совершенно спокоен. А неврастеник уверен, что дважды два четыре, но при этом ужасно нервничает.

Профилактика невынашивания беременности после лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий при различных формах бесплодия

Т.В. ЯНЧУК, И.Г. ПОРТНОВ, В.И. КОНОВАЛОВ

Уральская государственная медицинская академия, «Центр Семейной Медицины», Екатеринбург

В реабилитации репродуктивной функции женщин с различными формами бесплодия после ВРТ для профилактики прерывания беременности на ранних сроках успешным является применение микронизированного прогестерона (утрожестана).

Ключевые слова: бесплодие, ВРТ, беременность, невынашивание, прогестерон, утрожестан.

Метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов в полость матки (ПЭ) в последние годы широко применяется при трубно-перитонеальном бесплодии, синдроме поликистозных яичников, эндометриозе, бесплодии неясного генеза и обусловленным патологией спермы.

Одним из основных этапов программы ЭКО и ПЭ является стимуляция суперовуляции с целью получения нескольких зрелых ооцитов. В качестве стимуляторов суперовуляции используют различные препараты прямого или опосредованного действия на яичники.

Нередко беременность при этом наступает и развивается на фоне высокого уровня эстрадиола (E_2) при относительно низком уровне прогестерона (П) в плазме крови [1].

Впервые об успешной беременности после применения ВРТ сообщено в 1984 г. Р. Lutjen и соавт. [8]. D. Navot и соавт. показали целесообразность применения препаратов прогестерона в программах ЭКО для оптимизации имплантации после переноса эмбрионов.

Желтое тело яичника во второй фазе менструального цикла и в начальные сроки беременности синтезирует П, обеспечивающий оптимальные условия для имплантации и развития плодного яйца в ранние сроки беременности [4].

Вопросы применения препаратов П для поддержки второй фазы менструального цикла и лечения угрожающего невынашивания беременности уже не являются предметом дискуссий. Не подвергается сомнению необходимость препаратов П для поддержки второй фазы при контролируемой овариальной гиперстимуляции (КОГ), особенно при использовании антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) в циклах ЭКО+ПЭ [2].

Препараты прогестерона в настоящее время имеются натуральные и синтетические. Последние при отсутствии у них сопутствующей андрогенной активности могут быть использованы для лечения недостаточности лютеиновой фазы или угрожающего или привычного невынашивания беременности. Препараты натурального П представлены в виде масляных растворов для внутримышечных инъекций, форм для перорального приема и вагинального введения (капсулы, свечи, таблетки, гели).

С момента появления в 1980 г. препаратов микронизированного натурального П они заняли лидирующее положение и сегодня являются препаратами выбора в репродуктологии. Наиболее распространены вагинальные формы микронизированного П (утрожестан) ввиду их хорошей абсорбции, низкой концентрации в общей кровотоке, высокой эффективности и удобстве применения по сравнению с другими формами утрожестана.

Целью настоящего исследования явилась ретроспективная оценка эффективности препарата П для поддержки беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты циклов ЭКО у 70 пациенток.

В исследование включены женщины в возрасте от 23 до 39 лет, с нормальными массоростовыми показателями и удовлетворительными показателями сперматогенеза мужей и не более 2 попытками ЭКО в анамнезе. Пациентки были разделены на 2 группы: получавшие 0,2% раствор бусерелина ацетата в виде эндоназального спрея — 1-я группа и диферелина в виде депонированной и ежедневной подкожной инъекции (0,1 мг) —

2-я группа. В 1-й группе суточная доза агониста составляла 900 мкг.

Средний возраст пациенток составил в 1-й группе $31,5 \pm 3,5$ года, во 2-й группе — $31,8 \pm 3,5$ года, средняя продолжительность бесплодия — 6,1 и $5,7 \pm 7,1$ года соответственно. У пациенток 1-й группы первичное бесплодие было у 14 (40%), вторичное — у 21 (60%), из них 95% (33 пациентки) имели сочетанный фактор бесплодия и 5% (2 пациентки) — наружный генитальный эндометриоз.

Во 2-й группе первичное бесплодие — у 10 (28,6%) пациенток, вторичное — у 25 (71,4%), из них 83% (29 пациенток) имели сочетанный фактор бесплодия и 17% (6 пациенток) наружный генитальный эндометриоз.

Все эмбрионы были получены в результате оплодотворения стандартным методом ЭКО или ЭКО/ИКСИ с КОГ по длинному протоколу применения а-ГнРГ. Всем женщинам, готовившимся к подсадке эмбрионов, с середины лютеиновой фазы предыдущего цикла проводили десенсиитизацию гипофиза — снижение собственной гонадотропной функции для исключения созревания фолликулов и овуляторного пика ЛГ в артифициальном цикле. С этой целью применяли препараты а-ГнРГ. Для стимуляции пролиферации эндометрия использовали препарат микроинизированного натурального $17\beta-E_2$ в нарастающей дозировке до назначения П, а затем в постоянной дозе (при наступлении беременности).

Для трансформации и подготовки эндометрия к имплантации, ранней беременности применяли препараты микроинизированного натурального утрожестана в форме вагинальных капсул. Перенос эмбрионов осуществляли на 2-й или 3-й день после назначения утрожестана. Как правило, в полость матки переносили два эмбриона. Качество эмбрионов оценивали по кумулятивной шкале. На 17-й день после назначения П по содержанию β -ХГ в крови определяли наступление «биохимической беременности» для отмены или продолжения введения гормональных препаратов. Диагностику клинической беременности осуществляли путем трансвагинального ультразвукового исследования.

В случае наступления беременности продолжали ЗГТ препаратами E_2 и П до адекватного синтеза этих стероидов синцитиотрофобластом.

Всем пациенткам проводили циклы ЭКО по длинному протоколу. Агонисты вводили на 20—21-й день менструального цикла. По достижении десенсиитизации гипофиза, которая регистрировалась по уровню E_2 в крови менее 50 пг/мл, индукцию супероуляции проводили рекомбинантными гонадотропинами (пурегон, гонал-ф). По достижении 2—3 лидирующими фолликулами диаметром

18 мм вводили овуляторную дозу ХГ (10 000 ЕД). Через 35—36 ч производилась трансвагинальная пункция фолликулов. Полученные ооциты культивировали 48—72 ч и переносили в полость матки на стадии 4—6 бластомеров. Поддержка беременности проводилась П (утрожестан) в форме вагинальных капсул в дозе 300—600 мг и ХГ в виде внутримышечных инъекций. Применяли П под контролем КПИ, уровня чХГ, УЗИ до срока полноценного функционирования плаценты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из таблицы, достоверные различия были в длительности стимуляции супероуляции и назначении овуляторной дозы ХГ. Остальные параметры не имели достоверных различий. Число переносимых эмбрионов у некоторых пациенток превышало рекомендуемое по их настоятельной просьбе.

В 1-й группе было получено 14 беременностей (10 одноплодных, 3 — двойней и 1 — тройней), во 2-й группе — 17 (12 одноплодных, 3 — двойней, 2 — тройней).

В расчете на 1 перенос эффективность в 1-й группе составила 40%, во 2-й группе — 48,6%, в расчете на 1 эмбрион — 25,7 и 36,4% соответственно.

Состояние и функционирование желтого тела имеет большое значение в развитии беременности I триместра. Например, двусторонняя овариэктомия, проведенная по каким-либо показаниям у беременных женщин в период до 9 нед после последней менструации и в отсутствие ЗГТ,

Эффективность а-ГнРГ в программах ЭКО и ПЭ на фоне применения утрожестана

Изучаемые параметры	Бусерелин (900 мкг/сут)	Диферелин (0,1 мг/сут)
	— 1-я группа (n=35)	— 2-я группа (n=35)
Длительность десенсиитизации, дни	14,57	14,9±2,8
Длительность стимуляции*, дни	7,5±1,4	8,7±3,5
Общая доза гонадотропинов, ЕД	1670±124	1994±247
День введения чХГ*	12,4±3,5	13,6±0,7
Число фолликулов	11,2±2,8	11,5±1,4
Число полученных ооцитов	8,0±0,7	6,8±1,4
Число полученных эмбрионов	5,0±2,1	4,5±0,7
% дробления эмбрионов	69±2,5	71±3,4
Число переносимых эмбрионов	3,8±2,1	3,4±0,7

* $p < 0,05$.

неизбежно приводила к самопроизвольному аборту. В то же время эта операция, выполненная в более поздние сроки, обуславливала самопроизвольные аборты лишь в 20% случаев [7].

Отмена препарата П без угрозы самопроизвольного прерывания беременности в искусственных циклах возможна при сроке 9 нед. С 8—9-й недели гормональная поддержка прогрессирующей беременности полностью обеспечивается стероидогенезом синцитиотрофобласта [2].

Преобладание «плацентарного» синтеза П начинается с 6 нед беременности.

Успех имплантации и физиологическое развитие беременности обусловлены прежде всего качеством эмбрионов. Толщина эндометрия, по данным трансвагинального УЗИ, не является фактором прогноза успеха ВРТ и, возможно, сказывается на конечных результатах только при значениях ниже пороговых. Возраст реципиентки как самостоятельный фактор также не определяет исходы ВРТ [8].

При одинаковом качестве эмбрионов процент наступления беременности выше в искусствен-

ных циклах с ЗГТ по сравнению с переносом «свежих» эмбрионов в циклах КОГ с агонистами ГнРГ, что подтверждает отрицательное (десинхронизирующее) влияние КОГ с агонистами ГнРГ на формирование имплантационного окна эндометрия [1].

ВЫВОДЫ

1. Утрожестан — натуральный микронизированный П для вагинального введения может быть рекомендован при моделировании менструального цикла с целью преимплантационной подготовки эндометрия и поддержки развития ранней беременности.

2. Препарат утрожестан в форме вагинальных капсул обеспечивает адекватную подготовку эндометрия для успешной имплантации эмбриона и гормональную поддержку беременности раннего срока при проведении ЭКО.

3. При применении утрожестана различий в эффективности ЭКО с использованием разных препаратов а-ГнРГ нами не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов В.И. Комплексная терапия и профилактика преждевременной инволюции репродуктивной системы при эндометриозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург 2001; 77.
2. Репина М.А., Корнилов Н.В. Препараты натурального микронизированного прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии. Журн акуш и жен бол 2000; XLIX (1): 45—9.
3. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. М 1999; 138.
4. Смольникова В.Ю. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1995.
5. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Руководство по эндокринологической гинекологии. М 1997; 150—75.
6. Яворовская К.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в по-
7. Buvat J., Marcolin G., Guittard C. et al. Luteal support after luteinizing hormone-releasing hormone agonist for in vitro fertilization superiority of human chorionic gonadotropin over oral progesterone. Fertil Steril 1990; 53(3): 490—4.
8. Lutjen P., Trounson A., Leeton J. et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. Nature 1984; 307: 174—175.
9. Navot D., Anderson T.L., Droech K. et al. Hormonal manipulation of endometrial maturation. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 801—807.

— В вашей аптеке есть лекарство от моей болезни?
 — Конечно.
 — Откуда вы знаете? Я же еще не сказал, какая у меня болезнь.
 — Милый, у нас столько лекарств, что для некоторых из них еще болезни не придумали.



Клинико-метаболические последствия гистерэктомии и возможности их гормональной коррекции

Т.И. РУБЧЕНКО¹, С.Ю. ЛУКАШЕНКО²

Медицинский центр «Репромед»¹, МГУ им. М.В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского², Москва

Представлены данные об изменениях гормонального гомеостаза после гистерэктомии с придатками и клинико-метаболических последствиях этой операции. Проводится сравнение с соответствующими проявлениями естественной менопаузы. Показана необходимость гормональной заместительной терапии эстрогенами после гистерэктомии.

Ключевые слова: гистерэктомия, хирургическая менопауза, естественная менопауза, заместительная гормональная терапия.

Гистерэктомия (ГЭ) является одной из самых распространенных операций в гинекологической практике. Проведенное в 1994 г. в Австралии исследование выявило, что 22% австралийских женщин в возрасте 45–55 лет уже перенесли ГЭ, из них 20% с двусторонней овариэктомией, 21% — с односторонней. Средний возраст их на момент операции был 40 лет [11]. В Англии ежегодно подвергаются этой процедуре 60 тыс. женщин. По данным В.Е. Балан и соавт. [1], в Москве среди женщин с урогенитальными нарушениями (и без них) почти 20% имели в анамнезе ГЭ, причем 52% были оперированы в пременопаузе или репродуктивном периоде.

Количество ГЭ в мире неуклонно росло вплоть до 70–80-х годов прошлого столетия. В Нидерландах за 20 лет (1967–1987) количество женщин в возрасте 40–60 лет, перенесших ГЭ, увеличилось в 3 раза — с 6,2 до 18,6%. В США количество ГЭ достигло 600 тыс. в год.

В последние годы в западных странах отмечается стремление к уменьшению числа ГЭ, так как даже при сохранении функции оставленных при операции яичников число отрицательных последствий оперативного вмешательства часто перевешивает положительный эффект устранения симптомов, послуживших поводом для оперативного лечения.

Избавляя от одних страданий, ГЭ часто приносит женщине другие, причем на всю оставшуюся жизнь [12]. Прежде всего это «анатомические» последствия: нарушение анатомических связей между маткой, влагалищем, мочевым пузырем, кишечником, локальной иннервации. Имеются сведения о большей частоте недержания мочи у женщин после ГЭ по сравнению с неоперированными, ухудшении функции кишечника. Но самыми неблагоприятными являются

последствия изменения гормонального статуса после ГЭ.

При ГЭ с придатками у подавляющего большинства женщин в связи с резким снижением уровня эстрадиола (E_2) в периферической крови развивается синдром, аналогичный постменопаузальному [4]: появляются вазомоторные нарушения (горячие приливы и повышенная потливость), часто сопровождаемые психоэмоциональными жалобами, затем развиваются симптомы урогенитальной атрофии (УГА) [9], позднее — остеопороз [19, 20] и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [21]. Симптомкомплекс, или синдром, развивающийся после удаления яичников (с ГЭ или без нее), ранее называли посткастрационным синдромом [5]. Поиски менее «травмирующего» названия привели к появлению термина «синдром постовариэктомии» (В.П. Сметник, С.В. Юренева). В западной литературе наиболее употребителен термин «хирургическая менопауза» (ХМ). Следует отметить, что западные исследователи применяют этот термин и к пациенткам после ГЭ с сохранением придатков, хотя у большинства женщин сохраненные яичники в течение долгого времени функционируют соответственно возрасту [10].

Мы считаем использование этого термина для женщин после ГЭ с сохранением придатков неправомерным, хотя нельзя полностью отрицать и точку зрения тех, кто утверждает обратное — ведь менструация на самом деле отсутствует. И.М. Мануилова считала использование термина «искусственная менопауза» приемлемым во всех случаях выключения менструальной функции [5]. Разногласия заложены в данном ВОЗ определении менопаузы как «последней менструации, обусловленной функцией яичников». Менструация, предшествующая ГЭ и с придатками, и без

них, является, несомненно, последней и тоже обусловленной функцией яичников.

Функция сохраненных при ГЭ яичников изучена мало. Известно, что у большинства женщин после удаления матки яичники продолжают функционировать соответственно возрасту, у других же функция их прекращается в ближайшее время. Рекомендаций о методах определения функции яичников, сохраненных при ГЭ, в частности, методах диагностики наступления преждевременной недостаточности их — менопаузы, нет. В результате часть врачей, считая, что сохраненные яичники в любом случае продолжают функционировать, все возникающие после операции жалобы рассматривают как психоэмоциональные, другие — сразу после операции по поводу тех же жалоб, без подтверждения дефицита эстрогенов, назначают заместительную гормональную терапию (ЗГТ).

Есть еще одна разновидность ХМ — двусторонняя овариэктомия без ГЭ, но встречается она намного реже, чем первые два варианта, так как до появления возможности экстракорпорального оплодотворения донорской яйцеклетки в сохранении матки после удаления придатков не было надобности.

Как бы ни важны были терминологические разногласия, большего внимания исследователей требуют другие, до настоящего времени не решенные вопросы, связанные с последствиями ГЭ. В 1989 г. R. Jaffe в великолепном руководстве по гинекологической эндокринологии написал: «На удивление мало известно к настоящему времени об эндокринологии менопаузы». По отношению к ХМ, или последствиям ГЭ с придатками, эти слова актуальны и сейчас. Работы об изменении уровня гормонов в ближайшее и отдаленное после операции время немногочисленны, спектр исследованных гормонов далеко не полный, данные часто противоречивы, большинство их относится к середине 70-х годов XX века. Уже тогда было установлено, что уровень E_2 снижается на следующий после операции день и достигает постменопаузальных значений (<50 пг/мл) на 2-й день [8]. Уровень гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в этом исследовании стал повышаться с 3-го дня после операции, достиг постменопаузальных значений к 7-му дню, но за время пребывания в стационаре только у 37,5% женщин появились приливы. В другом исследовании было установлено, что уровень гонадотропинов снизился в первые 4 ч после операции, вероятно, вследствие хирургического стресса и влияния наркоза и оставался ниже дооперационного уровня в течение 1—5 дней, затем стал медленно повышаться, но к концу первого месяца еще не достиг постменопаузальных значений [18]. Было отмечено более медлен-

ное повышение уровня ЛГ по сравнению с уровнем ФСГ, что связано, вероятно, с существованием обратной отрицательной связи ФСГ не только с E_2 , но и с ингибином, синтезируемым клетками гранулезы фолликулов, удаленных при овариэктомии. Не мгновенное, а постепенное, в течение месяца, повышение уровня ФСГ после овариэктомии позволяет предположить, что кроме отрицательной обратной связи с E_2 и ингибином яичников существует еще какой-то механизм, иначе повышение уровня ФСГ до постменопаузальных значений произошло бы гораздо быстрее.

Еще 2—3 десятилетия назад существовали две противоположные точки зрения в отношении постменопаузального повышения уровня гонадотропинов и снижения секреции яичниками E_2 . Сторонники так называемой «центральной» теории считали, что в основе наступления климакса, а затем и менопаузы лежат возрастные изменения гипоталамических регулирующих центров (Дильман, 1985). По их мнению, старение гипоталамуса выражалось в повышении порога его чувствительности к ингибирующему влиянию эстрогенов, что на определенном этапе, соответствующем перименопаузе с персистенцией фолликулов, проявлялось увеличением секреции эстрогенов с последующим истощением функции яичников. Сторонники «периферической» теории считали, что в основе всех изменений лежит генетически обусловленное истощение фолликулярного аппарата яичников, а изменения функции гипоталамуса и повышение секреции гонадотропинов являются вторичными. Последней точки зрения придерживается сейчас подавляющее большинство исследователей [14, 17].

Если бы этот вопрос не был решен до настоящего времени, то изменения уровня гормонов у молодых женщин после ГЭ с овариэктомией и ее клинические (приливы и потливость) и метаболические (нарушение липидного профиля, ремоделирования костной ткани) последствия, без предшествующих возрастных изменений гипоталамуса, чрезвычайно схожие с таковыми при естественной менопаузе (ЕМ), послужили бы аргументом в пользу яичникового генеза менопаузы [6]. Но разный механизм возникновения дефицита эстрогенов, несомненно, влечет за собой и различия клинической и метаболической характеристики хирургической и естественной менопауз.

Поэтому понять и оценить изменения гормонального гомеостаза, являющегося базисом всех клинических и метаболических нарушений после удаления яичников, можно, только сравнивая их с гормональной картиной ЕМ.

Цель исследования — изучить последствия дефицита эстрогенов после ГЭ (с придатками и без них) и сравнить их с таковыми при ЕМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 390 женщин: 171 — после ГЭ с придатками (1-я группа), 121 — после ГЭ с сохранением яичниковой ткани (2-я группа) и 98 женщин с ЕМ (3-я группа).

Использовали общеклинические методы исследования; определяли содержание в периферической крови гормонов гипофиза, половых стероидов, гормонов надпочечников и щитовидной железы радиоиммунологическим методом, проводили ультразвуковое исследование яичников и матки (у женщин 2-й и 3-й групп) аппаратом Акусон, 128/10 об (США), определяли минеральную плотность (трабекулярной) костной ткани (МПКТ) поясничных позвонков (в мг/см³) методом количественной компьютерной томографии [2] с помощью компьютерного томографа (Toshiba). Для статистической обработки данных применялись непараметрические методы статистики, поэтому данные приводятся в виде медиан, квартилей, минимальных и максимальных значений. Достоверность различий определялась критерием Вилкоксона—Манна—Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста, в котором была произведена ГЭ, в 1-й группе была равна 43 годам, во 2-й — 40 годам, возраста наступления ЕМ — 48 годам. Возраст пациенток при обследовании был 45, 43 и 52 года соответственно.

Женщины с ГЭ чаще, хотя и недостоверно, имели экстрагенитальную патологию (69, 72 и 64%), в том числе сердечно-сосудистую (35, 36 и 32%), чем пациентки с ЕМ, несмотря на то, что последние были старше. Не менее половины этой патологии они имели до операции, т.е. женщины с заболеваниями половых органов, нуждающиеся в оперативном лечении в объеме ГЭ, чаще и раньше имели ССЗ.

До 45 лет женщины с ХМ и ЕМ имели одинаковую частоту ССЗ (18,7 и 18,8%). Во 2-й группе частота ССЗ равнялась 25%. Резкое увеличение их частоты отмечено у женщин с ГЭ после 45 лет — до 44% в 1-й группе и до 52% во 2-й, а у женщин с ЕМ — после 55 лет. После 55 лет частота ССЗ была самой высокой у пациенток с ХМ (78% против 50% у женщин с сохраненными яичниками и 54% у женщин с ЕМ). И при ХМ, и при ЕМ частота ССЗ возрастала в 2 раза после 10 лет менопаузы — соответственно с 32 до 60% и с

24 до 54%. У женщин 2-й группы частота ССЗ через 10 лет после операции возросла с 35 до 42%. Выявлена четкая зависимость частоты ССЗ от индекса массы тела, но у женщин 2-й группы, большинство которых не имели дефицита эстрогенов, она отличалась от таковой у женщин 1-й и 3-й групп (рис. 1). Частота ССЗ резко возрастала у женщин всех групп при индексе окружность талии/окружность бедер выше 0,85, причем влияние дефицита эстрогенов в этом случае не проявлялось (рис. 2).

Частота основных климактерических симптомов, приливов и повышенной потливости у женщин с ХМ была больше, чем у женщин с ЕМ. Симптомы УГА чаще встречались у женщин с ЕМ. Женщины 2-й группы с сохраненной яичниковой тканью предъявляли климактерические жалобы намного реже, но после наступления менопаузы (2-я группа) частота приливов у них становилась такой же, как у женщин с ХМ, частота потливости — как у женщин с ЕМ.

У женщин с ХМ был достоверно ниже, чем у женщин с ЕМ, средний уровень андростендиона, ТТГ и Т₄, но основные критерии менопаузы — низкий уровень E₂ и высокий уровень гонадотропинов — у них были одинаковыми, несмотря на то, что были достигнуты разным путем.

Переход от репродуктивного периода к ЕМ происходит постепенно. Вначале, при нормаль-

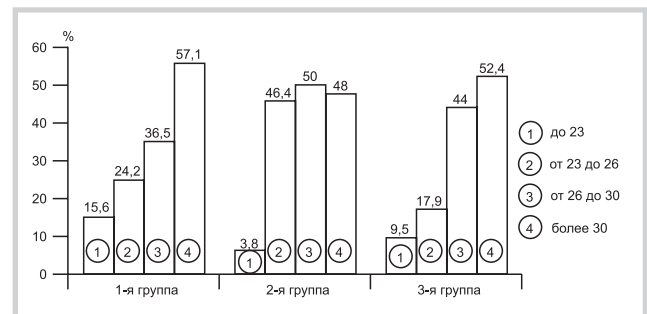


Рис. 1. Зависимость частоты ССЗ от индекса массы тела (ИМТ).

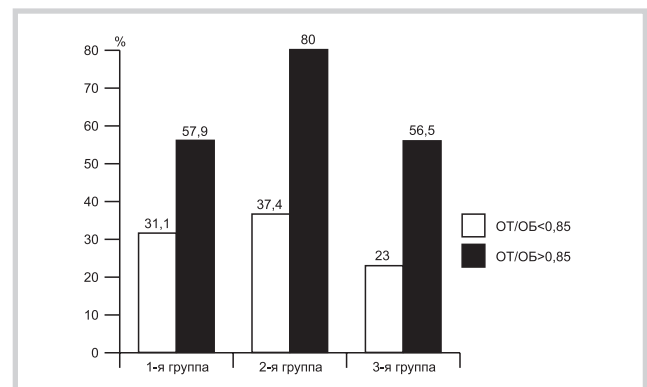


Рис. 2. Зависимость частоты ССЗ от отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

ном содержании E_2 повышается уровень ФСГ, и только через несколько лет достигается универсальная характеристика менопаузы — высокий уровень гонадотропинов и низкий — E_2 .

При ХМ это состояние достигается в обратном и ускоренном порядке: в ближайшие часы или дни после удаления яичников снижается до постменопаузальных величин уровень E_2 , затем в течение 1 мес, но не мгновенно, достигает постменопаузальных значений уровень ФСГ (рис. 3). Уровень Т вследствие удаления яичников также резко снижается в первые после операции дни, сопровождаясь повышением концентрации ЛГ, но уже через 10—12 дней, вследствие активации андрогенной функции надпочечников и периферической конверсии стероидов, повышается почти до преоперационных значений (рис. 4). Уровень E_2 остается неизменным до конца жизни.

При ГЭ с сохранением яичниковой ткани на 6—7-е сутки после операции отмечается снижение уровня E_2 , как при удалении яичников, но оно оказывается временным, так как обусловле-

но временным ухудшением кровоснабжения и не сопровождается повышением уровня ФСГ. В течение следующей недели уровень E_2 достигает нормальных значений, но несколько ниже дооперационных и остается таким еще 7—10 лет, до наступления менопаузы, причем его снижению, как и при ЕМ, предшествует увеличение уровня гонадотропинов. Эти данные опубликованы нами ранее [7].

На изменения в содержании гормонов при удалении яичников немедленно реагирует липидный спектр: уже на 6—7-е сутки после операции выявлено увеличение уровня в периферической крови холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), т.е. к уже имеющимся у женщин «клиническим» факторам риска ССЗ добавляются «серологические» (рис. 5).

Уровень ЛПНП выше нормы имели 40,8% женщин с ХМ, 33,8% пациенток с сохраненной яичниковой тканью и 62% женщин с ЕМ, т.е. повышение содержания атерогенных фракций крови обусловлено не только дефицитом эстрогенов, но и возрастом. У женщин 2-й группы, достигших менопаузы, частота повышенных значений ЛПНП была больше, чем во всей группе, и приближалась к таковой в группе с ЕМ.

Резкое одномоментное снижение уровня E_2 после ГЭ с придатками приводит к быстрому снижению минерализации костной ткани, более выраженному в трабекулярном веществе. Если в репродуктивном возрасте 1 см^3 трабекулярного вещества позвонков теряет ежегодно 1,9 мг кальция, в перименопаузе — 3,98 мг, в постменопаузе — 2,22 мг [2], то в первые 2 года после ГЭ с придатками 1 см^3 трабекулярной ткани теряет ежегодно 13,36 мг кальция, после 2 лет мено-

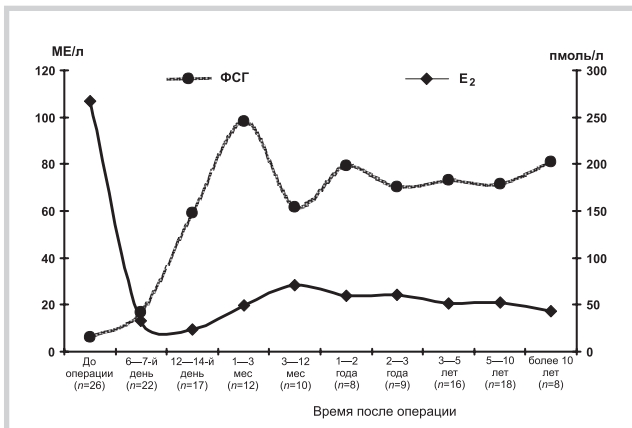


Рис. 3. Динамика содержания E_2 и ФСГ в периферической крови в ближайшее и отдаленное время после ГЭ с придатками (медианы).

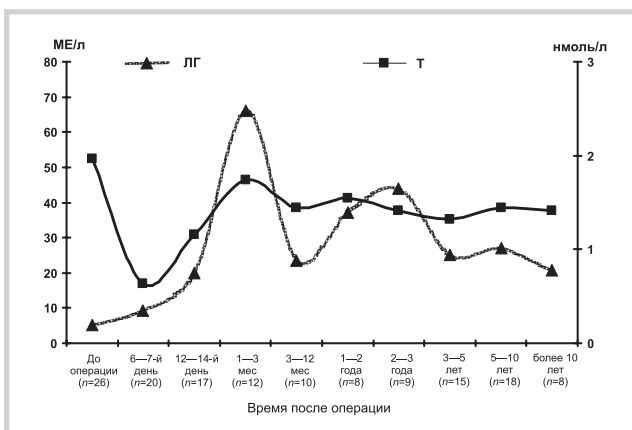


Рис. 4. Динамика содержания Т и ЛГ в периферической крови в ближайшее и отдаленное время после ГЭ с придатками (медианы).

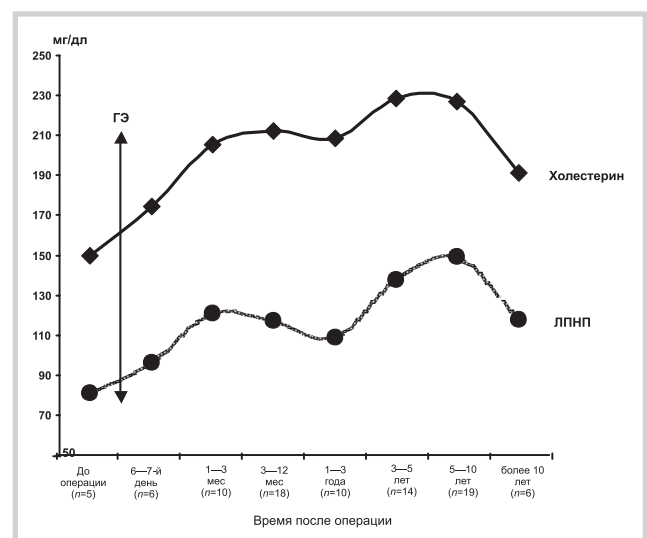


Рис. 5. Изменение спектра липидов в периферической крови в ближайшее и отдаленное время после ГЭ с придатками (медианы).

паузы и до 5 лет — 5,72 мг, но даже после 5 лет, когда скорость потери кальция снижается, она превышает таковую при ЕМ [6].

Нормальная МПКТ позвоночника была выявлена только у 22% женщин с ХМ, ниже нормы — у 78%. Остеопороз, состояние при котором есть риск переломов, был у 26% женщин. В то же время 43% более старших женщин с ЕМ имели нормальную МПКТ, остеопороз был только у 14%. У женщин с сохраненной яичниковой тканью нормальная МПКТ была у 54%, остеопороз — у 8%. После наступления менопаузы нормальную МПКТ имели только 29% женщин. Особенно наглядно влияние ГЭ с придатками на МПКТ при анализе Z-критерия, характеризующего отличие ее от возрастной нормы. Только 11% женщин с сохраненной яичниковой тканью и 14% женщин с ЕМ имели МПКТ ниже нормы. Среди пациенток с ХМ таких было 39%. После достижения менопаузы женщинами 2-й группы МПКТ ниже возрастной нормы имели 29%.

Отсутствие приливов у женщин с сохраненной яичниковой тканью является, как правило, признаком их функционирования. У большинства женщин в нашем исследовании сохраненные при ГЭ яичники функционировали в течение нескольких лет. Менопауза была диагностирована у 30 (24,8%) женщин из 121. Возраст наступления ее варьировал от 32 до 54 лет, медиана равнялась 45 годам, на 3 года меньше, чем у женщин с ЕМ.

Клинические симптомы, уровень E_2 и ФСГ, ультразвуковая характеристика яичников демонстрируют, что наступление менопаузы у женщин после ГЭ происходит так же, как при ЕМ [13]. Только у 3 (2,5%) пациенток менопауза наступила сразу после операции. Немедленное наступление менопаузы, по данным литературы, может быть обусловлено грубым нарушением кровоснабжения яичников [3, 23]. Согласно нашим данным, более вероятной причиной этого является сохранение малой части, ниже критического объема, яичниковой ткани, что ранее называлось субтотальной кастрацией [16, 22].

Важность своевременной диагностики наступления менопаузы у женщин с сохраненными при ГЭ яичниками определяется необходимостью

своевременной коррекции метаболических нарушений.

Основным препаратом для замещения дефицита эстрогенов является эстрадиол. Эстрогены без гестагенов у женщин с интактной маткой не применяют, но это не означает, что женщинам с удаленной маткой нельзя назначать вместе с эстрогенами и гестагены, а в некоторых случаях их добавляют к эстрадиолу после ГЭ в обязательном порядке. К этим случаям относятся ГЭ по поводу распространенного эндометриоза, гипертриглицеридемия («чистые» эстрогены могут вызвать дальнейшее повышение их уровня и спровоцировать острый панкреатит), выраженный остеопороз, так как гестагены оказывают положительное влияние на формирование костной ткани, тогда как эстрогенам присуще только антитирозорбтивное действие. Комбинированная ЗГТ показана также женщинам, оперированной по поводу рака эндометрия начальных стадий (не ранее чем через 2 года после операции). В нашем исследовании 36% женщин имели в анамнезе распространенный эндометриоз, у 78% был остеопороз или остеопения, около 10% женщин имели гипертриглицеридемию, т.е. им была показана комбинированная ЗГТ.

«Чистые» эстрогены содержатся в таких препаратах для перорального применения, как эстрофем (2 мг 17β -эстрадиола), прогинова (2 мг эстрадиола валерата). Кроме пероральных имеются препараты для парентерального применения — пластырь «Климара», гель «Дивигель», также содержащие 17β -эстрадиол. В США для эстрогензаместительной терапии около 50 лет успешно применяется премарин — препарат, содержащий 0,625 мг конъюгированных эстрогенов, получаемых из мочи жеребых кобыл [24]. Так называемые «натуральные» синтетические препараты эстрогенов — 17β -эстрадиол и эстрадиола валерат, стали применяться позднее и в основном в Европе. Практически во всех известных исследованиях, таких как Leisure World Study, Nurse's Health Study, PEPI, HERS, которые позволили сделать заключения о долговременной пользе ЗГТ (снижении на 50% частоты ССЗ, остеопоротических переломов, болезни Альцгеймера), были использованы конъюгированные эстрогены [15], в частности премарин.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балан В.Е.* Эпидемиология климактерического синдрома в условиях большого города. Акуш и гин 1995; 3: 25—28.
2. *Власова И.С.* Количественная компьютерная томография в клинической практике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1999; 46.
3. *Доброхотова Ю.Э.* Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2000; 36.
4. *Краснопольский В.И., Рубченко Т.И.* Хирургическая менопауза (клиническая лекция). Пробл репрод 1998; 5: 76—80.
5. *Мануилова И.А.* Посткастрационный синдром. Гинекологическая эндокринология. М: Медицина 1980; 328—350.

6. Рубченко Т.И. Клинико-метаболические последствия гистерэктомии и их гормональная коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. М 2001; 306.
7. Рубченко Т.И., Лукашенко С.Ю. Функция яичников после гистерэктомии. Пробл репрод 2002; 1: 6—11.
8. Aksel S., Schomberg D.W., Turey L., Hammond C.B. Vasomotor symptoms, serum estrogen, and gonadotropin levels in surgical menopause. Am J Obstet Gynecol 1976; 126: 2: 165—169.
9. Bachman G.A. Vulvovaginal Complaints. In: Treatment of the Postmenopausal Woman. Basic and clinical aspects. Lobo R.A. (Ed.). New York: Raven Press, Ltd. 1994; 137—142.
10. Centerwall B.S. Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease. Am J Obstet Gynecol 1981; 139: 1: 58—61.
11. Dennerstein L., Shelley J., Smith A.M.A. Hysterectomy Experience Among Mid-Aged Australian Women. Med J Australia 1994; 161: 311—313.
12. van den Eeden S.K., Glasser M., Mathias S.D. et al. Quality of life, health care utilization, and costs among women undergoing hysterectomy in a managed-care setting. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 91—100.
13. Flaws J.A., Langenberg P., Babus J.K. et al. Ovarian volume and antral follicle counts as indicator of menopausal status. Menopause 2001; 8: 3: 175—180.
14. Goswamy R.K., Campbell S., Royston J.P. et al. Ovarian size in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 795—801.
15. Hulley S.B., Grady D., Bush T., Furberg C. et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280: 605—613.
16. Krasnopolsky V.I., Roubtchenko T.I., Lukashenko S.Yu. et al. The menopausal transition after hysterectomy with conservation of ovarian tissues. Abstr. The 16th European Congress of Obstetrics and Gynecology (EAGO/EBCOG), Malmo, Sweden, June 6—9: 51.
17. Kurjak A., Kupesic S. Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. Fertil Steril 1995; 64: 3: 532—537.
18. Monroe S.E., Jaffe R.B., Midgley A.R. Regulation of Human Gonadotropins. XIII. Changes in Serum Gonadotropins in Menstruating Women in Response to Oophorectomy. J Clin Endocrinol 1972; 34: 420—422.
19. Ohta H., Masuda A., Komukai S., Nozawa S. Osteoporosis after menopause and oophorectomy. Nippon Rinsho 1994; 52: 9: 2382—2394.
20. Pansini F., Bagni B., Bonaccorsi G. et al. Oophorectomy and spinal bone density: evidence of higher rate of bone loss in surgical compared with spontaneous menopause. Menopause 1995; 2: 109—115.
21. Pastore G., Benedetto C., Ardizjoja M. et al. Statistical study of the risk of cardiovascular disease in hysterectomized patient. Minerva Med 1985; 76: 17—18: 827—834.
22. Roubtchenko T.I., Krasnopolsky V.I., Lukashenko S.Yu. et al. The function of the ovaries after hysterectomy. Abstr. 4th International Symposium "Women's Health and Menopause", Washington, USA 2001; May 19— 23: 66.
23. Siddle N., Sarrel P., Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. Fertil Steril 1987; 47: 94—100.
24. Wisowski D.K., Golden L., Burke L. Use of Menopausal Estrogens and Medroxyprogesterone in the United States, 1982—1992. Obstet Gynecol 1995; 85: 6—10.

Репродуктивные технологии: сегодня и завтра

В Санкт-Петербурге, 3—5 сентября 2003 г. состоится XIII ежегодная конференция РАРЧ

Основные направления программы конференции

- диагностика и лечение бесплодия
- ВРТ: новое в индукции суперовуляции
- ВРТ: новое в методах культивирования
- ВРТ: новое в поддержке посттрансферного периода
- синдром гиперстимуляции яичников: пути профилактики
- многоплодие: статистика исходов, пути профилактики
- ведение беременности после лечения бесплодия
- лечение бесплодия у больных с гепатитом В и С и другими вирусными инфекциями
- состояние детей, родившихся в результате лечения бесплодия
- пренатальная диагностика
- преимплантационная диагностика
- клонирование
- принципы доказательной медицины
- другое

Для участия в конференции приглашены лекторы из США, Словении, Швеции, Австрии и Бельгии. Во время проведения Конференции будет проходить выставка с участием фирм, поставляющих оборудование, реагенты и препараты, используемые в репродуктивной медицине.

5 сентября 2003 г. состоится отчетно-перевыборная конференция РАРЧ

Тел. в Санкт-Петербурге: (812) 328 2251, ответственный секретарь Ирина Вадимовна

E-mail: inf@mcrm.ru

Срок подачи заявок для выступлений — 15 июля 2003 г.

Влияние препарата фемостон на сердечно-сосудистую систему, липидный спектр крови и гемостаз у женщин в постменопаузе

Ю.Н. НОВИЧКОВА, А.А. КИРИЧЕНКО, И.В. ВИНОГРАДОВА, Л.Н. ПАНЧУК, Ж.С. НИКУЛИНА, Л.В. ЗУБКОВА

Российская медицинская академия последилового образования; Центральная клиническая больница МПС РФ, Москва

На фоне терапии фемостоном наблюдалось уменьшение проявлений климактерического синдрома и снижение артериального давления. Через 3 мес лечения улучшились показатели центральной и периферической гемодинамики: статистически достоверно снизилось общее периферическое сопротивление, улучшилась эндотелийзависимая вазодилатация, отмечалось восстановление микроциркуляторного русла и возрастание тканевого кровотока. Трехмесячный курс лечения фемостоном положительно влиял на липидный спектр крови в виде уменьшения количества триглицеридов и индекса атерогенности и не приводил к достоверной активации свертывающей системы на уровне тромботического гемостаза.

Ключевые слова: фемостон, постменопауза, климактерический синдром, артериальная гипертензия, центральная и периферическая гемодинамика, липидный обмен, гемостаз.

В период постменопаузы на фоне гипоэстрогении, сопровождающейся дислипидотеидемией, усилением вазоспастических реакций и агрегации тромбоцитов, у женщин наблюдается резкий рост таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь [1–3]. Согласно данным фремингемского исследования, частота случаев ИБС у женщин старше 55 лет и у мужчин практически одинакова [4]. В последние годы для профилактики сердечно-сосудистых расстройств у женщин в постменопаузе применяется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [5–7]. Предполагается, что риск инфаркта миокарда и инсульта в постменопаузе может быть снижен на 35–50% при использовании эстрогенов [8–10]. Применение монотерапии эстрогенами ограничено их способностью вызывать гиперплазию эндометрия. Наиболее широкое распространение получили комбинированные препараты, в состав которых входят эстрогены и гестагены [11, 12]. Однако добавление гестагена может снизить положительный эффект эстрогенов, так как гестагены оказывают отрицательное действие на липидный спектр крови, уменьшая содержание липопротеидов высокой плотности [13]. Кроме того, считается, что проведение ЗГТ увеличивает риск тромбоемболических осложнений [14].

В настоящем исследовании изучали влияние терапии фемостоном на состояние гемодинамики, липидный спектр и свертывающую систему крови у женщин в постменопаузе. Фемостон представляет собой комбинированный препарат, содержащий 2 мг 17 β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (дюфастона). В отличие от других комби-

нированных препаратов гестаген, входящий в состав фемостона, по своей молекулярной структуре близок к натуральному прогестерону, являясь его пространственным изомером.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 20 женщин в возрасте 51,3 \pm 1,16 года. Продолжительность постменопаузы составила 2,3 \pm 0,4 года. Все женщины страдали климактерическим синдромом: у 5 (25%) была легкая степень тяжести, у 12 (60%) — средняя, у 3 (15%) — тяжелая. У 14 (70%) женщин имелась артериальная гипертензия: у 10 (71,4%) — мягкая, у 4 (28,6%) — умеренная.

Степень выраженности сердечно-сосудистых симптомов определялась по специально разработанному опроснику по трехбалльной шкале. Гипотензивный эффект оценивался по данным суточного мониторинга артериального давления при использовании бифункционального рекордера AM 5600 фирмы AMP (“Advance medical products”, США). Реакцию артериального давления на нагрузку и толерантность к физической нагрузке определяли по результатам велоэргометрической пробы. Для исследования использовался велоэргометр Sesa и электрокардиограф Bioset-600 (Германия). Центральную и периферическую гемодинамику оценивали по данным эхокардиографии, общей реографии и фотоплетизмографии. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппаратах Aloka-725 (Япония) и RT — 6800 фирмы “General Electric” (США). Ультразвуковые аппараты были оснащены датчиками 2,5 и 5,0 мГц Contex. Для вы-

полнения исследования использовались М- и В-режимы, а также доплерэхокардиография. Для оценки анатомических структур сердца измерялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка, конечный диастолический и систолический размер левого желудочка (КДР и КСР), рассчитывались конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КДО и КСО), фракция выброса (ФВ). При помощи доплерэхокардиографии измеряли временные и скоростные характеристики внутрисердечных токов крови: показатели трансмитрального диастолического потока (скорость раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка — V_E и V_A , отношение пика E к пику A — E/A) и время изгнания крови из левого желудочка. Для исследования центральной гемодинамики и оценки сосудистого тонуса применялся аппаратно-программный комплекс (импеккард “Белорусь”) и реоплетизмограф Реодин РПЦ-01 (“Медака”, Россия). Оценивали следующие параметры: минутный объем (МО), ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС). Тканевый кровоток в пальцах кисти и стопы определялся по изменению фотоплетизмограммы; исследование проводилось на приборе ULTRA PVD (фирма AMP, США).

Для исследования сосудодвигательной функции эндотелия проводилось доплеровское сканирование плечевой артерии ультразвуком высокого разрешения. Выполнены следующие пробы — с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация) и с нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация) на аппарате Acuson Sequoia-51 (Япония). Для измерения диаметра сосуда использовался линейный датчик 6 МГц с фазированной решеткой. Исследование проводилось в дуплексном режиме (В-режим, спектральный анализ доплеровского сдвига частот), изображение фиксировалось на видеоманитофон для последующей автоматической обработки результатов. Нормальной считалась дилатация диаметра после пробы с реактивной гиперемией на 10% и более.

Состояние микроциркуляции оценивалось с помощью конъюнктивальной биомикроскопии на микроскопе МБС-Ф. В процессе наблюдения давалась описательная характеристика микроциркуляторного русла и количественная оценка состояния микроциркуляции путем вычисления конъюнктивального индекса. Липидный обмен изучался по изменению концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и индекса атерогенности.

Для оценки свертывающей системы крови исследовались спонтанная, АДФ- и ристомидин-индуцированная агрегация тромбоцитов, уровень антитромбина III и определялись фибрин-мономеры. Для определения антитромбогенной активности стенки сосудов применяли манжеточную пробу. Принцип метода заключался в создании кратковременной (в течение 3 мин) локальной ишемии путем наложения манжетки сфигмоманометра на плечо испытуемого и создания в ней давления на 20 мм рт.ст. выше систолического давления. Разницу показателей агрегации тромбоцитов ($\Delta\%$) рассчитывали по формуле:

$$X, \Delta\% = X_{\text{пм}} - X_{\text{исх}} / X_{\text{исх}} \cdot 100\%,$$

где $X_{\text{пм}}$ — показатель агрегации тромбоцитов после манжеточной пробы; $X_{\text{исх}}$ — исходный показатель агрегации тромбоцитов.

Наблюдение за пациентами осуществлялось постоянно в течение 3 мес, инструментальные исследования проводились до начала лечения и через 3 мес терапии фемостоном.

Результаты обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm m$). Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента. Достоверным считался уровень значимости при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно у всех пациенток имелись сердечно-сосудистые симптомы различной степени выраженности. В 100% случаев отмечался слабо или умеренно выраженный болевой синдром в груди типа кардиалгии; у 75% женщин он сочетался с частыми сердцебиениями. Преимущественно умеренные головокружения и головная боль наблюдались у 80% пациенток. Все пациентки отмечали значительно выраженную слабость и снижение работоспособности.

Субъективное улучшение состояния женщин (уменьшились количество приливов, выраженность болевого синдрома в груди, головной боли и головокружений, повысилась работоспособность) наблюдалось уже в течение 1-го месяца лечения фемостоном. Положительная динамика в виде регрессирования общемозговых и сердечно-сосудистых симптомов, астенического синдрома сохранялась и к концу курса лечения (рис. 1).

На фоне субъективного улучшения состояния пациенток уже к концу 1-го месяца терапии регистрировалось снижение артериального давления, особенно у женщин с мягкой артериальной гипертензией. Через 3 мес терапии фемостоном систолическое артериальное давление (САД)

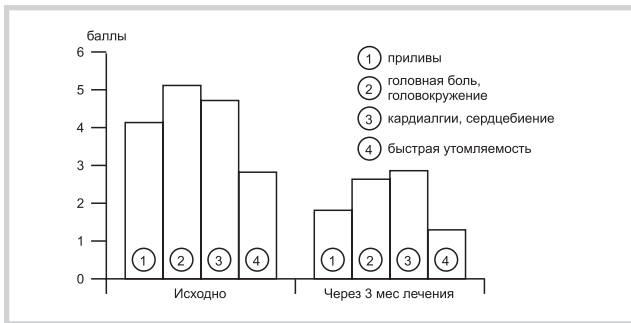


Рис. 1. Динамика симптомов климактерического синдрома на фоне терапии фемостоном.

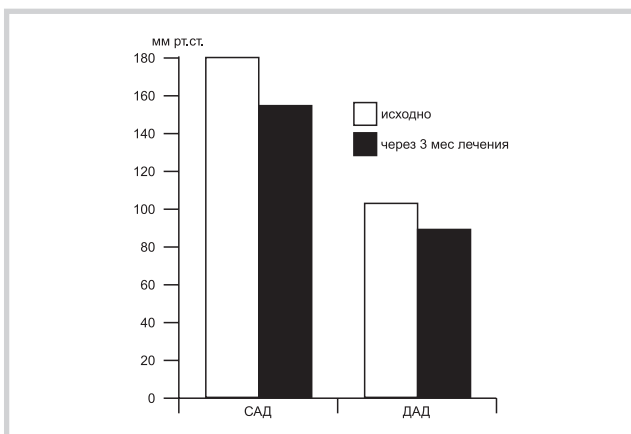


Рис. 2. Динамика артериального давления при терапии фемостоном.

снизилось с $178,6 \pm 8,4$ до $153,4 \pm 24,3$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) с $102,1 \pm 2,1$ до $91,8 \pm 4,6$ мм рт. ст. (рис. 2), однако эти различия не были статистически достоверными.

При проведении нагрузочной пробы после окончания курса лечения наблюдалось уменьшение прироста на одну и ту же нагрузку как САД (на 29,6%), так и ДАД (на 27,3%). При этом отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке в виде возрастания объема выполняемой работы с $285,7 \pm 46,3$ до $375 \pm 35,6$ Вт.

При исследовании центральной гемодинамики через 3 мес терапии фемостоном выявлено некоторое возрастание УО и МО, СИ и снижение ОПС (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне терапии фемостоном

Показатель	Исходно	Через 3 мес лечения
УО, мл	$74,6 \pm 4,8$	$76,3 \pm 8,6$
МО, л/мин	$5,1 \pm 0,8$	$5,3 \pm 1,1$
СИ, л/мин/м ²	$2,7 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,7$
ОПС, дин/с/см ⁻⁵	$2139,4 \pm 218$	$1312,7 \pm 234^*$

* $p < 0,02$ в сравнении с исходным значением.

Снижение периферического сопротивления сочеталось с улучшением тканевого кровотока, что подтверждалось восстановлением формы кривой и увеличением амплитуды фотоплетизмограммы с $4,5 \pm 0,4$ до $7,3 \pm 1,3$ мм ($p < 0,05$).

При исходном исследовании вазодвигательная функция эндотелия соответствовала норме у 6 (30%) пациенток. У 14 (70%) женщин отмечалось ее нарушение. Патология проявлялась, во-первых, неадекватной дилатацией диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (менее 10% от исходного) у 9 (45%) пациенток; во-вторых, отсутствием изменения диаметра в пробе с реактивной гиперемией у 1 (5%) женщины и, в-третьих, патологической его констрикцией у 4 (20%) пациенток. Через 3 мес терапии фемостоном отмечалась нормальная вазодвигательная реакция эндотелия у 12 (60%) пациенток, неадекватная дилатация диаметра (менее 10% от исходного) у 7 (35%), уменьшение диаметра (ангиоспазм) сохранилось лишь у 1 (5%) пациентки (табл. 2).

При конъюнктивной биомикроскопии через 3 мес лечения фемостоном отмечено уменьшение фрагментации кровотока на уровне капилляров, неравномерности калибра микрососудов, спазма артериол. Конъюнктивный индекс снизился с $6,7 \pm 0,3$ до $4,1 \pm 0,4$ балла ($p < 0,01$).

К концу курса терапии фемостоном несколько улучшились и показатели внутрисердечной гемодинамики в виде уменьшения КСР и КДР, КСО и КДО. Лечение фемостоном в течение 3 мес привело к незначительному улучшению диастолической функции левого желудочка в виде уменьшения времени изгнания крови из левого желудочка и некоторого увеличения соотношения V_E / V_A (с 1,26 до 1,29). Изменение эхокардиографических показателей после 3-месячного курса фемостоном не достигло уровня статистической значимости (табл. 3).

Через 3 мес терапии фемостоном наблюдалась положительная динамика в обмене липидов в виде снижения концентрации триглицеридов с $1,18 \pm 0,195$ до $1,07 \pm 0,190$ ммоль/л и индекса ате-

Таблица 2. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации на фоне терапии фемостоном

Реакция эндотелия	Исходно	Через 3 мес лечения
Нормальная ($d, \Delta\% \geq 10$)	6 (30%)	12 (60%)
Неадекватная дилатация диаметра ($0 < d, \Delta\% < 10$)	9 (45%)	7 (35%)
Отсутствие дилатации ($d, \Delta\% = 0$)	1 (5%)	0
Патологическая реакция ($d, \Delta\% < 0$)	4 (20%)	1 (5%)

Таблица 3. Динамика показателей эхокардиографии на фоне терапии фемостоном

Показатель	Длительность	
	исходно	3 месяца
КСР, см	3,1±0,2	2,8±0,06
КДР, см	4,6±0,3	4,4±0,2
КСО, мл	32,5±2,1	30,6±1,4
КДО, мл	108,2±6,2	100,7±4,3
ТМЖП	1,2±0,1	1,18±0,1
ФВ, %	68,8±1,8	69,8±1,9
ФУ, %	38,2±1,4	39,2±1,4
V_E , м/с	0,775±0,07	0,743±0,08
V_A , м/с	0,614±0,03	0,573±0,04
ET, м/с	324±14,9	313,8±8,7

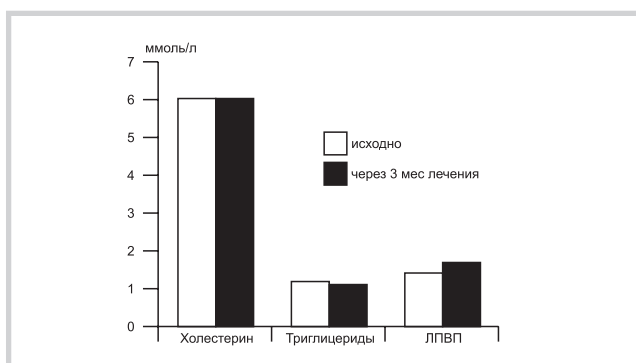


Рис. 3. Динамика уровня липидов крови на фоне терапии фемостоном.

рогенности с $3,02 \pm 0,37$ до $2,49 \pm 0,23$ за счет увеличения холестерина ЛПВП (α -холестерина) с $1,50 \pm 0,06$ до $1,75 \pm 0,11$ ммоль/л. Однако полученные результаты не были статистически достоверны. Концентрация общего холестерина практически не изменилась (рис. 3).

При терапии фемостоном тромбоэмболические осложнения не наблюдались. Клинические признаки, указывающие на нарушение свертывающей системы крови, отсутствовали. В то же время в анализе крови к концу курса лечения отмечалось незначительное, статистически недостоверное увеличение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и снижение ристомицининдуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 4).

Исходно после манжеточной пробы при ристомицининдуцированной агрегации тромбоцитов выявлено увеличение процента агрегации тромбоцитов, при этом показатель $\Delta\%$ имел положительное значение (в норме процент агрегации тромбоцитов уменьшается, $\Delta\%$ — отрицательный). Через 3 мес терапии величина $\Delta\%$ сохранялась

Таблица 4. Динамика показателей тромбоцитарного гемостаза на фоне терапии фемостоном

Показатель	Исходно	Через 3 мес лечения
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	2,37±0,41	2,69±0,41
АДФ $2 \cdot 10^{-4}$ индуцированная агрегация тромбоцитов, %	16,53±5,48	17,62±6,27
АДФ $4 \cdot 10^{-6}$ индуцированная агрегация тромбоцитов, %	3,79±0,63	3,81±0,65
Ристомицининдуцированная агрегация тромбоцитов, %	3,63±0,66	3,44±0,47

Таблица 5. Динамика агрегации тромбоцитов при манжеточной пробе ($\Delta\%$) на фоне терапии фемостоном

Ристомицининдуцированная агрегация тромбоцитов	Исходно	Через 3 мес лечения
Агрегация тромбоцитов в разведении 0,5 мл, %	53,3	29,05
Агрегация тромбоцитов в разведении 1,0 мл, %	13,66	4,7

положительной, однако при этом она уменьшилась в 2 раза (на 45,4%) в разведении 0,5 мл и практически в 3 раза (на 65,5%) в разведении 1,0 мл. Полученный результат расценен нами как положительная динамика (табл. 5).

Зарегистрировано некоторое снижение уровня антитромбина III в пределах нормальных величин и статистически недостоверно. Ни в одном случае не обнаружены фибрин-мономеры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия фемостоном оказывает положительное влияние на течение климактерического синдрома. На фоне лечения отмечается улучшение общего состояния женщин, проявляющееся в уменьшении приливов, регрессе сердечно-сосудистых (сердцебиение, боли в груди) и общемозговых (головная боль, головокружение) симптомов, астенического синдрома. Одна из возможных причин уменьшения вазомоторных расстройств, вероятно, связана с положительным влиянием эстрогенотерапии через специфические рецепторы на вегетативную нервную систему [15].

Регрессирование сердечно-сосудистых симптомов на фоне приема фемостона сочетается со снижением артериального давления и улучшением показателей периферической и внутрисердечной гемодинамики. Терапия фемостоном сопро-

вождается снижением ОПС и возрастанием тканевого кровотока. Данные изменения, вероятно, обусловлены следующими факторами [3, 16—18]:

— уменьшением резистентности сосудистой стенки за счет прямого сосудорасширяющего действия 17β -эстрадиола через специфические рецепторы, расположенные в стенке сосуда;

— восстановлением вазомоторной функции эндотелия;

— улучшением процессов микроциркуляции.

Это предположение подтверждается данными ультразвуковой пробы и конъюнктивальной биомикроскопии. Через 3 мес лечения фемостоном имеется тенденция к нормализации эндотелийзависимой вазодилатации, что выявляется в пробе с реактивной гиперемией при УЗГД плечевой артерии. Косвенно об улучшении функций эндотелия может свидетельствовать некоторое повышение антитромбогенной активности стенки сосудов (тромбоцитарно-сосудистой функции эндотелия) при манжеточной пробе. При конъюнктивальной биомикроскопии на уровне микроциркуляторного русла наблюдается уменьшение спазма артериол и восстановление кровотока по микрососудам.

На фоне снижения ОПС отмечается улучшение работы сердца, проявляющееся в виде небольшого увеличения УО и МО, возрастания СИ. Лечение фемостоном приводит к улучшению показателей сердечной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка: снижению КСР и КДР, КСО и КДО левого желудочка, уменьшению времени изгнания крови из левого желудочка. Улучшение работы сердца и показателей внутрисердечной гемодинамики может быть обусловлено как прямым действием 17β -эстрадиола на кардиомиоциты [19], так и восстановлением тонуса периферических сосудов.

Трехмесячная терапия фемостоном несколько улучшает липидный спектр крови. Добавление к 17β -эстрадиолу дюфастона не уменьшает положительного влияния эстрогена на липидный обмен: через 3 мес лечения снижается индекс атерогенности за счет перераспределения холестерина внутри фракций при неизменном его общем количестве. В отличие от других эстрогеновых препаратов при лечении фемостоном наблюдается тенденция и к снижению содержания триглицеридов. Недостоверность полученных результатов, веро-

ятно, обусловлена коротким курсом лечения и небольшой группой обследуемых женщин.

Одной из отрицательных сторон ЗГТ, ограничивающей ее применение, является возможность развития тромбозомболического синдрома. В настоящем исследовании после 3-месячного курса терапии фемостоном клинических признаков активации свертывающей системы крови не наблюдалось. Однако обращает внимание тенденция к возрастанию спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и снижению уровня антитромбина III. Данные изменения статистически недостоверны и не выходят за рамки нормальных величин. В то же время прослеживаемая тенденция не позволяет исключить возможность активации свертывающей системы с тромбообразованием у женщин с неблагоприятным исходным фоном, а именно, наличием хронической венозной недостаточности, особенно при травмах и операциях, приводящих к длительной иммобилизации конечности.

ВЫВОДЫ

1. Терапия фемостоном оказывает положительное влияние на течение климактерического синдрома, уменьшает вазомоторные, сердечно-сосудистые и общемозговые расстройства.

2. Лечение фемостоном сопровождается снижением среднесуточного артериального давления и прироста артериального давления при выполнении физической нагрузки.

3. Заместительная терапия фемостоном нормализует показатели центральной, периферической и внутрисердечной гемодинамики. После 3-месячного курса лечения снижается периферическое сопротивление, улучшается эндотелийзависимая вазодилатация и восстанавливается тканевый кровоток. На фоне терапии фемостоном улучшается работа сердца и диастолическая функция левого желудочка.

4. Трехмесячный курс лечения фемостоном положительно влияет на липидный спектр крови, приводит к уменьшению количества триглицеридов и индекса атерогенности.

5. Трехмесячный курс терапии фемостоном не приводит к достоверной активации свертывающей системы крови на уровне тромбоцитарного гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peamaro P.C., Urthiangué M.E., Sandoval A.P. et al. Cardiovascular risk factors, menopausal status and hormone replacement therapy. International Congress on the Menopause, 7-th (Abstracts). Stockholm 1993; 38.
2. Буткевич Н.М., Горбаченков А.А. Гормонозаместительная терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях у женщин в климактерическом периоде. Росс кардиол журн 1999; 6: 38—45.

3. Руководство по климактерию. Под ред В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М: Медицинское информационное агентство 2001; 404—475.
4. Hulley S.B., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605—613.
5. Клименченко Н.И. Влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему у женщин в постменопаузе. *Materia Medica* 1996; 3 (11): 49—56.
6. Курятникова В.С., Сабирова Ф.М. Эффективность заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе и реакция сердечно-сосудистой системы. *Климактерий* № 3, Первый Российский конгресс по менопаузе 10—12 сентября. Сборник тезисов. 2001; 13.
7. Nabulsi A.A., Folsom A.R., White A. et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1993; 328: 1069—1075.
8. Beljic T., Babic D., Marincovic J., Prelevic G.M. Effect of estrogen replacement on cardiac function in postmenopausal women with and without flushes. *Gynecological Endocrinology* 1999; 13: 104—112.
9. Грицианский Н.А. Заместительная терапия эстрогенами в менопаузе: реальный метод первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин или только интересная тема для обсуждения? *Клин фармакол и тер* 1994; 3: 30—39.
10. Fletcher C.D., Godfree V.A., Farish E. et al. A comparison of the effects of two HRT regimes on lipids, blood pressure and vascular responsiveness. *International Congress on the Menopause, 7-th (Abstracts)*. Stockholm 1993; 39.
11. Heckbert S., Atkins D., Siscovick D. et al. A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease with postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1421—1427.
12. Mercuri N., Ardito P., Vescio F. et al. A new approach to postmenopausal hormonal treatment. *Gynecological Endocrinology*. New-York—London 1995; 9: Suppl. n. 1: FC31.
13. Rijkema A.H.M., van der Sanden A.A., Ruijs A.H.C. Effects of postmenopausal estrogen-progestagen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins. A review. *Maturitas* 1990; 12: 259—285.
14. Schrott H.G. et al. Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1997; 277: 1281—1286.
15. Бутарева Л.Б., Щедрина Р.Н. Психоземональные расстройства в постменопаузе. *Климактерий* № 3, Первый Российский конгресс по менопаузе 10—12 сентября. Сборник тезисов. 2001; 9.
16. Farhat M., Lavigne M., Ramwell P. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J*. 1996; 10: 615—24.
17. Хаяутин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни. *Кардиология* 1996; 7.
18. Всероссийское научное общество кардиологов. VI съезд кардиологов России (Симпозиум фирмы «Берлин-Хеми АГ», Германия). Дисфункция эндотелия: современные пути коррекции. *Росс кардиол журн* 1999; 6: 77—85.
19. Сергеев П.В., Караченцев А.Н., Матюшин А.И. Эстрогены и сердце. *Кардиология* 1996; 3: 75—78.



Один врач поместил в газете объявление: «Продаю реликвию – череп Ломоносова-ребенка». На следующий день он получил более сотни запросов о цене.

Перевод Н. Зыряевой

Клинические исследования

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА БЛАСТОЦИСТ, ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ НА РЕШЕТКАХ ПОД ЭЛЕКТРОННЫМ МИКРОСКОПОМ (ЭМ) ПОСЛЕ ИНДУЦИРОВАННОГО КОЛЛАПСА БЛАСТОЦЕЛЕ

W.-Y. Son и соавт., Корея

Из 90 витрифицированных blastocyst от 25 пациенток выжила 81 (90,0%); 40 (49,4%) из них подверглись хэтчингу во время переноса. Частота имплантации и наступления беременности составили 29,0% (20/69) и 48,0% (12/25) соответственно. У 9 пациенток родились 15 детей, 2 беременности прогрессируют, 1 закончилась выкидышем. Искусственная редукция blastocyst — полезный метод при витрификации blastocyst на ЭМ решетках. (137—9)

БЕЗОПАСНОСТЬ КРИОКОНСЕРВАЦИОННЫХ СОЛОМИНОК ДЛЯ ГАМЕТ ЧЕЛОВЕКА И ЭМБРИОНОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ С ВИЧ-1 В УСЛОВИЯХ КРИОКОНСЕРВАЦИИ

H. Letur-Konirsch и соавт., Франция

Исследовали непроницаемость соломинок из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилентерефталата гликоля (ПЭТГ) и высокопрочной иономерной смолы (ИС) для ВИЧ-1 в условиях криоконсервации. ИС соломинки за счет термозапайки свободных концов безопасны в отношении распространения ВИЧ-1 в программе ВРТ. Для ПВХ и ПЭТГ соломинок ультразвуковое пломбирование свободного конца является слабым звеном и не обеспечивает безопасности. (140—4)

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ АНАСТОМОЗА МАТОЧНОЙ ТРУБЫ С И БЕЗ АССИСТЕНЦИИ РОБОТА

J. Goldberg и T. Falcone, США

Прооперированы 10 женщин с и 15 без ассистенции робота. При использовании робота: продолжительность операции больше на 2 ч ($p < 0,001$); оцененная кровопотеря больше (70 ± 68 мл против 20 ± 16 мл), но значима статистически, а не клинически; не отмечено улучшений в процессе выздоровления пациентов. Функциональное состояние трубы и частота наступления беременности достоверно не различаются. (145—7)

ЭКСПРЕССИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА (ЭПО) И РЕЦЕПТОРОВ ЭРИТРОПОЭТИНА (ЭПОР) ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ БРЮШИНЫ

S. Matsuzaki и соавт., Япония—Франция

Установлена локализация ЭПО и ЭПОР в эпителиальных клетках желез в эндометриоидных очагах на

брюшине и в эутопическом эндометрии. Не отмечено достоверных различий в экспрессии ЭПО между красными и черными очагами на брюшине, но уровень экспрессии ЭПОР достоверно ниже в черных по сравнению с красными очагами. Уровни экспрессии ЭПО и ЭПОР в красных очагах сравнимы с таковыми в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом. ЭПО может играть роль в патофизиологии эндометриоза. (152—66)

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНАТОМИИ МАТКИ У ЖЕНЩИН С И БЕЗ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША (ПВ) В I ТРИМЕСТРЕ

R. Salim и соавт., Великобритания

С помощью трехмерного УЗИ у 509 женщин с ПВ выявлена 121 аномалия, у 1976 женщин группы низкого риска — 105 аномалий. Не отмечено достоверных различий в частоте различных аномалий или в глубине кривизны дна матки между двумя группами. В случае седловидной матки и неполной внутриматочной перегородки длина свободной части полости матки достоверно меньше ($p < 0,01$) и индекс кривизны дна матки достоверно выше ($p < 0,01$) у женщин с ПВ. Изменение анатомии матки более выражено при врожденных аномалиях у женщин с ПВ. (162—6)

Клинические случаи

НЕПОЛНАЯ ВАГАЛИШНАЯ ЭКСПУЛЬСИЯ ПИОАДЕНОМИОМЫ С СЕПСИСОМ И ЛОКАЛЬНЫМ НЕКРОЗОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ (ЭМА) ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

L.-Y. Huang и соавт., Тайвань

У пациентки после ЭМА при УЗИ выявлены изменения эхогенности матки и участки ткани в полости матки, при цистоуретроскопии обнаружен локальный некроз мочевого пузыря. Антибиотикотерапия и экспульсия участка пиоаденомиоза позволили сохранить матку и способствовали заживлению участка некроза без хирургического вмешательства. (167—71)

ИЗМЕНЕНИЯ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА (ПЗ) В ЯПОНИИ

H. Matsui и соавт., Япония

Частота ПЗ на 1000 живорожденных оставалась постоянной с 1974 по 1990 г., достоверно снизилась после 1991 г. ($p < 0,0001$). Частота полного ПЗ также снизилась после 1991 г. ($p = 0,0001$), а частота неполного ПЗ осталась той же. Частота ПЗ в префектуре Чива ста-

ла такой же низкой, как в Европе или США за счет снижения частоты полного ПЗ. Возможно, снижение частоты полного ПЗ обусловлено влиянием некоторых факторов окружающей среды, предотвращающих овуляцию “пустых” ооцитов. (172—5)

ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: СРАВНЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО И СУБЛИНГВАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МИЗОПРОСТОЛА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩИХСЯ БЕРЕМЕННОСТЯХ В I ТРИМЕСТРЕ

O. Tang и соавт., Китай

Всего 80 женщин с неразвивающейся беременностью (<13 нед) получали 600 мг мизопростола каждые 3 часа максимум три дозы сублингвально или вагинально. Эффективность одинакова в обеих группах (87,5%; 95% доверительный интервал: 74—95%), серьезных осложнений не отмечено, частота диареи выше при сублингвальном приеме, приемлемость терапии хорошая. Данный режим приема мизопростола эффективен при ведении неразвивающихся беременностей в отношении частоты полных выкидышей и приемлемости пациентками. Сублингвальный прием мизопростола— альтернатива для женщин, не желающих применять препарат вагинально. (176—81)

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ И РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНА У ПАР С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ (ПНБ)

C. Rubio и соавт., Испания

Провели ПГД у 71 пары с ПНБ и у 28 пар контрольной группы. Анализировали хромосомы 13, 16, 18, 21, 22, X и Y методом *FISH*. Частота имплантации у пар с ПНБ составила 28%, у 3 (13%) произошел выкидыш. Доля аномальных эмбрионов выше у пар с ПНБ по сравнению с контролем (70,7% против 45,1%, $p < 0,0001$). Аномалии 16 и 22 хромосом наблюдаются чаще у пар с ПНБ ($p < 0,01$). У пар с ПНБ эуплоидные эмбрионы достигают стадии бластоцисты чаще, чем аномальные эмбрионы (61,7% против 24,9%; $p < 0,0001$). ЭКО и ПГД— важный этап в ведении пар с ПНБ, но следует стремиться проводить полный хромосомный анализ. (182—8)

УСПЕШНОЕ ВЕДЕНИЕ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА РУБЦЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: ИНЪЕКЦИЯ ХЛОРИДА НАТРИЯ С СОХРАНЕНИЕМ ВНУТРИМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

L. Salomon и соавт., Франция

Представлен случай беременности на рубце после кесарева сечения в сочетании с нормальной внутриматочной беременностью. Под контролем трансвагинального УЗИ ввели хлорид натрия до остановки сердца эмбриона, имплантировавшегося на рубце. Плодное яйцо редуцировалось, на 36-й неделе родился здоровый ребенок. При ранней диагностике и отсутствии симптомов можно избежать хирургического вмешательства, селективно прервав беременность на рубце и сохранив внутриматочную беременность. (189—91)

ПРИМЕНЕНИЕ РАЛОКСИФЕНА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ: ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ *BsmI* РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D (РВА)

S. Palomba и соавт., Италия

Всего 75 женщин получали 60 мг ралоксифена в день. Через 1 год после лечения отмечено достоверное увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и достоверное снижение уровней остеокальцина (ОК) в плазме крови и свободного деоксипиридинолина (ДПД) в моче. Процент изменений МПКТ, ОК и ДПД достоверно различался у гомозигот с *bb* генотипом *BsmI* РВД ($1,58 \pm 0,80$, $-5,15 \pm 2,36$ и $-7,71 \pm 2,89$ для МПКТ, ОК и ДПД соответственно) по сравнению с *BB* генотипом ($4,13 \pm 2,26$, $-13,59 \pm 4,68$ и $-15,16 \pm 4,65$). У гетерозигот *Bb* РВД выявлен промежуточный процент изменений ($2,49 \pm 1,54$, $-8,69 \pm 2,60$ и $-10,52 \pm 2,56$) без достоверных различий по сравнению с гомозиготами *BB* и *bb*. Влияние терапии ралоксифеном на костный метаболизм зависит от генотипа *BsmI* РВД. (192—8)

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ МЕНОПАУЗА В МНОГОЭТНИЧЕСКОМ ПОПУЛЯЦИОННОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПЕРЕХОДА К МЕНОПАУЗЕ

J. Luborsky и соавт., США

Синдром преждевременного истощения яичников (СПИЯ) выявлен у 1,1% (126/11 652) женщин. По этническим группам СПИЯ обнаружен у 1,0% белых женщин, 1,4% афроамериканок, 1,4% испанок, 0,5% китайок и 0,1% японок. Различия между этническими группами достоверны ($p = 0,01$). У белых женщин с СПИЯ достоверно были связаны прием гормонов, остеопороз, тяжелая инвалидность и курение. Напротив, у афроамериканок СПИЯ был связан с более высоким индексом массы тела и приемом гормонов, но не с остеопорозом. Распространенность СПИЯ и факторы здоровья, связанные со СПИЯ, зависят от этнической принадлежности. (199—206)

Клинические исследования

ИЗМЕНЕНИЯ ЧАСТОТЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ДВОЙНЕЙ: ИТАЛИЯ, 1950—1996 гг.

P. Astolfi, L. Ulizzi и L. Zonta, Италия

Увеличение частоты беременностей двойней в последнее время связано с распространением ВРТ, о чем свидетельствует распространение двоен среди первобеременных старшего возраста. Частота беременностей двойней, недавно выявленная у молодых мам, приближается к показателям 1950-х годов и отражает состояние естественной фертильности. Считая, что двойня — показатель фертильности, можно предположить небольшое увеличение естественной фертильности в итальянской популяции. (207—11)

ПОДБОР ДОНОРОВ СПЕРМЫ В ШВЕЦИИ

A. Lalos и соавт., Швеция—Новая Зеландия

Доноры спермы могут быть набраны в системе, требующей от них готовности быть представленными своим биологическим детям в будущем. Характеристики таких доноров варьируют, но типичной является сильное желание помочь бесплодным парам. (212—6)

Перевод Т. Чечуровой

Безопасность проведения программ ВРТ**НУЖНО ЛИ ПРОВОДИТЬ СКРИНИНГОВОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕРМЫ ПАЦИЕНТОВ В ПРОГРАММЕ ИКСИ?***D. Griffin и соавт., Великобритания*

Обсуждается вопрос о целесообразности выполнения скрининговых исследований спермы на анеуплоидию перед проведением программы ИКСИ. (229—35)

ПОСТЗИГОТНАЯ ДИПЛОИДИЗАЦИЯ ТРИПЛОИДОВ КАК ИСТОЧНИК НЕОБЫЧНЫХ СЛУЧАЕВ МОЗАИЦИЗМА, ХИМЕРИЗМА И УДВОЕНИЯ*M. Golubovsky, США*

Предложена теория, названная «постзиготная диплоидизация триплоидов», с помощью которой могут быть объяснены необычные случаи в репродуктивной цитогенетике. (236—42)

НУЖНО ЛИ ПРОВОДИТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА?*Patrick Peignat и соавт., Швейцария*

Обсуждается целесообразность внедрения генетических методов исследования в широкую клиническую практику для диагностики и лечения пузырного заноса. (243—9)

МУТАЦИЯ ЭКЗОНА 10 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ФСГ ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ ГИПЕРГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА: КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА*Linda A. Allen и соавт., Великобритания—США—Финляндия*

Описывается случай первичной аменореи у пациентки 17 лет как следствие новой мутации экзона 10 гена рецептора ФСГ; дана клиническая, молекулярно-генетическая и функциональная характеристика. Сделан вывод о важности формирования рецепторов к ФСГ в развитии репродуктивной функции и связи фенотипа с мутацией рецептора ФСГ. (251—6)

ПРОСТОЙ, НЕДОРОГОЙ И НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД СКРИНИНГА МИКРОДЕЛЕЦИЙ Y-ХРОМОСОМЫ У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ*I. Akinin-Seifer и соавт., Франция*

Показана возможность диагностики микроделеций Y-хромосомы при исследовании ДНК из соскоба слизистой оболочки щеки у мужчин с бесплодием. (257—61)

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА КОДОНА 158 КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ (COMT) НА УРОВЕНЬ ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН*C. Worda и соавт., Австрия*

Показано, что сывороточный уровень эстрогенов достоверно коррелировал с генотипом *COMT*. Через 3 ч после введения 2 мг эстрадиола сывороточный уровень эстрогенов был достоверно выше у пациенток с генотипом *COMT (LL)* и *(HL)*, чем у женщин с генотипом *COMT (HH)*. Сделан вывод, что генотип *COMT* может оказывать влияние на развитие эстрогензависимых заболеваний (гормонально-зависимые злокачественные новообразования, ишемическая болезнь сердца) у женщин и эффективность заместительной гормональной терапии. (262—6)

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИДИОПАТИЧЕСКОЕ ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ*G. Unfried и соавт., Австрия*

В проспективное исследование случай-контроль были включены 161 женщина с идиопатическим привычным невынашиванием беременности и 124 здоровые женщины в качестве группы контроля. Не отмечено связи между наличием мутантного аллеля *C* и идиопатическим привычным невынашиванием беременности в среднеевропейской кавказской популяции. (267—70)

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕМОЗАИЧНОЙ ФОРМОЙ 47,XXY: ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ И ОБЗОР*Gürard Tachdjian и соавт., Франция*

Описан клинический случай наступления беременности и рождения двойни с кариотипами 46,XX и 46,XY в программе ИКСИ с использованием спермы пациента с немозаичной формой синдрома 47,XXY. Сделан вывод, что, несмотря на существование в настоящее время всего 38 случаев наступления подобных беременностей, риск хромосомных аномалий у потомства невелик, однако необходимы генетическая консультация и наблюдение за течением подобных беременностей. (271—5)

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ С ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ГАЛАКТОЗЫ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ПУЛ ФОЛЛИКУЛОВ В ЯИЧНИКАХ КРЫС*S. Bandyopadhyay и соавт., Индия*

На крысиной модели показано, что добавление высоких концентраций галактозы беременным кры-

сам приводит к формированию яичников со сниженным количеством герминативных клеток у потомства. Сделан вывод, что подобное наблюдение может служить моделью изучения развития преждевременного истощения яичников при галактоземии. (276—82)

СТРОМАЛЬНАЯ ИНВАЗИЯ БЛАСТОЦИСТЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ ИМПЛАНТАЦИИ *IN VITRO*

Janet Carver и соавт., Великобритания

Создана модель для изучения механизмов имплантации эмбриона человека в строму эндометрия. (283—90)

ХАРАКТЕРИСТИКА КУЛЬТУРЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ГИДРОСАЛЬПИНКСА ЧЕЛОВЕКА И ВЛИЯНИЕ ЖИДКОСТИ ГИДРОСАЛЬПИНКСА НА РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ И ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Louis Chukwueteka Ajonita и соавт., Гонконг

Показано, что жидкость гидросальпинксов отрицательно влияет на подвижность сперматозоидов, не действуя на другие показатели спермы. При культивировании мышечных эмбрионов в среде из жидкости гидросальпинксов наблюдалось снижение акросомальной реакции и нарушение развития эмбрионов по сравнению с группой контроля. Сделан вывод, что эпителиальные клетки гидросальпинкса продуцируют жидкость, токсичную для сперматозоидов и нарушающую развитие эмбрионов на ранних сроках. (291—8)

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТФОРМИНОМ И КЛОМИФЕНЦИТРАТОМ КЛОМИФЕНРЕЗИСТЕНТНЫХ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Susan Shanti George и соавт., Индия

Шестьдесят кломифенрезистентных женщин с СПКЯ были рандомизированы на две группы (по 30 в каждой). 1-я группа получала метформин в течение 6 мес с последующей индукцией овуляции кломифенцитратом; 2-я группа — чМГ в качестве индуктора овуляции. Не отмечено достоверных различий по количеству наступивших беременностей в двух группах (16,7 и 23,3% соответственно). В 1-й группе наблюдалось достоверно чаще восстановление менструального цикла и снижение уровня инсулина. Затраты на анализ стоимости-эффективности в расчете на наступившую беременность для двух групп составили соответственно 71 ± 3 и 277 ± 171 \$ США. Сделан вывод, что схема лечения метформинном с последующей индукцией овуляции кломифенцитратом является эффективной и безопасной у кломифенрезистентных пациенток с СПКЯ. (299—304)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МЕТА-АНАЛИЗ РЕКОМБИНАНТНЫХ И МОЧЕВЫХ ГОНАДОТРОПИНОВ

Hesham Al-Inany и соавт., Египет

Проанализированы все опубликованные данные рандомизированных контролируемых сравнительных исследований рекомбинантных, мочевых и высокоочи-

щенных ФСГ с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов по длинному протоколу. Не отмечено статистически достоверных различий по количеству беременностей между рекомбинантными и мочевыми гонадотропинами, рекомбинантными ФСГ и мочевыми ФСГ, рекомбинантными ФСГ и мочевыми высокоочищенными ФСГ. Сделан вывод, что по количеству беременностей рекомбинантные ФСГ не имеют преимуществ по сравнению с ФСГ мочевого происхождения. (305—13)

КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА СУЩЕСТВОВАНИЯ ЭФФЕКТА “ПОТОЛКА ЛГ” ПРИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ЛГ В ПОЗДНЮЮ Фолликулярную Фазу В ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИКЛАХ У ПАЦИЕНТОК I И II ГРУПП АНОВУЛЯТОРНОГО БЕСПЛОДИЯ, ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ

Ernest Loumaye и соавт., Великобритания—Швейцария

Проведено два двойных слепых исследования. В исследовании А пациентки 1-й группы ановуляторного бесплодия, по классификации ВОЗ, получали терапию рекомбинантным рФСГ или рЛГ. При достижении доминантным фолликулом размера 10—13 мм пациентки получали рФСГ и рЛГ (225 МЕ/л) ($n=8$) или только рЛГ ($n=6$) или только рФСГ ($n=6$). В исследовании В пациентки 2-й группы ановуляторного бесплодия, по классификации ВОЗ, получали рЛГ 225 МЕ/л ($n=4$), рЛГ 450 МЕ/л ($n=8$) или плацебо ($n=5$). В исследовании А у 4 из 6 пациенток в группе рЛГ и у 1 из 6 пациенток в группе рФСГ/рЛГ отмечено отсутствие роста фолликулов. В исследовании В у 5 из 12 пациенток в группе рЛГ отмечено отсутствие роста фолликулов. Сделан вывод, что рЛГ может тормозить рост и созревание фолликулов, что подтверждает гипотезу о существовании “потолка ЛГ” на стадии позднего созревания фолликула. (314—22)

УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА (АМН), ОПРЕДЕЛЯЕМЫЙ НА 3-Й ДЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА, ЯВЛЯЕТСЯ ЛУЧШИМ ПОКАЗАТЕЛЕМ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА, ЧЕМ СЫВОРОТОЧНОГО ИНГИБИНА В, ЭСТРАДИОЛА ФСГ И ЛГ

Renato Fanchin и соавт., Франция

Проведено проспективное исследование с охватом 75 женщин, страдающих бесплодием. Показано, что на 3-й день цикла наблюдается более выраженная зависимость сывороточного уровня АМН и числа антральных фолликулов, чем ингибина В, Е₂, ФСГ и ЛГ. Сделан вывод, что АМН лучше отражает фолликулярный резерв, чем обычные гормональные маркеры. (323—7)

ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНОГО АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА (АМН) В ПРОГРАММЕ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Renato Fanchin и соавт., Франция

Проведено проспективное обследование 93 женщин, получавших агонисты гонадотропин-рили-

зинг-гормона и ФСГ. После десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы определялся уровень АМН, ингибина В, Е₂, прогестерона, тестостерона и андростендиона. Сывороточный уровень АМН снижался, тогда как других гормонов повышался в процессе стимуляции. Сделан вывод, что сывороточный уровень АМН снижается в процессе множественного созревания фолликулов, что, вероятно, является показателем снижения числа малых антральных фолликулов и подтверждает гипотезу о том, что АМН не синтезируется большими фолликулами. (328—32)

СНИЖЕННАЯ КОНВЕРСИЯ 11-ДЕЗОКСИКОРТИЗОЛА В КОРТИЗОЛ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЕ НА ВНЕАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬШИНСТВА НОРМОГОНАДОТРОПНЫХ НОРМОЭСТРОГЕННЫХ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

J. Dolfing и соавт., Нидерланды

Обследовано 26 кломифенрезистентных женщин с бесплодием, группу контроля составили фертильные женщины: 12 худых и 11 с ожирением. У женщин с бесплодием наблюдался наибольший уровень 11-дезоксикортизола по сравнению с женщинами группы контроля, но сопоставимый утренний уровень кортизола. Соотношение 11-дезоксикортизола и кортизола было повышено у 23 (88%) из 26 женщин с бесплодием и у 3 (12%) из 26 после стимуляции АКТГ. У 3 из 6 худых женщин с бесплодием наблюдалось повышение соотношения 11-дезоксикортизола и кортизола, которое не изменялось после стимуляции АКТГ. Сделан вывод, что сопутствующая гиперплазия надпочечников не наблюдалась у большинства женщин с бесплодием. Результаты исследования показали связь внеадренальных факторов с бесплодием. (333—7)

ОСТРОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ D-ДИМЕРА В ПЛАЗМЕ ПОСЛЕ РАЗРЫВА ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Hiroshi Fujiwara и соавт., Япония

Представлен клинический случай, демонстрирующий связь коагуляционного каскада и воспалительной реакции, вызванной разрывом эндометриоидной кисты. Сделан вывод, что продукты деградации фибрина в эндометриоидных кистах при попадании в брюшную полость активируют коагуляционный каскад, локальное воспаление, приводя к тазовым болям и/или распространению эндометриоидных гетеротопий. (338—41)

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДВУХЛЕТНИХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В ПРОГРАММЕ ЭКО И ИКСИ

M. Bonduelle и соавт., Бельгия

В проспективном сравнительном исследовании принимали участие 439 детей, рожденных в программе ИКСИ (378 одноплодных и 61 двойня) и 207 детей — в программе ЭКО (138 одноплодных и 69 двоен) в возрасте 24—28 мес. Не отмечено статистически достоверных различий между уровнем образования мате-

рей, возрастом матерей, сроками гестации, паритетом, массой тела детей при рождении, неонатальными осложнениями, частотой пороков развития при одноплодных беременностях в программах ЭКО и ИКСИ и беременностях двойнями — в ЭКО и ИКСИ. Не отмечено различий по интеллектуальному развитию между детьми в программах ЭКО и ИКСИ. Отмечено, что показатели спермы не влияют на интеллектуальное развитие детей в программе ИКСИ. Сделан вывод, что интеллектуальное и психомоторное развитие детей после проведения программ ЭКО и ИКСИ не различается, а мужской фактор бесплодия не влияет на развитие детей. (342—50)

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В ПРОГРАММЕ ИКСИ, ПРИ МУЖСКОМ ФАКТОРЕ БЕСПЛОДИЯ

Michael Ludwig и соавт., Германия

Проведено когортное проспективное мультицентровое исследование по изучению особенностей течения беременностей с использованием спермы эякулята, эпидидимальной или тестикулярной спермы. Проанализировано 2545 беременностей и состояние 3199 плодов/детей. Не отмечено влияния источника спермы на течение беременностей. Не обнаружено различий между сроками родов, частотой пороков развития, мертворождений, невынашивания беременности в трех группах (эякулят, эпидидимальная и тестикулярная сперма). Частота пороков развития не зависела от количества сперматозоидов в эякуляте. Сделан вывод, что течение беременности и количество осложнений в программе ИКСИ не зависят ни от происхождения спермы, ни от количества сперматозоидов в эякуляте. (351—7)

ИЗМЕРЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ В МАТОЧНЫХ ТРУБАХ ПРИ СЕЛЕКТИВНОЙ САЛЬПИНГОГРАФИИ И ПРОГНОЗ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Spyros Papaioannou и соавт., Великобритания

У 325 бесплодных женщин произведена селективная сальпингография и катетеризация маточных труб. В соответствии с показателями давления в маточных трубах женщины были разделены на 3 группы: удовлетворительная (обе трубы менее 300 мм рт. ст. или одна труба менее 300 мм рт. ст., а другая 300—500 мм рт. ст.), средняя (300—500 мм рт. ст. или одна труба менее 300 мм рт. ст., а другая больше 500 мм рт. ст.) и неудовлетворительная (обе трубы более 500 мм рт. ст. или одна труба более 500 мм рт. ст., а другая 300—500 мм рт. ст.). Частота наступления беременности достоверно отличалась в группе с хорошим перфузионным давлением от таковой в группе с неудовлетворительным. Количество беременностей в группе со средним перфузионным давлением достоверно не отличалось от двух групп, но имело средние показатели между группой с хорошим и плохим давлением. Сделан вывод, что измерение перфузионного давления маточных труб при селективной сальпингографии может служить дополнительным прогностическим фактором наступления беременности. (358—63)

ЭКСПРЕССИЯ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ ИНТЕГРИНОВ У ЖЕНЩИН В ПРОГРАММЕ ЭКО И ИКСИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖДУ ДВУМЯ ГРУППАМИ И ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ

K. Thomas и соавт., Великобритания

Пациенткам в программе ЭКО ($n=25$) и ИКСИ ($n=25$) проводилась биопсия эндометрия на 20—24-й день цикла (“имплантационное окно”). Группу контроля составили 15 женщин, обратившихся для стерилизации. Не отмечено достоверных различий в экспрессии интегриннов между пациентками в программах ЭКО и ИКСИ и группой контроля. Авторы обсуждают вопрос о диагностической значимости оценки имплантационного эндометрия по одному маркеру, в частности интегринам. (364—9)

ПРИМЕНЕНИЕ ПОСТОЯННОГО КАТЕТЕРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСЦИТА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРСТИМУЛЯЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ

M. Abuzeid и соавт., США

В проспективном исследовании у 26 пациенток с тяжелой степенью синдрома гиперстимуляции яичников показано, что введение постоянного катетера в брюшную полость является безопасным и эффективным методом терапии, позволяющим избежать множественных трансвагинальных или трансабдоминальных пункций. (370—3)

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ СВИНЦА В СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА ФЕРТИЛИЗАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ СПЕРМЫ В ПРОГРАММЕ ЭКО

Susan Benoff и соавт., США

В проспективном двойном слепом исследовании проведена оценка проб спермы у 140 мужчин в программе ЭКО. Группу контроля составили 9 фертильных доноров. Показано, что уровень свинца отрицательно коррелировал с эффективностью программы ЭКО, двумя или тремя биомаркерами функции сперматозоидов (с рецепторами к маннозе, маннозиндуцированной акросомальной реакцией) и положительно — со спонтанной акросомальной реакцией. Подобные изменения наблюдались при инкубации спермы доноров со свинцом. Сделан вывод, что параметры спермы ухудшаются при повышении уровня свинца, что может являться причиной необъяснимого мужского бесплодия. (374—83)

ВИТРИФИКАЦИЯ БЛАСТОЦИСТЫ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИОПЕТЛИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 223 ЦИКЛОВ

T. Mikaida и соавт., Япония

У пациенток в программе ЭКО избыточное количество blastocист на 5-й или 6-й день на различных стадиях развития подвергалось процессу витрификации с использованием криопетли. Из 725 витрифицированных blastocист выжили 583 (80,4%). После переноса 493 blastocист в 207 циклах забеременели 76 (37%) женщин. Произошел 21 выкидыш, рождены 23 здоровых ребенка у 18 женщин, на момент исследования беременность продолжалась у 37 женщин. Количество выживших ооцитов 5-го дня (87%) было выше, чем

blastocист 6-го дня (55%), но количество имплантаций и беременностей не различалось. Сделан вывод, что использование криопетли для витрификации blastocист является эффективным методом, криоконсервация blastocист 5-го дня более эффективна. (384—91)

СПОСОБНОСТЬ К РАЗВИТИЮ КОМПЛЕКСА КУМУЛЮС—ООЦИТ НА СТАДИИ ГЕРМИНАТИВНОГО ПУЗЫРЬКА У МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА ИЛИ КРИОКОНСЕРВАЦИИ: НАРУШЕНИЕ МЕМБРАННОЙ ИНТЕГРАЦИИ КУМУЛЮСНЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ОТТАИВАНИЯ

C. Ruppert-Lingham и соавт., Великобритания

На мышинной модели продемонстрировано, что нарушение связи ооцита и кумулюсных клеток индуцируется криоконсервацией, а не воздействием самого криопротектора. Прямой физический контакт между кумулюсными клетками и ооцитом в процессе созревания улучшает последующее развитие эмбриона. (392—8)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИИ И ХРОМОСОМНОГО СОСТАВА БЛАСТОЦИСТ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ НЕПОЛНОЦЕННЫХ ПРЕЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА

Thorir Hardarson и соавт., Швеция

Преэмбрионы человека недостаточно хорошего качества культивировались до стадии blastocисты. В качестве контрольной группы использовались замороженные-оттаянные преэмбрионы хорошего качества, культивированные до стадии blastocисты. Отмечено достоверное повышение хромосомных aberrаций у blastocист из эмбрионов недостаточно хорошего качества по сравнению с группой контроля. Хромосомные aberrации чаще наблюдались в blastомерах по сравнению с blastоцистами. Улучшение морфологии или развития преэмбрионов между 2-м и 3-м днем не является благоприятным прогностическим критерием формирования морфологически и хромосомной нормальной blastocисты. Сделан вывод, что преэмбрионы должны исключаться из программы ЭКО. (399—407)

ДЕЙСТВИЕ МИОИНОЗИТОЛА НА СОЗРЕВАНИЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ РАЗВИТИЕ МЫШИНЫХ ООЦИТОВ IN VITRO

Tony Tak Yu Chiu и соавт., Китай

Показано, что миоинозитол может влиять на мейотическое развитие мышинных ооцитов, содержащих герминативный пузырек, посредством изменения объема внутриклеточного кальция. Добавление миоинозитола в культуральную среду может улучшать созревание ооцитов человека. (408—16)

СНИЖЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ПАЦИЕНТОК С РЕГУЛЯРНЫМ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ И БАЗАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ФСГ МЕНЕЕ 10 МЕ/Л, ИМЕВШИХ В АНАМНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

E. Larsen и соавт., Дания

В исследование включена 21 пациентка с регулярным менструальным циклом и базальным уровнем ФСГ менее 10 МЕ/л, имевшая в детстве злокачественные новообразования. Группу контроля составила 21 здоровая женщина. Показано достоверное сниже-

ние объема яичников у женщин исследуемой группы по сравнению с контролем (соответственно 4,9 и 6,8 см³), количества антральных фолликулов (соответственно 4,5 и 8), общего числа фолликулов в яичниках (4,5 и 8) и продолжительности менструального цикла (28,3 и 31 день). Сделан вывод, что у женщин, перенесших в детстве злокачественные новообразования, наблюдается снижение овариального резерва, что может явиться причиной укороченного репродуктивного периода и ранней менопаузы. (417—22)

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-I (ИПФР-I) И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ БЛОКИРУЮЩИЕ ПРОТЕИНЫ-I И III В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ

J. Cunha-Filho и соавт., Бразилия

Показано, что у женщин в программе ЭКО с бесплодием и эндометриозом средней/тяжелой степени и нарушением процесса овуляции отмечается снижение уровня инсулиноподобного блокирующего протеина-I в фолликулярной жидкости. Уровень ИПФР-I и блокирующего протеина-III в фолликулярной жидкости достоверно не различаются в зависимости от степени распространения эндометриоза. (423—8)

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-15 (ИЛ-15) В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ: ОБРАТНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ СТАДИИ И ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ

Aydin Arici и соавт., Греция

При анализе проб перитонеальной жидкости показано, уровень ИЛ-15 достоверно повышался у пациенток с эндометриозом ($n=55$) по сравнению с группой контроля. Уровень ИЛ-15 был выше у пациенток с поверхностным эндометриозом по сравнению с женщинами с глубокими имплантатами и эндометриомами яичников, а также выше у пациенток с глубокими имплантатами по сравнению с женщинами с эндометриомами яичников. Отмечена обратная зависимость между уровнем ИЛ-15 в перитонеальной жидкости и глубиной инвазии эндометриоза. Сделан вывод, что ИЛ-15, возможно, играет роль в раннем распространении эндометриоза. (429—32)

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ГЕСТАГЕНОВ НА ЧАСТОТУ ПОЯВЛЕНИЯ МИКРОЯДЕР В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТАХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Olivera Milo и соавт., Югославия

В исследование включены 30 беременных женщин с угрожающим выкидышем, получавших терапию гестагенами в течение 3 мес. Группу контроля составили 30 беременных женщин с нормально протекавшей беременностью. Отмечено, что с увеличением дозы гестагенов повышается частота появления микроядрышек, которая была наибольшей в группе с дозой гестагенов 2000—8400 мг и наименьшей в группе женщин, получавших 100—750 мг гестагенов. (433—6)

РЕДУКЦИЯ ЭМБРИОНОВ И РАЗЛИЧИЯ В МАССЕ ТЕЛА У ДИХОРИОНИЧЕСКИХ ДВОЕН

Francois Audibert и соавт., Франция

Проведен анализ 346 беременностей двойнями. Пациентки были разделены на 2 группы по наличию

или отсутствию различия в массе тела плодов (75 и 271 соответственно). Расхождение в массе диагностировалось при различии на 20% в массе между плодами. Показано, что при различии в массе тела в 4 раза повышаются показатели перинатальной смертности. Риск возникновения различия в массе тела повышался при увеличении числа редуцируемых эмбрионов. Сделан вывод, что различие в массе тела плодов приводит к более высоким перинатальным потерям. Редукция эмбрионов является фактором риска возникновения различия в массе тела dizygотной двойни, что требует профилактики возникновения многоплодной беременности при проведении программ ВРТ. (437—40)

БЕРЕМЕННОСТЬ ЧЕТВЕРНЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ДВУХ ЭМБРИОНОВ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

David J. Cahill и соавт., Великобритания

Представлен случай рождения четверни (трех мальчиков и одной девочки) после переноса двух эмбрионов в программе ЭКО. Мальчики оказались разнозиготными близнецами. Сделан вывод, что подобная беременность явилась следствием естественного оплодотворения ооцитов, которые не были собраны при проведении программы ЭКО. (441—3)

РОЖДЕНИЕ МОНОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ ПОСЛЕ РЕДУКЦИИ 2 ЭМБРИОНОВ ИЗ ТЕТРААМНИОТИЧЕСКОЙ-ДИХОРИОНИЧЕСКОЙ ЧЕТВЕРНИ В ПРОГРАММЕ ИКСИ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Salim A. Wehbe и соавт., Великобритания

Представлен случай наступления беременности тетраамниотической-дихорионической четверней в программе ИКСИ, вспомогательного хэтчинга и переноса 2 эмбрионов. После редукции 2 эмбрионов из монозиготной двойни беременность завершилась рождением 2 монозиготных близнецов мужского пола. Авторы объясняют подобный случай микроманипуляциями на *zona pellucida* при проведении программы ИКСИ. (444—6)

ЗАВИСИМОСТЬ ВОЗРАСТА ОТ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН

B. Eskenazi и соавт., США

В перекрестном исследовании изучались показатели спермы в зависимости от возраста у 97 некурящих мужчин (22—80 лет), не имевших проблем с фертильностью. Показано, что объем спермы и подвижность сперматозоидов постепенно уменьшаются от 22 до 80 лет без существования порога. (447—54)

РИСК И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ: ОТЧЕТ ЗАСЕДАНИЯ ESHRE

Отчет подготовлен J. Land and J. Evers, Голландия

В Маастрихте в мае 2002 г. состоялось заседание “Риск и осложнения программ ВРТ”, на котором рассматривались следующие проблемы: многоплодные беременности, влияние программ ВРТ на состояние здоровья женщины, влияние программ ВРТ на состояние здоровья детей, а также регистры заболеваемости/смертности. (455—7)

Перевод Н. Зыряевой

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (ПГД): ЭТИЧЕСКИЕ МОМЕНТЫ*J. Robertson, США*

Представлены настоящие и вероятные будущие возможности ПГД и проанализированы этические моменты ее использования для селекции эмбрионов с благоприятным прогнозом в отношении развития рака, болезней с поздним началом, эмбрионов, соответствующих по НЛА уже существующим детям, с целью донации тканей, а также с целью выбора пола плода. За исключением выбора пола первого ребенка, применение ПГД этически приемлемо. (465—71)

РЕПРОДУКТИВНОЕ ПОЛУКЛОНИРОВАНИЕ: БИОЛОГИЧЕСКИ НЕОБОСНОВАННЫЙ ПРИНЦИП*H. Tateno, K. Latham u R. Yanagimachi, Япония—США*

Рассмотренное в оригинальной статье предложение использовать “полуклонирование” в качестве метода ВРТ считаем биологически необоснованным. Учитывая ограничения хромосомной сегрегации и геномного импринтинга, намерение использовать МП ооцит для проведения гаплоидизации генома соматической клетки с целью замены гамет неразумно. (472—3)

РЕПРОДУКТИВНОЕ ПОЛУКЛОНИРОВАНИЕ: РЕКОНСТРУКЦИЯ ГАМЕТ ДЛЯ ВРТ*U. Eichenlaub-Ritter, Германия*

Существует две основных проблемы в получении “клонированных” гамет у млекопитающих, не упомянутые в оригинальной статье: это механизмы, обеспечивающие высокую точность хромосомной сегрегации при митозе и мейозе, и собственно импринтинг в построении “реконструированных гамет». В статье не учтены недостаточность имеющейся базы данных и неполная документация результатов. (473—5)

ДО СВИДАНИЯ, ЧМГ? РЕКОМБИНАНТНЫЙ ФСГ: РЕАЛЬНЫЙ ПРОГРЕСС В ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ И ЭКО?*N. Gleicher, M. Vietzke u A. Vidali, США*

Рекомбинантные препараты безопаснее, но по общим результатам и стоимости ЧМГ предпочтительнее. У молодых пациенток благоприятнее сочетание ФСГ/ЛГ (мочевые гонадотропины), а у женщин старшего возраста и у молодых женщин с резистентными яичниками предпочтительнее стимуляция чистым ФСГ. У молодых женщин с бедным овариальным резервом наилучшим для стимуляции является протокол «чистый ФСГ/антагонист». (476—82)

ТАБЛИЦЫ ЛИГИ ЭКО: ВРЕМЯ ДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ*K. Sharif u M. Afnan, Великобритания*

В большинстве стран результаты различных клиник ЭКО публикуются в национальных регистрах соответствующими контролирующими организациями. Сообщество ЭКО, включая пользователей, провайдеров и контролирующие организации, нуждается в развитии возможностей сравнения результатов клиник на равной и валидной основе. В статье обсуждаются факторы, способные повлиять на сообщаемые результаты ЭКО, и предлагаются возможные пути обеспечения валидности сравнения. (483—5)

Лабораторные исследования**ФИТОЭСТРОГЕНЫ ИНГИБИРУЮТ АРОМАТАЗУ, НО НЕ 17-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗУ (ГСД) 1-ГО ТИПА В ГРАНУЛЕЗНЫХ-ЛЮТЕИНОВЫХ (ГЛ) КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА: ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ФСГ ИНДУКЦИИ 17-ГСД***S. Whitehead u M. Lacey, Великобритания*

В культуре ГЛ клеток человека апигенин и зеараленон достоверно ингибировали активность ароматазы, в то время как биоханин А и кверцетин — нет. Ни один из фитоэстрогенов не ингибировал индуцируемую ФСГ активность 17-ГСД 1-го типа, только кверцетин достоверно ингибировал продукцию прогестерона. Неспособность фитоэстрогенов ингибировать стероидогенные ферменты в ГЛ клетках человека предполагает, что они быстро метаболизируются в относительно неактивные соединения или что высокая активность ферментов в ГЛ клетках человека маскирует любые ингибирующие эффекты соединений в протестированной концентрации. (487—94)

ОБЪЯСНЯЮТ ЛИ НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА ВОЗРАСТНОЕ СНИЖЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН? СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЦИКЛА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ 40 ЛЕТ И У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН*P. van Zonneveld u соавт., Нидерланды*

Более раннее начало роста фолликула (в лютеиновую фазу предшествующего цикла), селекция и овуляция доминантного фолликула в условиях менее благоприятного гормонального фона, а также ограниченный пул ооцитов могут обуславливать снижение качества фолликулов и ооцитов, приводящее к возрастному снижению фертильности. (495—501)

**ИЗОЛИРОВАННАЯ ПСЕВДОНЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФСГ,
ОБУСЛОВЛЕННАЯ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНОЙ (ГК)
ОПУХОЛЬЮ, СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ ИНГИБИН В:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

A. Krishnan, США

У пациентки с ановуляторным бесплодием (ФСГ 0,8 мМЕ/мл, уровни ЛГ и эстрадиола в пределах нормы) обнаружена ГК опухоль, секретирующая ингибин В и подавляющая ФСГ. После удаления опухоли уровень ингибина В снизился, ФСГ поднялся до нормальных значений. Женщина забеременела и родила. Следует определять уровень ингибина В у пациенток с ановуляторным бесплодием и функциональной гипоталамической аменореей при очень низких или нормальных уровнях ФСГ. (502—5)

**ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ
ИНГИБИТОРАМИ VIII ФАКТОРА, ПРИ СГЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ**

T. Nakauchi-Tanaka и соавт., Япония

У ранее не имевшей беременностей женщины 31 года после тяжелого СГЯ появились гематурия, экхимозы и внутримышечные кровоизлияния. Выявлено увеличение АЧТВ, низкая активность VIII фактора. Терапия концентратом протромбинового комплекса и агентом, элиминирующим ингибитор VIII фактора, была успешна, женщина родила здорового ребенка. (506—8)

**ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
(ПГД) АХОНДРОПЛАЗИИ (АХП): ОГРАНИЧЕНИЯ
И ТРУДНОСТИ**

C. Moutou и соавт., Франция

Выполнено 88 тестов флуоресцентной ПЦР на единичных клетках: амплификация получена в 86 (97,7%) отдельных лимфобластах. Аллель drop out (ADO) обнаружена в 2 (3,7%) из 53 гетерозиготных лимфобластах. Сочетая результаты тестирования blastомеров из лишних эмбрионов с результатами циклов ПГД и реанализа после ПГД, мы получили ПЦР сигнал в 84% случаев, из которых в 91% он точно диагностирован в локусе G380. Всего проведено 6 циклов, 3 переноса эмбриона. Наблюдались трудности при стимуляции овуляции и пункции ооцитов у пациенток с АХП. Беременностей не получено. Возникает вопрос об осуществимости теста ПГД, особенно у пациенток с АХП. (509—14)

**РАЗЛИЧИЯ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОК У ЖЕНЩИН
15—39 ЛЕТ С И БЕЗ АКНЕ ИЛИ СПКЯ**

H. Seaman, C. de Vries u R. Farmer, Великобритания

Между 1994 и 1998 гг. увеличилась доля ципротерон ацетата/этинилэстрадиола (ЦТА/ЭЭ) среди всех КОК, уменьшилась доля ЦТА/ЭЭ, назначаемого женщинам с акне, и осталась той же доля ЦТА/ЭЭ, назначаемого женщинам с СПКЯ. Возраст-специфическое использование ЦТА/ЭЭ женщинами с акне или СПКЯ почти удвоилось. После 1995 г. возросло приме-

нение препаратов, содержащих левоноргестрел, женщинами с акне или СПКЯ. (515—21)

**РИСК ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ (ВТЭ) У ЖЕНЩИН
15—39 ЛЕТ, ПРИМЕНЯЮЩИХ ЦИПРОТЕРОН АЦЕТАТ/
ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ (ЦТА/ЭЭ): КОГОРТНЫЙ АНАЛИЗ
И ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ**

H. Seaman, C. de Vries u R. Farmer, Великобритания

Выявлен повышенный риск возникновения ВТЭ, связанный с приемом ЦТА/ЭЭ, у женщин с акне, гирсутизмом или СПКЯ, хотя нельзя исключить влияния показаний к назначению ЦТА/ЭЭ. (522—6)

**ПЛОХОЙ ОТВЕТ НА ИНДУКЦИЮ ОВУЛЯЦИИ — БОЛЕЕ
ЗНАЧИМЫЙ ПРЕДИКТОР РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ, ЧЕМ
ПОВЫШЕННЫЙ БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ФСГ:
РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

R. Lawson и соавт., Великобритания

Как плохой ответ на стимуляцию яичников, так и повышенный базальный уровень ФСГ являются маркерами сниженного овариального резерва и свидетельствуют о повышенном риске развития ранней менопаузы. (527—33)

**ДОСТОВЕРНОСТЬ ИНДУЦИРОВАННОЙ ИОНОФОРАМИ
АКРОСОМНОЙ РЕАКЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ
УСПЕШНОГО ИСХОДА КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ
ЯИЧНИКОВ И ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ**

G. Makkar и соавт., Китай

Показатель индуцированной ионофорами акросомной реакции является более точным прогностическим критерием наступления беременности, чем обычные параметры спермы и скорость движения сперматозоидов, оцененная с помощью компьютерного анализа спермы. (534—9)

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПЕРОКСИСОМ,
АКТИВИРУЕМОГО ПРОЛИФЕРАТОРОМ, (PRAP) У ЖЕНЩИН
С СПКЯ**

S. Korhonen и соавт., Финляндия

Достоверно различное распределение аллелей полиморфного *Pro12 Ala PRAP* гена обнаружено в группе женщин с СПКЯ и в контрольной группе. Частота вариантной *Ala* изоформы достоверно снижена в группе СПКЯ (12,6%) по сравнению с контрольной (19,1%) ($p=0,045$). Распределение генотипов полиморфного *Pro12 Ala* в группе СПКЯ и контрольной различалось с пограничной достоверностью ($p=0,051$). Подтверждена роль полиморфизма *PRAP* гена в патогенезе СПКЯ, наличие изоформы *Ala* обеспечивает защиту от развития СПКЯ. (540—3)

**СВЯЗЬ АУТОАНТИТЕЛ IgG АНТИ-ЛАМИНИН-1
С ЭНДОМЕТРИОЗОМ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ**

J. Inagaki и соавт., Япония—Израиль

Аутоантитела (ауто-АТ) IgG анти-ламинин-1 достоверно связаны с эндометриозом у пациенток с бес-

плодием. АТ могут быть клинически важны для развития аутоиммунных нарушений в репродуктивной системе, оценка АТ может явиться новым неинвазивным методом диагностики эндометриоза. (544—9)

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК (МИТДНК) В СПЕРМАТОЗОИДАХ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

P. May-Panloup и соавт., Франция

Среднее соотношение митДНК/глобин в сперматозоидах из слоев 100% плотности составило 1,4 для нормальной спермы, 6,1 — для спермы с одним аномальным критерием и 9,1 — для образцов с двумя или более аномальными критериями. Различия достоверны ($p < 0,0001$). Количество митДНК больше в сперматозоидах из слоев 40% плотности. Показана достоверная амплификация митДНК в сперматозоидах из образцов с аномальной спермой. (550—6)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПОИСКОВЫЕ СИСТЕМЫ НЕ ЛУЧШЕ, ЧЕМ ОБЩИЕ ПОИСКОВЫЕ СИСТЕМЫ В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА ИНФОРМАЦИИ ОБ АНДРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЖИЛЫХ МУЖЧИН (ADAM)

D. Ilic и соавт., Австралия

Несмотря на низкое качество информации в Интернете относительно ADAM, очевидно, что медицинские поисковые системы не лучше общих. (557—61)

БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ИКСИ СПЕРМАТОЗОИДАМИ С АНОМАЛЬНЫМ СОЕДИНЕНИЕМ ГОЛОВКА-ХВОСТ ОТ ДВУХ БРАТЬЕВ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

G. Porcu и соавт., Франция

Сообщается о беременностях после ИКСИ, закончившихся рождением детей, у двух пар с длительным первичным бесплодием. Сперматозоиды от партнеров, являющихся братьями, были ацефальными или с аномальным соединением головка-шейка. Общепризнано генетическое происхождение этого синдрома, но фенотипическая гетерогенность предполагает наличие множества генетических причин. (562—7)

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД КРИОКОНСЕРВАЦИИ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАНИЕ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА НА СТАДИИ ДРОБЛЕНИЯ ПОСЛЕ БИОПСИИ

H. Jericho и соавт., Австралия

Биоптированные эмбрионы криоконсервировали в 1,5 моль/л 1,2-пропандиоле в присутствии повышенной концентрации сукрозы (0,2 моль/л); альбумин плазмы человека заменили на материнскую плазму (20% объем:объем); была добавлена начальная ступень размораживания в присутствии 0,3 моль/л сукрозы. С помощью модификации процедуры криоконсервации выживание биоптированных эмбрионов человека на стадии дробления может быть увеличено до уровня, характерного для небиоптированных в контрольной группе. Эмбрионы, криоконсервированные с помощью модифицированного метода, после переноса способны имплантироваться. (568—71)

УРОВНИ ХГ И АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА (АФП) В ПЛАЗМЕ КРОВИ МАТЕРИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТЯХ ПОСЛЕ ЭКО ИЛИ ИКСИ И ПЕРЕНОСА СВЕЖИХ ИЛИ ЗАМОРОЖЕННЫХ-ОТТАЯННЫХ ЭМБРИОНОВ

P. Hui и соавт., Китай

ХГ и АФП повышены при беременностях после ЭКО и переноса замороженных эмбрионов. АФП снижен при беременностях после ИКСИ. Степень изменения уровней ХГ и АФП в плазме крови беременных различается в зависимости от переноса свежих или замороженных-оттаянных эмбрионов, а также от способа оплодотворения. Беременности после ИКСИ или переноса замороженных эмбрионов следует рассматривать как отличные от беременностей после ЭКО. (572—5)

АНОМАЛЬНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ КОЛЬЦЕВИДНОЙ ПЛАСТИНКИ (КП) И КОМПЛЕКСОВ ЯДЕРНЫХ ПОР (КЯП) СВЯЗАНО С ОСТАНОВКОЙ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ НА СТАДИИ ПРОНУКЛЕУСА

V. Rawe и соавт., Аргентина—США

Исследовали формирование КЯП и КП в не- и оплодотворившихся ооцитах человека, в замерших зиготах. Аномальное формирование КЯП и КП связано с нарушением раннего развития зиготы человека. (576—82)

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТРЕХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕНОРРАГИИ

H. Fernandez, G. Kobelt и A. Gervaise, Франция

Влагалищная гистерэктомия — наиболее эффективный, но дорогостоящий метод. Абляция эндометрия и термокоагуляция сравнимы между собой по эффективности и стоимости. Выбор метода зависит от финансовых возможностей, навыков хирурга и желания пациентки. (583—7)

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЙ ПРЕСАКРАЛЬНЫЙ НЕЙРОЛИЗИС ПРИ ТАЗОВЫХ БОЛЯХ, СВЯЗАННЫХ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

M. Soysal и соавт., Турция

Выполнили лапароскопический пресакральнейролизис фенолом у 15 пациенток с тазовыми болями и мягким-средним эндометриозом. Метод осуществим и прост. Необходимо больше данных для оценки его эффективности и безопасности. (588—92)

КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 (ИЛ-8) В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЗАВИСЯТ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВЫШЕ В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ

C. Calhaz-Jorge и соавт., Португалия

Концентрация ИЛ-8 в перитонеальной жидкости выше у пациенток со средним/тяжелым эндометриозом, чем в контроле ($p = 0,008$) и чем у пациенток с минимальным/мягким эндометриозом ($p = 0,053$); выше в лютеиновую фазу у пациенток по сравнению с контролем; выше только в лютеиновую фазу при наличии красных очагов. Подтверждена роль ИЛ-8 в патогенезе эндометриоза. (593—7)

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СТОИТ ЛИ СЧИТАТЬ Фолликулы?*S. Jonard и соавт., Франция*

Предлагаем модифицировать определение СПКЯ путем добавления такого критерия как наличие 12 фолликулов 2—9 мм в диаметре (в обоих яичниках). Подтверждаем гипотезу, что интраовариальная гиперандрогения способствует чрезмерному раннему росту фолликулов и что дальнейшее их развитие не может происходить нормально из-за гиперинсулинемии и/или других метаболических влияний, связанных с ожирением. (598—603)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ШЕКИ ДЛЯ ВАГИНОПЛАСТИКИ: 8 НАБЛЮДЕНИЙ*W. Lin и соавт., Тайвань*

У 8 пациенток с синдромом Майера—Рокитанско-го—Кюстнера—Хойзера проведена неовагинопластика с использованием в качестве трансплантационного материала аутологичной слизистой оболочки щеки. Метод идеален по простоте, дает хорошие косметические результаты, увеличивает длину вагины у пациентки. (604—7)

АНАЛИЗ ВНУТРИМАТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ И АКТИВНОСТИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНОЙ НЕУДАЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ*N. Inagaki и соавт., Япония—Австралия*

У пациенток ЭКО с привычной неудачной имплантацией после переноса эмбрионов в смыве из полости матки, полученном в лютеиновую фазу, выявлены достоверно более высокие активность ММП и концентрация интерлейкина-1 β и более низкие концентрации интерферона- γ и интерлейкина-10, чем в контроле. (608—15)

СНИЖЕННЫЕ УРОВНИ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО МИГРАЦИЮ МАКРОФАГОВ (ФИММ), В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ПРЕРВАВШЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ С НОРМАЛЬНЫМ КАРИОТИПОМ ЭМБРИОНА*H. Yamada и соавт., Япония*

У женщин с привычным невынашиванием беременности обнаружена пониженная концентрация ФИММ в плазме крови в ранний период беременности, закончившейся прерыванием в I триместре с нормальным кариотипом эмбриона, и это может быть связано с этиологией прерывания. (616—20)

ОТНОШЕНИЕ МАТЕРЕЙ ДВОЕН ПОСЛЕ ЭКО/ИСКИ К ПЕРЕНОСУ ДВУХ (ПДЭ) И ОДНОГО ЭМБРИОНА (ПОЭ)*A. Pinborg и соавт., Дания*

Мамы двоен после ЭКО/ИСКИ больше хотят иметь двойню, чем мамы двоен после естественного

зачатия. Несмотря на то что только четверть ЭКО/ИСКИ мам согласна на ПОЭ, рождение ребенка с очень низкой массой тела и высокой заболеваемостью объясняло высокую приемлемость ПОЭ. (621—7)

ОТНОШЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ К МЕДИЦИНСКИМ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ ЛЕЧЕНИЯ В КЛИНИКАХ БЕСПЛОДИЯ: ДАННЫЕ ИЗ КОПЕНГАГЕНСКОЙ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ПРОГРАММЫ ПО ПСИХОЛОГИЧЕСКОМУ БЕСПЛОДИЮ (СОМР)*L. Schmidt и соавт., Дания—Великобритания*

Поддерживающее отношение медицинского персонала и предоставление как медицинской, так и психосоциальной информации и поддержки должно быть составляющей частью медицинской помощи в клиниках бесплодия. И хотя меньшинство пациентов считают профессиональную психосоциальную помощь важной, она должна быть доступной для пациентов, особенно для тех, у которых из-за бесплодия страдают семейные взаимоотношения. (628—37)

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЗАГРЯЗНЕННОГО ВОЗДУХА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ГЕСТАЦИИ ПОВЫШАЕТ РИСК НИЗКОЙ МАССЫ ТЕЛА РЕБЕНКА ПРИ РОЖДЕНИИ*B. Lee и соавт., Корея*

Воздействие CO , частиц менее 10 мкм, SO_2 и NO_2 с ранних сроков до середины беременности увеличивает риск низкой массы тела ребенка при рождении. (638—43)

СНИЖЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ОТРАЖАЕТ УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ ЯИЧНИКОВ*H. Kok и соавт., Нидерланды*

Исследовали, с какой вероятностью ускоренное старение яичников может привести к снижению фертильности в раннем репродуктивном возрасте и вызвать раннюю менопаузу. Проблемы нарушения фертильности часто сопровождают раннюю менопаузу. Оба являются выражением ускоренного старения яичников. (644—8)

Сообщение**ОБРАЩЕНИЕ 5: ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА (ПГД)***F. Shenfield и соавт., и Этический комитет ESHRE, Великобритания*

Этический комитет ESHRE изложил рекомендательное мультидисциплинарное обращение применительно к ПГД. Заявление включает обсуждение фундаментальных этических принципов, специфических проблем в случае высокого генетического риска и ПГД для скрининга анеуплоидии, HLA типирование и селекцию пола по немедицинским причинам. (649—51)

Перевод Я. Корниловой

**СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПО ЭФФЕКТАМ
МЕТФОРМИНА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ
ЯИЧНИКОВ***Michael F. Costello, Австралия*

В обзор включены 12 рандомизированных контролируемых, 2 когортных и 16 неконтролируемых описательных исследований. При наличии ожирения монотерапия метформином приводит к восстановлению регулярного цикла и спонтанных овуляций, убедительных данных по ЧНБ не имеется. Сочетание метформина и кломифенцитрата сопровождается увеличением частоты овуляций и беременностей у всех пациенток с СПКЯ, в т.ч. КЦ-резистентных. Данные по влиянию метформина на исходы КОГ рекомбинантными гонадотропинами для ЭКО авторы считают недостаточными. (1—13)

**ГОД БЕЗДЕЙСТВИЯ В ОТНОШЕНИИ
ПОЛИМНОГОПЛОДНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ
ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ***Richard P. Dickey, США*

Автор критикует несогласованность позиций американских обществ (ASRM, SART и SREI) для выработки единых мер профилактики полимногоплодных беременностей после индукции овуляции. (14—6)

МНОГОПЛОДИЕ: СОВРЕМЕННАЯ СИТУАЦИЯ*H. Jones, США*

Проведен анализ многоплодных беременностей в США за 2000 г. В течение 20 лет частота многоплодия возросла с 1,9 до 3% родов, темпы прироста в последние годы существенно замедлились. (17—21)

**ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО НЕВОЗМОЖНО
ПРИ ОТСУТСТВИИ УБЕДИТЕЛЬНЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ:
ЛУЧШЕ БЕЗДЕЙСТВИЕ, ЧЕМ НЕОПРАВДААННАЯ
АКТИВНОСТЬ***Marc A. Fritz и соавт., США*

Приведено коллегиальное мнение комитета ASRM о недостаточности данных для формирования руководства по профилактике полимногоплодия при индукции овуляции. (22—4)

**ПОЛИМНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ПРОБЛЕМА
БЕЗДЕЙСТВИЯ ИЛИ КЛИНИЧЕСКОЕ МНОГООБРАЗИЕ?***Zev Rosenwaks, США*

Перспективных методов точного прогноза полимногоплодных беременностей после индукции овуляции не существует. Известны только факторы риска:

молодой возраст, анамнез высокого ответа на стимуляцию, низкий ИМТ, СПКЯ и др. В случае высокого риска возможна отмена цикла, ЭКО с переносом ограниченного числа эмбрионов или редукция плодов. (25—6)

**О НЕУМЕСТНОСТИ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ДЛЯ СОЗДАНИЯ РУКОВОДСТВ ПО ЛЕЧЕНИЮ***Salim Daya, Канада*

Когортные исследования могут быть эффективно использованы для установления факторов прогноза при определенных методологических условиях. С этих позиций работа Dickey и соавт. не может быть основанием для создания руководства по индукции овуляции. (27)

**ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ПРОШЛИ 15 ЛЕТ БЕЗДЕЙСТВИЯ
В ОТНОШЕНИИ ПОЛИМНОГОПЛОДНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ
ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ***Richard P. Dickey, США*

(28—9)

ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ТЕСЕ*Sherman Silber и соавт., США, Иордания*

Ретроспективно сравнивали результаты ПГД эмбрионов, полученных после ТЕСЕ или ИКСИ у пациентов с нормальным кариотипом. В группе ТЕСЕ частота мозаицизма была существенно выше: 53% против 26,5%. (30—8)

**МОРФОЛОГИЯ И ПЕНЕТРИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ
СПЕРМАТОЗОИДОВ***Michael P. Zahalsky и соавт., США*

Ретроспективное исследование показало, что оценка морфологии сперматозоидов по Крюгеру не позволяет прогнозировать индекс капацитации. (39—41)

**ВЛИЯНИЕ МОРФОЛОГИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ
НА ОПЛОДОТВОРЕНИЕ, КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ
И ЧАСТОТУ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПОСЛЕ ИКСИ***Anick De Vos, Бельгия*

Ретроспективно проанализировано 662 последовательных цикла ИКСИ. Введение измененных сперматозоидов сопровождалось более низкой частотой оплодотворения (60,7%) против группы с нормальной морфологией (71,7%), имплантации (9,6% против 18,7%) и беременностей (20,2% против 36,7%). (42—8)

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ АКРОСОМАЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ZONA PELLUCIDA, МОРФОЛОГИЕЙ СПЕРМАТОЗОИДОВ, СВЯЗЫВАНИЕМ СПЕРМАТОЗОИДОВ С ZONA PELLUCIDA И ЭКО*Hadley S. Bastiaan и соавт., ЮАР, США*

В проспективном аналитическом исследовании показано, что акросомальная реакция, индуцированная *zona pellucida* (ZIAR), является фактором прогноза неудач оплодотворения при ЭКО (чувствительность — 81%, специфичность — 75%). (49—55)

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ШКАЛА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ*Simon Wood, Великобритания*

По данным опроса сравнивали субъективные ощущения 85 пациентов, подвергнутых экстракции тестикулярных сперматозоидов (ТЕСЕ) и/или чрескожной аспирации эпидидимальных сперматозоидов (ПЕСА). Послеоперационный болевой синдром и осложнения чаще встречались в группе ТЕСЕ, различий по шкале удовлетворенности не было. (56—62)

ВОЗРАСТ ЯВЛЯЕТСЯ ЛУЧШИМ ФАКТОРОМ ПРОГНОЗА БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО, ЧЕМ БАЗАЛЬНЫЙ ФСГ*Chih-Chi Chuang и соавт., Тайвань*

В ретроспективный анализ включены 145 женщин, предпринявших первую попытку ЭКО. Увеличение возраста и базального ФСГ сопровождалось снижением количества полученных и оплодотворенных яйцеклеток. Подтверждена достоверная зависимость между возрастом, имплантационной частотой и ЧНБ. (63—8)

ИСХОДЫ ПРОГРАММЫ РАЗДЕЛЕНИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК У ДОНОРОВ И РЕЦИПИЕНТОВ*Efstratios M. Kolibianakis, Бельгия*

В ретроспективное исследование включены 105 пар донор-реципиент, участвовавших в программе разделения яйцеклеток. По варианту А ($n=64$) донорство проводили только при получении ≥ 12 яйцеклеток, из них 8 оставляли донору. С 2000 г. использовали вариант В ($n=41$) — программу проводили при получении ≥ 8 клеток, делили их поровну между донором и реципиентом. Вариант В сопровождался меньшей частотой отмены циклов реципиента (9,7% против 29,7%, $p<0,01$). Существенных различий по частоте родов не получено ни у доноров (30,2% вариант А против 27,8% вариант В), ни у реципиентов (28,2% против 25,7% соответственно). (69—73)

НАРУШЕНИЯ АКРОСОМАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ZONA PELLUCIDA, И НЕУДАЧИ ЭКО ПРИ БЕСПЛОДИИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА*De Yi Liu, Австралия*

Перспективно изучали акросомальную реакцию, индуцированную *zona pellucida* (ZPIAR), в 65 циклах ЭКО по поводу бесплодия неясного генеза. При пока-

зателе ZPIAR $\leq 16\%$ средняя частота оплодотворения составила 23% против 61% в группе ZPIAR $> 16\%$. Нарушения ZPIAR были выявлены у 29% из 260 обследованных пациентов. Частота оплодотворения при ЭКО у них варьировала от 15 до 0%, беременности наступили только после ИКСИ. (74—80)

СТРАТЕГИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВЫХ 100 ЦИКЛОВ ПГД В ЦЕНТРАХ GUY И ST. THOMAS*Susan Pickering, Великобритания*

ПГД проведено 60 семейным парам по 20 различным показателям, исследовано 473 эмбриона. Общая ЧНБ составила 24% на цикл, 29% на пункцию фолликулов, 38% на перенос и 40% на семейную пару. (81—90)

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ У ЖЕНЩИН*Enrico Carmina и соавт., США*

Сравнивали эффективность различных антиандрогенов у 48 пациенток с гиперандрогенной алопецией. В течение года рандомизированно назначали ципротерона ацетат 50 мг/сут с этинилэстрадиолом; флютамид 250 мг/сут или финастерид 5 мг/сут. Умеренный терапевтический эффект подтвержден только в группе флютамида — индекс Ludwig снизился на 21% (от $2,3 \pm 0,2$ до $1,8 \pm 0,1$). (91—5)

ПОЛИМОРФИЗМ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ТИМИНАДЕНИН ДИНУКЛЕОТИД В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЛЕЙОМИОМЕ*Yao-Yuan Hsieh и соавт., Тайвань*

Перспективно у 159 больных лейомиомой и 131 здоровой женщины сравнивали количество последовательностей тимин-аденин в гене рецепторов эстрогенов. Наличие 12 и 13 повторов сопровождалось высоким риском лейомиомы: частота соответственно 10,7% против 4,2% и 18,9% против 9,5%. (96—9)

СРАВНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И ДОППЛЕР-ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕЖВОРСИНЧАТОГО КРОВОТОКА ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ И НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ РАННЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ*Eric Jauniaux, Великобритания*

В кросс-секционном исследовании сравнивали визуализацию межворсинчатого кровотока при 85 прогрессирующих и 125 неразвивающихся беременностях в сроки 7—13 нед. В случае прерывания беременности отмечалась преждевременная УЗ-визуализация распространенного межворсинчатого кровотока. (100—6)

СЕЛЕКТИВНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ*Errico Zupi и соавт., Италия*

В пилотное исследование включены 26 женщин 32—54 лет с интрамуральной миомой матки. Эмболизация маточной артерии была успешной в 100% случаев. Средняя продолжительность флюороскопии со-

ставила 20 мин, средняя доза поглощения рентгеновских лучей — 18,7 сГу (яичники) и 126,7 сГу (кожа). Отмечено уменьшение объема единственных миома-тозных узлов на 55% через 6 мес и на 75% через год после вмешательства. (107—11)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ONTARIO ПО ЛЕЧЕНИЮ МИОМЫ МАТКИ МЕТОДОМ ЭМБОЛИЗАЦИИ.
ЧАСТЬ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, КЛИНИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Gaylene Pron и соавт., Канада

Многоцентровое проспективное исследование 555 женщин с симптомной миомой матки, подвергнутых эмболизации маточной артерии. Средний возраст составил 43 года, 31% моложе 40 лет. Основными жалобами были обильные менструации (80%), частое мочеиспускание (73%), болезненный коитус (41%) и нетрудоспособность (40%). (112—9)

ЧАСТЬ 2. УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ МИОМЫ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ

Gaylene Pron и соавт., Канада

Через 3 мес размеры матки и объем миоматозного узла уменьшились в среднем на 35 и 42%. Средняя продолжительность менструаций сократилась с 7,6 до 5,4 сут. Частота аменореи зависела от возраста, варьируя от 3% (1—7%) у женщин моложе 40 лет до 41% (26—58%) в возрасте 50 лет и старше. (120—7)

СЕРЬЕЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ ДЛЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ

John F. Payne и соавт., США

Приведены два случая перитонита и кишечной непроходимости после эмболизации маточной артерии. По данным литературы, частота этих осложнений составляет 0,5—1%. (128—31)

АТРОФИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И АМЕНОРЕЯ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ

Giovanna Tropeano, Италия

Приведен случай маточной аменореи у пациентки 44 лет после эмболизации маточной артерии в связи с множественной миомой матки. (132—5)

ЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ

Scott C. Goodwin, США

Комментарий к предыдущим публикациям. (136—7)

РОЛЬ АКТИВАТОРОВ ПЛАЗМИНОГЕНА В ПРОЦЕССАХ ЗАЖИВЛЕНИЯ СЕРОЗНОЙ ОБОЛОЧКИ МАТКИ У КРЫС

Ujjwal Kumar Rout, США

(138—45)

СЕКРЕЦИЯ БЕЛКА ХЕМОТАКСИСА ГРАНУЛОЦИТОВ-2 КУЛЬТИВИРОВАННЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Shinichiro Mine и соавт., Япония

Некоторые количества GCP-2 были определены в среде культивирования нестимулированных стромальных клеток эндометрия. Продукция GCP-2 возрастала в ответ на добавление IL-1 α , IL-1 β , TNF- α и TNF- β . (146—50)

ГЕН ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 И ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКА РЕГУЛИРУЮТСЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-1 В НЕИЗМЕНЕННЫХ КЛЕТКАХ ЯИЧНИКА ЧЕЛОВЕКА И ГРАНУЛЕЗНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Akiko Fujii, Япония

(151—7)

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗЫ НА ЭКСПРЕССИЮ КОЛЛАГЕНА I ТИПА И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β 1 В КУЛЬТУРЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА

Ghassan M. Saed, США

В проспективном экспериментальном исследовании установили существенное увеличение мРНК коллагена I типа и TGF- β 1 в ответ на нарастающие концентрации глюкозы. Добавление антител к TGF- β 1 сопровождалось снижением коллагена I типа на 83%, TGF- β 1 — на 68%. Полученные данные объясняют предрасположенность к образованию послеоперационных адгезий при диабете и выраженном хирургическом стрессе. (158—63)

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА ЭКСПРЕССИЮ ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА И ИНГИБИТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА В ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТАХ

Ghassan M. Saed, США

По данным проспективного экспериментального исследования показано, что эффекты активатора плазминогена зависят не только от клеток мезотелия, но и от фибробластов. Это объясняет возможность разрешения послеоперационных отложений фибрина в участках поврежденного мезотелия. Синтез активатора плазминогена в фибробластах зависит от кислорода, поэтому гипоксия способствует формированию адгезий. (164—8)

ГЛЮТАТИОН И ГЛЮТАТИОН S-ТРАНСФЕРАЗЫ A1-1 И P1-1 СПЕРМЫ МОГУТ ЗАЩИЩАТЬ СПЕРМАТОЗОИДЫ ОТ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Maarten T.M. Rajmakers и соавт., Нидерланды

Наличие глутатион, глутатион S-трансферазы A1-1 и глутатион S-трансферазы P1-1 подтверждено в сперме 25 субфертильных и 25 фертильных мужчин. Установлены зависимости между содержанием глутатиона и подвижностью сперматозоидов ($r_s=0,321$), преобладанием патологических форм сперматозоидов ($r_s=-0,496$). (169—72)

ИММУНОЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРА РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ И c-Met РЕЦЕПТОРА В ЭУТОПИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИИ ПОЗВОЛЯЕТ ПРОГНОЗИРОВАТЬ АКТИВНОСТЬ ЭКТОПИЧЕСКОЙ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ТКАНИ*Khaleque Newaz Khan, Япония*

(173—81)

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ПРОЛАКТИНА В ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ КЛЕТКАХ ЯИЧНИКА*John Y. Phelps, США*

При исследовании фолликулярных клеток яичника, полученных при ЭКО, установлено, что они являются местом внегипофизарной экспрессии генов пролактина. (182—5)

ПРИЕМЛЕМОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ГИДРОЛАПАРОСКОПИИ ПРИ ЖЕНСКОМ БЕСПЛОДИИ*Hiroyuki Fujiwara и соавт., Япония*

Ретроспективно сравнивали результаты трансвагинальной гидролапароскопии и гистеросальпингографии. В течение 6 мес после процедуры у 20 (55,5%) из 36 женщин наступила беременность: 7 спонтанных, 7 после ВМИСМ, 6 после ВРТ. Отмечены различия данных ТГЛ от ГСГ. (186—9)

ТРЕХМЕРНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЯИЧНИКОВ И ИСХОДЫ ЭКО ЗАВИСЯТ ОТ ВОЗРАСТА*Sanja Kupesic, Хорватия*

Проспективно проанализировано 56 первых циклов ЭКО у пациентов 22—43 лет. Увеличение возраста сопровождалось меньшим объемом яичников, снижением количества антральных фолликулов и ухудшением стромального кровотока. (190—7)

СИСТЕМА PROACT ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ АДГЕЗИЙ*Michael P. Diamond, США*

В проспективном контролируемом исследовании на животных подтверждена приемлемость системы

PROACT для профилактики послеоперационных спаек. (198—202)

КЛОМИФЕНЦИТРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ АНДРОПАУЗЫ ПОСЛЕ ИЗБЫТОЧНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ*Robert S. Tan, США*

Первый случай эффективного восстановления уровня тестостерона и гипоталамо-гипофизарной регуляции у пациента 30 лет с гипогонадизмом, вызванным избыточным применением анаболических стероидов. (203—5)

ФЕРТИЛЬНОСТЬ У ЖЕНЩИНЫ С МОЗАИЦИЗМОМ И ТРИСОМИЕЙ 8*Katherine A. Rauon и соавт., США*

Сообщается о наступлении беременности у женщины с кариотипом *mos47,XX,+8[17]/46,XX[83]*. Течение беременности без особенностей, по данным цитогенетического анализа, кариотип плода *46,XX*. (206—8)

ТЯЖЕЛАЯ ДИСГЕНЕЗИЯ ЯИЧНИКОВ И УВЕЛИЧЕННЫЕ ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ ПОЧКИ У БЛИЗНЕЦОВ С НОРМАЛЬНЫМ КАРИОТИПОМ*Ronit Abir, Израиль*

Приведена история пациентки 30 лет, которой произведено медицинское прерывание беременности 22—23 нед из-за аномалии развития почек. У обоих плодов с кариотипом *46,XX* обнаружена тяжелая дисгенезия яичников при отсутствии других пороков развития. (209—11)

ПАТОЛОГИЯ СПЕРМАЛЬНЫХ ХРОМОСОМ СВЯЗАНА С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СПЕРМАТОЗОИДОВ*Iwan Lewis-Jones и соавт., Великобритания*

У трех пациентов с тяжелой олигоастеноспермией и тотальной тератозооспермией выявлена высокая частота дисомии, трисомии и тетраомии по 18 паре и половым хромосомам: 100, 76 и 82,5% соответственно. (212—5)

Перевод Я. Корниловой

ДОСТИЖЕНИЯ АКУШЕРСТВА И ВРТ МОГУТ СПОСОБСТВОВАТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ*Norbert Gleicher, США*

Процессы эволюции создали препятствия для распространения многих полигенно наследуемых болезней. Успешное преодоление этих барьеров способствует широкому распространению, ранним проявлениям и более тяжелому течению таких заболеваний у последующих поколений. (249—52)

ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ ГОРМОН В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ: ВРЕМЯ ДЛЯ ПЕРЕОСМЫСЛЕНИЯ?*Marco Filicori, Италия*

Комментарий о роли ЛГ в репродукции и перспективах использования ЛГ-содержащих препаратов в ВРТ. (253—5)

ЗГТ ЭСТРОГЕНАМИ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТРЕСС И СОДЕРЖАНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА*Noha H. Farag, США*

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании подтверждено отсутствие влияния психологического стресса, менопаузы и ЗГТ на общий уровень гомоцистеина плазмы при исходной нормогомоцистеинемии. (256—60)

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО И ПЕРОРАЛЬНОГО ЭСТРАДИОЛА С/БЕЗ ГЕСТОДЕНА НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА*R. Smolders и соавт., Нидерланды*

В течение тринадцати 28-дневных циклов 152 здоровым женщинам, перенесшим гистерэктомию, назначали плацебо ($n=49$); трансдермальный $17\beta E_2$ 50 мкг ($n=33$), пероральный E_2 1 мг ($n=37$) или E_2 1 мг + гестоден 25 мкг ($n=33$); затем в течение 4 циклов в каждой группе применяли плацебо. В группе перорального E_2 уровень гомоцистеина понизился с $9,0 \pm 2,5$ мкмоль/л до $8,2 \pm 2,0$ мкмоль/л ($-7,6\%$), в остальных группах существенно не изменился. После отмены терапии показатели вернулись к исходным. (261—7)

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТИБОЛОНОМ НА ТОЛЩИНУ ИНТИМЫ И ИНДЕКСЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СОННЫХ АРТЕРИЙ*Mithat Erenus, Турция*

Перспективно оценивали антиатеросклеротические эффекты терапии тиболоном у 20 здоровых постменопаузальных женщин. Через 3 мес толщина

интимы уменьшилась на 28%: от $0,70 \pm 0,22$ до $0,47 \pm 0,17$ мм. Индексы резистентности общей, внутренней сонной артерии и позвоночных артерий снизились. (268—73)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*Vyung-Koo Yoon и соавт., Южная Корея*

Сравнивали эффекты такрина и ЗГТ у 55 постменопаузальных женщин с болезнью Альцгеймера. Существенных различий познавательных функций и настроения не выявлено. (274—80)

КЛИНИЧЕСКИЙ И ЭНДОКРИННЫЙ СТАТУС ПОСЛЕ ЭКСТРАКЦИИ ТЕСТИКУЛЯРНЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ*Thilo Schill и соавт. (Германия)*

В проспективном контролируемом клиническом исследовании изучали последствия ТЕСЕ в среднем через 18 мес. По сравнению с предоперационными показателями уровень гормонов и размеры тестикул не изменились. Повторные ТЕСЕ увеличивают риск андрогенной недостаточности у пациентов с необструктивной азооспермией. (281—6)

ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМОГРАММЫ У КУРИЛЬЩИКОВ И НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С БЕСПЛОДИЕМ*Robert Künzle и соавт., Швейцария*

В когортное исследование включены 839 курильщиков и 1266 некурящих, в окончательный анализ — 655 и 1131 соответственно. Курение сопровождалось значительным снижением вязкости спермы ($-15,3\%$), общего количества сперматозоидов ($-17,5\%$), общего количества подвижных форм ($-16,6\%$) и содержания цитрата ($-22,4\%$). (287—91)

ТЕРАПИЯ КАРНИТИНОМ В ОТДЕЛЬНЫХ СЛУЧАЯХ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ КРОССОВЕРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*Andrea Lenzi и соавт., Италия*

В плацебо-контролируемом двойном слепом кроссоверном исследовании изучали эффективность терапии L-карнитином (2 г/сут 2 мес) у 86 пациентов с бесплодием. Обнаружено значительное увеличение концентрации и подвижности сперматозоидов, особенно в подгруппах с исходным показателем $<5 \cdot 10^6$ и $<2 \cdot 10^6$ подвижных форм в 1 мл. (292—300)

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И СКРИНИНГ
МИКРОДЕЛЕЦИЙ Y-ХРОМОСОМЫ
В РАНДОМИЗИРОВАННОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
С БЕСПЛОДИЕМ**

Claire R. Quilter и соавт., Великобритания

Цитогенетический скрининг проводили у 27 пациентов с тяжелой олигоастерозоспермией ($\leq 5 \cdot 10^6$ /мл), 20 — с олигоастенозооспермией ($5-20 \cdot 10^6$ /мл) и 16 — с астенозооспермией. В 10 (9,7%) случаев обнаружены хромосомные aberrации, у 3 пациентов — микроделеции Y-хромосомы. (301—7)

**ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ 150 МЕ И 225 МЕ
РЕКОМБИНАНТНОГО ФСГ (ГОНАЛ-Ф*)
В ФИКСИРОВАННОМ ПРОТОКОЛЕ КОГ ДЛЯ ЭКО**

Peter Y.K. Yongu соавт., Великобритания

В одноцентровом проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность фиксированных протоколов с рекомбинантным ФСГ для ЭКО ($n=124$). Среди пациенток ≤ 32 лет больше яйцеклеток получено в группе 225 МЕ ($11,8 \pm 8,0$ против $7,0 \pm 5,8$), в группе 33—41 года различий не выявлено. Частота оплодотворения, количество полученных и криоконсервированных эмбрионов, ЧНБ достоверно не различались. Общее количество ФСГ было выше в группе 225 МЕ: $2595,0 \pm 510,0$ против $1897,5 \pm 457,5$ МЕ. Из-за недостаточного ответа циклы чаще отменяли в группе 150 МЕ: 15% против 3,3%. Все 4 случая СГСЯ произошли в группе 225 МЕ. (308—15)

**ЭСТРАДИОЛ В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ
ДЛЯ КООРДИНИРОВАНИЯ РАННИХ АНТРАЛЬНЫХ
ФОЛЛИКУЛОВ**

Renato Fanchin и соавт., Франция

Перспективно изучали целесообразность назначения эстрадиола для синхронизации роста фолликулов у 60 женщин. Первоначально на 3-й день цикла оценивали размер антральных фолликулов, уровень ФСГ и овариальных гормонов. С 20-го дня первого цикла до 2-го дня следующего 30 женщин получали пероральный $17\beta-E_2$, остальные — плацебо. На 3-й день проводили повторные исследования. Различия в размерах фолликулов существенно уменьшились после назначения E_2 ($3,7 \pm 0,5$ мм против исходных $4,9 \pm 1,0$ мм), в группе контроля — без динамики ($5,0 \pm 0,8$ мм против $4,9 \pm 0,8$ мм). Значения ФСГ ($4,3 \pm 1,9$ мМЕ/мл против $7,3 \pm 3,3$ мМЕ/мл) и ингибина В (34 ± 28 пг/мл против 71 ± 32 пг/мл) были также значительно ниже после E_2 и не изменились в группе контроля. (316—21)

**МЕНСТРУАЛЬНОПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ВРЕМЕНИ НАЧАЛА ПРИЕМА ОРАЛЬНЫХ
КОНТРАЦЕПТИВОВ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Carolyn Westhoff, США

Рандомизированно 113 женщин начинали прием комбинированных оральных контрацептивов вне

зависимости от дня цикла или в первый день. Существенных различий по длительности менструально-подобной реакции и других показателей не выявлено. (322—9)

**ВЛИЯНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ
НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКО И ГИФТ**

Hillary Klonoff-Cohen, США

В многоцентровом проспективном исследовании (221 супружеская пара) установлено, что употребление алкоголя женщинами снижает количество полученных яйцеклеток (13% на каждый дополнительный прием алкоголя в сутки, 1 год до ЭКО/ГИФТ); увеличивает риск ненаступления беременности в 2,86 раза (0,99—8,24, 1 мес до ЭКО) и риск невынашивания в 2,21 раза (1,09—4,49, 1 нед до процедуры). У мужчин каждый дополнительный прием алкоголя в сутки повышает вероятность не получить живорожденного (в 2,28—8,32 раза, в зависимости от периода употребления алкоголя). Частично на этот показатель влияет повышенный риск прерывания беременности (от 2,70 до 38,04 раза), если партнер употреблял алкогольные напитки в течение ≤ 1 месяца и во время ЭКО и ГИФТ. (330—9)

**ХАОТИЧЕСКИЙ МОЗАИЦИЗМ В ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫХ
ЭМБРИОНАХ ЧЕЛОВЕКА ОБУСЛОВЛЕН НИЗКИМ
ПОТЕНЦИАЛОМ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ
МЕМБРАН**

Martin Wilding и соавт., Италия

Обнаружена зависимость между низким потенциалом митохондриальных мембран и хаотическим мозаицизмом преимплантационных эмбрионов. (340—6)

**КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЯДЕРНОГО МАТЕРИАЛА
ЯВЛЯЕТСЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ МЕТОДОМ
СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ**

Zhiying He и соавт., США

В рандомизированном контролируемом исследовании оценивали 3 метода криоконсервации ядерного материала. Выживаемость женских пронуклеусов и 2 полярных телец варьировала: 11,5—85% и 46,9—95% соответственно, формирование бластоцист — 0—35,5% и 9,1—47,4%. (347—54)

**СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ
НА ПОКАЗАТЕЛИ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ
ИСХОДЫ ИКСИ**

Shehua Shen, США

Ретроспективно проанализирована 441 первая попытка ИКСИ. По данным статистического анализа, основным фактором прогноза оплодотворения при ИКСИ оказались подвижность сперматозоидов и квалификация эмбриолога. В отношении ЧНБ статистически значимыми являются возраст пациентки, уровень E_2 в день ЧХГ, качество эмбрионов и количество перенесенных эмбрионов. (355—60)

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЛАПАРОСКОПИЯ
ПЕРЕД ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИЕЙ***Sandra Tanahatoc и соавт., Нидерланды*

Ретроспективно оценивали влияние диагностической лапароскопии на изменение выбора метода ВРТ у 495 пациенток с нормальной ГСГ перед ВМИСМ. В 4% обнаружена тяжелая патология, обусловившая необходимость ЭКО или лапаротомии. В 21% произведено лапароскопическое вмешательство по поводу выявленного эндометриоза (стадии I—II) и спаечной болезни. (361—6)

**СТОРОНА ОВУЛЯЦИИ, МАТОЧНЫЙ И ЯИЧНИКОВЫЙ
СТРОМАЛЬНЫЙ КРОВОТОК И РЕПРОДУКТИВНЫЕ
ГОРМОНЫ***Kamal Ojha, Великобритания*

При проспективном обследовании 19 женщин с регулярным циклом не выявлено влияния стороны овуляции на показатели кровотока в строме яичников, яичниковых и маточных артериях, уровни ФСГ, ЛГ, $17\beta E_2$, P, ингибина A и B. (367—73)

**ПРЕНАТАЛЬНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ
ПРИ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ИКСИ
ПУТЕМ АМНИОЦЕНТЕЗА СОПРОВОЖДАЕТСЯ МЕНЬШИМ
РИСКОМ ПОТЕРИ ПЛОДА, ЧЕМ БИОПСИЯ ХОРИОНА***Efstratios Kolibianakis и соавт., Бельгия*

Ретроспективно сравнивали безопасность биопсии хориона в I триместре ($n=143$) и амниоцентеза во II триместре ($n=685$). Обнаружены существенные различия по частоте аборта: 3,7% против 0,9% соответственно. Частота преждевременных родов, доля детей с низкой массой тела между группами не различались. (374—8)

**АНАЛИЗ МУТАЦИИ Cys82Arg ГЕНА ФСГ- β
С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВОГО ВЕКТОРА ЭКСПРЕССИИ***Andrew D. Clark и соавт., США*

Приведен случай мутации Cys82Arg у пациента с нормальным половым созреванием и азооспермией. Это подтверждает значение остатка Cys (позиция 82) в β -субъединице молекулы ФСГ. (379—85)

**ПРОГЕСТИНЫ АКТИВИРУЮТ ТРАНСКРИПЦИЮ ГЕНА
ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В КЛЕТКАХ
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ***Michael D. Mueller, Швейцария*

(386—92)

**СЕЛЕКТИВНЫЕ АГОНИСТЫ $P2U_2$ РЕЦЕПТОРОВ
СТИМУЛИРУЮТ ВЛАГАЛИШНУЮ СЕКРЕЦИЮ
У КРОЛИКОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ОВАРИЭКТОМИИ***Kweonsik Min и соавт., США*

(393—8)

**РЕГУЛЯЦИЯ мРНК ГнРГ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ 1β В КУЛЬТУРЕ
СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА***Hong-Yuan Huang, Тайвань*

(399—406)

**ИЗМЕНЕНИЯ СТАРТОВОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И СКОРОСТИ
ОХЛАЖДЕНИЯ В ПРОТОКОЛЕ МЕДЛЕННОЙ
КРИОКОНСЕРВАЦИИ УВЕЛИЧИВАЕТ
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ БЛАСТОЦИСТ***David K. Gardner, США*

Потребление глюкозы и реэкспансия бластоцист после оттаивания были существенно выше в группе стартовой температуры -6°C и скорости охлаждения $0,5^\circ\text{C}/\text{мин}$ до -32°C по сравнению с 20°C и $2^\circ\text{C}/\text{мин}$ до -6°C с последующим охлаждением с $0,3^\circ\text{C}$ до -35°C . Потребление пирувата не изменялось. Имплантационная частота в группе более быстрого охлаждения составила 30%. (407—10)

**ВВЕДЕНИЕ КАНЮЛИ В ЛЕВЫЙ ВЕРХНИЙ КВАДРАНТ
ЖИВОТА***Paul K. Tulikangas, США*

Ретроспективно оценивали безопасность и эффективность введения первой лапароскопической канюли при гинекологических операциях в левый верхний квадрант ($n=58$). Интраоперационных осложнений не было. (411—2)

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; WWW страница: <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: О.Д. Ключикова, С.В. Олефир, М.Л. Калужнин

Редактор Л.П. Поленова. Корректор Е.А. Папоян

“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. 12,0 Заказ