

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217

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

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

Главный редактор

М.Б.Аншина, Москва, Россия

Editor-in-Chief **M.Anshina, M.D., Ph.D.**,
Moscow, Russia

Зам. главного редактора

Л.Г.Тумилович, Москва, Россия

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

Ассистенты редактора

П.Н.Иванушко, Москва, Россия
А.А.Смирнова, Москва, Россия

Senior assistants editor **P.Ivanushko, M.D., Ph.D.**, Moscow, Russia
A.Smirnova, M.D., Moscow, Russia

Редакционная коллегия

Л.В.Адамян, Москва, Россия
Э.К.Айламазян, С.-Петербург, Россия
Ю.Верлинский, Чикаго, США
Д.Голдстейн, Нью-Йорк, США
Ф.В.Дахно, Киев, Украина
В.М.Здановский, Москва, Россия
Е.А.Калинина, Москва, Россия
В.И.Карнаух, Самара, Россия
А.С.Кауфман, Москва, Россия
Л.П.Коврижина, Москва, Россия
В.С.Корсак, С.-Петербург, Россия
В.И.Кулаков, Москва, Россия
Л.Ф.Курило, Москва, Россия
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

Editorial Board

L. Adamyan, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
E. Ailamazyan, M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia
F. Dakhno, M.D., Ph.D., Kiev, Ukraine
N. Fanchenko, Ph.D., Moscow, Russia
D. Goldstein, M.D., New York, USA
E. Kalinina, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
V. Karnauh, M.D., Ph.D., Samara, Russia
A. Kaufman, Moscow, Russia
L. Kovrizhina, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
V. Korsak, M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia
V. Kulakov, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
L. Kurilo, V.D., Ph.D., Moscow, Russia
B. Leonov, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
V. Lukin, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
I. Mgaloblishvili, M.D., Ph.D., Tbilisy, Georgia
A. Nikitin, M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia
T. Ovsyannikova, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
A. Pischulin, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
V. Prilepskaya, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
A. Segal, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
A. Semenov, M.D., Krasnodar, Russia
V. Smetnik, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
T. Starostina, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
G. Tsukerman, M.D., Ph.D., Minsk, Belaruss
Y. Verlinsky, Ph.D., Chicago, USA
V. Zdanovsky, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
H. Zech, M.D., Ph.D., Bregenz, Austria

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

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

© Проблемы репродукции



МедиаСфера

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

Abstracts	Abstracts	3
Информация для авторов	Information for authors	5
Список сокращений	List of abbreviations	5
ЮБИЛЕЙ	JUBILEE	
И.А. Мануилова (К 80-летию со дня рождения)	I.A. Manuilova. The 80th anniversary of birth	6
ШКОЛА СОВРЕМЕННОГО УЧЕНОГО	SCHOOL FOR RESEARCHES	
С.М. Белобородов Систематический обзор и мета-анализ	S.M. Beloborodov Systematic review and meta-analysis	7
Письмо в редакцию	Letter to the editor	13
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ. ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ. ОБЗОРЫ	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF REPRODUCTION. DEBATES. REVIEWS	
Л.В. Акуленко Семейный рак женской репродуктивной системы. Генетико-эндокринологические аспекты (обзор литературы)	L.V. Akulenko Family cancer of female reproductive system: genetic-endocrinological aspects (a review)	15
М.Б. Аншина, Р.А. Нерсисян Дефицит прогестерона, способы его оценки и коррекции с помощью препарата дюфастон (клиническая лекция)	M.B. Anshina, R.A. Nersessyan Progesterone deficiency, methods of its evaluation and correction with the help of Duphaston (a lecture)	23
В.П. Сметник Дисменорея (клиническая лекция)	V.P. Smetnik Dysmenorrhea (a lecture)	27
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА	METHODS FOR RESTORATION OF NATURAL HUMAN FERTILITY	
Т.Е. Самойлова Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы)	T.E. Samoylova Uterine myoma. Basis for nonsurgical treatment (a review)	32
С.Н. Борисов, В.В. Соколов Использование комплекса «Андро-Гин» в программе подготовки к беременности женщин с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза	S.N. Borisov, V.V. Sokolov Usage of the complex «Andro-Gin» in preparation to pregnancy of women with concurrent chronic pelvic inflammation	37
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
Дискуссия: «Гормональная поддержка посттрансферного периода в программах ВРТ»	Discussion: «Hormonal support after embryo transfer»	39
С.М. Белобородов Тактика поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ — современные тенденции	S.M. Beloborodov Luteal phase support in IVF program — modern tendency	43
Т. Томазевич, К. Герсак, Х. Меден-Вртовек, С. Дробнич, А. Вебле, В. Валентинчич, Л. Кермавнер-Бачер, И. Вирант-Клун, З. Земва ЭКО в естественных циклах (перевод с английского А.А. Смирновой)	T. Tomazevic, K. Gersak, H. Meden-Vrtovec, S. Drobnic, A. Veble, V. Valentincic, L. Kermavner-Bacer, I. Virant-Klun, Z. Zemva IVF in natural cycles (translated by A.A. Smirnova)	47
В.С. Корсак, Э.В. Исакова, А.А. Кирсанов, О.Е. Васильева Преодоление бесплодия у больных эндометриозом с помощью ВРТ (супердлинный и длинный протоколы индукции суперовуляции)	V.S. Korsak, E.V. Isakova, A.A. Kirsanov, O.E. Vasilieva ART in infertile patients with endometriosis (superlong and long protocols of ovulation induction)	53
Т.А. Назаренко, Т.Н. Лысая, А.А. Смирнова, Г.В. Байбарина Ведение ранних сроков беременности, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий	T.A. Nazarenko, T.N. Lysaya, A.A. Smirnova, G.V. Baybarina Early pregnancy management after ART	56
А.В. Светлаков, М.В. Яманова, А.Б. Салмина, О.А. Серебrenникова Формирование бластоцист и частота наступления имплантации у женщин разных возрастных групп в зависимости от длительности бесплодия в анамнезе	A.V. Svetlakov, M.V. Yamanova, A.B. Salmina, O.A. Serebrennikova Blastocyst formation and implantation rate dependence on maternal age and infertility duration	59

М.В. Яманова, А.В. Светлаков, А.Б. Салмина, В.Н. Эллиниди, В.Б. Цхай, Т.В. Соколова, Ин.И. Евдоченко
Особенности регуляции циклических изменений эндометрия у женщин, страдающих эндокринным бесплодием

БЕРЕМЕННОСТЬ

Э.А. Щербавская
Роль относительного дефицита половых стероидов в патогенезе остеопенического синдрома в период лактации

Е.Н. Коноводова, В.А. Бурлева, Н.Ф. Краченко, О.К. Карибджанов, Ж.А. Сапоева, Л.Е. Мурашко
Коэффициент насыщения трансферрина железом у беременных

АНДРОЛОГИЯ

А.М. Герасимов, Д.М. Полумисков
Зависимость подвижности сперматозоидов от биохимических показателей эякулята

МЕНОПАУЗА

А.Э. Эседова
Климактерические расстройства у женщин в йоддефицитном регионе

ПЕРЕВОДЫ

Human Reproduction 2003; 5 (Перевод Н. Зыряевой)

Fertility&Sterility 2003; 3 (Перевод Я. Корниловой)

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

M.V. Yamanova, A.V. Svetlakov, A.B. Salmina, V.N. Ellinidi, V.B. Tskhay, T.V. Sokolova, I.I. Evdochenko
The peculiarities of regulation of cycle-dependent endometrium transformations in women suffering from endocrine infertility

PREGNANCY

E.A. Shcherbavskaya
The role of relative deficiency of sex steroids in pathogenesis of osteopenic syndrome in lactating women

E.N. Konovodova, V.A. Burleva, N.F. Kravchenko, O.K. Karibdjaniyov, Zh.A. Sapoeva, L.E. Murashko
Iron saturation of transferrin in pregnant women

ANDROLOGY

A.M. Gerasimov, D.M. Polumiskov
The influence of biochemical composition of ejaculate on the spermatozoa motility

MENOPAUSE

A.E. Esedova
Climacteric disorders in women living in iodine deficient region

TRANSLATIONS

Human Reproduction 2003; 5 (Translated by N. Zyryaeva)

Fertility&Sterility 2003; 3 (Translated by Ya. Kornilova)

List of e-mail addresses of reproductologists

* * *

ABSTRACTS (Russian Journal of Human Reproduction, 4, 2003)

FAMILY CANCER OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM: GENETIC-ENDOCRINOLOGICAL ASPECTS (A REVIEW)

L.V. Akulenko

The mechanism of family cancer development, as well as clinical criteria for suspicion of the hereditary variant of female reproductive organs cancer are described. Possible influence of different hormones upon cancer development, and helpfulness of genetic screening are discussed.

Key words: genetics, hormones, mutations, cancer, screening, HRT, COC (page 15—22)

UTERINE MYOMA. BASIS FOR NONSURGICAL TREATMENT

T.E. Samoylova

Recent information regarding pathogenesis, management and pharmacological treatment of uterine leiomyoma is presented. The role of molecular-genetic disorders, alterations of endocrine and tissue receptor systems, as well as apoptosis and angiogenesis mechanism leading to tumor development are described. Surgical method is traditionally considered to be most efficient in leiomyomas treatment. The efficacy of nonsurgical treatment, including new medicines, i.e. Gn-RH analogs, antigestagens is shown. The usefulness of minor invasive technolo-

gies which are almost as efficient as hysterectomy is confirmed.

Key words: uterus, leiomyoma, surgery, antigestagens, a-GnRH (page 32—36)

LUTEAL PHASE SUPPORT IN IVF PROGRAM – MODERN TENDENCY

S.M. Beloborodov

Questionnaire study involved 30 IVF gynecologists from 12 centers showed the discrepancies in the luteal support protocols used in Russian IVF centers. Basic controversies were found for the support duration and the necessity of hormonal monitoring after embryo transfer. Some important differences in luteal support protocols are shown between local and evidence-based foreign recommendations.

Key words: infertility, IVF, luteal phase, support, questionnaire (page 43—46)

IVF IN NATURAL CYCLES (TRANSLATED BY A.A. SMIRNOVA)

T. Tomazevic, K. Gersak, H. Meden-Vrtovec, S. Drobnic, A. Veble, V. Valentincic, L. Kermavner-Bacer, I. Virant-Klun, Z. Zemva

Clinical results in 122 women with 196 attempts of IVF-ET in unstimulated cycles for tubal infertility or endometriosis were retrospectively evaluated. All the women had

experienced previous unsuccessful attempts of IVF-ET in stimulated cycles. There were 32 clinical pregnancies: 14% per puncture and 24% per transfer. There were no statistical differences in pregnancy rates between higher and lower E2 on day hCG, between early and late aspiration day, between 28 ET on day 2 and 88 ET on day 4, but there was a significant difference between cycles with thin versus thick endometrium (more than 9 mm).

Key words: IVF, unstimulated cycle, prediction, outcome (page 47–52)

EARLY PREGNANCY MANAGEMENT AFTER ART

T.A. Nazarenko, T.N. Lysaya, A.A. Smirnova, G.V. Baybarina

The results of threatened abortion treatment in early pregnancy after IVF or ovulation induction with the help of complex therapy including antihypoxant "Actovegin" (deproteinised hemoderivate) is presented. The therapy allowed to decrease the frequency of chronic fetoplacental insufficiency, intrauterine growth retardation and premature labour.

Key words: threatened abortion, IVF, ovulation induction, actovegin (page 56–58)

BLASTOCYST FORMATION AND IMPLANTATION RATE DEPENDENCE ON MATERNAL AGE AND INFERTILITY DURATION

A.V. Svetlakov, M.V. Yamanova, A.B. Salmina, O.A. Serebrennikova

Some parameters of preimplantation embryo quality and early embryogenesis typical for IVF-treated women of different reproductive age, different cause and duration of infertility are presented.

Key words: infertility, age, blastocyst, implantation, IVF, outcome (page 59–63)

THE PECULIARITIES OF REGULATION OF CYCLE-DEPENDENT ENDOMETRIUM TRANSFORMATIONS IN WOMEN SUFFERING FROM ENDOCRINE INFERTILITY

M.V. Yamanova, A.V. Svetlakov, A.B. Salmina, V.N. Ellinidi, V.B. Tskhay, T.V. Sokolova, I.I. Evdochenko

Morphological structure, sex steroid receptors levels, FasL expression, CD8 and CD68 endometrial leukocyte

populations in proliferative and secretory endometrium of 85 women suffering from different forms of infertility are described.

Key words: infertility, endometrium, sex steroids receptors, apoptosis, leukocyte populations (page 64–70)

THE ROLE OF RELATIVE DEFICIENCY OF SEX STEROIDS IN PATHOGENESIS OF OSTEOPENIC SYNDROME IN LACTATING WOMEN

E.A. Shcherbavskaya

The study of bone metabolism in a relationship with secretion of prolactin, estradiol and progesterone in lactating women is performed for investigation of osteopenic syndrome in lactating women. It was established, that the deficiency of sex steroids may have negative influence on bone remodeling and bone density.

Key words: sex steroids, bone remodeling, bone density, osteopenic syndrome (page 71–75)

THE INFLUENCE OF BIOCHEMICAL COMPOSITION OF EJACULATE ON THE SPERMATOZOA MOTILITY

A.M. Gerasimov, D.M. Polumiskov

The mineral composition, pH, cathepsin activity and concentration of media mass molecules in the ejaculates were investigated. It was found that these agents are able to influence upon the spermatozoa motility separately and in combination with each other.

Key words: motility, spermatozoa, cathepsin, media mass molecules, minerals, ejaculate (page 79–81)

CLIMACTERIC DISORDERS IN WOMEN LIVING IN IODINE DEFICIENT REGION

A.E. Esedova

Climacteric disorders in patients with initial hypothyrosis have long character with prevalence of heavy forms of climacteric symptoms. Hypothyrosis in combination with postmenopausal hypoestrogenism raises atherogenic potential of blood. HRT and thyroid medicines are necessary for correction and prevention of menopausal metabolic syndrome.

Key words: menopause, hypothyrosis (page 82–86)

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 – аденокортикотропный 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

Ирина Александровна Мануилова

К 80-летию со дня рождения

26 июля 2003 года исполнилось 80 лет со дня рождения члена-корреспондента Российской академии медицинских наук, профессора Мануиловой Ирины Александровны.

Следует отметить особые заслуги проф. И.А. Мануиловой в развитии гинекологической эндокринологии в нашей стране. Ее работы по контрацепции, климактерическим нарушениям, гормонотерапии до сих пор представляют практическую ценность и научный интерес. Ирина Александровна Мануилова — автор более 300 статей по патогенезу, диагностике и терапии гормональнообусловленной и гормонально-зависимой патологии в гинекологии, а также монографий: «Нейроэндокринные изменения в организме женщины после удаления яичников» (1972), «Современные методы контрацепции» (1983), «Планирование семьи и здоровье женщин» (1990) и др. Она также является соавтором руководств «Гинекологическая эндокринология» (1980), «Регуляция генеративной функции человека» (1976), руководства ВОЗ.

И.А. Мануилова являлась организатором и руководителем Научно-методического центра ВОЗ по репродукции человека в 1972—1978 гг., мно-



гие годы была экспертом ВОЗ, главным акушером-гинекологом Минздрава СССР.

Ирина Александровна была избрана почетным членом Венгерского научного общества акушеров-гинекологов (1974), вице-президентом VII Международного конгресса акушеров-гинекологов (Москва, 1973), членом Международного конгресса акушеров-гинекологов на Генеральной Ассамблее FIGO в Токио (1979).

В 1989 г. Ирина Александровна впервые в стране организовала Ассоциацию по планированию семьи «Семья и здоровье», которая была ассоциативным членом Международной федерации планирования семьи.

С 1997 по 2003 г. И.А. Мануилова — почетный президент и президент, основатель и генеральный директор Международной ассоциации «Семья и здоровье».

За вклад в развитие профилактического направления медицинской науки Ирина Александровна Мануилова была удостоена премии СССР.

Редколлегия журнала от души поздравляет Ирину Александровну и желает ей здоровья, энергии и творческих успехов на долгие годы.

Систематический обзор и мета-анализ

С.М. БЕЛОБОРОДОВ

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета; компания "Органон", Москва

Что такое мета-анализ

Благодаря развивающимся компьютерным технологиям врачам стало доступно огромное количество научной медицинской информации. Окунувшись в нее с конкретным вопросом об эффективности метода лечения, мы видим, что одни исследователи подтверждают эффективность, другие опровергают. Как разобратся? Эпидемиологи с целью помочь клиницистам решили попытаться систематизировать и обобщить корректную информацию, пригодную для принятия клинических исследований, предложив проведение мета-анализа. На сегодняшний день большинство практикующих врачей, работников страховых компаний, руководителей здравоохранения западных стран используют и доверяют только данным мета-анализов. Насколько это оправдано? Попробуем разобратся.

Мета-анализ — систематизированный обзор научной литературы, объединяющий данные нескольких похожих исследований в единый статистический результат и позволяющий оценить эффективность лечения или диагностики на значительно большей выборке, чем в отдельном исследовании. В мета-анализе могут быть математически объединены два и более исследования, целью которых была проверка одной и той же гипотезы [1].

В репродукции человека часто анализируется такой параметр, как частота наступления беременности. При текущих стандартах эффективности лаборатории ЭКО (частота наступления беременности 20—40% на цикл стимуляции) и при столь многих факторах, положительно и отрицательно влияющих на наступление беременности, получить достоверные различия в отдельном исследовании очень трудно, особенно если речь вести о конечных исходах ЭКО (рождение детей). Так, чтобы доказать, что частота наступления беременности достоверно выше при разнице 5—10%, потребуется выборка в 300—500 пациенток. Сделать это в отдельном исследовании трудно, но если несколько исследователей сделали "небольшие" работы на одну тему с участием около 100 пациенток, то объединив эти выборки, можно получить группу, достаточную для того, чтобы делать вывод.

Что такое систематический обзор?

В последние годы исследователи стараются уходить от написания обзоров литературы в повествовательной или компилятивной форме. В обзоре литературы как источнике фактов, а не мнений должна быть представлена методика поиска фактов.

В систематическом обзоре по определенной методике делается поиск публикаций, а затем результаты всех найденных по ключевым словам исследований собираются в единые таблицы, удобные для сравнительного анализа.

Мета-анализ следует отличать от систематического обзора, он является разновидностью систематического обзора, в котором кроме описания, происходит математическое объединение данных.

Интересно, что «эксперты», которые много лет занимаются изучаемым вопросом и имеют свою точку зрения (а значит, "знают", какой результат обзора должен быть правильным), как правило, сделают систематизированный обзор менее объективно и точно, чем дилетант, владеющий методами обработки информации.

Как создается мета-анализ?

Мета-анализы проводятся обычно рабочими группами, состоящими из клинического специалиста и клинического эпидемиолога (статистика). Формулируется вопрос (например, эффективен ли метод лечения), проводится поиск всех работ, которые ставили целью ответить на этот вопрос, затем проводится анализ этих исследований на предмет их качества и доказательности, данные отобранных качественных исследований собираются и объединяются. Таким образом, формируется значительно большая выборка пациентов, чем в каждом исследовании в отдельности, и проводится анализ полученных результатов.

В одной работе может ставиться несколько вопросов (эффективность, безопасность, сравнение трех и более методов лечения между собой). Каждый из вопросов требует отдельного мета-анализа внутри работы. Например, в последнем мета-анализе [15], посвященном поддержке лютеиновой фазы, рассматривалось несколько вопросов:

- нужна ли поддержка вообще?
- имеет ли преимущества чХГ перед прогестероном?
- эффективнее ли внутримышечное введение прогестерона, чем вагинальное?
- эффективнее ли вагинальное введение, чем пероральное?
- имеет ли значение добавление эстрадиола?

Идеальной моделью является проведение мета-анализа по данным на каждого пациента, т.е. объеди-

нение не обработанных и посчитанных данных разных исследований, а объединение баз данных каждого исследования и последующая статистическая обработка *de novo*. Чаще мета-анализ проводят, суммируя уже обработанные данные каждого исследования, поскольку данные на каждого пациента не публикуются, и их получение требует переписки с авторами.

Какие работы попадают в мета-анализ и насколько он полностью отражает имеющийся опыт? При проведении мета-анализа предпочтительнее будет использовать данные рандомизированных исследований. Как мы уже обсуждали [4], в нерандомизированных исследованиях переоценивается эффект проводимого лечения. Нерандомизированные исследования не дают истинной оценки событий, поэтому мы не можем доверять получаемым в них результатам и на их основании делать верные заключения.

Несмотря на кажущийся избыток, одной из проблем доказательной медицины в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является дефицит качественных публикаций. Большинство исследований не доходит до опубликования, в том числе по причине недоказанности результатов.

Поэтому при проведении мета-анализа большая проблема возникает с выбором качественных исследований. Многие исследования отсеиваются по причине отсутствия рандомизации, некорректно поставленной задачи, гетерогенности выборки. Многие исследования так и остаются неопубликованными. Если посмотреть [3], насколько быстро были опубликованы данные рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в 1992—1996 гг. и представленных на ежегодных конгрессах ESHRE, то можно увидеть, что в среднем только через 32,5 мес (почти через 3 года) было опубликовано лишь 56% представленных работ.

Как понимать результаты мета-анализа?

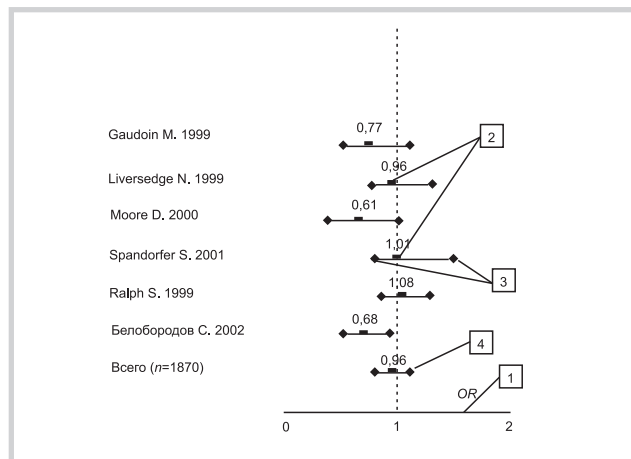
Основные данные мета-анализа традиционно представляются в стандартной форме, т.е. в диаграмме, на которой показываются результаты отдельных исследований и их обобщение. На рисунке показаны основные элементы диаграммы и объясняется их значение.

Представлены данные [7] о сравнении частоты наступления беременности в программе ЭКО у пациенток с бактериальным вагинозом и с нормоценозом.

1 — шкала относительного риска получения эффекта (смерть, выздоровление, осложнения и т.д., в нашем случае — клиническая беременность), OR — отношение эффекта в одной группе к эффекту в другой. $OR=0,5$ показывает, что вероятность забеременеть в группе бактериального вагиноза в 2 раза ниже, а $OR=2$ — в 2 раза выше, чем в группе нормоценоза. $OR=1$ показывает, что между группами нет разницы. Вертикальная линия на уровне $OR = 1$ носит название “линия нулевого эффекта”, если OR правее нее — эффект выше, чем в группе сравнения, левее — ниже.

2 — данные об относительном риске в отдельных исследованиях, рассматриваемых в мета-анализе.

3 — доверительный интервал относительного риска в исследованиях, рассматриваемых в мета-анализе (вероятность безошибочного прогноза в его пределах не менее 95%). Доверительный интервал, пересекающий



Типичное представление данных мета-анализа в диаграмме.

Пояснения в тексте.

$OR=1$, показывает, что различие в исследовании не достоверное.

4 — относительный риск и его доверительный интервал для объединенных данных по всем исследованиям (собственно, результат мета-анализа), для выборки 1870 пациенток.

Как анализировать мета-анализ?

В последнее время мета-анализ стал основным источником выводов, основанных на доказательствах. Но при рассмотрении результатов мета-анализа не стоит доверяться самому определению «мета-анализ» как гаранту качества, объективности и точности. Мета-анализы могут быть сделаны с определенными ошибками, которые снижают ценность полученных в них выводов.

Есть несколько рекомендаций, как быстро оценить, насколько качественно сделан систематизированный обзор или мета-анализ.

1. В обзоре должен рассматриваться ясный клинический вопрос: да или нет, помогает или нет, эффективнее или нет. Соответственно включаются в обзор только те исследования, которые отвечают на вопрос. Идеально, когда во всех исследованиях совпадает проверяемая гипотеза.

2. Источник информации для обзора должен быть максимально исчерпывающим. База Медлайн (мы говорили о ней подробно [8]) не включает многих источников, кроме того, поиск только по ключевым словам может не охватить все важные исследования. Идеальным источником для мета-анализа должны стать не публикации, а базы данных пациентов, присланные авторами. Источниками информации для мета-анализа могут быть Кохрановский регистр рандомизированных контролируемых исследований, база Медлайн, литература на местных языках, серая литература (внутренние документы, книги, нереферруемые журналы), тезисы конференций и др.

3. Исследования, включенные в мета-анализ, должны быть качественными. В идеале, это должны быть рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные в рецензируемом журнале, в том числе проверенные экспертами-статистиками. Размер вы-

борки в отдельных исследованиях не имеет значения, важна суммарная выборка по всем исследованиям, и она должна быть обозначена.

4. Проводился ли селективный выбор исследований для включения в мета-анализ. Например, введением некоторых ограничений можно отбросить неудобные публикации и сформировать группу публикаций с более благоприятным для авторов результатом. Например, включать в анализ эффективности стимуляции суперовуляции только те исследования, где проводилось ЭКО без ИКСИ и т.д. Селекция снижает объективность выводов мета-анализа.

5. Также при оценке качества мета-анализа нужно уделять внимание таким моментам, как: нет ли повторений данных одних и тех же работ, нет ли анализа данных в подгруппах, нет ли неоднородности исследуемых групп; при наличии неоднородности объяснено и учтено ли ее влияние на получаемый результат, уделено ли внимание процедурам, проводимым после рандомизации, каковы результаты предыдущих мета-анализов. Используйте кумулятивные мета-анализы для принятия окончательного решения по исследуемому вопросу.

Ниже на конкретных примерах показаны различные недостатки мета-анализов, проведенных в области репродукции человека.

Мета-анализ мета-анализу рознь!

Источники публикаций

Нередкой ошибкой при проведении мета-анализов является повторение включаемых данных. Тогда как еще в 90-е годы прошлого века была доказана большая эффективность чистого ФСГ перед мочевыми гонадотропинами [13], R. Agrawal [5] опубликовал мета-анализ, где не получил достоверных различий в эффективности препаратов.

При более внимательном рассмотрении оказалось, в мета-анализ дважды были включены данные одной и той же работы. Одна исследовательская группа опубликовала предварительные данные многоцентрового исследования в виде абстракта в 1993 г., а в 1995 г. общие данные этой же работы были опубликованы в виде монографии. В результате в мета-анализе эти данные дублировались. При этом наиболее весомыми в его работе были исследования, одно из которых было опубликовано в виде абстракта, другое в виде главы в монографии.

Например, в мета-анализе влияния бактериального вагиноза на эффективность ЭКО [7] были использованы одна неопубликованная работа и три ссылки из тезисов конференций, при этом анализ проведен без объединения базы данных пациентов, а с объединением уже посчитанных данных исследований.

Гетерогенность (неоднородность) популяций

Важным моментом как мета-анализа, так и любого клинического исследования является наличие или отсутствие гетерогенности (неоднородности) изучаемой популяции. Среди причин такой неоднородности можно выделить клинические и статистические. Причинами неоднородности выборок могут быть нечеткие критерии включения пациента в исследование, различная степень тяжести заболевания, различия в проводимых процедурах, разная методология прове-

дения исследования (формирование подгрупп случайным образом (рандомизация), прекращение участия в исследовании определенной категории пациентов).

При проведении исследования важно оценить, насколько велико будет влияние гетерогенности популяции на получаемый результат. Например, сегодня сложно сравнивать эффективность агонистов и антагонистов ГнРГ в программах ВРТ. Известны клинические исследования по сравнению эффективности длинных схем применения агонистов ГнРГ с антагонистами ГнРГ. Но в одних работах агонисты применялись ежедневно, в других — в виде депо-препарата. В свою очередь антагонисты применялись как однократно, так и в виде многократных инъекций. К тому же возможны различные режимы стимуляции с использованием рФСГ и чМГ. В результате мы имеем различные варианты сочетания агонистов с антагонистами, что и приводит к неоднородности исследований, а следовательно, было бы неправильно проводить мета-анализ по этим исследованиям. Поэтому выводы некоторых работ по сравнению агонистов и антагонистов ГнРГ пока следует считать преждевременными. В то же время результаты предварительного мета-анализа показывают, что достоверные различия по частоте наступления беременности отсутствуют [14].

При проведении клинических исследований в области ВРТ особое внимание нужно уделить процедурам, проводимым уже после рандомизации — деления пациентов на группы. Важно оценивать, как проводилась селекция ооцитов и эмбрионов, на какой день осуществлялся перенос эмбрионов (на 2, 3 или 5-й день), проводилась ли пациентке ИКСИ или ЭКО и насколько эти данные не различались между группами. Было проведено два исследования, посвященных изучению влияния низких доз аспирина на частоту наступления беременности при использовании ВРТ.

В исследовании Rubinstein и соавт. (1999) показано достоверное увеличение частоты наступления беременности при применении низких доз аспирина, при этом в работе их турецких коллег (Ugman и соавт., 1999) таковые различия не выявлены. В дальнейшем при непосредственном анализе каждой из работ оказалось, что в первом исследовании пациенткам после рандомизации проводилось ЭКО, а во втором исследовании — ИКСИ. Мета-анализ на основании этих работ не решил бы вопрос, а лишь запутал его.

Допустим ли анализ подгрупп?

Если в мета-анализе сравниваются препараты одной группы с препаратами другой группы, то недопустимо делить группу препаратов на подгруппы и сравнивать их между собой.

Показано отсутствие различий между агонистами и антагонистами ГнРГ по частоте наступления беременности в программах ВРТ [14]. Если рассматривать антагонисты в совокупности, то выявляется статистически незначимое увеличение частоты наступления беременности при использовании агонистов. При анализе же подгрупп (сравнивая по отдельности эффект агониста и цетрореликса или ганиреликса) отмечаются некоторые особенности двух антагонистов (хотя и статистически незначимые). При этом нельзя сказать, что лучше — ганиреликс или цетрореликс, потому что эти препараты между собой не сравнивались.

Другой пример сравнения эффективности α - и β -рекомбинантного ФСГ с действием мочевого ФСГ [9—11]. С разной степенью достоверности показана более высокая эффективность рекомбинантных препаратов ФСГ по сравнению с мочевыми, но это не означает, что один рекомбинантный препарат лучше или хуже другого, так как в анализируемых исследованиях прямых сравнений фоллитропина α и β не проводилось. Если это сделать, мы лишь приходим к парадоксам — фоллитропин α показывает большую достоверность различия в эффективности, чем фоллитропин β , тогда как фоллитропин β показывает большую абсолютную частоту наступления беременности, чем фоллитропин α . Абсурд, порожденный неверным подходом к сравнительному анализу.

Выводы мета-анализа — что с ними делать?

Выводы мета-анализа позволяют ими пользоваться как основным ориентиром в принятии клинических решений. Если структурированный обзор или мета-анализ подтверждает большую эффективность или вообще эффективность лечения, вы имеете все основания применять этот метод, если не подтверждает — значит вы применяете метод с недоказанной эффективностью. Знают ли об этом пациенты?

Выводы мета-анализа позволяют сказать (ориентировочно), насколько один препарат эффективнее другого. Этот показатель важен для расчета экономической целесообразности. Известно, что более эффективные препараты обычно дороже стоят, и важно подсчитать, насколько стоимостная эффективность оправдывает применение более дорогого препарата.

Многие структурированные обзоры по вопросам бесплодия, невынашивания беременности (например, терапия лимфоцитами при совместимости по *HLA*, применение иммуноглобулинов при привычном невынашивании) не находят достоверности различий при лечении или нелечении тем или иным способом. Важно понимать, что: «Отсутствие доказательства различия не является синонимом доказательства отсутствия различия». Поэтому если в обзоре не показано различие между группами, это не означает, что показано равенство эффектов.

В сравнительных исследованиях и в мета-анализах эффекты могут различаться в зависимости от размера выборки. Например, у нас имеется популяция пациентов, в которой мы хотели бы изучить частоту наступления беременности на цикл при проведении лечения А и Б. При проведении исследования 1 лечение А было эффективно в 30% случаев, в то время как лечение Б оказалось успешным лишь в 15% случаев. Но полученные данные статистически не различаются ($p=0,45$) ввиду малой выборки пациентов ($n=40$). Такое же исследование провели на более большой группе пациентов ($n=400$), при этом получены достоверные преимущества лечения А по сравнению с лечением Б ($p=0,0003$).

Выводы при равном результате могут зависеть от размера выборки. В одном случае объем выборки недостаточен и различия недостоверны, в другом — достоверны. Поэтому постоянно происходит обновление мета-анализа с учетом новых данных — увеличивать

размер выборки и повышать точность выводов. Этот процесс носит название кумулятивного мета-анализа. Если в кумулятивном мета-анализе на каждом этапе выводы предыдущих работ только подтверждаются, это повышает степень их правоты. Так, большая эффективность рекомбинантного ФСГ, чем мочевого, сначала была показана в анализе 12 исследований, проведенном в 2000 г. [9]. Было получено, что относительный риск наступления клинической беременности при использовании рекомбинантного ФСГ составляет 1,2 (1,02—1,42), затем в 2002 г. был проведен обновленный мета-анализ, куда включены еще 6 исследований [11], и относительный риск составил 1,21 (1,04—1,42) — результат подтвердился и немного укрепился. Примечательно, что в последний мета-анализ была включена работа наших соотечественников — Н.В. Корнилова и соавт. [12].

Как попасть в мета-анализ?

В идеальной модели почти все достойные клинические исследования, проводимые в мире, рано или поздно должны попасть в свой мета-анализ, поскольку всегда можно найти несколько работ, посвященных одному и тому же вопросу. Если работа попала в мета-анализ, это, во-первых, значительно продлевает время интереса к ней, а во-вторых, оправдывает факт ее выполнения, поскольку ее результаты послужили формулировке важного обоснованного и авторитетного вывода.

Чтобы работа попала в мета-анализ, она должна удовлетворять ряду требований. Во-первых, желательно проводить рандомизированные сравнительные исследования, сделанные по принципам доказательной медицины (как спланировать такое исследование см. [6]). Во-вторых, желательно публиковать результаты в международных журналах или журналах, реферируемых в базе Медлайн, поскольку это основной источник публикаций для составителей мета-анализа.

Оригинальность исследования нужна при оригинальной идее. Если идея банальна, то работа должна быть построена максимально типично, чтобы не выбиваться из ряда других исследований по этому вопросу и не быть исключенной за гетерогенность. Кохрановским сообществом публикуются не только мета-анализы, но и протоколы исследований с тем, чтобы клиницисты могли взять готовый протокол и провести по нему исследование, которое заведомо будет предназначаться для того, чтобы попасть в мета-анализ. Подписаться на кохрановскую библиотеку (в ней существуют не только протоколы, но и сборники рандомизированных исследований, сборники мета-анализов) можно на <http://www.cochrane.org> или у российских представителей в издательстве МедиаСфера (www.mediasphera.ru).

Существует и самый быстрый способ попасть в мета-анализ — сделать его самому и включить в него свою работу. Это требует знаний специальной статистики, времени на переписку с авторами и большого желания, но обычно этим занимаются отдельные специалисты — клинические эпидемиологи. Статистическая методология проведения мета-анализа на русском языке не опубликована.

Заключение

Появившись в конце прошлого века, клиническая эпидемиология, методология доказательной медицины и мета-анализа претендуют на роль истины в последней инстанции и основного ориентира для принятия клинических решений. Как мы видим, мета-анализ может иметь много недочетов, выявить которые неискушенному глазу трудно. Поэтому в практике, видя перед собой больного, а не статистическую совокуп-

ность, следует учитывать результаты доказательных исследований, но не подменять ими мышление врача. Систематические обзоры должны помочь нам мыслить, опираясь на факты и цифры.

Как показано в Приложении (см. ниже), только некоторые вопросы репродуктивной медицины прошли обсуждение на страницах систематических обзоров. Их число постоянно пополняется, и со временем мы сможем во всех ситуациях иметь подспорье в виде выводов доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М: МедиаСфера 1998; 331.
2. Trisha Greenhalgh. How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 1997; 315: 672—675 (полный текст на <http://bmj.com/cgi/content/full/315/7109/672>).
3. Salim Daya. Meta-analysis: inappropriate practice leads to unreliable estimates, on CD «Evidence-based ART: fact or fiction?», Organon symposium — ESHRE 2002; (CD доступен в Информационном центре репродукции человека компании «Органон», Москва).
4. Белобородов С.М. Планирование клинического исследования. Часть I. Пробл репрод 2003; 3.
5. Agrawal R., Holmes J., Jacobs H.S. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73(2): 338—343.
6. Белобородов С.М. Планирование клинического исследования. Пробл репрод 2002; 2.
7. Белобородов С.М. Роль бактериального вагиноза в реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2003; 22.
8. Белобородов С.М. Эффективный поиск информации. Пробл репрод 2002; 6.
9. Daya S., Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2207—2215.
10. Daya S., Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD002810.
11. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002; 77 (4): 711—714.
12. Kornilov N.V., Shylkova S.A., Loginova J.A., Tomas C., Ashorn R.G. Comparison of four different gonadotropins for ovarian stimulation in IVF treatment. In: 11th World Congress of In Vitro Fertilization and Human Reproductive Genetics, Monduzzi, Bologna, Italy 1999; 379—383.
13. Daya S., Gunby J., Hughes E.G. et al. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 347—354.
14. Daya S. A comparison of clinical pregnancy rates in the efficacy evaluation of GnRH agonist versus antagonist use for assisted reproduction — meta-analysis using an intention-to-treat approach. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: Suppl 1: 44.
15. Pritts E.A., Atwood A.K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17(9): 2287—2299.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Систематические обзоры в области вспомогательных репродуктивных технологий.

1. Coulam C.B. Antiphospholipid antibody round table report. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48(4): 262.
2. Van Wely M., Westergaard L.G., Bossuyt P.M., Van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003973.
3. Tournaye H., Verheyen G., Albano C., Camus M., Van Landuyt L., Devroey P., Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Fertil Steril* 2002; 78: 5: 1030—1037.
4. Pritts E.A., Atwood A.K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17: 9: 2287—2299.
5. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 6: 1148—1155.
6. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002; 77: 4: 711—714.
7. Johnson N.P., Mak W., Sowter M.C. Laparoscopic salpingectomy for women with hydrosalpinges enhances the success of IVF: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17: 3: 543—548.
8. Habana A.E., Palter S.F. Is tubal embryo transfer of any value? A meta-analysis and comparison with the Society for Assisted Reproductive Technology database. *Fertil Steril* 2000; 76: 2: 286—293.
9. Ericson A., Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16: 3: 504—509.
10. Wong J.M., Forrest K.A., Snabes S.Z., Zhao S.Z., Gersh G.E., Kennedy S.H. Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2000; 7: 1: 92—101.

11. *Khamisi F., Yavas Y., Roberge S., Lacanna I.C., Wong J.C., Endman M.* The status of controlled prospective clinical trials for efficacy of intracytoplasmic sperm injection in vitro fertilization for non-male factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 9: 504—507.
12. *Oehninger S., Franken D.R., Sayed E., Barroso G., Kolm P.* Sperm function assays and their predictive value for fertilization outcome in IVF therapy: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 2: 160—168.
13. *Kim W.O., Kil H.K., Koh S.O., Kim J.I.* Effects of general and locoregional anesthesia on reproductive outcome for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 1: 68—72.
14. *Agrawal R., Holmes J., Jacobs H.S.* Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 2: 338—343.
15. *Hornstein M.D., Davis O.K., Massey J.B., Paulson R.J., Collins J.A.* Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 2: 330—333.
16. *Daya S., Gunby J.* Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 9: 2207—2215.
17. *Camus E., Poncelet C., Goffinet F., Wainer B., Merlet F., Nisand I., Philippe H.J.* Pregnancy rates after in vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999; 14: 5: 1243—1249.
18. *Zayed F., Abu-Heija A.* The management of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 2: 121—130.
19. *Zeyneloglu H.B., Arici A., Olive D.L.* Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70: 3: 492—499.
20. *Augood C., Duckitt K., Templeton A.A.* Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13: 6: 1532—1539.
21. *Feichtinger W., Papalambrou K., Poehl M., Krischker U., Neumann K.* Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 10: 596—599.
22. *Daya S., Gunby J., Hughes E.G., Collins J.A., Sagle M.A.* Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 2: 347—354.
23. *Daya S.* Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization: results of a meta-analysis. *Horm Res* 1995; 43: 5: 224—229.
24. *Peterson C.M., Hatasaka H.H., Jones K.P., Poulson A.M. Jr., Carrell D.T., Urry R.L.* Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril* 1994; 62: 3: 535—544.
25. *Soliman S., Daya S., Collins J., Hughes E.G.* The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61: 6: 1068—1076.
26. *Creasy R.K.* Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 4: 1223.
27. *Hughes E.G., Fedorkow D.M., Daya S., Sagle M.A., Van de Koppel P., Collins J.A.* The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58: 5: 888—896.

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. 75

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Уважаемая г-жа редактор!

С большим интересом прочел письмо в редакцию Э.М. Китаева, в котором содержится ряд комментариев к моей статье “Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция”, напечатанной в №3 за 2002 г.

В первую очередь я хотел бы поблагодарить Эдуарда Михайловича за интерес к моему обзору литературы и те замечания, которые были высказаны в письме.

Постараюсь по возможности ответить на поставленные вопросы, однако сразу хочу отметить, что библиографические ссылки даны в письме в сильно урезанном виде и не всегда сразу понятно, о какой именно научной работе идет речь.

В начале своего письма Э.М. Китаев приводит некоторые данные об изменении числа половых клеток в фетальных яичниках. Ссылка на статью S. Baker и соавт., вероятно, является цитированием знаменитой работы T. Baker, напечатанной в трудах Королевского общества Великобритании в 1963 г. [1]. В этой статье говорится о том, что человеческие фолликулы начинают формироваться во время 4-го месяца внутриутробного развития, и количество первичных половых клеток (оогониев) достигает максимума (около 7 млн) в течение 5-го месяца беременности, после чего резко снижается, и к родам остается около 1 млн фолликулов. В более современной работе H. Minh и соавт. показано, что максимум половых клеток в яичниках определяется к 16-й неделе внутриутробного развития [2]. В статье Л.Ф. Курило имеется указание, что примерно к 11–12-й неделе внутриутробного развития популяция половых клеток в яичниках человека начинает увеличиваться, а после 19–20-й недели отмечается выраженная их атрезия [3]. Таким образом, содержащееся в письме Э.М. Китаева мнение, что “*популяция первичных половых клеток в первичных гонадах достигает максимума примерно к 12-й неделе внутриутробного развития*”, не является общепризнанным.

Что касается точных механизмов атрезии половых клеток в яичниках человека во время внутриутробного развития, то эти процессы активно стали изучать только в конце 90-х годов прошлого века. Так, A. Pol и соавт. с помощью электронной микроскопии и молекулярно-биологического исследования показали наличие собственно апоптотического процесса в яичниках женщины во время внутриутробного развития [4]. Группа профессора Juha Tapanainen из университета города Оулу (Финляндия) отметила различие в апоптотическом процессе в яичниках девочки до и после родов. С помощью молекулярно-биологических методов выяснилось, что апоптоз во время внутриутробного периода затрагивает в первую очередь ооциты, тогда как после родов и в течение жизни апоптоз происходит в клетках гранулезы [5]. Говорить о каких-либо специфических механизмах регуляции апоптоза в яичниках человека во время внутриутробного развития в настоящее время преждевременно. Возможное влияние гипофизарных гонадотропинов и/или половых стероидов относится к числу смелых гипотез и до настоящего времени не подтвердилось. Стоит отметить, что крайне осторожные предположения о возможной роли гипофизарных гонадотропинов в механизмах атрезии половых клеток в фетальных яичниках действительно содержатся в книге С.Е. Левиной “Очерки развития пола в раннем онтогенезе высших позвоночных” (Москва, Наука, 1974). Однако материально-техническая база конца 60-х и начала 70-х годов XX века не позволила провести эксперименты,

которые могли бы подтвердить или опровергнуть данную теорию. Изучение влияния этих гормонов и других факторов на культуру фетальных фолликулов с последующим исследованием процесса апоптоза и применение современных молекулярно-биологических маркеров апоптоза (аннексин V, исследование FAS антигена, TUNEL/DAPI) помогли бы лучше понять данный процесс. Однако подобных работ в доступной литературе обнаружить не удалось.

Что касается термина “*деплегия фолликулов*”, то это скорее техническая опечатка, так как в моем черновике статьи значится “*деплегия фолликулов*”. Деплегия (от англ. depletion — истощение, исчезновение) фолликулов является физиологическим процессом, который связан с постоянным выходом фолликулов из покоящегося пула. Имеется строгая корреляция между размером данного пула и числом растущих фолликулов [14]. Данный феномен D. Baird объясняет исчезновением ингибирующего влияния соседних фолликулов, и одним из возможных факторов, отвечающих за этот процесс, называет анти-мюллеровый гормон [15].

Более принципиальным является вопрос о возможной роли яичников и гипоталамо-гипофизарной системы в процессе менопаузы, который широко обсуждался в 70–80-х годах прошлого века (см. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Москва, Медицина, 1987). В 1987 г. вышла работа S. Richardson и соавт., в которой на большом материале, в том числе опубликованном в 50–60-х годах XX века, четко была показана ведущая роль исчезновения фолликулов в яичниках ко времени менопаузы в прекращении месячных у женщины [6]. M. Faddy и соавт. разработали на основании этих данных математическую модель наступления менопаузы, в зависимости от количества фолликулов в яичниках [7]. Более того, предположение о ведущей роли яичников в наступлении менопаузы прочно вошло в современные западные учебники и руководства по акушерству и гинекологии (например, Textbook of Gynecology. Ed. L. Copeland. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Tokyo, 1993, с. 620). Редкие статьи о возможной роли центральной нервной и гипоталамо-гипофизарной систем в наступлении менопаузы носят дискуссионный характер [8].

Идея реанимации представлений о значительной роли гипоталамо-гипофизарной системы в механизмах старения и менопаузы не столь безобидна с клинической точки зрения, как кажется на первый взгляд. Все дело в том, что попытки воздействия на яичники после наступления менопаузы высокими сверхфизиологическими дозами гипофизарных гонадотропинов в комплексе с нейромедиаторами или без таковых, что вытекало из теоретических предположений 60–70-х годов XX века о возможной роли гипифизы в механизме наступления менопаузы, в надежде получить хоть какой-нибудь ответ обречены на провал. Современная точка зрения на яичниковый механизм угасания репродуктивной функции и менопаузы дает основание планировать лечение бесплодия у пациенток старше 40 лет с переходом, по показаниям, от использования собственных ооцитов к программе донации ооцитов.

Вопрос о роли яичников как ведущего фактора в старении репродуктивной функции женщины и наступлении менопаузы неоднократно поднимался в секции “Репродуктивная эндокринология” прекогрессных курсов Европейского общества репродукции человека и эмбрио-

логии [9, 10]. В своем докладе “Физиология репродуктивного старения” президент Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) профессор Michael Soules еще раз подчеркнул важность для клинической практики деплеции фолликулов и снижения уровня ингибина В как основных этиологических и патогенетических факторов в снижении фертильности с возрастом и наступлении менопаузы [10, 11].

Что касается механизма регуляции уровня ФСГ в начале менструального цикла, то действительно до середины 90-х годов минувшего столетия этот процесс оставался загадочным, так как низкий уровень эстрадиола, продуцируемый гранулезой фолликулов до 10 мм в диаметре, не может определять регуляцию уровня ФСГ (см. рис. 4 в статье), и только открытие роли ингибина В позволило выявить регуляцию между продукцией этого гормона клетками гранулезы фолликулов до 10 мм в диаметре и уровнем ФСГ. Термин “активин” можно считать устаревшим, так как в 90-х годах XX века выявлено 3 новых гормона, членов суперсемейства трансформирующего фактора роста бета — активин А, активин В и активин АВ, которые являются димерными комплексами цепей бета-ингибинов и имеют молекулярную массу 28 кДа [11, 12].

Данные гормоны играют активную роль в эмбриогенезе, что говорит об их возможной функции как факторов роста. Регуляция активинов в течение менструального цикла женщины тщательно изучена в конце 90-х годов XX века. Выяснилось, что активины, и в первую очередь активин А, не могут играть значительной роли в регуляции уровня ФСГ, так как концентрация активина А не различалась как в фолликулах от 4 до 17 мм в диаметре, так и в сыворотке крови у женщин в различные дни фолликулярной фазы цикла, и в то же время концентрация ингибина В строго коррелировала с размером фолликулов и фазой цикла [13]. Это говорит об отсутствии доказательств роли “активина” или активинов в регуляции уровня ФСГ в начале менструального цикла. Также

представляется дискуссионным описанный в письме Э.М. Китаева механизм регуляции уровня ФСГ в начале менструального цикла путем “снижения его (эстрадиола) уровня после овуляции”. Иными словами, снижение уровня эстрадиола в середине предыдущего цикла как то влияет на уровень ФСГ в начале следующего? Подобная регуляция не “достаточно очевидна”.

Описание низкой концентрации тестостерона в фолликулярной жидкости пациенток, стимулированных препаратом пурегон, является прямым цитированием работы группы специалистов под руководством проф. Б.В. Леонова, о чем имеется в статье ссылка. Эти данные, доложенные на одной из научных конференций, вызвали большой интерес, в том числе одобрительный комментарий проф. А.И. Никитина.

В заключение мне, несомненно, хотелось бы поддержать инициативу д-ра мед. наук Э.М. Китаева, известного ученого и талантливого литератора, по открытию дискуссии в журнале “Проблемы репродукции”. Также я хотел бы предложить редакции печатать одновременно письма в редакцию и ответ на эти письма авторов, что делают редакции журналов “Fertility and Sterility” и “Human Reproduction”. Понятно, что при такой практике требуется оперативность ответа автора статьи, но в противном случае автор оказывается в весьма невыгодном положении.

И последнее. Современная практика работы в области вспомогательных репродуктивных технологий требует не обращения к старым предположениям, а осмысления и применения на практике тех новых научных данных в области репродукции человека, поток которых захлестывает нас все больше и больше с каждым годом. Однако даже та небольшая часть новой научной информации, которую мы непосредственно можем с успехом применить в нашей практической деятельности, может помочь получить высокие результаты в центрах ЭКО, разбросанных по всей стране от Сестрорецка до Владивостока.

К. Боярский

ЛИТЕРАТУРА

1. Baker T.G. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc R Soc Lond (Biol) 1963; 158: 417—433.
2. Minh H., Smadja A., Herve de Sigalony J., Orsel L. Etude histologique de la gonade a differenciation ovarienne au cours de l'organogenese. Arch Anat Cytol Pathol 1989; 37: 201—217.
3. Курило Л.Ф. Развитие яичников человека в пренатальный период. Арх Anat 1980; 79: 73—79.
4. Pol A., Vaccina F., Forabosco A. et al. Apoptosis of germ cells during human prenatal oogenesis. Hum Reprod 1997; 12: 2235—2241.
5. Vaskivuo T., Anttonen M., Herva R. et al. Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis, apoptosis-related proteins, and transcriptional factors GATA-4. Jour Clin Endocr Metab 2001; 86: 3421—3429.
6. Richardson S., Senikas V., Nelson J. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. Jour Clin Endocr Metab 1987; 65: 1231—1235.
7. Faddy M., Gosden R., Gougeon A. et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in midlife — implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992; 7: 1342—1346.
8. Wise P., Kashon M., Krajnak K. et al. Aging of the female reproductive system: a window into brain aging. Recent Progress in Hormone Research 1997; 52: 279—303.
9. Advances in female reproductive endocrinology; new concepts and clinical information, coordinator Fauser B., Pre-congress ESHRE course, Maastricht 1996.
10. Mid reproductive years and the perimenopause, coordinators Soules M. and Fauser B., ESHRE/ASRM joint Pre-congress course, Lausanne 2001.
11. Soules M., Battaglia D., Klein N. Inhibin and reproductive aging in women. 1998; 30: 193—204.
12. Wallace E., Healy D. Inhibins and activins: roles in clinical practice. Br Jour Obstetr Gynaecol 1996; 103: 945—956.
13. Magoffin D., Jakimiuk A. Inhibin A, inhibin B and activin A in the follicular fluid of regularly cyclong women. Hum Reprod 1997; 12: 1714—1719.
14. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. End Rev 1996; 17: 121—155.
15. Baird D. Current concepts on role of LH and FSH in follicle development. In: Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Eds. Z. Ben Rafael et. al., Berlin: Oren Publisher Ltd. 2003; 214—221.

Семейный рак органов женской репродуктивной системы. Генетико-эндокринологические аспекты (обзор литературы)

А.В. АКУЛЕНКО

Московский государственный медико-стоматологический университет

Приведены последние данные, касающиеся механизма развития наследственного рака органов женской репродуктивной системы (РОЖРС), а также клинические критерии, на основании которых можно предположить его наличие у конкретной больной. Описаны принятые в мире подходы к наблюдению за женщинами-носительницами мутаций, ответственных за наследственный вариант РОЖРС.

Ключевые слова: генетика, гормоны, рак молочной железы, рак яичников, рак матки, рак толстой кишки, КОК, ЗГТ, BRCA.

Обобщенные данные эпидемиологических, клинических, генетических и эндокринологических исследований свидетельствуют о том, что рак молочной железы, яичников и эндометрия, несмотря на биологические особенности каждой опухоли, единообразен по своему происхождению. Вместе с тем данные научных исследований последних лет свидетельствуют, что эти новообразования весьма гетерогенны как с этиологической, так и с клинической точки зрения [3, 5, 50, 61].

Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям 90-х годов XX века концепция о происхождении и развитии злокачественных новообразований, в том числе и рака органов женской репродуктивной системы (РОЖРС), к настоящему времени практически сформировалась. В основу этой концепции положены научные факты, доказавшие, что рак — болезнь генома. Экспериментально доказано, что малигнизация клетки происходит в результате накопления в ее ядерном аппарате различных генных аномалий, вследствие хромосомных перестроек, амплификаций, точечных мутаций, вирусной интеграции [36, 39, 58].

В зависимости от того, на каком клеточном уровне происходит мутация “мажорного” гена (гаметы или соматической клетки), опухоли любой локализации могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими) [58].

Около 10% онкологических больных наследуют от родителей “мажорные” герминальные мутации и способны передать их, по крайней мере, половине своих потомков. Для носителей такой мутации вероятность развития злокачественной опухоли достигает 100% [63, 67, 79].

Наследственные опухоли проявляют тенденцию скапливаться в семьях — отсюда их рабочее определение “семейный рак”. Около 18% онкологических больных отмечают в своем семейном анамнезе наличие родственников, пораженных той или иной формой рака [2]. Однако не все семейные случаи являются на-

следственными. В некоторых семьях злокачественные опухоли могут скапливаться случайно в силу их широкой распространенности.

К сожалению, пока не найдены методы, позволяющие точно идентифицировать опухолевый генотип, поэтому дифференциальный диагноз между наследственными и ненаследственными формами рака в настоящее время представляет большие трудности. Вместе с тем уже четко идентифицирован наследственный опухолевый фенотип, который можно определить по следующим признакам:

- необычно молодой возраст клинической манифестации опухоли;
- первичное поражение разных органов;
- двустороннее поражение парных органов;
- менделевский тип наследования;
- значительно лучшая выживаемость больных [2, 63, 64].

В настоящее время идентифицировано восемь синдромов, проявляющихся моногенной предрасположенностью к возникновению РОЖРС. Три из них являются органоспецифическими, проявляясь раком одной локализации:

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

Пять синдромов являются органаассоциированными, проявляясь моногенной предрасположенностью к развитию рака яичников, молочной железы, эндометрия и некоторых других локализаций:

- синдром семейного рака молочной железы/яичников;
- синдром семейного рака молочной железы/яичников/эндометрия;
- синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/яичников/толстой кишки (синдром Lynch-2);
- синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта/легких;
- синдром семейного рака эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта [1—3].

Все наследственные варианты РОЖРС, вероятно, являются генетически гетерогенными, т.е. обусловленными герминальными мутациями разных генов. Вместе с тем их клинико-генеалогические проявления универсальны, что позволило выделить четкие критерии, отличающие их от спорадических форм рака той же локализации [1—3, 64, 81, 83]:

- два и более пораженных РОЖРС в семье;
- вертикальный вид родословной, т.е. наличие пораженных в нескольких последующих поколениях, в соответствии с аутосомно-доминантным типом наследования;
- повышенная частота в семьях первично-множественных злокачественных новообразований разных анатомических локализаций, включая билатеральное поражение парных органов;
- более ранний возраст (40—42 года) членов семьи к моменту возникновения опухолей;
- лучшая выживаемость больных по сравнению с несемейными формами опухолей тех же локализаций.

Ввиду несомненной связи РОЖРС с гормональным фоном, естественно, что в течение многих лет предпринимались попытки выявить характерные изменения гормональных взаимоотношений в организме женщин, связанные с риском развития опухолевой патологии. Еще в ранних работах было установлено, что у больных раком молочной железы и эндометрия имеется высокий уровень эстрогенов в сыворотке крови и гиперплазия стромы яичников [66].

Как известно, одной из функций эстрогенов является стимуляция клеточных митозов. В условиях интенсивного деления клетки становятся наиболее чувствительными к воздействию онкогенных факторов (ионизирующая радиация, прямое влияние канцерогенов, вирусов) [4]. Показано, что в тканях аденокарциномы молочной железы и яичников эстрогены усиливают секрецию факторов роста и являются медиаторами их митогенного эффекта [59, 95].

В последние годы появилось много работ, свидетельствующих, что на развитие рака эндометрия и молочной железы наибольшее влияние оказывают «свободные» (биологически активные) стероиды, не связанные со специфическим белком-переносчиком (ПССГ), от концентрации которого зависит уровень свободной фракции стероида [57, 75, 100]. Как известно, эстрадиол циркулирует в крови в комплексе с альбумином или глобулином, связывающим половые гормоны. Только около 2% эстрадиола находится в свободной (не связанной с белками) форме. Эстрадиол, связанный с альбумином (60% общего количества), стремительно диссоциирует и также может оказывать патологическое действие на ткани-мишени (молочную железу, эндометрий, яичник), как и «свободный» эстрадиол [75, 97].

Биологическая активность ПССГ в циркулирующем состоянии заключается в транспорте половых стероидных гормонов, а уровень «свободной» фракции стероидного гормона находится в прямой зависимости от его содержания [76]. Установлено, что имеется прямая связь между уровнем ПССГ в сыворотке крови и факторами, влияющими на риск возникновения РОЖРС. Показано, что у женщин с ранним (до 13 лет) менархе уровень ПССГ в сыворотке крови явля-

ется более низким в возрасте 20—31 года по сравнению с женщинами, у которых менархе наступило в 13 лет и более старшем возрасте. Эти различия еще более выражены в лютеиновую фазу менструального цикла [75, 76].

ПССГ является гликопротеином-димером с молекулярной массой около 100 кД. Этот белок синтезируется в печени и состоит из двух практически идентичных мономеров, включающих 373 аминокислоты с молекулярной массой около 44 кД [45, 102]. Молекулярная масса субъединиц ПССГ зависит от количества и молекулярной массы присоединенных олигосахаридов [14, 38].

Первые исследования механизмов связывания половых стероидов белками крови были предприняты еще в 50-х годах прошлого столетия. В 1966 г. С. Mercier-Bodard впервые описал тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин или, как его еще называют, половые стероиды связывающий глобулин (ПССГ). Последний имеет только одно место связывания, обладающее высоким сродством и специфичностью к 17 β -гидроксистероидам [23, 44, 45]. Таким образом, одна молекула белка способна связаться только с одной молекулой стероидного гормона.

Что же касается альбумина, то он по сравнению с ПССГ обладает значительно меньшей специфичностью к 17 β -гидроксистероидам, но большей способностью связывать их из-за высокого содержания в сыворотке крови и большего количества мест связывания на молекуле. Константа связывания стероидных гормонов для ПССГ в 100 000 раз превышает таковую для альбумина [7].

Механизм поступления стероидных гормонов в клетку еще окончательно не изучен. Имеются данные о том, что не только свободный, но и связанный с ПССГ эстрадиол обладает определенной биологической активностью [91]. Установлено, что ПССГ, помимо связывания со стероидами, способен связываться со специфическими рецепторами на плазматических мембранах клеток эндометрия и молочной железы [10, 35, 84]. Около 40% опухолей молочной железы, имеющих рецепторы к стероидным гормонам, не отвечают на проводимую гормональную терапию, что, вероятно, связано с мутацией гена, кодирующего эти рецепторы [60].

После связывания ПССГ с рецептором возрастают активность аденилатциклазы и накопление цАМФ в клетке. При этом с рецептором способен взаимодействовать лишь не связанный со стероидом ПССГ, однако комплекс ПССГ — рецептор не утрачивает способности дополнительного присоединения стероида, что ведет к дальнейшему накоплению внутриклеточного цАМФ и запуску процессов транскрипции и генетической транслокации [49].

Существует мнение, что участок молекулы ПССГ, отвечающий за связывание со специфическим рецептором плазматической мембраны, является частью той области молекулы, которая обеспечивает гликолизацию димера. Это может служить объяснением утраты способности ПССГ связываться с рецепторами на поверхности клеточных мембран после отщепления олигосахарида [10]. Таким образом, помимо связывания и транспортировки стероидных гормонов, ПССГ в организме, возможно, выполняет более тонкую регуляторную и сигнальную функции, обеспечивающие жизнедеятельность клетки и приспособление ее к новым условиям внутренней среды организма.

Установлено, что ген ПССГ локализуется в коротком плече хромосомы 17 p12-p13 [12, 45]. Плазменный ПССГ кодируется двумя аутосомными аллелями: ПССГ-1 и ПССГ-2 [20]. ПССГ-2 является продуктом точечной мутации, в результате которой на молекуле ПССГ появляется дополнительное место связывания с олигосахаридами [85].

Существование нормального ПССГ-1 и вариантного ПССГ-2 аллелей предопределяет три фенотипа ПССГ [38, 41]:

- а) гомозиготный (нормальный) — ПССГ 1-1, представленный легкими и тяжелыми мономерами молекулярной

массы 49 и 52 кД соответственно, количественное соотношение которых составляет 1:10;

б) гетерозиготный — ПССГ 1-2, имеющий, помимо легкого и тяжелого мономеров, дополнительную сверхтяжелую субъединицу массой 56 кД, количественное соотношение которых составляет 1 : 5 : 5;

в) гомозиготный (вариантный) — ПССГ 2-2, характеризующийся содержанием сверхтяжелых субъединиц.

Популяционное распределение фенотипов ПССГ было изучено в начале 90-х годов XX века на нескольких больших расовых популяциях. Исследованию были подвергнуты здоровые мужчины и женщины, а также больные доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников, лица с гирсутизмом, циррозом печени и алкоголизмом. В результате были получены данные, свидетельствующие, что распределение фенотипов ПССГ в популяции не зависит от пола и состояния здоровья, а соответствует закону Харди—Вайнберга. Популяционная частота гомозиготного нормального, гетерозиготного и гомозиготного вариантного фенотипов составляет 0,842, 0,150 и 0,007 соответственно во всех популяциях [20, 102].

Как известно, участок хромосомы 17 p12-13 является одним из наиболее ломких в геноме человека [11, 48]. На этом участке, вблизи от гена, кодирующего ПССГ, расположен ген p53, делеция которого с большой частотой встречается в тканях аденокарциномы молочной железы, яичников, толстой кишки и легких [8, 51]. Не исключено, что существует взаимосвязь между этими локусами, возможно, имеющая прямое отношение к малигнизации [48].

В середине 90-х годов прошлого века были проведены обширные исследования, посвященные изучению экспрессии гена ПССГ в различных тканях женской репродуктивной системы в норме и при патологии. Установлено, что в нормальном эндометрии содержание внутриклеточного ПССГ ниже в фазу пролиферации по сравнению с секреторной фазой [74]. Это, возможно, обусловлено потребностью тканей-мишеней в стимулирующем эффекте свободных фракций эстрогенов.

В тканях аденокарциномы эндометрия выявлена выраженная экспрессия гена ПССГ, причем она уменьшалась пропорционально снижению степени дифференцировки клеточных элементов опухоли. При этом соотношение вариантного и дикого типов мРНК менялось в сторону увеличения вариантного (мутантного) типа пропорционально уменьшению степени дифференцировки клеток [72]. Полученные данные расценены как способность клеток аденокарциномы эндометрия синтезировать ПССГ с целью подавления эффекта стероидных гормонов [72].

Такой же феномен был выявлен и в очагах эндометриоза матки и яичников [70], а также в тканях аденокарциномы эндометрикса и яичников, независимо от их гистологической структуры и стадии опухолевого процесса [73]. На основании полученных данных авторы предположили, что увеличение соотношения вариантного и дикого типов мРНК наряду с уменьшением степени дифференцировки клеток может служить потенциальным маркером опухолевой трансформации [71—74].

В тканях здоровой молочной железы ПССГ распределяется неравномерно, преимущественно скапливаясь в эндотелии мелких протоков. Повышенное содержание глобулина выявляется в тканях доброкачественных новообразований молочной железы, характеризующихся пролиферативной активностью. Что же касается злокачественных опухолей молочной железы, то ПССГ чаще определяется в клетках высокодифференцированных и неинвазивных форм, особенно внутрипротоковых по сравнению с инвазивными формами рака и метастазами [77].

Существует точка зрения, что обнаружение ПССГ в цитоплазме клеток указанных тканей не позволяет сделать окончательное заключение о происхождении этого глобулина. Не исключается вероятность внутриклеточного синтеза ПССГ в

тканях эндометрия, молочной железы, яичников, плаценты, головного мозга [13, 42, 77]. Некоторые авторы считают, что основным местом синтеза ПССГ является печень [62, 90]. Возможно, ПССГ может поступать в клетки органов-мишеней как в свободном (несвязанном), так и связанном с молекулами стероидов состоянии [10, 35, 84]. Подтверждением тому являются экспериментальные данные о способности ПССГ при добавлении его в культуру клеток рака молочной железы проникать из межклеточного пространства в цитоплазму клетки и связывать молекулы стероида до их взаимодействия с ядерными рецепторами, ингибируя таким образом поступление эстрадиола в ядро клетки [69, 92, 103].

В ряде работ показано, что содержание ПССГ в плазме крови здоровых женщин циклически меняется в зависимости от фазы менструального цикла: в лютеиновую фазу его содержание повышается по сравнению с фолликулярной фазой [24, 33]. При этом меняется содержание молекулярных форм ПССГ. Установлено, что в репродуктивном периоде в перiovуляторной фазе преобладают изомеры с более высокой (90 кД) молекулярной массой, а в постменопаузе — сверхтяжелые, молекулярная масса которых составляет 115—135 кД. Причем после назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) женщинам в постменопаузе распределение изомеров ПССГ вновь становится таким же, как при нормальном менструальном цикле [33].

В результате серии исследований установлено, что у женщин в перименопаузе на фоне снижения уровня эстрадиола понижается и уровень ПССГ [87]. Однако другими авторами не выявлено значительного изменения содержания ПССГ в сыворотке крови здоровых женщин с увеличением возраста и при переходе из репродуктивного периода в период постменопаузы [20, 82].

Интерес представляют результаты исследований, посвященных изучению уровня ПССГ на фоне приема оральных контрацептивов, стимуляторов овуляции и антиэстрогенов. Показано, что эстрогенные компоненты комбинированных оральных контрацептивов (КОК) являются потенциальными стимуляторами синтеза ПССГ [34]. Прогестагенные компоненты КОК, особенно производные 19-нортестостерона, обладают антиэстрогенной активностью и тормозят синтез ПССГ в печени [43]. Применение монофазных низкодозированных КОК в течение 3 мес способствует повышению уровня ПССГ в 2—3 раза [22, 34]. После отмены этих препаратов уровень ПССГ возвращается к исходному через 35—40 дней [30]. Такой же эффект дают и трехфазные КОК [34, 103].

У женщин в постменопаузе назначение ЗГТ конъюгированными эстрогенами как в циклическом, так и постоянном режиме способствует повышению в сыворотке крови уровня эстрадиола, эстрогена, а также ПССГ [19].

У больных с синдромом поликистозных яичников, страдавших бесплодием, применение кломифенцитрата с целью стимуляции овуляции способствует увеличению уровня ПССГ на 20% уже через 5 дней с момента начала приема препарата [17].

При использовании антиэстрогенов, в частности долоксифена и тамоксифена, для лечения больных раком молочной железы отмечалось значительное повышение уровня всех эстроген-чувствительных белков, в том числе и ПССГ [37]. В экспериментальных работах на культуре клеток гепатомы человека добавление тамоксифена также повышало синтез ПССГ [68].

Существуют многочисленные данные об изменении уровня ПССГ при различной генитальной и экстрагенитальной патологии. Установлено, что у больных тиреотоксикозом уровень ПССГ в сыворотке крови достоверно повышен. У пациенток с гипопункцией щитовидной железы содержание ПССГ, наоборот, снижено. Также была выявлена обратная корреляция между содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови и кортикостероиды связывающим глобулином (КСГ). У пациентов с гипо- и гипертиреозом, полу-

чающих корректирующую терапию, уровень ПССГ и КССГ соответствовал таковому у пациентов с эутиреозом [25].

При исследовании сыворотки крови молодых пациентов, страдающих сахарным диабетом I типа, пациенток в пре- и постменопаузе, а также больных диабетом мужчин отмечено, что нарастание концентрации глюкозы и повышение уровня инсулина ведут к увеличению содержания свободного тестостерона и понижению уровня ПССГ [40, 93].

При ожирении выявлено достоверное снижение уровня ПССГ у лиц обоих полов [61]. Установлена прямая корреляция между содержанием эстрогена, 17 β -эстрадиола и индексом массы тела. Между этими показателями и уровнем ПССГ в сыворотке крови была выявлена обратная зависимость, особенно характерная для женщин в постменопаузе [82]. У женщин с гиноидным типом распределения жировой клетчатки уровень ПССГ выше по сравнению с женщинами с андронидным типом.

Несмотря на то что основные звенья патогенеза наследственного РОЖРС еще находятся в стадии изучения, во всем мире уже предпринимаются попытки разработать систему их ранней диагностики и профилактики. В настоящее время намечены четыре стратегических аспекта научных исследований, направленных на разработку новых технологий ранней диагностики и профилактики наследственных форм РОЖРС [1–3, 16, 52]:

Разработка скрининговых программ, включающих: клиническое исследование органов малого таза и молочных желез; определение опухолевых маркеров; маммографию; компьютерную томографию (КТ); ядерно-магнитный резонанс (ЯМР); позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ); трансабдоминальную и трансвагинальную сонографию с доплерометрией кровотока.

Разработка показаний к выполнению хирургических вмешательств, таких как профилактическая оофорэктомия и мастэктомия [9, 31, 94].

Разработка показаний для использования лекарственных препаратов, в частности КОК, агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов, антиэстрогенов, антиоксидантов и т.д. [78, 80, 96].

Разработка методов генной инженерии [21]

Общепризнано, что скринингу должны подвергаться каждые 6–12 мес все пациентки, относящиеся к группе моногенно детерминированного риска, начиная с возраста 25 лет либо на 10 лет ранее того возраста, в котором развилась опухоль у самой молодой родственницы первой степени родства [16, 29]. Однако ни один из ныне существующих скрининговых тестов и их комбинаций, к сожалению, не обеспечивают точной диагностики опухолей на доклинических этапах развития.

Так, с помощью клинического обследования органов малого таза удается выявить рак яичников в ранних стадиях лишь в 15% случаев [23, 65]. Такие методы, как КТ, ЯМР, ПЭТ, позволяют с высокой точностью определить объем и распространенность опухолевого процесса, ответ на проводимую терапию, рецидив опухоли, но неприемлемы для проведения скрининга из-за своей дороговизны [54].

На сегодняшний день широко применимым методом может считаться лишь сонография с доплеро-

метрией кровотока в яичниковых артериях. Однако и данный метод, являясь высокочувствительным и специфичным, позволяет установить наличие опухоли яичников первой стадии только в 1,5–2% всех наблюдений [6, 53].

Пока не найден идеальный опухолевый маркер ни для диагностики рака яичников, ни для диагностики рака молочной железы и эндометрия. Наиболее изученным является антиген гликопротеиновой структуры СА-125, локализованный на поверхности эпителиальных новообразований яичников. Однако определение его уровня позволяет диагностировать первую стадию рака яичников только в 50% наблюдений [15, 16].

Хирургические методы профилактики РОЖРС у носительниц патологических генов также не обеспечивают надежной гарантии. Так, еще в 1982 г. J. Tobacman сообщил о развитии канцероматоза брюшины, не отличающегося по гистологической структуре от рака яичников, в среднем через 5 лет после выполненной оофорэктомии у 11% больных, относящихся к группе риска [99].

Исследователи еще не пришли к единому мнению по поводу того, в каком возрасте необходимо выполнять профилактическую оофорэктомию, так как рак яичников редко развивается в возрасте до 45 лет (11 на 100 000 женщин в группе риска), а риск развития осложнений, связанных с посткастрационным синдромом, может превышать риск развития рака [56].

Длительная заместительная терапия эстроген-гестагенными гормональными препаратами, по мнению некоторых авторов, ведет к увеличению риска развития рака молочной железы, особенно у носительниц патологического гена *BRCA1* [101]. Однако существуют данные о том, что вышеуказанный риск повышается только у женщин, которые принимали эстроген-содержащие препараты на фоне уже существующих у них фоновых и предраковых заболеваний молочной железы [98].

Другие авторы считают, что, наоборот, непрерывная терапия эстрогенами и прогестинами снижает риск развития повторного рака молочной железы у пациенток, уже имевших его в анамнезе [27]. Анализ 20 эпидемиологических исследований позволил установить значимую роль КОК в профилактике как спорадического, так и наследственного рака яичников. Полученные данные свидетельствуют, что применение КОК уже в течение 1 года приводит к снижению риска развития рака яичников на 10–12%, а в течение 5 лет — на 50% [46]. Защитное действие препаратов сохраняется в течение 10 лет с момента последнего приема [39] и в одинаковой степени проявляется как для рожавших, так и для нерожавших женщин [46]. Рядом исследователей выявлено, что такой защитный эффект в большей степени выражен у женщин, не имевших в анамнезе ни одной беременности [89]. Установлено, что использование КОК даже в возрасте 35–43 лет оказывает защитное действие против развития эпителиальных опухолей яичников [39], особенно у носительниц патологических генов *BRCA1* и *BRCA2* [80]. Большинство исследователей сообщают об отсутствии взаимосвязи ЗГТ и риска развития рака яичников в постменопаузе у здоровых женщин [55, 86].

Интерес представляет факт, что не выявлено увеличения риска возникновения рецидивов или повышения смертности в результате назначения ЗГТ после удаления яичников по поводу рака у женщин репродуктивного возраста [28]. Однако некоторые авторы сообщают, что ЗГТ может увеличивать такой риск при эндометриоидной аденокарциноме яичников [89].

Примечательные данные были получены S. Hankinson и соавт. [47] в результате клинического наблюдения за 77,5 тыс. пациентками, которым было произведено лигирование маточных труб. Авторы пришли к выводу, что риск развития рака яичников в этой группе женщин значительно снизился, что позволяет предположить о существовании фактора, секретируемого маточными трубами, который может принимать участие в развитии рака яичников.

В настоящее время наиболее ясной представляется система профилактики в отношении наследственно обусловленных опухолей яичников [80, 88]. Она включает в себя:

- формирование групп риска;
- назначение таким пациенткам КОК по достижении ими полового созревания вплоть до планируемого зачатия;
- полноценную лактацию, по окончании которой вновь назначаются КОК;
- по достижении возраста 35 лет и выполнении детородной функции проведение профилактической оофорэктомии с последующим назначением ЗГТ.

Система же профилактики рака молочной железы в отношении носительниц патологических генов включает в себя [78, 94, 96]:

1. Первичную профилактику в виде реализованной репродуктивной функции и диеты с пониженным содержанием жиров животного происхождения.
2. Скрининг, включающий в себя клиническое обследование молочных желез, определение уровня опухолевых маркеров, маммографию и др.
3. Коррекцию гормонального профиля.

В последние годы проводятся обширные исследования, направленные на осуществление гормональной профилактики рака молочной железы среди пациенток, относящихся к группе риска. Эти программы включают применение агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов, низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов, циклическую терапию прогестинами и низкодозированными препаратами андрогенов [78].

Проводятся также исследования, направленные на изучение эффективности использования антиэстрогенов у носительниц патологических генов. Предварительные результаты рандомизированного исследования по использованию тамоксифена и ралоксифена у носительниц патологических генов *BRCA1* и *BRCA2* уже продемонстрировали снижение риска развития рака молочной железы на 45% [32, 96].

Однако несмотря на разработку новых методов и технологий скрининга и лечения рака, проблема ранней диагностики и профилактики наследственных опухолей сегодня опирается в отсутствие организационной системы, способной выявить и зарегистрировать контингент лиц с наследственным онкориском и обеспечить этих лиц адекватной диагностической и лечебно-оздоровительной помощью. Альтернативным подходом к решению этой проблемы является создание в общей системе здравоохранения специализированной службы по оказанию комплексной онкогенетической помощи женскому населению. С организационной точки зрения такая служба должна осуществлять:

- просветительскую деятельность среди врачей и населения, направленную на выявление семей, наследственно отягощенных РОЖРС;
- специализированное медико-генетическое консультирование и на его основе — создание онкогенетического регистра и отбор контингента лиц с наследственно обусловленным риском развития РОЖРС;
- клинический мониторинг за состоянием здоровья этих лиц с использованием всего арсенала доступных мер первичной и вторичной профилактики рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В., Седова Т.Н., Дудник В.С., Шубина С.И., Якушкин О.Я. Принципы идентификации и генетического прогнозирования наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы. Съезд онкологов стран СНГ, 1-й: Материалы. М 1996.
2. Акуленко Л.В., Шабалина Н.В., Манухин И.Б. Современные взгляды на этиопатогенез и профилактику семейного рака органов женской репродуктивной системы (обзор литературы). Пробл репрод 2000; 6: 1: 14—19.
3. Акуленко Л.В., Жорданца К.И., Козаченко В.П., Чимитдоржиева Т.Н., Вельшер Л.З., Усипбекова Г., Шабалина Н.В. Клинические особенности семейного рака органов женской репродуктивной системы. «Высокие технологии в онкологии». Всероссийский съезд онкологов, 5-й: Материалы. Казань 2000; 2: 440—442.
4. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. Ташкент: Медицина 1985; 39—58.
5. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Ленинград: Медицина 1983; 408.
6. Anandakurmar C., Chew S., Wong Y.C. et al. Role of transvaginal ultrasound color flow imaging and Doppler waveform analysis in differentiating between benign and malignant ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(4): 280—4.
7. Anderson D.C. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974; 3: 69—96.
8. Auranen A., Grenman S., Kleml P.J. Immunohistochemically detected p53 and HER-2neu expression and nuclear DNA content in familial epithelial ovarian carcinomas. *Cancer* 1997; 79(11): 2147—53.
9. Averette H.E., Nguyen H.N. The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecol Oncol* 1994; 55(3 Pt 2): S38—41.
10. Avvakumov G.V., Zhuk N.I., Strelchonok O.A. Biological function of the carbohydrate component of the human sex steroid-binding globulin. *Biochem USSR* 1988; 53: 726—729.
11. Baker S.J., Fearon E.R., Nigro J.M. et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244: 217—221.

12. *Berube D., Seralini G.E., Gagne R., Hammond G.L.* Localization of the human sex hormone-binding globulin gene (SHBG) to the short arm of chromosome 17 (17p12-p13). *Cytogenet Cell Genet* 1990; 54 (1–2): 65–67.
13. *Bocchinfuso W.P., Warmels-Rodenhiser S., Hammond G.L.* Expression and differential glycosylation of human sex hormone-binding globulin by mammalian cell lines. *Mol Endocrinol* 1991; 5(11): 1723–1729.
14. *Bocchinfuso W.P., Ma K.L., Lee W.M. et al.* Selective removal of glycosylation sites from sex hormone-binding globulin by site-directed mutagenesis. *Endocrinology* 1992; 1: 2331–2336.
15. *Bourne T.H., Campbell S., Reynolds K. et al.* The potential role of serum CA 125 in an ultrasound-based screening programme for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 52(3): 379–385.
16. *Burke W., Daly M., Garber J. et al.* Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. BRCA1 and BRCA 2. *JAMA* 1997; 277: 997–1003.
17. *Butzow T.L., Kettel L.M., Yen S.S.* Clomiphene citrate reduces serum insulin-like growth factor 1 and increases sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary. *Fertil Steril* 1995; 63(6): 1200–1203.
18. *Carter G.D., Holland S.M., Alagband-Zaden J. et al.* Investigation of hirsutism: testosterone is not enough. *Ann Clin Biochem* 1983; 20(5): 262–263.
19. *Castelo-Branco C., Martinez de Osaba M.J., Fortuny A. et al.* Circulating hormone levels in menopausal women receiving different hormone replacement therapy regimens. A comparison. *J Reprod Med* 1995; 40(8): 556–60.
20. *Cornelisse M.M., Bennett P.E., Christiansen M. et al.* Sex hormone-binding globulin phenotypes: their detection and distribution in healthy adults and in different clinical conditions. *Clin Chim Acta* 1994; 225 (2): 115–121.
21. *Dachs G.U., Dougherty G.J., Stratford L.J., Chaplin D.J.* Targeting gene therapy to cancer: A review. *Oncol Res* 1997; 9(6–7): 313–325.
22. *Dibbelt L., Knuppen R., Jutting G. et al.* Group comparison of serum ethinyl estradiol, SHBG and CBG levels in 83 women using two low-dose combination oral contraceptives for three months. *Contraception* 1991; 43(1): 1–22.
23. *Dorum A., Kristensen G.B., Abeler V.M., Troppe C.G., Muller P.* Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(10): 1645–1651.
24. *Dowsett M., Attree S.L., Virdee S.S. et al.* Oestrogen-related changes in sex-hormone-binding globulin levels during normal and gonadotropin-stimulated menstrual cycles. *Clin Endocrinol* 1985; 23: 303–312.
25. *Dumoulin S.C., Perret B.P., Bennet A.P., Coron P.J.* Opposite effects of thyroid hormones on binding proteins for steroid hormones (sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin) in humans. *Eur J Endocrinol* 1995; 132 (5): 594–598.
26. *Dunn J.F., Nisula B.C., Rodbard D.* Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(1): 58–68.
27. *Eden J.A., Bush T., Nano S. et al.* A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67–72.
28. *Eeles R.A., Tan S., Wiltshaw E. et al.* Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991; 302: 259–262.
29. *Eisinger F., Alby N., Bremond A. et al.* Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998; 9(9): 939–950.
30. *Erdmann D., Schindler E.M., Schindler A.E.* Ovarian suppression with Diane 35/50. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54(11): 627–633.
31. *Fentiman I.S.* Prophylactic mastectomy: deliverance or delusion? *BMJ* 1998; 317: 1402–1403.
32. *Fisher B., Constantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1371–1388.
33. *Fonseca M.E., Mason M., Ochoa R. et al.* Changes in molecular forms of sex hormone-binding globulin during menstrual cycle and menopause. *Gynecol Obstet Mex* 1996; 64: 508–516.
34. *Fotherby K.* Twelve years of clinical experience with an oral contraceptive containing 30 micrograms ethinylestradiol and 150 micrograms desogestrel. *Contraception* 1995 Jan; 51(1): 3–12.
35. *Fortunati N., Fissore F., Fazzari A. et al.* Sex steroid binding protein interacts with a specific receptor on human premenopausal endometrium membrane: modulating effect of estradiol. *Steroids* 1991; 56: 341–346.
36. *Gallion H.H., Guarino A., DePriest P.D. et al.* Evidence of unifocal origin in familial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(4): 1102–1106; discussion 1106–1108.
37. *Geisler J., Ekse D., Hosch S., Lonning P.E.* Influence of droloxifen (3-hydroxytamoxifen), 40 mg daily, on plasma gonadotropins, sex hormone-binding globulin and estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55(2): 193–195.
38. *Gershagen S., Henningson K., Fernlund P.* Subunits of human sex hormone binding globulin. *J Biol Chem* 1987; 262(17): 8430–8437.
39. *Godard B., Foukes W.D., Provencher D. et al.* Risk factors for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(2): 403–410.
40. *Haffner S.M.* Sex hormone-binding protein, hyperinsulinemia, insulin resistance and noninsulin-dependent diabetes. *Horm Res* 1996; 45(3–5): 233–237.
41. *Hammond G.L., Robinson P.A., Sugino H. et al.* Physiochemical characteristics of human sex hormone-binding globulin: evidence for two identical subunits. *J Steroid Biochem* 1986; 24(4): 815–824.
42. *Hammond G.L., Underhill D.A., Rykse H.M., Smith C.L.* The human sex hormone binding globulin gene contains exons for androgen binding protein and two other testicular messenger RNAs. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 1869–1876.
43. *Hammond G.L., Bocchinfuso W.P., Orava M. et al.* Serum distribution of two contraceptive progestins: 3-ketodesogestrel and gestodene. *Contraception* 1994; 50(4): 301–318.
44. *Hammond G.L., Bocchinfuso W.P.* Sex hormone-binding globulin/ androgen-binding protein: steroid-binding and dimerization domains. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53(1–6): 543–552.
45. *Hammond G.L., Bocchinfuso W.P.* Sex hormone-binding globulin: gen organization and structure/function analysis. *Horm Res* 1996; 45(3–5): 197–201.
46. *Hankinson S.E., Colditz G.A., Hunter D.J. et al.* A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 708–714.
47. *Hankinson S.E., Hunter D.J., Colditz G.A. et al.* Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer: a prospective study. *JAMA* 1993; 270: 2813–2818.

48. Hori T., Takahashi E., Murata M. Nature of distamycin A-inducible fragile sites. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 34: 189–194.
49. Hryb D.J., Khan M.S., Romas N.A., Rosner W. The control of the interaction of sex hormone-binding globulin with its receptor by steroids hormones. *J Biol Chem* 1990; 265: 6048–6054.
50. Hulka B.S. Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers. *Prog Clin Biol Res* 1997; 396: 17–29.
51. Jolly K.W., Malkin D., Douglass E.C. et al. Splice-site mutation of the p53 gene in a family with hereditary breast-ovarian cancer. *Oncogene* 1994; 9(1): 97–102.
52. Kainz C. Early detection and preoperative diagnosis of ovarian carcinoma. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146(1–2): 2–7.
53. Karlan B.Y., Platt L.D. Ovarian cancer screening. The role of ultrasound in early detection. *Cancer* 1995; 76: Suppl 10: 2011–2015.
54. Kasprzak L., Foulkes W.D., Shelling A.N. Hereditary ovarian carcinoma. Clinical review. *BMJ* 1999; 318: 786–789.
55. Kaufman D.W., Kelly J.P., Welch W.R. et al. Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 30(6): 1142–1451.
56. Kerlikowski K., Brown J.S., Grady D.G. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992; 80: 700–707.
57. Key T.J., Pike M.C. The role of oestrogens and progestagen. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29–43.
58. Knudson A.G. Hereditary cancers: from discovery to intervention. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 17: 5–7.
59. Langdon S.P., Smyth J.F. Growth factors and ovarian cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1998; 5: 283–291.
60. Lippman M.E., Swain S.M. Endocrine-responsive cancers of humans. In: J.D. Wilson, D.W. Foster (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th edition. pp. 1577–1599. W.B. Saunders, Philadelphia, 1992.
61. Lipworth L., Adami H.O., Trichopoulos D. Serum steroid hormone levels, sex hormone-binding globulin and body mass index in the etiology of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology* 1996; 7(1): 96–100.
62. Loukovaara M., Carson M., Adlercreutz H. Regulation of production and secretion of sex hormone-binding globulin in Hep G2 cell cultures by hormones and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (1): 160–164.
63. Lynch H.T., Marcus J.F., Watson P., Lynch J.F. Familial and hereditary breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1989; 9–15.
64. Lynch H.T., Smyrk T., Lynch J.F. Molecular genetics and clinical-pathological features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome): historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation. *Oncology* 1998; 55(2): 103–108.
65. Mackley S.E., Creasman W.T. Ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 1995; 13: 783–793.
66. MacMachon B., Tricopoulos D., Brown J. et al. Age at menarche, urinary estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982; 30(4): 424–431.
67. McKusik V.A. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes genetic disorders. 11ed. Baltimore: John Hopkins' University Press, 1994.
68. Mercier-Bodard C., Baulieu E.E. Hormonal control of SBP in human hepatoma cells. *J Steroid Biochem* 1986; 24(2): 443–448.
69. Meyer S., Brumm C., Stegner H.E., Sinnecker G.H. Intracellular sex hormone-binding globulin (SHBG) in normal and neoplastic breast tissue — an additional marker for hormone dependency? *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102(4): 334–340.
70. Misao R., Hori M., Ichigo S. et al. Levels of sex hormone-binding globulin (SHBG) and corticosteroid-binding globulin (CBG) messenger ribonucleic acid (mRNAs) in ovarian endometriosis. *Reprod Nutr Dev* 1995; 35(2): 155–165.
71. Misao R., Nakanishi Y., Fujimoto J., Tamaya T. Expression of sex hormone-binding globulin exon-7 splicing variant mRNA in human uterine myometrium and leiomyoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 63(4–6): 269–274.
72. Misao R., Nakanishi Y., Fujimoto J., Tamaya T. Expression of sex hormone-binding globulin exon-7 splicing variant messenger RNA in human uterine endometrial cancers. *Cancer Res* 1997; 57(24): 5579–5583.
73. Misao R., Nakanishi Y., Fujimoto et al. Dominant expression of sex hormone-binding globulin exon-7 splicing variant over wild-type mRNA in human ovarian cancers. *Int J Cancer* 1998; 77(6): 828–832.
74. Misao R., Fujimoto J., Nakanishi Y., Tamaya T. Localization of sex hormone-binding globulin mRNA expression in human uterine endometrium. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(1): 1–4.
75. Moore J.W., Clark G.M., Hoare S.A. et al. Binding of oestradiol to blood proteins and aetiology of breast cancer. *Int J Cancer* 1986; 38: 625–630.
76. Moore J.W., Bulbrook R.D. The epidemiology and function of sex-hormone binding globulin. *Oxford Rev Reproductive Biol* 1988; 10.
77. Moore K.H., Bertman K.A., Gomes R.R. et al. Sex hormone-binding globulin mRNA in human breast cancer: detection in cell lines and tumor samples. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59(3–4): 297–304.
78. Moore M.M. The role of specialized genetic counselling for the patient at risk for breast cancer. *Cancer Control: JMCC* 1998; 5(3s): 19–20.
79. Narod S.A., Ford D., Devilee P. et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Breast Cancer Linkage Consortium*. *Am J Hum Genet* 1995; 56(1): 254–256.
80. Narod S.A., Risch H., Mosehi R. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424–428.
81. Olsen J.H., Seersholm N., Boice J.D. et al. Cancer risk in close relatives of women with early-onset cancer — a population-based incidence study. *Br J Cancer* 1999; 79(3–4): 673–679.
82. Pasquali R., Vicennati V., Bertazzo D. et al. Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. *Virgilio-Menopause-Health Group*. *Metabolism* 1997; 46(1): 5–9.
83. Piver M.S., Goldberg J.M., Tsukada Y. et al. Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynecol Oncol* 1996; 17(3): 169–176.
84. Porto C.S., Musto N.A., Bardin C.W., Phillips D.M. Binding of extracellular steroid binding globulin to membranes and soluble receptors from human breast cancer cells. *Endocrinology* 1992; 130: 2931–2936.
85. Power S., Bocchinfuso W., Pallesen M. et al. Molecular analyses of a human sex hormone-binding globulin variant: evidence for an additional carbohydrate chain. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(4): 1066–1070.
86. Purdie D., Green A., Bain C. et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer* 1995; 62: 678–684.
87. Rannevik G., Jeppsson S., Johnell O. et al. A longitudinal study of the peri menopausal transition: altered profiles of steroid

- and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21(2): 103—113.
88. *Risch H.A., Marrett L.D., Howe G.R.* Parity, contraception, infertility and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585—597.
 89. *Risch H.A.* Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 254—257.
 90. *Rosner W., Aden D.P., Khan M.S.* Hormonal influences on the secretion of steroid-binding proteins by a human hepatoma-derived cell line. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 806—808.
 91. *Rosner W.* The functions of corticosteroids binding globulin and sex hormone binding globulin. *Recent advances. Endocr Rev* 1990; 11: 80—89.
 92. *Rosner W., Hryb D.J., Khan M.S. et al.* Sex hormone-binding globulin: anatomy and physiology of a new regulatory system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40(4—6): 813—820.
 93. *Rudberg S., Persson B.* Indications of low sex hormone binding globulin (SHBG) in young females with type 1 diabetes and an independent association to microalbuminuria. *Diabet Med* 1995; 12(9): 816—822.
 94. *Schrag D., Kuntz K.M., Garber J.E. et al.* Decision analysis: effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 and BRCA2 gene mutations. *N Engl J Med* 1997; 336: 1465—1471.
 95. *Simpson B.J., Langdon S.P., Rabiasz G.J. et al.* Estrogen regulation of transforming growth factor- α in ovarian cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 64: 137—145.
 96. *Smigel K.* Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 647—648.
 97. *Sodergard R., Bachstrom T., Shanbhag V., Carstensen H.* Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 β to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 801—810.
 98. *Thomas D.B., Persing J.P., Hutchinson W.B.* Exogenous estrogens and other risk factors for breast cancer in women with benign breast diseases. *JNCI* 1982; 69(5): 1017—1025.
 99. *Tobacman J.K., Green M.H., Tucker M.A. et al.* Intra-abdominal canceromatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982; ii: 795—797.
 100. *Toniolo P.G., Koenig K.L., Pasternack B.S. et al.* Reliability of measurements of total, protein-bound and unbound estradiol in serum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(1): 47—50.
 101. *Udoff L., Langenberg P., Adashi E.Y.* Combined continuous hormone replacement therapy: A critical review. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 306—316.
 102. *Van Baelen H., Convents R., Cailleau J., Heyns W.* Genetic variation of human sex hormone-binding globulin: evidence for a world-wide bi-allelic gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1): 135—139.
 103. *Wiegratz I., Jung—Hoffmann C., Kuhl H.* Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. *Contraception* 1995; 51(6): 341—346.
 104. *Zeginiadou T., Kortsaris A.H., Koliais S., Antonoglou O.* Sex hormone binding globulin inhibits strongly the uptake of estradiol by human breast carcinoma cells via a deprivative mechanism. *Cancer Biochem Biophys* 1998; 16(3): 253—263.



— Доктор! Вы дали мне лекарство, от которого меня выворачивает наружу!
— Так там же написано: «Наружное».

Дефицит прогестерона, способы его оценки и коррекции с помощью препарата дюфастон (клиническая лекция)

М.Б. АНШИНА, Р.А. НЕРСЕСЯН

Центр планирования семьи Восточного округа Москвы

Для успешной имплантации эмбриона и его последующего развития необходима адекватная преградивная трансформация эндометрия, которая обеспечивается гормоном желтого тела — прогестероном. Сниженная продукция прогестерона, которая на практике синонимизируется с термином “недостаточность желтого тела” (НЖТ), считается одной из ведущих причин эндокринного бесплодия и репродуктивных потерь.

Интересно, что, несмотря на довольно долгую историю существования понятия НЖТ (впервые она описана в 1949 г.), до настоящего времени не установлены объективные критерии оценки функции желтого тела. В течение длительного времени клиницисты опирались в основном на график базальной температуры (БТ), уровень прогестерона в лютеиновую фазу цикла и данные биопсии эндометрия.

Была установлена минимально достаточная продолжительность подъема БТ и амплитуда между I и II фазой цикла, однако при этом все отдавали себе отчет в относительности этих критериев. Действительно, когда стало возможным определять концентрацию прогестерона в крови, оказалось, что примерно у 10% женщин, несмотря на достаточный уровень гормона, БТ остается монофазной, что объяснили нечувствительностью гипоталамических структур к гипертермическому действию прогестерона. И, наоборот, у многих женщин, несмотря на низкий уровень прогестерона в крови, БТ выглядела вполне правильной. Рулоны БТ, нередко измеряемые чуть ли не сотнями метров, свидетельствовали лишь о том, что идеальных кривых практически не бывает и практически у всех женщин, если придерживаться эталона, можно диагностировать дефект лютеиновой фазы: подъем температуры то короче, чем нужно, то ниже, то слишком монотонный, то слишком флюктуирующий и т.д.

Еще один способ оценки функции желтого тела — измерение концентрации прогестерона. Считается, что средний уровень сывороточного прогестерона при трехкратном определении в течение лютеиновой фазы должен быть не меньше 30 нг/мл, а при однократном определении — не ниже 10 нг/мл. Однако при использовании индукторов овуляции, таких как кломифен или чМГ, эти критерии оказываются непригодными. Кроме того, при наиболее приемлемом — однократном — измерении концентрации прогестерона, как и при исследовании биоптатов эндометрия, встал вопрос о том, когда это лучше делать — в середине или конце лютеиновой фазы? Более того, разгорелись дебаты по поводу того, от какого момента вести отсчет

— от начала пика ЛГ? момента овуляции, зарегистрированной во время УЗИ? начала очередной менструации? Этот вопрос так и остался нерешенным.

Неплохим, хотя и косвенным показателем не только функции желтого тела, но и рецептивности эндометрия, является его толщина, измеряемая во время ультразвукового сканирования в сагиттальной плоскости. Однако нередкие сопутствующие находки (полипы, синехии) снижают ценность и этого метода исследования.

Для оценки информативности биопсии эндометрия по полученным гистологическим препаратам рассчитывали время ожидаемой менструации. Расхождение получилось в два дня в обе стороны, но чаще менструация приходила на день раньше, чем во всех предыдущих циклах у тех же пациенток. Был сделан вывод, что биопсия сама по себе нарушает физиологическое течение лютеиновой фазы и, следовательно, не может быть использована в качестве критерия для ее оценки. Кроме того, методу присуща значительная степень субъективности: одни и те же препараты разные морфологи описывают и оценивают совершенно по-разному. И более того, при слепых исследованиях оказалось, что один и тот же морфолог при повторных просмотрах слайдов часто дает другое заключение.

В результате, в настоящее время сформировались две противоположные позиции: одни клиницисты вообще считают нецелесообразным оценивать характер лютеиновой фазы цикла и отрицают связь между НЖТ и бесплодием, а другие считают правильным назначать поддержку лютеиновой фазы у всех пациенток, у которых есть проблемы с зачатием. И те, и другие предпочитают не вникать в тонкости менструальной функции своих пациенток.

В отличие от бесплодия, связь недостаточной продукции прогестерона с невынашиванием никто не оспаривает. До последнего времени признание этой связи выглядело скорее эмпирически доказанным, чем научно обоснованным фактом. Объяснение протективному действию прогестерона в отношении беременности получено только в последние годы. Иммуномодулирующие свойства считаются сегодня основным механизмом, посредством которого гестагены осуществляют свою защитную функцию.

На рис. 1 видно, насколько тесно соприкасаются между собой кровь матери и плода. На границе их соприкосновения и происходят иммунологические реакции, определяющие судьбу эмбриона, — его отторжение или благополучное развитие.

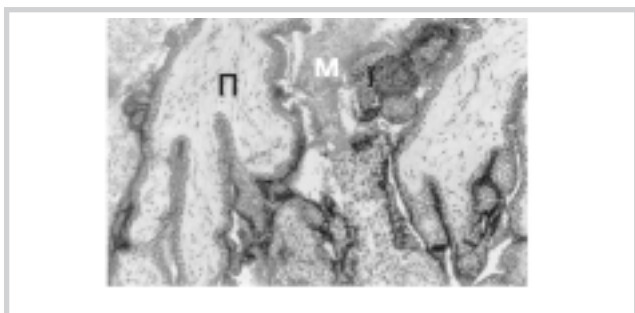


Рис. 1. 15–16-й день гестации. Кровь матери циркулирует в межворсинчатом пространстве: кровь плода синего цвета. П — кровь плода, М — кровь матери.

Пути иммунологического отторжения эмбриона

Условно можно выделить три пути, посредством которых организм матери отторгает иммунологически чужеродный ей плод:

- опосредованный эмбриотоксическими антителами (АТ);
- опосредованный клетками-хелперами I типа (*Th1*);
- опосредованный клетками — естественными киллерами (*NK*).

На рис. 2 видно, что эмбриотоксические антитела идеально конгруэнтны поверхностным антигенам эмбриона, благодаря чему они и получили название симметричных АТ.

Связывание АГ с симметричными АТ запускает активацию системы комплемента, в результате которой развиваются цитотоксические и фагоцитарные клеточные реакции и в итоге образуется МАК — “мембранно-атакующий комплекс” (рис. 3). Эмбрион разрушается, происходит выкидыш.

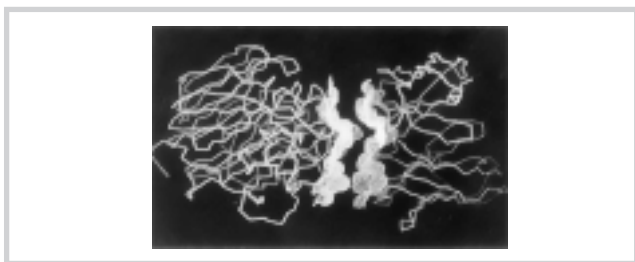


Рис. 2. Эмбриональные антигены (справа) и антитела (слева) — поверхности идеально конгруэнтны.

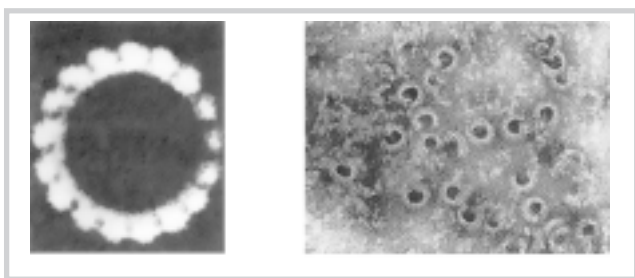


Рис. 3. Мембранно-атакующий комплекс (электронная фотография).

На рис. 4 представлены электронные фотографии клеточных мембран, подвергшиеся воздействию МАК-комплексов.

Еще одним абортотропным фактором являются хелперные клетки I типа (*Th1*). Данный механизм опосредован цитокинами — *TNFα* (фактор некроза опухоли α), *IFNγ* (интерферон γ) и интерлейкинами 2, 12 и 18.

Кроме прямого цитотоксического эффекта на клетки эмбриона, *Th1*-опосредованное повреждение эмбриона происходит посредством активации лимфокин-активированных киллерных клеток (*LAK*).

Th1 цитокины запускают систему коагуляции путем активации фермента прямой протромбиназы, что приводит к образованию внутрисосудистых тромбов. Кровоток в сосудах эмбриона сначала снижается, а затем совсем прекращается — “сосудистое отторжение”. Если *Th1* лимфоцитарные реакции преобладают над *Th2* лимфоцитарным защитным ответом, происходит выкидыш (рис. 5).

Третий иммунный механизм самопроизвольного аборта — повышение активности клеток — естественных киллеров (*NK*) в децидуальной ткани. Высвобождение *Th1* цитокинов, *TNFα* (фактор некроза опухоли α) и *IL-2* (интерлейкин-2) превращает *NK*-клетки (естественные киллеры) в *LAK*-клетки (лимфокин-активированные киллеры), также работающие против беременности.

Механизм, прямо противоположный абортотропному, лежит в основе протективного иммунологического контроля беременности. Иммуномодуляция, направленная на защиту эмбриона, включает 3 пути.

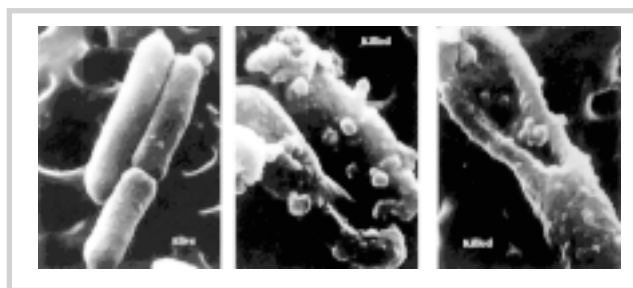


Рис. 4. Слева — интактная мембрана; на 2 других фотографиях — мембраны, атакованные МАК-комплексами с перфорациями структуры.

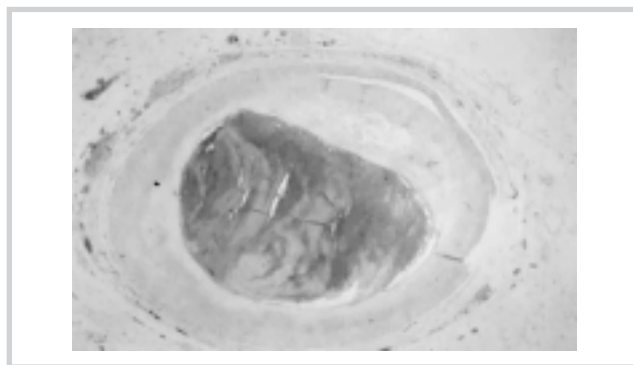


Рис. 5. Внутрисосудистый тромб в исходе *Th1* лимфоцитарной реакции.

1. Образование асимметричных антител, которые не конгруэнтны антигенам плода, и, следовательно, не связываются с ними полностью, но в то же время блокируют возможность реакции антигенов с симметричными антителами, т.о. не запускается каскад системы комплемента.

2. Преобладание эффектов активации *Th2* лимфоцитов, в результате которых высвобождаются защитные цитокины, подавляющие *Th1* лимфоциты.

3. Не происходит высвобождение *TNFα* и интерлейкина 2, в результате чего *NK*-клетки не трансформируются в эмбриотоксичные *LAK*-клетки.

При нормально протекающей беременности формируется иммунный ответ, защищающий эмбрион от abortогенных реакций. Ключом к перестройке иммунного ответа в желаемом направлении является “прогестерон-индуцированный блокирующий фактор” (*PIBF*).

PIBF является соединением белковой природы, вырабатывается децидуальными клетками после активации прогестероновых рецепторов, стимулирует выработку асимметричных антител, *Th2* лимфоцитарный ответ и снижает активность естественных киллеров.

На рис. 6 представлен уровень асимметричных (защитных) антител в 3 группах женщин.

Уровень защитных антител в контрольной группе очень высокий. Во второй группе он составляет четверть от контрольного. В последнем образце уровень еще более низкий.

Таким образом, эксперимент показал, что дефицит *PIBF* и/или прогестероновых рецепторов блокирует образование эмбриозащитных асимметричных антител, что повышает риск развития выкидыша

На рис. 7 представлена двурогая матка беременной мыши. В правый рог была введена анти-*PIBF* сыворотка, в результате произошла гибель зародышей в этом роге и его сморщивание. В противоположном роге, интактном, происходило дальнейшее развитие зародышей мыши.

Таким образом, экспериментально показано значение *PIBF* в поддержании и сохранении беременности. Прогестерон при этом индуцирует образование как рецепторов к прогестерону, так и блокирующего фактора.

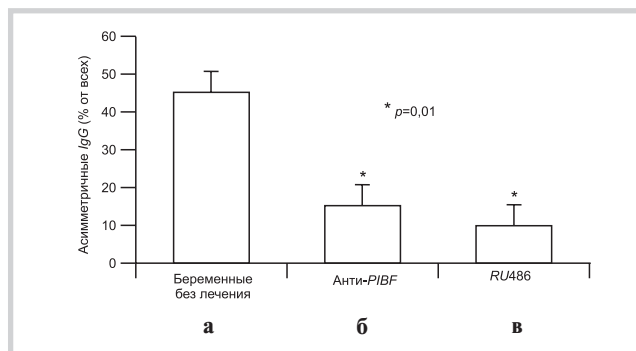


Рис. 6. Уровень асимметричных Ig в крови. а — здоровых беременных; б — после воздействия на образец анти-*PIBF* агента; в — после воздействия *RU 486*.

Еще совсем недавно наиболее используемым препаратом прогестерона был масляный раствор для внутримышечного введения, который давал очень хороший эффект в отношении поддержания ранних сроков беременности. В последние годы все большую популярность приобретают аналоги прогестерона, которые можно применять *per os*, *per vaginam* или трансдермально. Одним из наиболее широко используемых аналогов натурального прогестерона является дидрогестерон (дюфастон) (рис. 8).

Дополнительная двойная связь в молекуле дидрогестерона по сравнению с натуральным прогестероном обеспечивает сохранение активности препарата при пероральном приеме, причем прогестагенной активностью обладают и его метаболиты. Эта же химическая модификация обеспечивает отсутствие андрогенной, кортикоидной и эстрогенной активности, благодаря чему препарат не обладает маскулинизирующим эффектом в отношении плода женского пола и антиандрогенным эффектом в отношении плода мужского пола.

Клинически дидрогестерон характеризуется хорошей переносимостью и тем, что он не подавляет овуляцию, т.е. во время его приема возможно наступление беременности, что особенно актуально для пациентов с нарушенной фертильностью. Препарат не вызывает гирсутизм, акне, себорею, алопецию, безопасен при гипертензии и тромбоэмболии в анамнезе.

Так же как и прогестерон, дидрогестерон обеспечивает стимуляцию прогестероновых рецепторов, уве-



Рис. 7. Беременность с (правый рог) и без (левый рог) воздействия антисыворотки к *PIBF*.

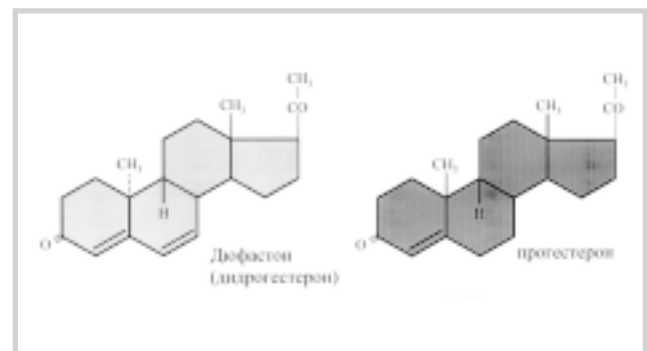


Рис. 8. Химическая структура прогестерона и дюфастона (дидрогестерона).

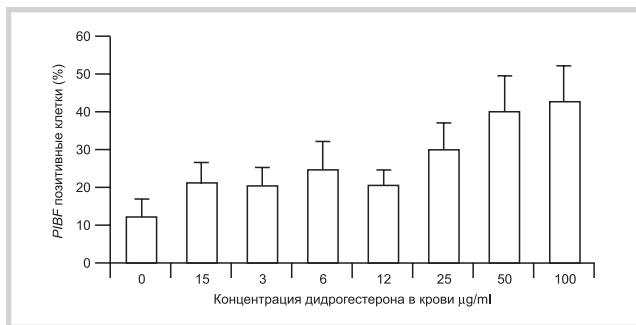


Рис. 9. Влияние препарата дюфастон на индукцию PIBF.

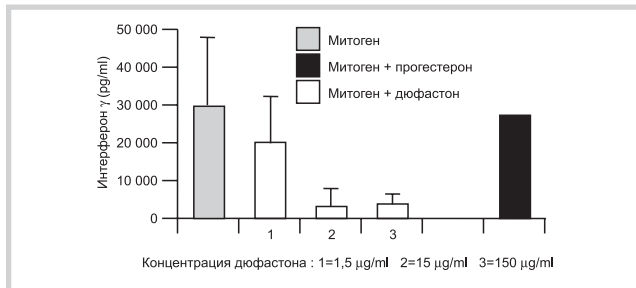


Рис. 10. Влияние препарата дюфастон на уровень Th1 цитокинов.

личивает образование *PIBF*, *Th2* цитокинов и уменьшает продукцию *Th1* цитокинов, способствуя тем самым сохранению беременности (рис. 9–11).

Протективное действие дюфастона в отношении сохранения беременности продемонстрировано с использованием модели стресс-индуцированного выкидыша у мышей. Измеряемым параметром служил уровень резорбции мышинных эмбрионов, выраженный в процентах по отношению к исходному числу эмбрионов. Всем беременным мышам создавали равный акустический стресс. Мышам контрольной группы не вводили дигидрогестерон, остальным препарат вводили в разной дозировке (рис. 12). Диаграмма показывает дозозависимый протективный эффект дюфастона.

Было также проведено рандомизированное клиническое исследование с целью оценить эффективность применения дюфастона при угрожающем выкидыше (рис. 13). Показано достоверное снижение частоты прерывания беременности при использовании дюфастона.

Таким образом, назначение препаратов гестагенного ряда для лечения привычного и угрожающего

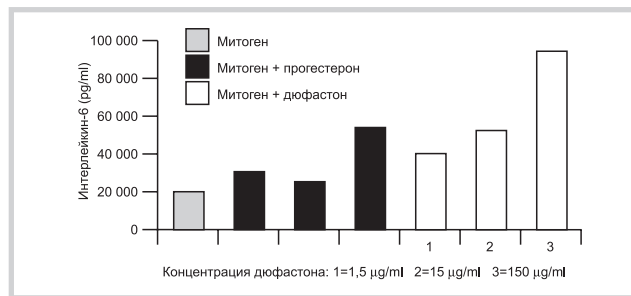


Рис. 11. Влияние препарата дюфастон на уровень Th2 цитокинов.

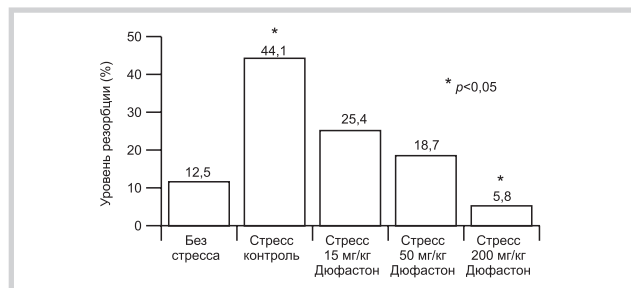


Рис. 12. Дюфастон при стресс-индуцированном выкидыше.

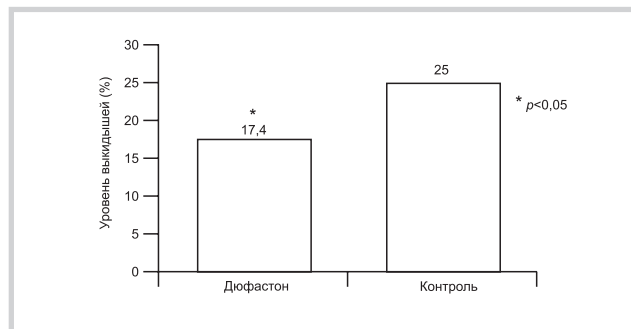


Рис. 13. Результаты использования дюфастона при лечении привычного выкидыша.

выкидыша вполне обосновано, а применение с этой целью аналога прогестерона, разработанного специально для приема *per os*, — дюфастона, доказало свою целесообразность, безопасность и удобство применения, подтвержденные 7,5 млн беременностей, успешно завершившихся рождением детей.



Пациент, перед тем как сесть в кресло, вытаскивает бумажник. — Но вы сегодня еще не должны мне платить, — говорит дантист. — А я и не собираюсь платить. Я хочу пересчитать деньги перед тем, как вы дадите мне наркоз.

Дисменорея (клиническая лекция)

В.П. СМЕТНИК

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Дисменорея (альгодисменорея) — нарушения менструального цикла, выражающиеся в схваткообразных, реже — ноющих болях внизу живота, в области крестца, поясницы во время менструации и сопровождающиеся тошнотой, рвотой, диареей, мигренеподобными болями.

Дисменорея относится к числу наиболее распространенной гинекологической патологии. Болезненные менструации наблюдаются у 31—52% женщин в возрасте 14—44 лет, причем примерно у 10% из них боли настолько интенсивны, что женщины теряют трудоспособность. Ежемесячные боли, их ожидание не может не сказаться на общем самочувствии, эмоциональной, психической сфере женщин и нарушает внутрисемейные отношения. Поэтому дисменорею рассматривают не только как медицинскую, но и как социальную проблему.

Дисменорею принято разделять на *первичную*, или функциональную, не связанную с анатомическими изменениями внутренних органов, и *вторичную*, обусловленную патологическими процессами в органах малого таза. Вторичная дисменорея является симптомом ряда заболеваний, чаще всего эндометриоза, пороков развития внутренних половых органов, сопровождающихся нарушением оттока менструальной крови, а также хронических воспалительных заболеваний.

Первичная, или функциональная дисменорея

Этиология и патогенез. До настоящего времени этиология не установлена. Отмечается роль наследственности в развитии дисменореи, так как у 30% больных матери и сестры страдали болезненными менструациями. Поскольку боли четко связаны с менструацией, именно с кратким предменструальным периодом 1—2-го дня до и в 1-й день месячных и прекращаются уже в конце 1-го дня, а иногда и вообще с началом кровотечения, возникло предположение, что в патогенезе альгодисменореи ведущую роль играют яичниковые гормоны, а именно гиперэстрогения, недостаточность желтого тела или ановуляция и сопровождающая их гипопрогестеронемия. Однако доказать нарушения уровня эстрадиола и прогестерона при дисменорее не удалось. Гормональные соотношения не отличались от таковых при овуляторном нормальном цикле и безболезненных месячных.

Не получено убедительных данных о влиянии половых гормонов на синтез других веществ, влияющих на сократительную активность миометрия — вазопрессина и окситоцина.

Немало сторонников имеет теория усиления сокращения миометрия, способствующих повышению

внутриматочного давления и развитию спастической боли.

При дисменорее отмечается гиперактивность мышц матки, что доказано регистрацией внутриматочного давления. Установлена высокая амплитуда мышечных сокращений и увеличение их частоты. Периоды сокращений иногда сменяются периодами полного расслабления мышц, либо обнаруживаются повышенный базальный тонус мышц или хаотические сокращения.

Параллельно с повышенной сократительной мышечной активностью маточный кровоток снижен, особенно в эндометрии. Установленные несовпадения между пиком сокращения и максимальной болью явились основанием для предположения о том, что более важны не сами мышечные сокращения, а ишемия при сокращении мышц.

Дисменорею рассматривают как болевой синдром, в основе которого лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, приводящее к гиперпродукции простагландинов (ПГ).

Клинические и экспериментальные исследования показали, что основную роль в патогенезе альгодисменореи, в возникновении спастических сокращений миометрия играет особый класс биологически активных веществ — простагландины.

Простагландины — производные полиненасыщенных жирных кислот. Основным предшественником ПГ является арахидоновая кислота, из которой под влиянием энзима циклооксигеназы образуются ПГ, метаболизирующиеся в простаглицлины и тромбоксаны. ПГ образуются в клетках эндометрия, эндотелии сосудов матки, гранулезных клетках фолликулов, в миометрии и мышечных волокнах маточных труб. Действие ПГ осуществляется интракринно (т.е. на те же клетки, в которых они образуются) и паракринно — через рецепторы близко расположенных клеток тканей-мишеней. ПГ быстро инактивируются в кровяном русле, запас ПГ в организме отсутствует. Эстрогены стимулируют синтез ПГ. Влияние прогестерона на синтез ПГ сложнее. Синтез ПГ тормозится, но деградация ПГ замедляется. Поэтому содержание ПГ в секреторном эндометрии примерно в 5 раз выше, чем в пролиферативном.

Одному из ПГ, которых к настоящему времени описано более 30 видов, — ПГ $F_{2\alpha}$ и тромбоксану A_2 отводится основная роль в патогенезе альгодисменореи. В физиологической концентрации ПГ $F_{2\alpha}$ вызывает сокращения миометрия во время менструального кровотечения, в избыточном количестве ПГ способствует спастическим сокращениям миометрия и сосудов матки. Установлено, что при этом наблюдается нарушение архитектоники мышечных волокон. В месте их соприкосновения образуются щели и лакуны, что

вызывает нарушение сократительной деятельности — сокращения приобретают спастический характер.

ПГ могут действовать и как гормоны, т.е. эндокринным путем, с током крови достигая стенок сосудов и гладкую мускулатуру разных органов, вызывая в них спастические сокращения (спастическую головную боль — мигрень, диарею, тошноту, рвоту и т.д.). Это подтверждено опытом акушерской практики, так как к числу побочных эффектов простагландиновых препаратов, применяемых для родовозбуждения, относятся именно эти симптомы.

G. Chandhuri на основании изучения синтеза метаболизма ПГ предложил следующую гипотезу для объяснения причин дисменореи. За 48—72 ч до начала менструального кровотечения, в самом конце лютеиновой фазы цикла происходит резкое снижение уровня прогестерона. Это снижение является пусковым механизмом для усиленного распада арахидоновой кислоты — материнской субстанции всех ПГ и тромбоксанов. Синтез ПГ повышается, и следствием этого является усиление судорожной готовности миометрия. Гипотеза убедительная. Непонятно лишь то, что этот процесс имеет место у всех женщин с овуляторными циклами, но дисменореей страдают далеко не все.

Итак, в течение длительного времени основная роль в патогенезе дисменореи отводилась продуктам циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты ПГ_{F_{2α}} и тромбоксану A₂, гиперпродукция которых способствует развитию спастических сокращений миометрия, ишемии и, как следствие, схваткообразным болям в менструальные дни.

В последние годы появились убедительные доказательства того, что, помимо циклооксигеназы, существенный вклад в сократительную активность миометрия и развитие болевого синдрома может вносить другой фермент — *липоксигеназа*, служащий источником образования новой группы биологически активных веществ с еще более мощными констрикторными свойствами — это лейкотриены B₄, C₄, D₄, E₄.

При молекулярно-биологических исследованиях выявлена роль полиморфизма цитохрома P450 2D6 и глутатион-S-трансферазы M₁ (GST M₁) в формировании устойчивого синдрома дисменореи.

В настоящее время выделено два патогенетических варианта первичной дисменореи: I — преобладание циклооксигеназных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и II — преобладание липоксигеназных продуктов — лейкотриенов.

Психологические факторы также играют важную роль в патогенезе и постоянстве болевого синдрома. Пациенты с дисменореей часто имеют психологические особенности, включая депрессию.

Клинические проявления боли определяются особенностями личности, влиянием эмоциональных, когнитивных, социальных факторов и прошлым болевым опытом пациента. Следовательно, важное значение имеет восприятие боли, или так называемый болевой порог, определяющий реакцию на боль и ее восприятие.

В головном мозге имеются обширные поля рецепторов боли, основные из которых локализируются в таламусе. Тазовые и чревные нервы, в составе которых идут афферентные волокна от шейки и тела матки,

имеют представительства в таламусе. Афферентная импульсация по спиноталамическому тракту и ганглиобульбарному пути достигает таламуса и воспринимается как боль. По современным представлениям, интенсивность боли обусловлена нейротрансмиттерами — эндогенными опиатами (γ-эндорфинами), блокирующими болевые рецепторы в тканях ЦНС. Болевой порог, т.е. восприятие боли, в значительной степени определяется синтезом эндогенных опиатов.

Клиническая картина. Первичная дисменорея встречается, как правило, у девушек и молодых женщин. Боли появляются через 1—1,5 года после менархе, т.е. по времени совпадают с установлением овуляторных циклов. Боли начинаются в первый день цикла или за несколько часов до менструации, имеют схваткообразный характер, локализуются внизу живота и нередко иррадиируют в поясничную область, внутреннюю поверхность бедер. Помимо болей дисменорея нередко сопровождается тошнотой, рвотой, диареей, слабостью, мигреноподобной головной болью. Подобные симптомы длятся от нескольких часов до 1 дня и более.

Клиницистами отмечено, что первичной дисменореей чаще страдают женщины определенного конституционального и психического склада, а именно астенического телосложения с пониженной массой тела, легко возбудимые, эмоционально лабильные, склонные к обморокам. У них часто отмечается вегетососудистая дистония и/или так называемый астено-невротический синдром. Менструальный цикл у этих женщин сохранен, каждую менструацию они ждут со страхом, заранее готовясь к болезненным ощущениям, нередко у них наблюдается предменструальный синдром, что иногда препятствует правильному диагнозу и назначению патогенетической терапии.

При гинекологическом исследовании патологические изменения внутренних половых органов не выявляются. Иногда у больных отмечается умеренная гипоплазия матки, остроугольная *anteflexio* или *retroflexio* матки, однако это необязательные и непостоянные признаки.

Известно, что первичная дисменорея наблюдается при овуляторных циклах. Можно привести убедительный пример, подтверждающий это положение: девушки, страдающие ювенильными кровотечениями (т.е. ановуляторной дисфункцией яичников), никогда не отмечают болей во время кровотечения.

По интенсивности боли различают легкую, умеренную и тяжелую дисменорею. В. Andersch и I. Milson [8] предложили оценку тяжести дисменореи с учетом выраженности болевого синдрома и вегетативных симптомов, а также нарушения трудоспособности и эффективности терапии (табл. 1).

Диагноз первичной дисменореи основывается на следующих признаках:

- 1) молодой возраст (16—25 лет) больных, появление альгодисменореи через 1,5—2 года после менархе;
- 2) наличие сопутствующих вегетососудистых симптомов, сопровождающих альгодисменорею: тошнота, рвота, диарея, потливость, головная боль, обмороки;
- 3) отсутствие анатомических изменений при гинекологическом исследовании;

Таблица 1. Оценка степени тяжести дисменореи

Степень	Трудоспособность	Системные симптомы	Анальгетики
I — менструальные боли слабо выражены, очень редко нарушают повседневную активность, иногда требуя приема анальгетиков	Нарушается редко	Отсутствуют	Требуются редко
II — менструации умеренно болезненные, повседневная активность нарушена, но анальгетики эффективно купируют боль	Умеренное нарушение трудоспособности	Единичные	Требуются постоянно
III — выраженная боль, резкое нарушение активности, вегетативные симптомы: головная боль, слабость, тошнота, рвота, диарея и др.; низкий эффект анальгетиков	Выраженное снижение или потеря трудоспособности	Возникают часто	Требуются, но малоэффективны

4) характерные конституциональные особенности: астеническое телосложение, тенденция к снижению массы тела.

Лечение. Как указывалось, нередко больные с первичной дисменореей представляют собой определенный конституциональный тип с низкой массой тела, повышенной нервной возбудимостью и пониженным болевым порогом чувствительности. Учитывая конституциональные особенности девушек, необходимо организовать им четкий режим труда, отдыха, занятий, не перегружать их дополнительными нагрузками во второй фазе цикла и во время менструаций. Среди таких девушек следует широко пропагандировать виды спорта, способствующие гармоничному физическому развитию, — лыжи, коньки, бег, плавание.

Необходимо также своевременно лечить часто имеющиеся у них дискинезию желчевыводящих путей, холецистит, колит, гастрит, предпочитая диетический, а не лекарственный метод. Прием многочисленных медикаментов у подобных больных чреват развитием невротических и даже ипохондрических реакций.

Психотерапия крайне важна в комплексном лечении дисменореи. Цель ее — снятие страхов ожидания очередной менструации, так как постепенно развивается так называемый «синдром ожидания».

Мы считаем целесообразным начинать медикаментозное лечение с *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС), которые являются препаратами первого выбора в лечении пациенток с дисменореей. Кроме того, учитывая особенности психосоматического статуса пациенток, полагаем, что эффективность должна быть достигнута с началом лечения. Возможны два варианта терапии НПВС: лечебный и профилактический.

Лечебный вариант характеризуется началом терапии с момента появления симптомов, *профилактический* — начало лечения за несколько дней до предполагаемой менструации. При дисменорее легкой и средней (умеренной) степени тяжести предпочтительно использование лечебного варианта, при тяжелой — профилактического.

В табл. 2 представлены химические и фармакологические классы некоторых НПВС. Поскольку существуют два типа циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), то принято выделять неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

В России накопился значительный опыт по применению НПВС, особенно неселективных ингибиторов

ЦОГ-1 и ЦОГ-2: аспирин, индометацин, напроксен, ибупрофен, кетопрофен, диклофенак, пероксикам и др. (орально, подкожно или в виде ректальных свечей). Поскольку не всегда достигается лечебный эффект и могут отмечаться отрицательные воздействия на желудочно-кишечный тракт и нефротоксическое влияние, то актуальным является применение:

— селективных ингибиторов ЦОГ-2 — мелоксикама (мовалиса); при умеренной дисменорее — 7,5 мг/сут, при тяжелой — 15 мг/сут;

— средств, воздействующих на второй фермент, участвующий в обмене арахидоновой кислоты, — липоксигеназу, и блокирующих лейкотриеновые рецепторы;

— монтелукаст (сингуляр) — ингибитор синтеза лейкотриена D₄, по 20—40 мг/сут;

— зафирлукаст (аколат) — ингибитор синтеза лейкотриенов C₄, D₄, E₄, по 20—30 мг/сут (табл. 3).

Убедительно показана высокая терапевтическая эффективность мовалиса при дисменорее и отмечены менее выраженные побочные реакции, чем на фоне стандартных НПВС.

При тяжелой дисменорее и низкой эффективности НПВС или антагонистов лейкотриенов целесообразно применять комбинированную терапию мовалисом (15 мг/сут) и аколлатом (до 60 мг/сут). При менструальной мигрени с целью профилактики мигренозных атак рекомендуется прием аколлата (до 60 мг/сут) в профилактическом режиме.

Гормонотерапия. Полагают, что прогестагены снижают внутриматочный синтез ПГ, а также снимают активизирующее влияние сниженного уровня прогестерона перед менструацией.

Прогестагены

— во вторую фазу цикла следует отдавать предпочтение микроионизированному прогестерону (утрожестану) по 300 мг/сут или дидрогестерону по 10—20 мг/сут в течение 3—6 мес; препараты назначаются с 14-го дня цикла в течение 14 дней;

— пролонгированные инъекционные депо-прогестагены (медроксипрогестерона ацетат — депо-провера по 150 мг каждые 3 мес);

— непрерывные внутриматочные прогестагены — ВМС с левоноргестрелом (Мирена);

— комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение 3—6 мес.

Таблица 2. Химическая и фармакологическая характеристика НПВС

Химический класс	Фармакологический класс			
	препараты	неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	селективные ингибиторы ЦОГ-1	селективные ингибиторы ЦОГ-2
Салицилаты		Аспирин (высокие дозы)	Аспирин (низкие дозы)	—
Ариацилиловые и пропиононовые кислоты		Индометацин, напроксен, ибупрофен, кетопрофен	Индопрофен	—
Фенаматы и диклофенак		Мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, меклофенамат, диклофенак	—	—
Энолкарбоксамиды		Пироксикам, теноксикам, лорноксикам	—	Мелоксикам

Таблица 3. Перечень препаратов для лечения дисменореи (не НПВС)

Международное наименование препарата	Торговое наименование препарата	Лекарственные формы и дозы
Мелоксикам	Мовалис, «Boehringer Ingelheim», Германия	Таблетки — 7,5 мг
Зафирлукаст	Аколат, «Astra Zeneca», Великобритания	Таблетки — 20 мг
Монтелукаст	Сингуляр, «Merck Sharp & Dohme Idea», Швейцария	Таблетки — 10 мг

Положительный эффект КОК можно объяснить следующим образом:

- подавление циклических изменений в эндометрии препятствует синтезу ПГ в нем;
- торможение овуляторного выброса гонадотропинов подавляет колебания уровня эстрогенов и прогестерона, и их уровень приобретает относительно монотонный характер. Триггерное действие резкого снижения уровня прогестерона накануне месячных, стимулирующее образование ПГ, нивелируется. Наиболее эффективны однофазные КОК.

Иглорефлексотерапия (ИРТ). Доказан положительный эффект ИРТ при дисменорее. Процедуры проводят сначала в течение всего менструального цикла (1 курс), затем только во второй фазе (2—3 курса). Выбирают общие транквилизирующие точки E_{36} , RP_6 , MC_6 , G_{14} и местные I_4 , P_{12} , P_{13} , P_{14} , P_{15} ; используют второй тормозной метод. Отзывы специалистов о применении этого метода положительные. Пожалуй, именно применение ИРТ дает наиболее успешные результаты при этой гинекологической патологии.

Физиотерапевтические процедуры (гальванизация «воротниковой» зоны, эндоназальная гальванизация, бальнеотерапия, синусоидальные модулированные токи и пр.).

Витаминотерапия, особенно витамин *E* (токоферола ацетат), дающий антиоксидантный и «прогестероноподобный» эффект, — доза 300—400 мг/сут. Витамины группы *B* (барокка, мильгама, нейромультивит).

Психотропные средства:

- препараты, снимающие тревогу (седуксен, феназепам, клоназепам, рудофил);
- антидепрессанты (коаксил, гелариум).

Прогноз при первичной дисменорее, как правило, благоприятный.

Вторичная дисменорея является чаще всего симптомом многих патологических состояний, которые чаще диагностируются без затруднений. К ним относятся:

- эндометриоз гениталий;
- воспалительные заболевания органов малого таза;

- овариальные кисты;
- полипы эндометрия;
- спаечный процесс в малом тазу;
- субмукозная миома матки;
- синдром Аллена—Мастерса;
- внутриматочные контрацептивы;
- варикозное расширение вен малого таза;
- пороки развития мюллерова протока;
- стриктура или стеноз цервикального канала.

Наиболее частая причина возникновения вторичной дисменореи — наружный и внутренний эндометриоз тела матки (аденомиоз).

Дисменорея является постоянным и иногда основным симптомом эндометриоза различных локализаций. Остановимся на клинических различиях проявлений первичной альгодисменореи и дисменореи, обусловленной эндометриозом.

При эндометриозе, как правило, женщины постоянно отмечают ноющие боли внизу живота, которые усиливаются во время менструации. При первичной дисменорее боли возникают за несколько часов до и в первые часы менструации. При эндометриозе боли длятся в течение первых 2—3 дней менструации, в то время как при первичной дисменорее боли, как правило, стихают в первые 1—2 ч после начала менструальных выделений.

При наружном эндометриозе боли имеют ноющий характер в отличие от схваткообразных при первичной дисменорее; за редким исключением, боли всегда иррадируют в область крестца и прямой кишки, на что постоянно указывают женщины. Боли не сопровождаются «вегетативной бурей» (рвота, тошнота, потливость, диарея, мигрени). Для эндометриоза, особенно внутреннего (аденомиоза), характерен небольшой подъем температуры во время менструации, увеличение СОЭ. При гинекологическом обследовании у женщин с эндометриозом обнаруживаются определенные изменения в зависимости от локализации и распространения эндометриозидных гетеротопий. Известно, что наиболее частой локализацией наружного эндометриоза является область крестцово-маточных связок и позадидматочного пространства. При гинекологическом исследовании женщин с альгодисменореей необходимо производить тщательную пальпацию области заднего свода и выявлять шероховатость, утолщения крестцово-маточных связок, болезненность при смещении матки, что позволяет внимательному врачу без каких-либо дополнительных методов исследования установить диагноз эндометриоза крестцово-маточных связок и/или брюшины позадидматочного пространства, а также ретроцервикальной формы его.

Болезненность, увеличение, неподвижность придатков и особенно изменение их размеров — увеличе-

ние перед и во время менструации и уменьшение после нее — являются постоянными признаками эндометриоза придатков.

Для внутреннего эндометриоза тела матки (аденомиоза) характерны, помимо болезненных менструаций, меноррагии, нередко сопровождающиеся анемизацией, а также значительное увеличение размеров матки во время менструации и уменьшение по ее окончании. Для аденомиоза характерно изменение формы и положения матки: тело матки приобретает шаровидную форму при диффузной форме аденомиоза и неправильную — при узловой. Кроме того, матка, как правило, отклонена кзади и при выведении ее женщины отмечают болезненность, однако чаще сместить матку в правильное положение не удается.

Возраст больных имеет определенное значение в правильной постановке диагноза при болезненных менструациях. Как указывалось, первичная альгодисменорея наблюдается обычно у молодых женщин и девушек, в то время как вторичная альгодисменорея, причиной которой является эндометриоз, чаще бывает у женщин третьего-четвертого десятилетия жизни.

В анамнезе женщин с вторичной дисменореей, обусловленной эндометриозом, как правило, отмечаются аборт, роды, хирургические вмешательства на шейке матки, операции на матке и ее придатках.

Если распространенные формы эндометриоза не представляют особых трудностей для диагноза, то так называемые «малые» формы диагностировать можно только при лапароскопическом исследовании. Эта форма эндометриоза имеет весьма скудную клиническую симптоматику. Боли во время менструации у женщин с «малыми» формами эндометриоза нерезко выражены, и женщины нередко не придают им особого значения. Особенно часто эта форма эндометриоза стала диагностироваться в последние годы при обследовании бесплодных женщин. Однако при тщательном опросе удается выявить, что даже при «малых» формах эндометриоза боли во время менструации отмечают до 65% женщин. Патогномичным признаком для эндометриоза является также диспареуния.

Альгодисменорея встречается также у женщин с пороками развития матки, затрудняющими отток менструальной крови, у женщин, страдающих воспалительными заболеваниями придатков матки.

Болезненные менструации, сопровождающиеся резкими схваткообразными болями, наблюдаются у женщин при субмукозной миоме. Боли возникают при так называемых рождающихся миоматозных узлах, когда узел достигает внутреннего зева и сокращениями матки выталкивается через цервикальный канал. Диагноз ставят при гинекологическом исследовании.

В век широкого распространения внутриматочных контрацептивов (ВМК) не следует забывать и об альгодисменорее у женщин-носительниц ВМК. Доказано, что у этих женщин концентрация ПГ в эндометрии значительно повышена и четко коррелирует с содержанием макрофагов в эндометрии при нахождении ВМК в матке. Отмечено также, что при ВМК, содержащих прогестерон (например, прогестасерт), альгодисменорея не наблюдается. Объясняется это уменьшением контрактильной активности матки под влиянием гормона желтого тела.

Причиной болей во время менструации могут быть разрывы заднего листка широкой связки матки (синдром Аллена—Мастерса) и варикозное расширение тазовых вен в основании широкой связки, в собственной связке яичников. Разрывы в области заднего листка широкой связки возникают при травматических родах: крупный плод, стремительные роды, наложение акушерских щипцов и т.д. Возникновение данной патологии возможно и при грубом расширении цервикального канала во время выполнения искусственного аборта. Лечение данной патологии — хирургическое (ушивание разрыва листка широкой связки). Причины варикозного расширения тазовых вен, нередко выраженного, мало изучены. Полагают, что причиной могут быть воспалительные или спаечные процессы и беременность, нарушающие кровообращение в органах малого таза. Возможно, что этот процесс носит системный характер, так как у женщин с расширением вен малого таза нередко имеется расширение геморроидальных вен и вен нижних конечностей. Лечение этой патологии находится в стадии разработки.

Редкой причиной вторичной дисменореи являются пороки развития с односторонним нарушением оттока менструальной крови: добавочный замкнутый рог матки, добавочное замкнутое влагалище и т.д. Характерными симптомами дисменореи при пороках развития являются нарастание болезненности менструаций с момента менархе и молодой возраст больных.

Лечение пороков развития матки и влагалища — оперативное. Следует напомнить, что наличие пороков развития матки и влагалища чревато ретроградным забросом менструальной крови в брюшную полость и развитием эндометриоза. Поэтому пациенткам с альгодисменореей, возникающей с менархе и носящей прогрессирующий характер, показано своевременное обследование, выявление порока и оперативное лечение.

В диагностике вторичной дисменореи важная роль принадлежит инструментальным методам исследования. Ультразвуковое исследование позволяет диагностировать наличие таких факторов, способствующих развитию альгодисменореи, как аденомиоз, особенно его узловатые формы, имеющие четкую эхоскопическую картину, а также пороки развития матки и влагалища.

При гистероскопии выявляется внутриматочная патология: внутренний эндометриоз тела матки, небольшие миоматозные узлы и т.д.

Лапароскопия, проводимая в предменструальном периоде, позволяет выявлять «малые» формы наружного эндометриоза. Кроме того, только с помощью лапароскопии можно установить такие источники тазовых болей, как варикозное расширение вен органов малого таза и разрывы листков широких связок. Эта патология до внедрения лапароскопии вообще не диагностировалась.

Правильно собранный анамнез и сведения об истории развития заболевания играют важнейшую роль в диагностике дисменореи, выявлении причин болезненных менструаций.

Лечение проводится с учетом причины развития вторичной дисменореи. Прогноз вторичной дисменореи зависит от прогноза основной ее причины.

Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы)

Т.Е. САМОЙЛОВА

Научный центр акушерства, гинекологии, перинатологии РАМН, Москва

Представлены современные данные о патогенезе и тактике ведения больных с миомой матки. Показана роль молекулярно-генетических нарушений, изменений в эндокринном статусе и системе тканевых рецепторов, механизмы апоптоза и ангиогенеза в формировании опухоли. Продемонстрирована эффективность нехирургического лечения, включая применение препаратов последнего поколения, таких как агонисты ГнРГ и антигестагены. Рассматривается возможность применения минимально инвазивных технологий, которые почти так же эффективны, как гистерэктомия.

Ключевые слова: миома матки, патогенез, лечение, операция, медикаментозное лечение, а-ГнРГ, антигестагены.

Миома матки — самая частая доброкачественная опухоль у женщин. Частота ее после 35 лет достигает 35—45%. Увеличение частоты миомы в последние годы является, главным образом, результатом совершенствования диагностики, а именно, широкого применения эхооскопии, которая стала рутинным методом обследования женщин, обратившихся к врачу (не обязательно к гинекологу). Эхооскопия позволяет выявлять узлы очень малых размеров (3—4 мм в диаметре), не приводящих к увеличению размеров матки и не определяемых при бимануальном исследовании. Еще более точная диагностика миомы возможна при использовании компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ соответственно).

В последние годы при миомах активно разрабатывается техника операций, выполняемых эндоскопическим доступом.

В то же время возможны и такие клинические ситуации, при которых оперативное вмешательство не может быть выполнено из-за тяжести экстрагенитальной патологии или категорического отказа пациентки от операции.

В настоящем обзоре обсуждаются вопросы патогенеза и неоперативного лечения миомы матки.

Патогенез. Согласно современным представлениям, миома является доброкачественной опухолью мноклонального происхождения. Опухоль растет как генетически аномальный клон клеток, происходящих из одной первичной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобрела способность нерегулируемого роста. Факторы, запускающие этот механизм, точно не установлены. Полагают, что первично трансформированная мутантная клетка передает свои свойства только своим потомкам, поэтому множественные миомы в одной матке клонально не связаны, что обуславливает и различный темп роста миоматозных узлов.

Описаны два типа клеток — предполагаемых предшественников миомы: недифференцированные клетки мезенхимы и гладкомышечные клетки (ГМК) миометрия. Недифференцированные клетки мезенхимы,

которые в матке пролиферируют и дифференцируются в гладкомышечные, проходят длительный период дифференцировки — с 12-й до 31-й недели антенатальной жизни. В отличие от мезенхимальных период дифференцировки ГМК эндодермального происхождения (например, мочевого пузыря, пищеварительного тракта) завершается уже к 14-й неделе беременности [4]. Таким образом, постепенная и медленная дифференцировка ГМК плода делает эти клетки более уязвимыми для воздействия половых стероидов, факторов роста, цитокинов и других факторов со стороны матери. Именно в этих клетках может произойти неопластическая трансформация. Эти трансформированные клетки, являющиеся предшественниками миомы матки, после менархе находятся под постоянным воздействием яичниковых гормонов.

Согласно одной из гипотез, возникновение миомы матки напоминает реакцию клеток на неблагоприятное воздействие [5]. Так, в течение лютеиновой фазы каждого менструального цикла в ГМК отмечается максимум митозов, что способствует увеличению пролиферативной активности перед наступлением предполагаемой беременности. Во время менструации и в фолликулярную фазу резко снижается пролиферативная активность ГМК.

Полагают, что сокращение миометрия, обеспечивающее прекращение менструальных кровотечений, возможно, способствует ишемии и гипоксии ГМК. Именно в этих клетках могут происходить соматические мутации во время повторяющихся менструальных циклов в условиях отсутствия или редких беременностей. ГМК отвечают на ишемию усилением клеточной пролиферации и продукцией внеклеточного матрикса, при которых факторы роста и цитокины (трансформирующий фактор роста β — ТФР- β и гепаринсвязывающие факторы и др.) играют важную роль. Таким образом, миома может развиваться из одной клетки гладкомышечных элементов миометрия путем мутаций и взаимодействий половых стероидов, факторов роста и цитокинов во время повторяющихся менструальных циклов [2].

Принято считать, что основную роль в развитии миомы играют изменения эндокринного статуса и гормональной чувствительности ткани опухоли, процесс неопластического ангиогенеза и цитогенетические нарушения.

Традиционно основную роль в патогенезе миомы матки придают *половым гормонам*. В последние годы много сторонников приобрела прогестероновая теория [3], согласно которой прогестерон играет ключевую роль в иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе развития опухоли, и вместе с эстрадиолом (E_2) является “физиологическим” регулятором данного процесса. Прогестерон оказывает двойное воздействие на рост миомы:

- блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов;
- действует непосредственно через прогестероновые рецепторы.

Стероидные гормоны активизируют синтез собственных белков клетки, что может проявляться в виде клеточной пролиферации, секреции специфических веществ, в том числе и рецепторов. Биохимические и молекулярные исследования показали, что ткань миомы имеет достоверно более высокое число рецепторов к эстрогенам и прогестерону по сравнению с неизменным миометрием [7].

При миоме матки действие эстрогенов и прогестерона (как и в неизменном миометрии) опосредовано *факторами роста и цитокинами* — биологически активными соединениями, которые за счет аутокринно-паракринного влияния изменяют пролиферативную активность ГМК. Модуляторами клеточного роста, оказывающими выраженное митогенное действие на миометрий и на ткань миоматозных узлов, являются следующие факторы роста: инсулиноподобные, семейство эпидермальных, сосудисто-эндотелиальные (СЭФР) и трансформирующие (ТФР). Эффекты, осуществляемые факторами роста разнообразны и определяются концентрацией и длительностью воздействия, особенностями экспрессии специфических рецепторов в клетках-мишенях, наличием ингибиторов и конкурирующих веществ.

В патогенезе миомы важную роль играет *неоангиогенез*, который, как правило, активизируется при опухолевом росте. Опухоли диаметром 1—2 мм получают все необходимое посредством диффузии, однако их дальнейший рост зависит от кровоснабжения, в основе которого лежит новообразование сосудов. Опухоль способна продуцировать стимулирующие неоангиогенез факторы, которые обуславливают вращание сосудов в опухолевый очаг путем миграции в него эндотелиальных клеток из ткани и их размножение. Прекращение по тем или иным причинам вращания сосудов в опухоль может на время остановить ее рост. Регуляция неоваскуляризации представляет собой процесс тонкого взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза. Наиболее изученными активаторами данного процесса в органах репродуктивной системы женщины являются СЭФР, ТФР, основной фактор роста фибробластов, аденомедуллин [19]. Все эти факторы роста оказывают митогенное действие на эндотелиоциты и ГМК, способствуя росту опухоли двояко: увеличивая пролиферативную способность

ГМК и стимулируя ангиогенез [9, 10]. Экспрессия СЭФР регулируется непосредственно эстрогенами и прогестероном. СЭФР стимулирует пролиферацию клеток эндотелия сосудов, увеличивает проницаемость капилляров для факторов роста, белков и других питательных веществ плазмы [11, 12, 14]. Экспрессия аденомедулина — пептида, вовлеченного в ангиогенез, регуляцию клеточного роста, дифференциацию и вазодилатацию ГМК, коррелирует с плотностью сосудов и индексом пролиферации эндотелиальных клеток в миомах, что свидетельствует о высокой васкуляризации миоматозных узлов [14].

В развитии миомы матки важная роль принадлежит нарушению *апоптоза* — генетически запрограммированного процесса гибели клеток. В ткани миомы выявлено повышение экспрессии *bcl-2* — фактора торможения апоптоза. Установлено стимулирующее влияние прогестерона и ингибирующее воздействие E_2 на экспрессию *bcl-2* в миоматозных узлах [8]. Таким образом, значительная экспрессия белка *bcl-2* в клетках миомы по сравнению с нормальным миометрием может быть одним из молекулярных механизмов, способствующих усиленному росту опухоли вследствие торможения апоптоза.

В последние годы внимание многих ученых привлечено к определению роли *цитогенетических нарушений* в развитии миомы матки. Так, приблизительно у 40% женщин с миомой матки выявлены аномальные кариотипы, идентифицировано и показано участие двух генов (*12q15* и *6p21*), которые экспрессируются преимущественно в период эмбрионального развития. Возможно их участие в клеточной дифференцировке, процессах пролиферации и неопластической трансформации миом матки [6].

Все изложенное выше позволяет обосновать неоперативное лечение миомы матки, базирующееся на концепции о роли эндокринных и параокринных факторов в ее развитии.

Диагностика. Основными инструментальными методами диагностики миомы матки являются УЗИ, КТ и МРТ. Последние два используются реже в связи с необходимостью наличия дорогостоящего оборудования. В последние два десятилетия гистероскопия и лапароскопия обеспечили новый метод диагностики и лечения миомы матки. Информативным методом распознавания субмукозной и интерстициальной центральнопетельным ростом миомы матки является гистероскопия (точность 99,2%). Достоинство метода — возможность одновременной биопсии эндометрия с целью диагностики сопутствующих гиперпластических процессов. Лапароскопия используется преимущественно при необходимости дифференциальной диагностики миомы и опухоли яичника, а также для распознавания вторичных изменений в миоматозных узлах, являющихся противопоказанием к консервативной терапии.

Цель неоперативного лечения — торможение роста опухоли, уменьшение ее размеров и предотвращение развития в ней вторичных изменений. Миомы матки размерами менее 8-недельной беременности, не имеющие клинических проявлений (кровотечения, нарушение функции соседних органов, боли) у женщин пременопаузального возраста, в лечении не нуждаются

ся. Неоперативное лечение показано только в репродуктивном возрасте и часто как этап предоперационной подготовки к миомэктомии — комбинированное лечение.

Основанием неоперативного лечения являются:

- величина опухоли менее 12 нед беременности;
- интерстициальное и субсерозное (на широком основании) расположение узла (узлов);
- отсутствие мено- и метроррагий и выраженного болевого синдрома;
- наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, являющихся противопоказанием к хирургическому вмешательству.

Традиционно консервативное лечение основывалось на временном угнетении функции яичников, т.е. воспроизведении медикаментозной менопаузы и/или индукции гипоэстрогении. На протяжении довольно длительного времени использовались *гестагены*: норколут, премолют-нор, дюфастон и др. Однако результаты лечения были малоэффективны. Более того, ни в одном исследовании ни разу не зафиксировано существенного преимущества использования только гестагенов [22, 23]. Исходя из прогестероновой гипотезы развития миомы матки, малоэффективные результаты лечения производными прогестерона вполне объяснимы, хотя в конкретных клинических ситуациях подобный метод в качестве одного из вариантов гормонального воздействия может быть использован. Так, женщинам репродуктивного возраста с размерами опухоли до 8-недельной беременности при сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия данные препараты можно назначать в циклическом режиме (с 11-го по 25-й день дюфастон по 10—20 мг в сутки или с 16-го по 25-й день норколут по 0,5 мг в сутки) прерывистыми 6-месячными курсами. Женщинам пременопаузального возраста целесообразнее назначить гестагены в непрерывном режиме — с 5-го по 25-й день цикла в той же дозировке (длительность курса 6—8 мес). Применение данной группы препаратов оправдано именно при сочетании миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, так как прогестерон и его производные подавляют митотическую активность в эндометрии, напротив, в узлах миомы эти препараты могут индуцировать пролиферацию. При этом лечении обычно достигаются более четкое отграничение узлов от окружающих тканей (что существенно облегчает выделение узлов при последующей миомэктомии, если она необходима) и нормализация состояния эндометрия.

В последние годы стали более популярны *производные андрогенов*: даназол и гестринон.

Даназол высокоактивен по отношению к рецепторам тестостерона и действует как агонист, имеет умеренное сродство к рецепторам прогестерона и действует на них и как агонист, и как антагонист [24]. Также уменьшает выделение ГнРГ, снижая частоту пульсирующих выбросов, ингибирует ряд ферментов, подавляя синтез стероидных гормонов яичников. Даназол связывается с глобулином, связывающим половые стероиды, способствуя повышению его свободного, несвязанного тестостерона. Даназол применяется в течение 6—8 мес в суточной дозе 400—600 мг в непрерывном режиме. После 1—2 мес лечения, как

правило, наступает аменорея. После прекращения лечения менструальный цикл восстанавливается через 28—35 дней. Нежелательным является андрогенный эффект (гирсутизм, *acnae vulgaris*).

Гестринон (неместран) — антигестаген, производное 19-нортестостерона, обладает не только антипрогестагенными, но и проандрогенными, антигонадо-тропными, а значит, и антиэстрогенными свойствами. Гестринон подавляет преовуляторные пики ЛГ и ФСГ, в результате чего снижается уровень E_2 на 50% от исходного, а уровень прогестерона примерно на 70%. Гестринон оказывает прямое антипрогестероновое действие за счет связывания прогестероновых рецепторов и тем самым подавляет пролиферацию эндометрия и, очевидно, миоматозных узлов. Гестринон назначается в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6—8 мес.

Препараты вызывают значительное уменьшение размеров миомы матки, сокращение продолжительности менструальной кровопотери и оказывают благоприятное воздействие на состояние эндометрия. У женщин репродуктивного возраста после отмены препарата возможно возобновление роста опухоли, в перименопаузальном возрасте рецидива роста миомы не наблюдается. Поэтому данные препараты рекомендуются в качестве предоперационной подготовки для облегчения миомэктомии у женщин репродуктивного возраста, а в пременопаузальном возрасте в качестве самостоятельного вида лечения.

Перспективным считается применение антипрогестагена — мифепристона [18]. Мифепристон (*RU486*) — синтетический стероид, обладающий одновременно антипрогестероновой и антиглюкокортикоидной активностью. Механизм, благодаря которому мифепристон уменьшает размеры миомы, до сих пор неизвестен. Можно предположить, что мифепристон эффективен при прогестеронзависимых миомах. При приеме мифепристона по 50 мг ежедневно на протяжении 3 мес отмечено снижение объема матки у 49%. У пациенток, как правило, развивается аменорея. Уровень рецепторов прогестерона при применении этого препарата понижается как в миометрии, так и в узлах лейомиомы. Мифепристон — достаточно хорошо переносимый препарат, с редкими и слабовыраженными побочными эффектами (приливы средней степени выраженности). Изменений минеральной плотности костной ткани (позвоночник и бедро) после 3 мес лечения (по 50 мг ежедневно) не происходит. Терапия низкими дозами (по 50 мг и ниже) длится не более 6 мес и возможно ее повторение при рецидиве миомы. Эти данные позволяют считать применение антипрогестагенов с целью торможения роста миомы многообещающим.

Значительным достижением фармакотерапии последних двух десятилетий является применение *аналогов ГнРГ*. Впервые сообщили об успешном лечении лейомиомы матки агонистами гонадолюберина М. Filisog и соавт. в 1983 г. [25]. При непрерывном применении этих препаратов развивается гипозэстрогения, коррелирующая с уменьшением (в среднем на 52,6%) размеров матки и узлов опухоли. Подавление гонадо-тропной функции гипофиза, помимо снижения уровня E_2 , вызывает блокаду продукции прогестерона, что

играет важную роль в механизме действия а-ГнРГ. Эти препараты уменьшают продукцию инсулиноподобного фактора роста I и эпидермального фактора роста, являющихся медиаторами эстрадиола и прогестерона. Стойкая аменорея, индуцированная а-ГнРГ, приводит к повышению содержания гемоглобина, величины гематокрита, концентрации сывороточного железа, к возрастанию плотности стенок микрососудов, что очень важно при анемии. В настоящее время синтезировано более 2000 а-ГнРГ и более 12 их имеется в продаже.

Непрерывное введение этих препаратов характеризуется двухфазностью действия:

— первая фаза — непродолжительная стимуляция функции гипофиза (так называемый “эффект вспышки”), характеризуется быстрым подъемом выделения ГнРГ и соответственно образованием E_2 в яичниках в течение 7—10 дней. После чего, вследствие блокады рецепторов ГнРГ, выделение гонадотропинов и E_2 снижается до базального уровня (и ниже). В ответ на снижение уровня E_2 , как правило, появляются кровяные менструальноподобные выделения, самостоятельно заканчивающиеся в течение 3—7 дней. Это «кровотечение» знаменует собой конец первой фазы [15]. Вторая фаза — так называемая медикаментозная кастрация — блокада гонадотропной функции гипофиза и соответственно образования E_2 в яичниках, что вызывает «климактерические» эстрогендефицитные симптомы: потливость, сухость во влагалище, головную боль, депрессию. При длительном (более 6 мес) лечении снижается плотность костной ткани, особенно у женщин пременопаузального возраста. Прекращение терапии ведет к восстановлению менструального цикла примерно через 60—90 дней. К сожалению, у женщин репродуктивного возраста наблюдаются рецидивы роста миомы, поэтому в этом возрасте целесообразно использовать данные препараты в качестве предоперационной подготовки.

Существует три способа введения а-ГнРГ: интраназальный (бусерелина ацетат 0,2% раствор, 300 мг в день), подкожный (декапептил 0,1 мг ежедневно) и внутримышечный (золадекс, диферелин, депо-декапептил, люкрин-депо). Именно депонированные формы обладают способностью выделять а-ГнРГ в течение 6—7 нед. Терапия начинается со 2—4-го дня менструального цикла.

В 1993 г. впервые был опубликован обзор, освещающий применение новой группы препаратов — *антагонистов ГнРГ* (антГнРГ) [16]. Фармакологическое действие данных препаратов отличается от действия а-ГнРГ тем, что на клеточной мембране гонадотропных клеток гипофиза происходит классическая конкурентная блокада за рецепторы эндогенных гонадотропинов — без фазы непродолжительной стимуляции. В течение нескольких часов происходит подавление секреции гонадотропных гормонов.

Преимуществом данного вида терапии служит сокращение сроков лечения, так как максимальное уменьшение узлов опухоли происходит уже на 14—28-й день, также отмечается более быстрое восстановление функции яичников после прекращения лечения [17].

К препаратам антГнРГ относится *цетрореликс*. Стартовая доза — 60 мг, вводится на 2-й день менструального цикла, вторая инъекция — 30—60 мг — на 21—28-й день цикла (под контролем уровня E_2 и УЗИ в динамике). Таким образом, антГнРГ могут быть эффективным средством консервативного лечения миомы матки, и дальнейшее фармакологическое совершенствование данной группы препаратов будет повышать эффективность лечения.

При лечении бесплодия и невынашивания беременности, обусловленного миомой, применение аналогов ГнРГ способствует быстрому уменьшению миомы, уменьшению кровоснабжения узлов и тем самым облегчает проведение миомэктомии.

Возможно перспективными окажутся *препараты, ингибирующие факторы роста, влияющие на апоптоз и продукцию межклеточного вещества ГМК, а также на пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов*. К ингибиторам ангиогенных факторов роста относится *RG 13577* — производное гепарина, оказывающее антипролиферативное действие на ГМК сосудов. Этот препарат препятствует связыванию фактора роста фибробластов с его рецептором и угнетает синтез ДНК в культуре ГМК миомы [19]. К этой же группе препаратов относится и интерферон- α , который в значительной степени ингибирует стимулированную ростовыми факторами пролиферацию нормальных клеток и клеток миомы. Применение интерферона- α у 20 пациенток способствовало уменьшению объема лейомиомы уже после 1-й недели приема препарата [20].

Многообещающим направлением в лечении миомы является использование *антифибротической терапии*. Основанием для использования этой терапии является тот факт, что миомы содержат большое количество внеклеточного матрикса, состоящего из коллагена, протеогликана и фибронектина, и имеют повышенный уровень экспрессии мРНК коллагена типов I и III. Препарат пирфенидон (антифибротический препарат, который применялся для лечения пациентов с фиброзом легких) ингибирует клеточную пролиферацию, вызванную основным ФРФ, тромбоцитарным фактором и ТФР- β и, таким образом, оказывает выраженное дозозависимое антипролиферативное действие на ГМК миом и миометрия, угнетая продукцию коллагенов в ГМК [19].

Новым негормональным методом лечения лейомиомы матки является *эмболизация маточных артерий*, впервые примененная во Франции в 1991 г. Процедура включает прокол, катеризацию бедренной артерии и последующую эмболизацию под рентгенологическим контролем с использованием поливинилового спирта и/или пены Gelfoam. Эмболизация приводит к уменьшению кровоснабжения и частичному некрозу миоматозных узлов. Отмечается достаточно высокая эффективность данной процедуры: через 3 мес размеры узлов уменьшились на 40,4%, к 6-му месяцу наблюдений на 63—70% [21], что клинически характеризовалось уменьшением кровопотери, боли, давления на соседние органы.

В заключение следует отметить, что медикаментозная терапия тормозит рост и уменьшает размеры миомы, но, к сожалению, после прекращения лечения, как правило, наблюдается рецидив роста миомы. Поэтому у женщин репродуктивного возраста консер-

вативная терапия обычно применяется как этап предоперационной подготовки, облегчающей хирургическое вмешательство и уменьшающее его объем. Большой оптимизм внушает неоперативное лечение в перименопаузальном возрасте, в результате которого наступает естественная менопауза.

Таким образом, достижения фундаментальных наук позволили расширить наши представления о ме-

ханизмах развития лейомиомы матки и способствовали появлению новых перспективных направлений лечебного воздействия, основанного на блокаде гонадотропной функции гипофиза и “выключении” функции яичников, а также торможении действия специфических факторов роста и цитокинов, которые регулируют пролиферацию, неоангиогенез и стимулируют апоптоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вихляева Е.М.* *Вопр онкол* 2001; 47: 2—3.
2. Pathogenesis and medical management of uterine fibroids. Ed. by I.A. Brosens, B. Lunenfeld and J. Donnez. 1999; 158.
3. *Rein M.S.* *Environ Health Perspect* 2000; 108: Suppl 5: 791—793.
4. *Fujii S. et al.* In: *Ultrastructure of Smooth Muscle: Electron Microscopy in Biology and Medicine, Series in Current Topics of Ultrastructural Research.* Ed. P.M. Motta, The Hague: Martinus Nijhoff 1990; 197—220.
5. *Stewart E.A., Nowak R.A.* *Obstet Gynecol* 1998; 92: 624—627.
6. *Fuhrmann U. et al.* In: *Pathogenesis and medical management of uterine fibroids.* Ed. by I.A. Brosens, B. Lunenfeld and J. Donnez. 1999; 61—82.
7. *Vicille B. et al.* *Hum Reprod* 1997; 12: 815—822.
8. *Matsuo H. et al.* *Oncology* 1999; 57: Suppl 2: 49—58.
9. *Mangrulkar R.S., Ono M. et al.* *Biol Reprod* 1995; 53: 636—646.
10. *Dixon D., He H., Haseman J.K.* *Environ Health Perspect* 2000; 108(S5): 795—802.
11. *Dvorak H.F., Brown L.F. et al.* *Am J Pathol* 1995; 146: 1029—1039.
12. *Ferrara N.* *Curr Top Microbiol* 1999; 237: 1—30.
13. *Donnez J. et al.* *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: Suppl 1: 6.
14. *Hague S. et al.* *Clin Cancer Res* 2000; 6(7): 2808.
15. *Speroff L.* *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Fifth Edition 1994; 130—134.
16. *Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J. et al.* *Fertil Steril* 1993; 60: 642—645.
17. *Felderbaum R.E., Reissmann T. et al.* *Assist Reprod Genet* 1996; 13: 216—222.
18. *Damodar K. Mahajan, Steve N. Ph.D., London M.D.* *Fertil Steril* 1997; 967—976.
19. *Nowak R.A.* *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 2: 327—334.
20. *Ali A.F., Fateen B., Ezzet A. et al.* *Obstet Gynecol* 2000; 95(S1): S6.
21. *Ravina J.H. et al.* *Bull Acad Natl Med* 1997; 181: 233—246.
22. *Shimomura et al.* *JCEM* 1998; 83: 2191.
23. *Harrison-Woolrych M., Robinson R.* *Fertil Steril* 1995; 64: 191—192.
24. *Barbieri R.L.* *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 565—567.
25. *Filicori M.D., Hall D.A. et al.* *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 726—727.



— Мне только что удалили два зуба.
— Почему два? У тебя же болел один?
— А у доктора сдачи не было.

Использование комплекса “Андро-Гин” в программе подготовки к беременности женщин с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

С.Н. БОРИСОВ, В.В. СОКОЛОВ (Москва)

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют серьезную проблему в медицинской и социальной сфере. Это определяется полимикробным фактором возникновения сальпингооофоритов и эндометритов, тяжелым характером течения послеродовых и послеоперационных осложнений, высоким уровнем заболеваемости среди социально активной прослойки населения Российской Федерации. Последнее десятилетие основной акцент в терапии и реабилитационном лечении пациенток с ВЗОМТ, к сожалению, приходится на этиотропное лечение. В то же время патогенетически обусловленная коррекция воспалительных изменений в тканях, подвергнутых альтернирующему воздействию, практически не используется.

Авторами было проведено патогенетическое обоснование использования комплекса аппаратно-программного “Андро-Гин” (КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин”) в терапии у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Методом случайной выборки проведено клинко-лабораторное обследование 52 пациенток с ВЗОМТ. Было исследовано состояние микрофлоры половых путей, иммунный статус, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы крови, жирнокислотный спектр фосфолипидов мембран эритроцитов, метаболиты перекисного окисления арахидоновой кислоты, концентрация гормонов, пролиферативно-активные и сорбционные свойства белков плазмы крови. Мультифакторный анализ совокупности полученных данных приводит к получению взаимообусловленных нарушений. Они представлены системными изменениями — хронизация инфекционного процесса, торпидность течения, многоочаговость поражения, микст-инфекции, подострые и персистентные клинические формы, бесплодие; так и местными — потеря эндометрием стероидорецепторного аппарата, метаплазия цилиндрического эпителия шейки матки, нарушение перистальтики и контрактильной активности маточных труб, контактная кровоточивость слизистой шейки матки.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ВЗОМТ у женщин, помимо местных проявлений, характеризуются патологическими процессами, в которые вовлечены универсальные системы регуляции гомеостаза, ответственные за защитные реакции организма от инфекции и функционирование его в условиях инфекционного процесса на системном и локальном уровне. От состоятельности и типа реактивности универсальных систем регуляции пациентки будет зависеть исход динамического взаимодействия между микро- и макроорганизмом и, следовательно, эффективность тех или иных лечебных мероприятий.

В КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин” осуществляется комбинированное воздействие на органы малого таза пациентки излучением инфракрасного (красного) лазера и электростимуляции на фоне магнитной индукции.

К настоящему времени проведенными исследованиями установлено, что низкоинтенсивное лазерное облучение при контакте с биологической тканью способно активизировать обменные процессы, стимулировать микроциркуляцию, ускорять процессы регенерации, изменять активность ферментных процессов эритроцитов, что способствует созданию благоприятных условий для кислородтранспортной функции крови, а также стимулировать более быструю смену фазы отека фазой пролиферации в очаге воспаления, пролонгировать и потенцировать действие медикаментов и таким образом позволяет существенно уменьшить их дозы у больных с аллергическими реакциями, усиливает тканевый иммунитет, обеспечивает анальгезирующий эффект.

При динамическом анализе гемостазиограмм пациенток, получающих низкоинтенсивную лазерную терапию, отмечаются антикоагулянтный, дезагрегирующий и фибринолитический эффекты. Эти изменения указывают, что снижается адгезивность и агрегация тромбоцитов, их тенденция к агглютинации, что препятствует повышению свертываемости крови, улучшая фибринолитические механизмы, нормализующие кровоток. Многофакторное лечебное действие лазерной терапии обусловлено положительными изменениями в различных звеньях гомеостаза.

При воздействии электромагнитного поля развиваются местные и общие адаптационные реакции на разных уровнях реактивности человека.

Экспериментально доказано, что магнитное поле создает условия для самоорганизации функциональных комплексов, активизирует адаптационные механизмы и тем самым способствует положительному лечебному эффекту в широком диапазоне возникших патологических состояний.

Магнитотерапия, с учетом данных последних исследований, характеризуется болеутоляющим, седативным, гипокоагуляционным и противовоспалительным эффектами. В КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин” с учетом оригинальной схемы использования в наибольшей степени проявляется, среди прочего, выраженный дегидратирующий эффект, обусловленный влиянием магнитной индукции (величиной в ректальном и вагинальном зонде до 15 мТл и в накожном — до 40 мТл) на гемоциркуляторные процессы в патологическом очаге пациентки. В отличие от большинства других физиотерапевтических факторов, вызывающих дегидратирующий эффект (индуктотермия, УВЧ,

СВЧ), магнитное поле КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин” практически не оказывает побочного гипотензивного действия (особенно в сочетании с используемым лазерным излучением), что значительно расширяет контингент пациенток, которым возможно проведение сеансов КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин”. Таким образом, патогенетически обоснованное мультифакторное воздействие КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин” на макроорганизм позволяет увеличить эффективность традиционной этиотропной терапии ВЗОМТ и добиться успешного излечения пациенток.

Помимо этого, был проведен анализ отдаленных (от 3 до 7 лет) результатов лечения пациенток с ВЗОМТ, целью которого является определение зависимости результатов лечения от использованных методов терапии.

Повторному клинико-инструментальному обследованию были подвергнуты 485 пациенток с ВЗОМТ, проходивших лечение в медицинском центре “Андромед” с 1997 по 2003 г. Возраст пациенток колебался от 17 до 35 лет ($M=25,1\pm 4,0$), время прошедшее после окончания лечения составило от 3 до 5 лет ($M=42\pm 4$ мес). Все больные нами были разделены на три группы, сравнимые по средней длительности ВЗОМТ, предшествующих лечению, возрасту и выраженности клинических проявлений. В 1-ю группу были включены 245 пациенток, которым проводилось этиотропное лечение (антибактериальное, антифунгальное, противовирусное) по показаниям в сочетании с лазеромагнитоэлектростимуляцией и цветоритмотерапией на КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин”. Во 2-й группе было 135 пациенток, которым из-за невозможности получения процедур дополнительно применяли системную энзимотерапию. Контрольная 3-я группа состояла из 105 пациенток с проведенной аналогичной фармакотерапией без использования КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин”.

Курс процедур на КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин” составлял 10–12 дней (по 1 процедуре в день) с использованием 1 из 5 разработанных режимов (от “0” до “5” в зависимости от выраженности клинических проявлений ВЗОМТ) длительностью от 10 до 20 мин. Излучатель вводился во влагалище, наконечник излучателя размещался в точке проекции бедренного треугольника одной из конечностей. Цветоритмотерапия осуществлялась через специальные очки, причем воздействие осуществлялось разными цветами стимуляторов по разработанной методике.

Вызывает интерес использование КАП ЭЛМ-01 в решении проблемы невынашивания беременности.

За последнее 10-летие не отмечено тенденции к снижению частоты преждевременного прерывания беременности, которая составляет от 7 до 25% в различных группах женщин, 85% перинатальной смертности приходится на новорожденных 22–37 нед гестационного возраста. Среди основных причин невынашивания беременности многие авторы прежде все-

го называют инфекцию. Частота колонизации эндометрия вне беременности у женщин с привычным невынашиванием достигает 30%. Нами проведено обследование 50 женщин с привычным невынашиванием беременности. Основную (1-ю) группу составили 30 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе, характерной особенностью акушерского статуса у которых было несвоевременное излитие околоплодных вод, осложнение выкидышей ВЗОМТ. В контрольной (2-й) группе было 20 женщин, у которых привычное невынашивание беременности было обусловлено неразвивающейся беременностью и не сопровождалось воспалительными заболеваниями гениталий.

Все женщины не имели профессиональных вредностей и были соматически здоровы. Из исследования были исключены супружеские пары с выявленными отклонениями при медико-генетическом обследовании, положительными результатами ВА и анти-ХГ антител.

Средний возраст пациенток 1-й и 2-й групп был одинаковым и составил $29,1\pm 0,6$ и $32\pm 0,8$ года соответственно. При анализе гинекологических заболеваний у обследованных женщин хронические сальпингоофориты составили 70 и 65%, хронический эндометрит 56 и 35%, спаечный процесс в малом тазу 40 и 35% соответственно. Микробиологическое исследование эндометрия вне беременности производилось взятием цуга эндометрия.

Бессимптомная персистенция микроорганизмов в эндометрии обнаружена у 70% пациенток 1-й группы и у 25% — во 2-й. Только у 3 пациенток выделены монокультуры, у остальных обнаружены ассоциации 2–6 видов микроорганизмов. Массивное обследование (10^5 КОЭ и выше) эндометрия имело место только у 2 женщин. В нашем исследовании выявлена четкая связь присутствия микроорганизмов в эндометрии с морфологическими изменениями в строме.

Кроме этиотропного лечения антибактериальными препаратами, в комплекс реабилитационных мероприятий были включены сеансы воздействия КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин” по разработанной методике. В случае отрицательного результата бактериологического посева производилось изолированное воздействие электростимуляции. Анализируя результаты исходов беременности у наблюдаемых пациенток, следует отметить, что частота своевременных родов в 1-й группе составила 68%, во 2-й — 75%. Полученные результаты свидетельствуют о возможностях реабилитационных мероприятий с использованием КАП ЭЛМ-01-“Андро-Гин” в плане подготовки к беременности женщин, уже имеющих в анамнезе ВЗОМТ и излитие околоплодных вод. Кроме того, использование изолированной электростимуляции для восстановления стероидорцепторного аппарата эндометрия позволяет добиться достаточно высокой эффективности реабилитационных мероприятий без назначения ранее принятого в таких случаях курса антибактериальной терапии.

ДИСКУССИЯ

Гормональная поддержка посттрансферного периода в программах ВРТ*

Участники дискуссии: *Анишина Маргарита Бениаминовна*, журнал “Проблемы репродукции”, Москва; *Белобородов Сергей Михайлович*, кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета, компания “Органон”, Москва (ведущий дискуссии); *Боярский Константин Юрьевич*, ЦПС г. Пушкин, Санкт-Петербург; *Вартамян Эмма Врановна*, клиника “Дети из пробирки”, Москва; *Здановский Валерий Мстиславович*, Центр “ЭКО”, Москва; *Исакова Эльвира Валентиновна*, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург; *Калинина Елена Андреевна*, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва; *Калинина Елена Анатольевна*, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва; *Каменецкий Борис Александрович*, Российско-Финский центр “Ава-Петер”, Санкт-Петербург; *Кечиян Ким Нодарович*, Центр “Эмбрион”, Москва; *Корнилов Николай Валерьевич*, Российско-Финский центр “Ава-Петер”, Санкт-Петербург; *Корсак Владислав Станиславович*, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург; *Лукин Валентин Алексеевич*, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва; *Осипов Сергей Михайлович*, ЦПС г.Пушкин, Санкт-Петербург; *Тишкевич Олег Леонидович*, центр ВРТ “Эмбрион”, Минск; *Торганова Ирина Геннадьевна*, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Белобородов С.М.: Результаты предварительного опроса специалистов клиник ЭКО показывают, что тактика поддержки лютеиновой фазы сильно различается в разных учреждениях. В этой дискуссии экспертов ВРТ предлагается обсудить некоторые спорные моменты. Например, разные клиники начинают поддержку лютеиновой фазы в разное время. В день пункции, в день переноса; дата может быть фиксированной от дня пункции.

Боярский К.Ю.: Мы используем поддержку со 2—3-го дня после пункции или в день переноса. Это наиболее принятый подход.

Белобородов С.М.: Использование в качестве критерия дня переноса эмбрионов может быть неудобным, так как длительность культивирования сегодня колеблется от 2 до 5 дней.

Боярский К.Ю.: Конечно, если перенос осуществляется на стадии бластоцисты, применение прогестерона начинается со 2—3-го дня.

Тишкевич О.Л.: Мы оцениваем толщину эндометрия и если она недостаточная, поддержку начинаем позднее, чем при нормальной толщине эндометрия.

Боярский К.Ю.: Толщина эндометрия не имеет значения для выбора дня начала поддержки. Применяя поддержку, мы не меняем время начала секреторной трансформации, а лишь поддерживаем ее.

Осипов С.М.: Можно использовать не толщину эндометрия, а характер ультразвуковой картины для определения степени его зрелости и таким образом определить возможность начала поддержки.

Каменецкий Б.А.: Не существует достоверных ультразвуковых признаков, на основании которых можно было бы сделать заключение о времени начала поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ. Наличие не менее четырех различных классификаций, описывающих ультразвуковую структуру эндометрия, лишь подтверждает мнение об отсутствии критериев его объективной оценки и сложности интерпретации. Поддержка лютеиновой фазы стимулированного цикла должна начинаться сразу же после проведения пункции яич-

ников и аспирации ооцитов вне зависимости от ультразвуковых характеристик эндометрия.

Анишина М.Б.: С моей точки зрения, целесообразно начинать поддержку со дня, следующего за пункцией. Хотя знаю, что и начало введения прогестерона в день переноса эмбриона, и вообще отсутствие поддержки, практикуемые в некоторых центрах, ассоциируются с неплохими результатами.

Здановский В.М.: Мы используем поддержку непосредственно со дня пункции фолликулов. Это позволяет моделировать функцию желтого тела с самого момента его формирования.

Корнилов Н.В.: Исследования показывают, что нет никакой разницы, начинать поддержку в день пункции или даже спустя 5 дней после пункции. Поэтому каждый центр может выбирать собственную тактику, не особенно рискуя снизить эффективность. Мы выбрали 3-й день, но это не может быть строгой рекомендацией.

Белобородов С.М.: Но не лучше ли будет, если независимо от дня с момента пункции поддержка будет начинаться несколько ранее, чем осуществляется перенос эмбрионов. Действие прогестерона позволит снизить сократительную активность матки во время переноса. Впрочем, целесообразность такого подхода пока не исследована. Теперь рассмотрим вопрос о необходимости мониторинга уровня стероидов с целью определения доз и длительности поддержки лютеиновой фазы.

* В статье “Тактика поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ — современные тенденции” и этой дискуссии представлены материалы круглого стола экспертов в области вспомогательных репродуктивных технологий “Поддержка посттрансферного периода (лютеиновой фазы) в программах ВРТ”. Встреча состоялась в Москве 10 апреля 2003 г. по инициативе и при поддержке компании “Органон НВ” (Нидерланды).

Вартанян Э.В.: Мы проводим мониторинг, оцениваем уровень прогестерона на 5-й день после переноса эмбрионов. Мы считаем, что он должен быть от 40 до 100 нмоль/л, корректируем дозы в зависимости от концентрации в крови.

Белобородов С.М.: Предвижу ряд возражений относительно возможности вообще оценить адекватность уровня прогестерона по однократному определению в крови. Замечу лишь, что чаще говорится не столько об уровне прогестерона, сколько о соотношении уровня прогестерона и эстрадиола. Соответственно такому подходу, норм быть не может, и у каждой пациентки будет своя норма в зависимости от результата стимуляции суперовуляции, в том числе от уровня эстрадиола.

Аншина М.Б.: Подчеркиваю, что возражаю против мониторинга *после* переноса эмбрионов. В стимулированных циклах число желтых тел и их стероид-секретирующая функция колеблются в столь широких пределах, что установить нормы, т.е. концентрации, оптимальные для имплантации и последующего развития беременности, даже теоретически невозможно. А если нет эталона и не с чем сравнивать, то какой смысл определять?

Лукин В.А.: В то же время известно, что высокие дозы прогестерона могут оказывать эмбриолитическое действие. Определение уровня прогестерона может предохранить от избыточной поддержки.

Каменецкий Б.А.: Наш собственный опыт и данные литературы заставили отказаться от проведения гормонального мониторинга в программах стимуляции суперовуляции. Не выявлено никакой корреляции между концентрацией эстрадиола в сыворотке крови и толщиной эндометрия, оцененной с помощью ультразвука, в течение естественных или стимулированных циклов. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови объективно характеризует, главным образом, функциональную активность гранулезных клеток и не может являться надежным маркером зрелости эндометрия, при этом значительные суточные и индивидуальные колебания уровня прогестерона у разных женщин ставят под сомнение информативность однократного определения содержания этого гормона.

Корнилов Н.В.: Однократное определение прогестерона в крови не имеет смысла, поскольку его уровень меняется каждые 4 ч, и неизвестно, в какую фазу вы попадаете в момент взятия крови. Сообщения показывают, что беременность нормально прогрессирует и при очень низких и при очень высоких концентрациях прогестерона. По всей видимости, существует минимальный уровень для достаточной секреторной трансформации эндометрия и поддержки беременности. Кроме того, при вагинальном применении прогестерона его определение в крови не имеет смысла.

Белобородов С.М.: Вы имеете в виду, что применение вагинальных и инъекционных форм прогестерона при равной эффективности дает абсолютно разные концентрации в крови, и при вагинальном введении препарат попадает в матку минуя центральный кровоток?

Корнилов Н.В.: Совершенно верно. При назначении вагинальных форм прогестерона эффективность очень высока при низкой концентрации в крови. Это

объясняется исследованиями, которые подтвердили феномен “первичной концентрации” прогестерона в матке.

Белобородов С.М.: Известно, что многие клиники применяют препараты чХГ, а некоторые от них отказались. Елена Андреевна, почему вы считаете, что необходимо использовать чХГ?

Калинина Е.Андр.: Мы считаем, что к каждой пациентке должен быть индивидуальный подход. В день пункции мы обычно назначаем микроионизированный прогестерон, чХГ и обязательно эстрогены. Отказываемся от применения чХГ только при риске синдрома гиперстимуляции яичников.

Боярский К.Ю.: Я не применяю чХГ для поддержки почти никогда. У нас хорошие результаты, и мы исключаем влияние чХГ на риск гиперстимуляции. Но часто назначаем препараты эстрадиола.

Белобородов С.М.: То есть применять или не применять чХГ решается эмпирически, на основании личных предпочтений. Поскольку эффект эстрадиола считается одним из ключевых факторов большей эффективности сочетания прогестерона и чХГ, чем применение только прогестерона, каково, на ваш взгляд, место препаратов эстрадиола в поддержке лютеиновой фазы.

Боярский К.Ю.: Это тонкий момент, поскольку в аннотации к препарату эстрафем написано о возможном тератогенном действии. С одной стороны, мы применяем эстрогены, с другой — постоянно рискуем оказаться на скамье подсудимых.

Здановский В.М.: Разговоры о возможном тератогенном действии эстрогенов связаны с тем, что раньше применяли диэтилстильбэстрол, и было обнаружено, что у девочек, чьи матери во время беременности использовали синтетические эстрогены, имеется высокий риск развития онкологических заболеваний гениталий. Эти наблюдения снизили интерес к применению эстрогенов при беременности и послужили основанием для соответствующих предупреждений в аннотациях к эстрогенным препаратам.

Корсак В.С.: Онкологическим риском обладают не все эстрогены, а только диэтилстильбэстрол. Он продолжает выпускаться и показанием к его использованию является рак предстательной железы, рак молочной железы. Начиная с 40-х вплоть до 70-х годов прошлого столетия диэтилстильбэстрол широко использовался для лечения угрожающего аборта. У детей, матери которых получали диэтилстильбэстрол, установлены различные отклонения от нормального развития, различные пороки развития половой сферы: у девочек деформация шейки матки, в том числе и несостоятельность шейки матки. Наиболее серьезным последствием считается светлоклеточная карцинома шейки матки или влагиалища. Встречается она у 3—4 из 1000 женщин, находившихся во внутриутробный период под влиянием диэтилстильбэстрола. В инструкции к микрофоллину исключена беременность как противопоказание, но и в показаниях угроза прерывания беременности не стоит. В инструкции к эстрадиолу валерату (прогинова) по-прежнему указывают беременность как противопоказание для применения. Поэтому использование его имеет формальный риск предъявления претензий к врачу.

Корнилов Н.В.: Мы используем эстрогены из тех соображений, что чХГ или сочетание чХГ и прогестерона более эффективно, чем применение только прогестерона. С чем это может быть связано? Известно, что ХГ стимулирует синтез желтым телом не только прогестерона, но и эстрадиола. Долгое время эффективность эстрадиола не была подтверждена. До работы Farhi считали, что применять его в комплексной терапии не нужно. В 2000 г. в рандомизированном исследовании была показана большая частота наступления беременности и имплантации в длинных протоколах при применении в лютеиновую фазу не только прогестерона, но и эстрадиола. Систематический обзор из Австралии 2002 г. признает с учетом трех исследований, проведенных по поводу эффективности поддержки эстрогенами, возможную целесообразность их назначения. Мы используем эстрадиол для поддержки лютеиновой фазы с 1998 г. во всех протоколах с использованием аналогов ГнРГ.

Белобородов С.М.: Следует учесть, что некоторые другие рандомизированные исследования не подтвердили эффективность добавления эстрадиола, а в упоминаемой вами работе эстрадиол назначался только пациенткам с высоким уровнем эстрадиола во время стимуляции, которым был противопоказан чХГ.

Анишина М.Б.: По моему мнению, к назначению эстрогенов есть очень конкретные показания, это — недостаточная толщина эндометрия и отставание толщины эндометрия от интенсивности фолликулярного ответа на стимуляцию. Недостаточный ответ эндометрия на эндогенные эстрогены нередко можно прогнозировать по его ультразвуковой картине на 21—23-й день цикла, предшествующего лечебному. Начатое перед пункцией введение эстрогенов нельзя отменять до менструации или до 5—6 нед беременности. Доза эстрогенов зависит от клинического течения беременности. Отмена препаратов должна быть очень постепенной.

Кечиян К.Н.: При применении агонистов или кломифенцитрата мы используем эстрогены, так как их может не хватать в одном случае по причине блокады ЛГ, в другом — по причине блокады рецепторов эстрадиола. Назначив эстрадиол во время стимуляции, продолжаем его и в лютеиновую фазу. Но ведущий эффект поддержки, бесспорно, остается за прогестинами, эстрогены играют вспомогательную роль.

Белобородов С.М.: Действительно, мы совсем не коснулись прогестинов, точнее их форм. Сегодня имеется возможность широкого выбора между пероральными, инъекционными и вагинальными формами прогестерона и аналогов. Кроме того, широкий диапазон применяемых доз ставит много вопросов.

Торганова И.Г.: Если по УЗИ толстый эндометрий и желтых тел достаточно, то мы используем прогестерон инъекционно, так как он обеспечивает гарантированное поступление всей назначенной дозы. Также мы используем вагинальные формы прогестерона, которые наиболее оптимальны с точки зрения сочетания эффективности и удобства. Дозы могут быть высокими (600 или 800 мг прогестерона в сутки), если по УЗИ отмечается тонкий эндометрий.

Калинина Е.Анат.: Мы также прогестерон назначаем в разных формах, доза определяется структурой

эндометрия и количеством желтых тел, также принимается во внимание, была ли у пациентки ранее недостаточность лютеиновой фазы. Если да, то дозы увеличиваются или комбинируется инъекционное и вагинальное введение.

Тишкевич О.Л.: Вы говорите о количестве желтых тел, но по УЗИ мы не можем оценить функциональную активность желтых тел, а количество прогестерона не зависит от числа и структуры желтых тел.

Белобородов С.М.: Очень сомнительно, что недостаточность лютеиновой фазы в спонтанных циклах может иметь какое-либо значение в стимулированных циклах, когда гарантированно происходит лютеинизация нескольких фолликулов.

Исакова Э.В.: Прогестерон не влияет на толщину эндометрия, определяющим является эстрадиол. Мы замечали, что если назначаем прогестерон и эстрогены до переноса эмбрионов, а после подсадки оставляем только прогестерон, то отмечается меньшая частота наступления беременности. В связи с особенностями фармакодинамики (длительное сохранение концентрации прогестерона в крови), удобством применения и редкими побочными эффектами препаратом выбора для поддержки посттрансферного периода является микроионизированный прогестерон. Мы стандартно назначаем утрожестан по 600 мг, а если используются антагонисты, то по 400 мг в сутки.

Анишина М.Б.: Поскольку лечение в лютеиновую фазу эмпирическое, я предпочитаю использовать дозы минимальные, а формы прогестерона — все равно какие. При наличии кровяных выделений вагинальный путь не годится, при токсикозе ранних сроков пероральные формы не годятся. Для этих случаев остается масляный раствор для инъекций. При возникновении угрозы невынашивания почти всегда перехожу на масляный раствор прогестерона.

Белобородов С.М.: Следует ли в равной доле отдавать предпочтение всем формам прогестерона, если известно, что более 95% препарата проходит через печень и метаболизируется при пероральном применении. То есть эффективность перорального назначения микроионизированного прогестерона сопоставима с действием плацебо.

Анишина М.Б.: При любом пути введения (*per os*, *per vaginam*, *per rectum*, *per derma* и пр.) препарат сначала попадает в венозную кровь, а значит, проходит весь положенный путь до того, как попадет в орган-мишень. Анатомическая близость влагалища создает иллюзию того, что препарат сразу действует на эндометрий — каким образом?

Белобородов С.М.: В ваших доводах, несомненно, есть сильные логические стороны, но эксперимент подтверждает обратное. Эффект первичного прохождения прогестерона через матку вполне объясним не просто близостью к влагалищу, а единством биологической среды. Многократно подтверждено более концентрированное поступление в матку прогестерона при вагинальном введении, чем при внутримышечном. При внутримышечном введении в крови концентрация больше, а в полости матки меньше. Концентрация в крови при пероральном введении вообще минимальна. И, наконец, данные мета-анализа показывают большую эффективность вагинальных форм перед оральной

ными формами и по частоте наступления беременности, и по частоте ее прогрессирования.

Корнилов Н.В.: Поскольку гормональный мониторинг не объективен, по УЗИ невозможно точно определить адекватность желтых тел, а толщина эндометрия в лютеиновую фазу уже не может быть критерием для назначения прогестерона, остается лишь применение дозы, достаточной даже при отсутствии желтого тела. Наиболее испытанные и эффективные протоколы — использование инъекционных и вагинальных форм, но поскольку последние удобней, мы выбираем их. Стандартом считается суточная доза 600 мг микроионизированного прогестерона в виде капсул или 90 мг микроионизированного прогестерона в виде геля.

Белобородов С.М.: Если мы вспомним данные опроса специалистов, очень вариабельна длительность гормональной поддержки беременности. В одних клиниках 4 нед, в других до 12 нед.

Корнилов Н.В.: Мы проводим поддержку до 4—5 нед беременности, затем отменяем (сразу после установления биохимической беременности — на 16-й день после пункции фолликулов), поскольку эффект ХГ хориона перекрывает действие препаратов. Если беременность прогрессирует, она обеспечивает более чем достаточную стимуляцию желтых тел через ХГ. Кровотечение, скорее всего, указывает на остановку развития эмбриона или другие физиологические причины (чаще — повышенную васкуляризацию шейки матки), которые не требуют гормональной терапии. Большинство специалистов не рассматривают кровяные выделения из половых путей как однозначный признак угрозы прерывания беременности и, тем более, как повод для назначения гормональной терапии. Поэтому гормональную поддержку после 5 нед беременности мы не проводим, ограничиваясь симптоматической терапией. В циклах переноса криоконсервированных эмбрионов, донорства ооцитов, эмбрионов и суррогатного материнства поддержка проводится до 9 нед беременности, когда гормонально беременность полностью обеспечивается за счет синцитиотрофобласта.

Торганова И.Г.: Не каждый случай невынашивания связан с генетическими проблемами. И всегда есть вероятность, что на 30% выкидыш или его угроза не связаны с несовместимыми с жизнью нарушениями развития, а обусловлены патологией со стороны матери, и почему бы не использовать этот шанс.

Корнилов Н.В.: Такая вероятность значительно меньше и стремится к незначительным величинам. Кроме генетических причин, мы вряд ли точно знаем и можем устранить остальные. Во всяком случае, проведенные исследования доказывают отсутствие необ-

ходимости гормональной терапии в ранние сроки беременности.

Калинина Е.Андр.: В нашей клинике мы нередко проводим гормональную поддержку до 12 нед беременности. Раньше были более длительные режимы, сегодня мы их сократили до 10—12 нед, возможно в будущем они будут еще короче.

Кечиян К.Н.: Мы имеем нормальные результаты при поддержке в течение 4—6 нед, затем в течение 1—1,5 нед постепенно отменяем препарат. Не вижу особого смысла в длительном применении, разве что для успокоения врача.

Маркдорф А.: Важнее даже спокойствие не врача, а пациентки. Ей кажется, что пока она принимает таблетки, с беременностью ничего не случится, а отмена поддержки вызывает у нее тревогу. Поэтому и приходится долго назначать, мы тоже чаще ведем поддержку до 12 нед.

Белобородов С.М.: Успокоить пациентку можно и другими методами, вряд ли это основание для длительной гормональной терапии. Если говорить о функции желтого тела в циклах ЭКО, то целесообразность поддержки более 2 нед уже достаточно спорна. Последствие агонистов, то есть восстановление способности десенситизированного гипофиза вырабатывать ЛГ происходит через 7—10 дней после отмены. Во время пункции мы травмируем и аспирируем долю клеток гранулезы, но они вырабатывают прогестерон тоже только 7—8 дней, после чего прогестерон вырабатывают клетки теки. За рубежом поддержка лютеиновой фазы в течение всего 2 нед уже широко распространена и стала почти стандартом.

Исакова Э.В.: С появлением антагонистов способность гипофиза к продукции ЛГ в лютеиновую фазу еще меньше подавлена. В связи с отсутствием длительного подавления гонадотропной функции гипофиза и соответственно отсутствием обязательной недостаточности лютеиновой фазы в циклах с антагонистами ГнРГ тактика поддержки лютеиновой фазы цикла может быть пересмотрена в сторону уменьшения дозы прогестерона, более широкого использования ХГ, сокращения длительности поддержки.

Белобородов С.М.: Да, с появлением антагонистов даже связывали надежду отказаться от поддержки вообще, но, скорее всего, это была переоценка. Некоторые пилотные исследования с полной отменой поддержки дали не самые благоприятные результаты. Но о сокращении интенсивности и длительности поддержки речь, конечно, должна идти. Позвольте поблагодарить всех за интересную и насыщенную мнениями дискуссию.



Врач:

— Теперь я вам скажу всю правду. Травма головы была очень тяжелой, но ампутации удалось избежать.

Тактика поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ — современные тенденции*

С.М. БЕЛОБОРОДОВ

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета; компания "Органон"

Анонимное анкетирование показало вариабельность протоколов поддержки ЛФ, применяемых в российских клиниках ВРТ. Основные расхождения в подходах касаются длительности поддержки (от 5 до 12 нед) и целесообразности применения гормонального мониторинга в посттрансферный период.

Ключевые слова: бесплодие, ВРТ, лютеиновая фаза, поддержка, анкета.

Лечение методами вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) оказывает отрицательное влияние на раннее функционирование желтого тела. Это связано:

- с действием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, подавляющих продукцию ЛГ в первые дни после пункции фолликулов;
- непосредственно с пункцией фолликулов и аспирацией доли клеток гранулезы;
- с введением овуляторных доз чХГ, подавляющего продукцию собственного ЛГ.

Беременность, наступившая после проведения ЭКО, имеет больший риск самопроизвольного прерывания. По этим причинам у специалистов ВРТ выражено стремление компенсировать возможную недостаточность лютеиновой фазы (ЛФ) и повысить не только частоту наступления беременности, но и добиться прогрессирования наступившей беременности. Проводится гормональная поддержка ЛФ с применением препаратов чХГ, различных форм прогестерона или его предшественников, препаратов эстрадиола, а также препаратов рекомбинантного ЛГ и ХГ.

Поддержка ЛФ применяется сегодня во всех клиниках ВРТ, но режимы терапии выбираются эмпирическим путем. Имеется широкое разнообразие применяемых подходов, схем лечения и мнений. Помимо пользы, которая возможна от применения выбранной схемы поддержки, возможен и непосредственный вред, поскольку речь идет о значительных дозах гормональных препаратов в первые недели беременности. Ограниченность исследований в этой области связана с нежеланием идти на определенный риск, снижая режимы поддержки ЛФ. Большинство специалистов признают, что сегодня преобладающая тактика поддержки ЛФ основана на перестраховке и использовании больших доз и длительной терапии, возможно являющихся чрезмерными. Тенденции последних лет свидетельствуют о постоянно меняющихся подходах гормональной поддержки беременности в сторону сни-

жения интенсивности терапии. Целью настоящего исследования было оценить принятую сегодня тактику поддержки ЛФ в центрах ЭКО России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках круглого стола экспертов в области вспомогательных репродуктивных технологий «Поддержка посттрансферного периода (лютеиновой фазы) в программах ВРТ» в апреле 2003 г. было проведено анкетирование, в котором приняли участие 30 врачей, проводящих лечение в программах ВРТ и осуществляющих ведение пациенток после переноса эмбрионов.

Анкетирование было анонимным и содержало вопросы о принятой в клиниках тактике поддержки ЛФ (используемые препараты, пути введения, дозы и длительность лечения, применение гормонального мониторинга и особенности поддержки при некоторых клинических ситуациях).

Вопросы поддержки ЛФ рассматривались на модели ведения пациентки в программе ЭКО после стимуляции суперовуляции с применением гонадотропинов и агонистов ГнРГ в ежедневной форме по длинному протоколу, в качестве триггера овуляции применялся чХГ, наступившая беременность не сопровождалась кровотечением и другими клиническими признаками угрозы прерывания беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Репрезентативность

Участовавшая в анкетировании группа из 30 специалистов представляет 20 наиболее активно работающих центров ЭКО из 8 субъектов Российской Федерации, на долю которых приходится более 85% циклов лечения методами ВРТ в стране.

* См. ссылку на с. 39.

Время начала поддержки ЛФ

Во всех клиниках поддержка ЛФ начинается не позднее 3-го дня после пункции фолликулов. При этом 30% (9 из 30) опрошенных начинают поддержку непосредственно в день пункции фолликулов, 10% (3 из 30) — со дня переноса эмбрионов в полость матки, остальные 60% днем старта считают фиксированно 1-й, 2-й (наиболее популярный) или 3-й день после пункции. В среднем применение прогестинов начинают на 1,9 сут.

Длительность поддержки

Длительность поддержки ЛФ колеблется от 4 до 12 нед. Средняя длительность составляла 9,4 нед. При этом 53% (16 из 30) анкетированных используют фиксированный подход в отношении длительности гормональной терапии, а 47% (14 из 30) применяют гормональный мониторинг или иные критерии для выбора индивидуальной длительности поддержки ЛФ.

Варианты длительности поддержки распределены довольно равномерно. Применяют поддержку менее 6 нед 23% опрошенных, от 6 до 10 нед — 42% специалистов, более 10 нед — 35%.

Применение прогестинов

Препараты прогестерона и его аналогов применяются всеми специалистами. При этом 97% (29 из 30) предпочтение отдают вагинальному введению микроионизированного прогестерона. Перорально микроионизированный прогестерон используется значительно реже — 27% (8 из 30), так же как и другой прогестин для перорального применения — дидрогестерон (20%, 6 из 30). Популярной формой прогестерона остается масляный раствор для внутримышечного введения, который выбирают 60% (18 из 30) специалистов.

Поскольку микроионизированный прогестерон в виде капсул вагинально используют практически все опрошенные специалисты, оценка используемых доз проводилась для этой формы прогестерона. Суточная доза колебалась от 200 до 800 мг, средняя и наиболее популярная доза 600 мг, в 3 приема. Большинство специалистов — 57% (17 из 30) используют фиксированные дозы прогестерона для всех пациенток. Тогда как 43% (13 из 30) опрошенных используют индивидуальные критерии подбора дозы прогестерона (указывались толщина и структура эндометрия, данные гормонального мониторинга, ультразвуковая картина кист желтых тел и др.).

Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ), эстрадиол

Широкое разнообразие мнений отмечается в отношении препаратов чХГ и эстрадиола для поддержки ЛФ. Так, чХГ используют после переноса эмбрионов практически в каждом цикле ЭКО 56% (17 из 30) специалистов, 33% (10 из 30) считают, что чХГ должен применяться только при определенных показаниях, а 13% (4 из 30) вообще не используют чХГ для поддержки ЛФ. Значительного опыта применения рекомбинантных препаратов ЛГ и ХГ российские клиники не имеют.

Разделились мнения относительно роли препаратов эстрадиола. Так, 43% (13 из 30) всегда применяют

эти препараты в посттрансферном периоде, а 57% (17 из 30) — только по показаниям (обычно это недостаточная толщина эндометрия к концу стимуляции — менее 8—9 мм или применение эстрадиола во время стимуляции).

Гормональный мониторинг

Неоднозначно отношение врачей клиник ВРТ к применению гормонального мониторинга уровня прогестерона и эстрадиола в посттрансферном периоде с целью определения оптимального режима лекарственной поддержки. Среди опрошенных 43% (13 из 30) не считают целесообразным проводить гормональный мониторинг, тогда как 23% (7 из 30) всегда назначают гормональные исследования, а 33% (10 из 30) делают это не всем пациенткам, а только при наличии показаний.

Осложнения ВРТ

При повышенном риске синдрома гиперстимуляции средней и тяжелой степени все специалисты, применяющие чХГ, единодушно считают необходимым не назначать чХГ. Высказывается мнение, что при синдроме гиперстимуляции следует отказаться от применения препаратов эстрадиола — 30% (9 из 30) опрошенных.

Относительно режима поддержки ЛФ при многоплодной беременности не было единой точки зрения. 13% (4 из 30) считают обоснованным уменьшение дозы вводимых прогестинов или отказ от использования чХГ. За повышение доз высказывались 23% (7 из 30) опрошенных. Остальные 37% (11 из 30) не считают многоплодие основанием для изменения режима поддержки ЛФ.

Другие протоколы

В предыдущих вопросах рассматривалась модель применения длинного протокола стимуляции суперовуляции, поскольку у экспертов имеется наибольший опыт ведения беременностей, полученных в этом протоколе. На вопрос об изменении тактики поддержки ЛФ при применении протокола с антагонистами ГнРГ ответили 26 врачей, в течение последнего года активно использующих антагонисты, из них 46% (12 из 26) высказались за снижение интенсивности поддержки за счет снижения используемых доз прогестинов, отказа от применения чХГ или сокращения длительности поддержки.

В отношении протоколов без использования аналогов ГнРГ высказали мнение 20 врачей, остальные уже не используют эти протоколы. За снижение интенсивности поддержки ЛФ в протоколах без аналогов ГнРГ по сравнению с протоколами с агонистами ГнРГ высказались 75% (15 из 20).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анкетирования показывают широкую вариабельность протоколов поддержки ЛФ, применяемых в российских клиниках ВРТ.

Среди подходов, не вызвавших больших разногласий, следует назвать:

— раннее начало поддержки ЛФ (со дня пункции или в течение 2 дней);

— применение прогестерона вагинально (оптимальная суточная доза 600 мг);

- применение препаратов чХГ;
- длительность поддержки не менее 4–5 нед;
- отказ от препаратов чХГ при риске и развитии синдрома гиперстимуляции яичников.

Нет единодушия в отношении к препаратам эстрадиола, максимальной длительности поддержки (от 5 до 12 нед), необходимости гормонального мониторинга уровня прогестерона и эстрадиола. Разделились мнения относительно возможности снижения интенсивности поддержки ЛФ при применении протоколов с антагонистами или без аналогов ГнРГ. Формы прогестерона для внутримышечного введения находят все меньше сторонников, как и применение прогестерона перорально.

При сопоставлении принятых во многих российских клиниках подходов с рекомендациями ведущих зарубежных специалистов и руководств обнаруживается ряд расхождений (табл. 1).

В табл. 2 представлены основные выводы доказательных исследований в области поддержки ЛФ в программах ВРТ. Они показывают обоснованность применения вагинальных форм прогестерона, их равную

эффективность с внутримышечным введением при отсутствии выраженных побочных эффектов, недостаточную эффективность перорального назначения.

Представленный список расхождений между российской и зарубежной практикой (широкое использование прогестерона перорально, инъекционных форм прогестерона, сочетанного применения чХГ и эстрадиола, назначение высоких доз прогестина и большая длительность поддержки) говорит о недостаточном внимании к результатам рандомизированных сравнительных исследований и результатам их мета-анализов. Возможно, принципы терапии в российских клиниках часто основываются на традициях и мнениях коллег. Это неизбежно, в том числе потому, что расхождения в подходах к поддержке ЛФ прослеживаются и в основных руководствах по ВРТ. В рекомендациях основного российского руководства по ВРТ [7] указывается на необходимость поддержки как минимум в течение 12 нед [76], в другой главе — 16–17 нед [7а] и даются рекомендации по сочетанию вагинальных или оральных форм прогестерона с внутримышечным введением и чХГ одновременно [76], а дозы чХГ предлагаются 500 МЕ дважды после пере-

Таблица 1. Некоторые особенности поддержки ЛФ, принятые в российских клиниках и отличающиеся от зарубежных рекомендаций, основанных на результатах контролируемых рандомизированных исследований

Аспект протоколов поддержки ЛФ	Тенденции в России	Тенденции в зарубежных рекомендациях [1–7]
Длительность поддержки	Не менее 4–5 нед, в среднем 9,5 нед	Не менее 2 нед, затем возможен отказ от поддержки
Формы прогестерона	Предпочтение вагинальным формам прогестерона. Широкое применение пероральных форм и внутримышечных	Предпочтение вагинальным формам прогестерона. Отказ от пероральных форм, все реже применение внутримышечных
Дозы прогестерона	От 400 до 800 мг в день микроионизированного прогестерона вагинально	Назначение доз выше 600 мг не обосновано. Возможно применение 400 мг
Гормональный мониторинг поддержки ЛФ	Частое применение гормонального мониторинга E_2 и эстрадиола прогестерона	Применение гормонального мониторинга не обосновано
Применение препаратов чХГ, эстрадиола	Популярно комбинирование прогестина с чХГ и эстрадиолом	Комбинирование не обосновано, рекомендуется выбор между чХГ и эстрадиолом
Многоплодная беременность	Распространено как снижение, так и повышение доз или числа препаратов поддержки	Нет необходимости в изменении интенсивности поддержки

Таблица 2. Результаты мета-анализов и рандомизированных исследований различных протоколов поддержки ЛФ

Различие эффективности доказано	Нет доказательств различия эффективности*
— чХГ эффективнее плацебо [1, 2]	— чХГ эффективнее против прогестерона внутримышечно или вагинально [1, 2, 4, 5]
— Прогестерон внутримышечно эффективнее плацебо [1, 2]	— Прогестерон внутримышечно эффективнее против прогестерона вагинально [2, 4–6]
— Прогестерон внутримышечно эффективнее прогестерона перорально [2, 6]	— чХГ+прогестерон эффективнее, чем введение только прогестерона [1, 2]
— Прогестерон вагинально эффективнее прогестерона перорально [2, 4–6]	— Прогестерон внутримышечно 25 мг эффективнее прогестерона внутримышечно 100 мг в день [2]
— чХГ эффективнее прогестерона перорально [2]	— Прогестерон+эстрадиол эффективнее чХГ [2]
— Прогестерон+эстрадиол эффективнее прогестерона при противопоказанном чХГ [2]	
— Переносимость вагинального введения прогестерона лучше, чем внутримышечного [4, 5]	
чХГ+прогестерон эффективнее, чем введение только прогестерона [9]	

* По частоте имплантации, беременности, предупреждения невынашивания.

носа эмбрионов [7а] или от 1500 до 5000 до 5 инъекций [7б]. Современные зарубежные руководства по ВРТ, описывающие методы поддержки ЛФ, подразумевают эмпирическое применение препаратов как минимум в течение 2 нед после переноса эмбрионов, а применение более длительное время должно быть обосновано клинической ситуацией. Кроме того, рекомендуются режимы минимального комбинирования лекарственных препаратов (только прогестерон, прогестерон + чХГ, прогестерон + эстрадиол); ввиду неостоянства биоактивности дозы чХГ при монотерапии менее 1500 МЕ считаются недостаточными [8].

Можно ожидать, что в ближайшие годы во многих российских клиниках длительность применяемых протоколов поддержки ЛФ будет уменьшаться в связи с накоплением положительного опыта зарубежных коллег. Эта тенденция также может быть связана с появлением и все более широким применением про-

токолов стимуляции с использованием антагонистов ГнРГ. Гипофиз при применении антагонистов остается недесенситизированным и уже через 2–3 дня после отмены антагониста ГнРГ секреция ЛГ полностью восстанавливается.

Также ожидается снижение использования инъекционных и пероральных форм прогестерона. Основу для протоколов поддержки составят препараты прогестерона вагинального применения, препараты чХГ и эстрадиола. При доступности рекомбинантного ХГ и ЛГ возможно и их применение, хотя вряд ли они будут эффективнее чХГ.

Также можно ожидать более широкого отказа от применения гормонального мониторинга, а также отказа от индивидуального выбора доз поддержки ЛФ на основании критериев, не имеющих доказательств достоверности (ультразвуковая картина эндометрия, число кист желтого тела, наличие недостаточности лютеиновой фазы в анамнезе и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Daya S., Gunby J.* Luteal phase support in treatment cycles with assisted reproduction. *Cochrane Reviews* 1999; on CD.
2. *Pritts E.A., Atwood A.K.* Lateal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17(9): 2287–2299.
3. Guideline development group of Royal College of Obstetricians and Gynecologist. The management of infertility in tertiary care. <http://www.rcog.org.uk>
4. *Ludwig M., Diedrich K.* Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 452–466.
5. *Penzias A.S.* Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 318–323.
6. *Tavaniotou A., Smitz J., Bourgain C., Devroey P.* Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod* 2000; 6(2): 139–148.
7. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. М: МИА 2000; 786.
- 7а. *Сидельникова В.М., Стрельченко М.Б., Ходжаева З.С., Крющенок П.А.* Вопросы подготовки, особенности течения и тактика ведения беременности, возникшей в программе ЭКО и ПЭ. Там же. 574–597.
- 7б. *Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Леонов Б.В., Жакова И.И.* Применение препарата Утрожестан после переноса эмбрионов в полость матки в программе ЭКО и ПЭ. Там же. 747–758.
8. *Toner J.P.* The luteal phase: luteal support protocols. In: *Textbook of assisted reproductive techniques*. 2002; 515–525.
9. *Soliman S., Daya S., Collins J., Hughes E.G.* The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61: 1068–1076.



- Мне удалили зуб.
- Сейчас болит?
- Не знаю, он остался в кабинете у доктора.

ЭКО в естественных циклах*

Т. ТОМАЗЕВИЧ, К. ГЕРСАК, Х. МЕДЕН-ВРТОВЕК, С. ДРОБНИЧ, А. ВЕБЛЕ, В. ВАЛЕНТИНЧИЧ, А. КЕРМАВНЕР-БАЧЕР, И. ВИРАНТ-КЛУН, З. ЗЕМВА

Отделение репродукции факультета акушерства и гинекологии Университетского медицинского центра, Любляна, Словения

Ретроспективно изучали исходы 196 попыток ЭКО в естественном цикле у 122 женщин с трубным бесплодием или эндометриозом и неудачами при стандартном ЭКО в анамнезе. Наступило 32 клинических беременности: 14% на пункцию и 24% на перенос эмбрионов (ПЭ). Не обнаружено различий в частоте наступления беременности в группах с высоким и низким E_2 в день введения ХГ, при ранней и поздней аспирации фолликулов, переносе эмбрионов на 2-е и 4-е сутки. Беременность чаще наступала у пациенток с толщиной эндометрия более 9 мм.

Ключевые слова: ЭКО, естественный цикл, прогноз исхода.

Первая беременность после ЭКО наступила в нестимулированном менструальном цикле, однако из-за низких результатов этот подход позже был отвергнут. В стандартную практику вошла стимуляция яичников. Увеличение числа ооцитов, следовательно, эмбрионов, пригодных для переноса, существенно повысило шансы наступления беременности. Усовершенствование техники культивирования ооцитов, использование трансвагинального УЗИ для мониторинга роста фолликулов и при получении ооцитов, агонисты ГнРГ и криоконсервация лишних эмбрионов также позволили повысить частоту наступления беременности.

Существует несколько доводов в пользу того, чтобы пересмотреть наше отношение к ЭКО в нестимулированном цикле (ЭКО-НЦ): низкая стоимость из-за исключения лекарственных препаратов, меньший дискомфорт для пациентов, нет необходимости в анестезии, отсутствует риск многоплодия, низкий риск преждевременных родов, отсутствие этических проблем, связанных с криоконсервацией и редукцией числа эмбрионов, нет риска синдрома гиперстимуляции яичников или канцерогенеза.

В действительности важнейшим аргументом в пользу ЭКО-НЦ является предотвращение многоплодия, которое в 1998 г. было признано основной проблемой ЭКО, поскольку связано с высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов и педиатрическими осложнениями. Кроме того, ЭКО в естественном цикле можно проводить каждый месяц, что повышает вероятность наступления беременности за определенный период времени. В естественном цикле можно переносить криоконсервированные эмбрионы, а также выполнять ИКСИ.

Несмотря на эти доводы, низкая частота успешных исходов привела к тому, что многие центры с неохотой предлагают пациентам ЭКО-НЦ. Например, в Великобритании сегодня крайне редко выполняют ЭКО-НЦ, и это является прямым следствием негативного влияния неизбежно низкой частоты наступления беременности, которая находит свое отражение в ежегодных сравнительных данных, публикуемых Human Fertilisation and Embryology Authority. То же самое характерно и для других стран.

Однако такие достижения, как быстрое определение сывороточного уровня E_2 , применение различных доз ЛГ, получение ооцитов под контролем УЗИ и усовершенствование культуральных сред и методов обработки спермы, позволяют предложить женщинам с регулярным менструальным циклом упрощенный протокол ЭКО без стимуляции.

Работы нескольких групп исследователей показали, что при ЭКО-НЦ можно получить приемлемые результаты. Rapoux и соавт. получили частоту наступления беременности 20% на ПЭ, позже при увеличении объема материала этот показатель увеличился до 32%. Svalander и соавт., Lenton и соавт. и Paulson и соавт. доложили о приемлемой частоте наступления беременности после ЭКО-НЦ, в то же время Claman и соавт. и Lauretis и соавт. не смогли воспроизвести их результаты.

ЭКО-НЦ имеет ряд ограничений. В настоящее время показатель "take home baby" после ЭКО в стимулированном цикле составляет от 25 до 30% на 1 начатый цикл. Эти результаты трудно сопоставить с ЭКО-НЦ, поскольку трудно оценить способность к зачатию фертильных пар.

По сравнению с пациентками с трубным бесплодием, результаты ЭКО-НЦ у пациенток с другими формами бесплодия гораздо хуже. Поэтому женщины с нерегулярным менструальным циклом и пары с мужским фактором бесплодия не подходят для ЭКО-НЦ.

Результат ЭКО-НЦ во многом зависит от интенсивности мониторинга, который сам по себе сопряжен с повышением затрат и неудобен, следовательно, является недостатком данного подхода. Поэтому необходимо определение клинических параметров для прогнозирования успешного исхода ЭКО-НЦ.

Большинство публикаций, посвященных этому вопросу, ограничиваются попытками манипулирования временем получения ооцитов посредством назначения ХГ или определения начала пика ЛГ.

Согласно этим работам, для успешного исхода необходимы высокие концентрации E_2 . Соответственно возрастает частота отмены цикла. Хорошие резуль-

* Перевод с англ. А.А. Смирновой.

таты могут быть достигнуты с помощью введения ХГ в качестве триггера овуляции при низких концентрациях E_2 (0,4–0,6 нмоль/л), соблюдении определенных УЗ-критериев, ПЭ на 4-е сутки после получения ооцитов.

Авторы проанализировали различные клинические показатели ЭКО-НЦ для определения их значимости в успешном исходе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно оценивали проспективно собранные данные мониторинга роста фолликулов, лабораторные и клинические параметры ЭКО-НЦ супружеских пар с женским фактором бесплодия. Из исследования были исключены женщины старше 40 лет и пары с мужским фактором бесплодия.

Изучено 196 циклов ЭКО-НЦ, выполненных в период с сентября 1994 г. по сентябрь 1998 г. у 122 женщин в возрасте от 24 до 38 лет с трубным бесплодием, эндометриозом или бесплодием неясного генеза. Средний возраст пациенток составил $33,7 \pm 3,2$ (24–39) года. Все женщины имели до 6 безуспешных попыток ЭКО в стимулированных циклах в анамнезе: у 79 — 1 попытка, у 23 — 2 попытки, у 14 — 3, у 3 — 4, у 1 — 5 и у 2 — 6 попыток.

Для оценки степени зрелости фолликулов определяли уровни E_2 (Delfia, "Pharmacia, LKB", Upsala, Швеция). С помощью трансвагинального датчика 7 МГц (модель 8538, Bruel&Kjaer A/S, Gentofte, Дания) исследовали фолликулы и эндометрий, а также применяли экспресс-тест ЛГ в моче (Epignost U.S. patent 4,943,522) и данные о длительности менструального цикла.

Начиная с 9-го дня менструального цикла, ежедневно определяли концентрации E_2 (качество определения гормонов подтверждено центральной лабораторией Бонна, Германия). При достижении уровня E_2 0,39 нмоль/л (т.е. >104 пг/мл) ежедневно проводили ультразвуковое исследование и определяли уровень ЛГ в моче.

Минимальными критериями зрелости фолликула считали уровень $E_2 > 0,39$ нмоль/л, диаметр доминантного фолликула более 16 мм, максимальную толщину эндометрия более 5 мм. При условии выполнения этих критериев, а также в случае отрицательного теста на ЛГ в моче за 17–18 дней до предполагаемой менструации индуцировали овуляцию введением 5000 МЕ ХГ. В случае положительного теста на ЛГ цикл отменяли.

Аспирацию ооцитов под контролем УЗИ проводили через 31–32 ч. Анестезия во время аспирации не использовалась. Через 1–3 ч ооцит инсеминировали 50 000 прогрессивно подвижных сперматозоидов. Наличие 2 пронуклеусов констатировали через 18–24 ч после оплодотворения. Эмбрион переносили в свежую культуральную среду (среда для ЭКО 1031, Medi-Cult) ежедневно.

Первые 28 переносов эмбрионов выполняли на 2-е сутки после получения ооцитов, последующие 88 переносов — на 4-е сутки. Все эмбрионы переносили трансцервикально с помощью двухканального катетера Фридмана.

Поддержку лютеиновой фазы осуществляли введением ХГ на 9-й день после первой инъекции, в соответствии с имеющимся опытом ведения лютеиновой фазы в стимулированных циклах. Анализ крови на β -ХГ проводили через 10 дней после последней инъекции ХГ, ультразвуковую диагностику беременности — через 4 нед после ПЭ.

Проводилась запись всех анамнестических данных и результатов исследований. Для статистического анализа использовали *t*-критерий Стьюдента и метод χ^2 -кватратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пункция фолликулов была выполнена в 170 из 196 циклов (86%); в 137 из 170 ооцитов (81%), полученных из доминантных фолликулов, отмечена фертилизация, в 19% случаев фертилизации не было. Триплоидия наблюдалась в 12 (7%) случаях, 9 ооцитов (6%) не дробились после оплодотворения. Произведен перенос 116 эмбрионов: 59% всех циклов и 68% циклов, где были получены ооциты. Дополнительно было получено 8 ооцитов из кодоминантных фолликулов, из них 4 оплодотворились, дробились и были перенесены в матку.

После 116 переносов (из них в 4 случаях было перенесено 2 эмбриона) наступило 32 одноплодных беременности. Родились 26 доношенных детей, 2 беременности в настоящее время прогрессируют (14% живорожденных на попытку, 16% на успешную пункцию, 24% на перенос и 23% на пациентку). Произошло 6 самопроизвольных выкидышей: 2 в сроке 6 нед, 1 на 20-й неделе и 1 после амниоцентеза на 16-й неделе гестации (табл. 1).

Одна попытка была предпринята у 79 женщин, в результате наступило 24 беременности (30%); две попытки были проведены 23 женщинам, наступило 6 беременностей (26%); три попытки предприняты у 14 женщин — 2 беременности (14%); четыре попытки проведены у 3 женщин, пять попыток — у 1, шесть попыток — у 2 — безуспешно. В табл. 2 представлены результаты ЭКО-НЦ в зависимости от показаний к проведению процедуры.

Средний уровень E_2 в день введения ХГ составил $0,59 \pm 0,13$ нмоль/л ($0,40$ – $1,17$ нмоль/л), т.е. 160 ± 35 пг/мл (108 – 318 пг/мл). Средний диаметр доминантного фолликула в день введения ХГ составил $18,9 \pm 1,5$ мм (16 – 22 мм), толщина эндометрия — $8,2 \pm 1,5$ мм (6 – 12 мм). Аспирация фолликулов в среднем проводилась на $14,6 \pm 2,8$ сут (11 – 25 сут). В табл. 3 представлены основные клинические параметры, их минимальные, максимальные и средние значения, а также средние значения показателей эффективности ЭКО. В табл. 4 показаны различные параметры роста фолликулов в 164 безуспешных и 32 фертильных циклах. Клинические данные и относительные показатели эффективности ЭКО-НЦ представлены в табл. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью исследования явилось определение факторов успешного исхода ЭКО в нестимулированных циклах. Во избежание высокой частоты отмены циклов,

Таблица 1. Результаты ЭКО в 196 естественных циклах у 122 пациенток

Исход	Число циклов (n=196) (100%)
Успешная пункция	170 (86%)
Оплодотворившиеся ооциты	137
Отсутствие дробления	9
Триплоидия	12
Перенос эмбрионов	116 (59%)
Беременность	32 (16%)
Рождение живого ребенка	28 (14%)
Спонтанные выкидыши	4

Таблица 2. Результаты ЭКО в 196 естественных циклах в зависимости от показаний

Показания	Число циклов	Процент ПЭ (58%)	Число беременностей (n=32)	Число беременностей на 1 ПЭ (28%)
Двусторонняя тубэктомия	32	59	8	42
Односторонняя тубэктомия	49	67	8	24
Двусторонняя фимбриопластика	74	55	9	22
Неоперабельные изменения труб	28	64	2	12
Эндометриоз	10	75	5	83
Необъяснимое бесплодие	3	66	0	0

Таблица 3. Клинические параметры, их минимальное, максимальное и среднее значение для 196 циклов ЭКО-НЦ

Клинический параметр	Диапазон	Среднее значение
E_2 в день введения ХГ	0,13—1,17	0,59±0,13
День аспирации	10—25	14,6±2,8
Размер фолликула (в день ХГ), мм	15—25	18,7±1,5
Толщина эндометрия, мм	6—12	8,2±1,5
Возраст, годы	24—39	33,7±3,2
Количество предшествующих попыток	1—9	4,5±1,9

Таблица 4. Показатели мониторинга роста фолликулов в 164 безуспешных и 32 фертильных циклах ЭКО-НЦ

Параметры	Нефертильные циклы (n=164)	Фертильные циклы (n=32)
E_2 , нмоль/л*	0,57±0,16	0,58±0,13
День аспирации	14,0±2,5	14,3±2,2
Доминантный фолликул, мм	18,9±1,5	18,9±1,3
Эндометрий, мм	8,1±1,5	8,7±1,5
Число предыдущих попыток ЭКО	5,0±2,1	4,6±2,0

* — 1 нмоль = 272,4 пг E_2 /мл. Различия статистически незначимы.

отмечаемой другими авторами, из исследования не были исключены циклы с низким содержанием E_2 (0,4—0,6 нмоль/л), при этом ХГ при адекватных ультразвуковых параметрах фолликулогенеза назначали только при отрицательном тесте на ЛГ за 17—18 дней до ожидаемой менструации. Полученные результаты позволяют рассматривать ЭКО и приведенный протокол мониторинга нестимулированного цикла как серьезный альтернативный метод лечения. В связи с этим возникает несколько вопросов.

1. Почему некоторые пациентки, имеющие в анамнезе до 9 безуспешных попыток ЭКО в стимулированных циклах, успешно забеременели после ЭКО в естественном цикле?

Paulson и соавт. в 1990 г. впервые открыли эту интересную дискуссию, доложив о пациентке, у которой беременность наступила после введения ХГ и ЭКО в естественном цикле. До этого в течение 4 циклов пациентка не отвечала на стимуляцию яичников.

В настоящее исследование были включены пациентки, прошедшие программу ЭКО с женским фактором бесплодия и нормальной спермограммой у мужа. Кумулятивные результаты ЭКО в стимулированном цикле не отличаются от результатов, опубликованных в литературе. Используя последний шанс, эти пациентки соглашались на ЭКО в естественном цикле. В предыдущих циклах стимуляции были использованы оба протокола стимуляции яичников: чистыми гонадотропинами и а-ГнРГ в сочетании с гонадотропинами.

Неожиданно хорошие результаты ЭКО-НЦ показывают, что оба фактора — естественное созревание ооцита и естественное созревание эндометрия — иногда могут повышать частоту имплантации у этой группы пациенток.

Согласно данным Paulson и соавт., частота имплантации эмбрионов в естественном цикле значительно выше, чем после стандартного ЭКО, и может сравниться только с частотой имплантации в циклах донации ооцитов. Это можно объяснить снижением рецептивности эндометрия в стимулированных циклах. В настоящем исследовании исход ЭКО оказался лучше у женщин с большей толщиной эндометрия. Лучшие результаты при переносе эмбриона на 4-е сутки также подчеркивают важность подготовки эндометрия.

Становится очевидным, что выполнение ЭКО в стимулированных и естественных циклах может значительно улучшить результаты лечения. Весь вопрос в том, с какого метода следует начинать. Paulson и соавт. считают, что есть смысл проводить до 3 попыток ЭКО в естественном цикле перед тем, как пытаться стимулировать яичники.

2. Результаты ЭКО-НЦ зависят от показаний к ЭКО

Результаты ЭКО в приведенной когорте нестимулированных циклов можно будет признать вполне удовлетворительными, если исключить женщин старше 40 лет и супружеские пары с мужским бесплодием. Избранная группа молодых женщин с овуляторным менструальным циклом, особенно пациентки после дву-

Таблица 5. Сравнение низких и высоких значений клинических показателей

Показатель (число случаев)	Диапазон	Среднее	ПЭ/ОУР, (%)	Беременность на ПЭ (%)
<i>E</i> ₂ в день ХГ:				
низкий (<i>n</i> =128)	0,40—0,59 нмоль/л	0,49±0,05	57	30 (NS)
высокий (<i>n</i> =128)	0,60—1,17 нмоль/л	0,72±0,09	64	30
Фолликул в день введения ХГ:				
маленький (<i>n</i> =97)	16—18 мм	17,5±0,6	56	22 (NS)
большой (<i>n</i> =99)	19—22 мм	19,9±1,0	64	31
Эндометрий в день введения ХГ:				
тонкий (<i>n</i> =118)	6—8 мм	7,2±0,8	54	20 (<i>p</i> <0,05)
толстый (<i>n</i> =78)	6—12 мм	8,2±1,5	58	36
День аспирации:				
раньше (<i>n</i> =126)	10—14-й день	12,6±1,0	58	25 (NS)
позже (<i>n</i> =70)	15—22-й день	16,7±2,0	63	32
Возраст				
≤ 35 лет (<i>n</i> =132)	20—35 лет	32±2,5	55	30 (NS)
≥ 36 лет (<i>n</i> =64)	36—39 лет	37±1,1	68	22
Перенос эмбриона				
2-й день (<i>n</i> =28)	—	—	—	18 (NS)
4-й день* (<i>n</i> =88)	—	—	—	31

* — после 33 переносов на стадии 10 и менее клеток наступило 11 беременностей (33%); после 55 переносов на стадии морулы (более 14 клеток) наступило 16 беременностей (29%).

сторонней тубэктомии или имеющие другие формы трубного бесплодия и женщины с эндометриозом, имеет высокие шансы на успешный исход ЭКО-НЦ.

Анализ необходимого числа повторных попыток ЭКО в нестимулированном цикле показал, что частота наступления беременности после первой попытки составляет 34%, после второй — 23%, после третьей — 5%. После четвертой и более попытки не наступило ни одной беременности. Авторы согласны с Paulson и соавт. в том, что не следует проводить более 3 попыток ЭКО в естественном цикле, особенно женщинам с более чем 10 попытками ЭКО в стимулированных циклах в анамнезе.

Всего одной беременностью (2%) завершились 47 попыток ЭКО-НЦ у женщин старше 40 лет, которые были исключены из настоящего анализа, и еще пять клинических беременностей (7%) наступило после 75 попыток ЭКО-НЦ у пар с мужским бесплодием, также исключенным из анализа. Кроме того, было произведено 35 процедур ИКСИ, после которых наступило 2 беременности (6%), завершившиеся рождением живых детей, и 40 традиционных ЭКО, приведших к 3 беременностям (7,5%). Также из анализа были исключены 10 безуспешных попыток ЭКО-НЦ у женщин с более чем 10 попытками стандартного ЭКО в анамнезе.

Мнение авторов о нецелесообразности включения женщин после 40 лет и пар с мужским бесплодием в программу ЭКО в естественном цикле совпадает с рекомендациями других исследователей.

Результаты ЭКО-НЦ, полученные у пар с мужским бесплодием, совпадают с данными Zayed и соавт., которые проанализировали 162 ЭКО в естественном цикле при необъяснимом бесплодии. Частота живорождения на полученный ооцит составила 6,5% (9 из 138). Эти результаты могут быть улучшены при

использовании усовершенствованных методов оценки состояния гамет.

3. Возможно упрощение мониторинга при ЭКО в естественном цикле

Для улучшения исходов ЭКО-НЦ предложены различные протоколы мониторинга роста фолликулов. В естественных циклах время получения ооцитов зависит от начала спонтанного пика ЛГ, который можно определить посредством частых измерений концентрации ЛГ в моче или плазме крови через короткие промежутки времени. Seibel и соавт. показали, что у преовуляторного пика ЛГ существует свой биологический ритм. У 17 из 20 пациенток начало пика ЛГ пришлось на время от 5 до 9 ч утра.

Testart и соавт. установили, что способность ооцитов к оплодотворению максимальна при их получении через 36 ч после пика ЛГ и снижается при более раннем получении (менее 33% при получении ранее, чем через 33 ч).

Во избежание повторных ежедневных измерений ЛГ и для получения качественных ооцитов Paulson и соавт. и Foulot и соавт. предложили индуцировать овуляцию назначением ХГ непосредственно перед спонтанным пиком ЛГ. Слишком раннее введение ХГ может привести к атрезии фолликулов. Критерии зрелости фолликулов были разработаны с учетом диаметра фолликула и уровня *E*₂. В соответствии с данными Foulot и соавт., фолликул является зрелым при концентрации *E*₂ не менее 180 пг/мл и диаметре фолликула более 18 мм. Авторы получали ооциты через 36 ч после введения 3000 МЕ ХГ. Эту дозу следует считать адекватной, поскольку ооциты были получены в 97% случаев.

Paulson и соавт. также пытались максимально приблизить время введения ХГ к началу пика ЛГ. В качестве критериев введения ХГ они предложили следующие комбинации диаметра фолликулов и концентрации E_2 : 20 мм и 200 пг/мл, 18 мм и 250 пг/мл или 16 мм и 300 пг/мл. Ультразвуковое исследование и определение уровня E_2 проводили ежедневно утром. При женском факторе бесплодия и у женщин моложе 40 лет доминантный фолликул удалось получить в 66 случаях. Во всех циклах произошло оплодотворение, в 5 случаях наблюдалась полипермия. Клиническая беременность наступила в 11 случаях (14% на аспирацию и 17% на перенос).

Slaman и соавт. также использовали комбинацию ультразвуковых и гормональных критериев. Зрелым считали фолликул диаметром более 8 мм при уровне E_2 более 180 пг/мл (7650 пмоль/л). Используя эти критерии и ежедневно измеряя уровень ЛГ, они в 47% случаев отменяли цикл из-за положительного теста на ЛГ или снижения уровня E_2 . Частота наступления беременности на 1 ПЭ составила 11%.

Daуа и соавт. доложили о еще более низких концентрациях E_2 по сравнению с данными Paulson и соавт. Средний уровень E_2 в циклах, где были получены ооциты, составил $0,64 \pm 0,23$ нмоль/л. Частота отмены цикла составила 12%. Пригодные для переноса эмбрионы были получены у 71% пациенток; беременность наступила в 11% случаев. Авторы объясняют невысокую частоту наступления беременности низким уровнем E_2 в день введения чХГ.

Программа ЭКО-НЦ была внедрена авторами в 1992 г. Мониторинг роста фолликулов основывался только на ультразвуковых параметрах. Критерием зрелости фолликула считали диаметр более 17 мм. Наступило всего 4 беременности, завершившиеся родами, после 92 попыток ЭКО в естественном цикле (4%). Используя тот же протокол, Vlaisavljevic и соавт. получили 4 беременности, завершившиеся рождением живых детей, в 50 циклах, где были получены ооциты (8%). Критерием зрелости фолликула считали его диаметр между 16 и 18 мм. Эти результаты показали необходимость комбинации гормонального мониторинга с ультразвуковым.

Внедрение в текущую программу ЭКО-НЦ критериев зрелости фолликула, предложенных Paulson и соавт., увеличило частоту отмены цикла, что привело к почти полному отказу от программы. В 1994 г. критерии зрелости фолликула были пересмотрены в соответствии с опытом ведения циклов стимуляции гонадотропинами в программе ЭКО. До сих пор пользуется уважением идея Paulson и Foulot о комбинировании ультразвукового и гормонального мониторинга и исключении пика ЛГ на основании экспресс-теста.

Ежедневное определение E_2 начинали с 9-го дня менструального цикла. Ежедневное ультразвуковое исследование и тест на ЛГ в моче проводили при достижении E_2 уровня 0,39 нмоль/л (>104 пг/мл), этот же уровень считали пороговым для назначения ХГ при условии выполнения ультразвуковых критериев.

В самом начале цикл отменяли при положительном тесте на ЛГ, однако после снижения порогового уровня E_2 положительный тест на ЛГ перестал пред-

ставлять собой проблему при сохраненном овуляторном цикле.

В среднем необходимо три анализа на E_2 и одно или два ультразвуковых исследования. У пациенток с длинным менструальным циклом может потребоваться больше анализов на E_2 . УЗИ и тест на ЛГ выполняли днем, когда уже были известны результаты анализа на E_2 . Во избежание спонтанной овуляции, учитывая рекомендации других авторов, пункцию проводили в ранние сроки (через 31–32 ч после введения ХГ).

Хорошие результаты были получены при снижении порогового уровня E_2 ; в будущем мониторинг может еще более упроститься при использовании экспресс-теста на содержание глюкуронида E_2 в моче (персональное сообщение К. Мау), откалиброванного на уровне 0,35–0,4 нмоль/л.

В последнее время для прогнозирования вероятности получения ооцита и во избежание отмены цикла предложены такие сывороточные маркеры, как прогестерон и ингибин А. При нормальном оплодотворении ооцитов в нестимулированных циклах ЭКО также отмечались более высокие концентрации протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (*IGFBP-1*). Это может стать основой нового метода прогнозирования успешного исхода ЭКО-НЦ.

4. При высоких концентрациях E_2 более вероятен успешный исход ЭКО в нестимулированном цикле?

Идеальным временем для введения триггера овуляции является момент непосредственно до или в начале пика ЛГ. Для определения этого момента принято измерять концентрацию E_2 и максимальный диаметр фолликула, однако основные приемлемые критерии для планирования времени получения ооцитов все еще должны быть разработаны.

Foulot и соавт. установили, что в первых 30 исследованных циклах примерно в половине случаев спонтанные пики ЛГ появлялись до достижения изначально принятых критериев введения ХГ (диаметр фолликула 20 мм и уровень E_2 200 пг/мл). Исходя из этого, авторы предположили, что фолликул можно считать зрелым при диаметре более 18 мм и концентрации E_2 более 180 пг/мл.

Поскольку наименьшая концентрация E_2 в день введения ХГ в цикле зачатия составила 240 пг/мл, Paulson и соавт. использовали этот уровень в качестве минимального порогового уровня, необходимого для введения ХГ. Daуа и соавт. наблюдали более низкие концентрации E_2 , чем Paulson и соавт.

В настоящем исследовании ободряющие результаты были получены при использовании порогового уровня E_2 в 0,4 нмоль/л, а также ультразвуковых критериев, предложенных Paulson и соавт. при индивидуальной длительности менструального цикла.

Lindheim и соавт. изучали исходы ЭКО в нестимулированных циклах со спонтанным пиком ЛГ. Средняя концентрация E_2 за день до начала пика ЛГ составила 159 ± 14 пг/мл, и это значение не расходится с данными о средней концентрации E_2 в день введения ХГ, полученными в нашем исследовании (160 ± 35 пг/мл).

В настоящей работе не выявлены различия в частоте оплодотворения и исходах ЭКО-НЦ в группах женщин с низким и высоким E_2 в день введения ХГ, о которых ранее доложили Paulson и соавт. Следовательно, относительно низкая частота оплодотворения (70%) при ЭКО в естественных циклах скорее связана не с низким уровнем E_2 , а со сниженной фертильностью данной выборки пациентов.

Claman и соавт. и Aboulgar и соавт. установили, что частота отмены цикла при ЭКО в естественном цикле составляет 47%. В настоящем исследовании эта проблема была практически полностью решена посредством снижения порогового уровня E_2 .

5. Длительное культивирование эмбриона улучшает исходы ЭКО-НЦ?

Huisman и соавт. обнаружили, что частота имплантации на перенос эмбриона в стимулированных циклах не увеличивается при более длительном культивировании эмбрионов.

В настоящем исследовании сравнивали клиническую эффективность переноса эмбрионов на 2-й и на 4-й день в естественных циклах. Предполагается, что по причине существования естественной синхронизации между развитием эмбриона и подготовкой эндометрия перенос эмбрионов на 4-й день культивирования должен улучшать результаты ЭКО.

Относительно высокая частота наступления клинической беременности и родов (18%) в 28 циклах при переносе на 2-й день культивирования ясно показывает, что ЭКО-НЦ является приемлемым методом лечения в циклах с плохим ответом, планируемых на отмену.

Частота наступления клинической беременности в последующих циклах, где эмбрионы переносили на 4-й день культивирования, (31%) была выше, но статистически значимо не отличалась от таковой при переносе на 2-й день культивирования (18%). Это свидетельствует о более высокой способности к оплодотворению и длительному культивированию ооцитов, полученных естественным путем из выбранных доминантных фолликулов. Для доказательства возможных клинических преимуществ переноса эмбрионов на 4-й день требуется проведение большого числа попыток ЭКО-НЦ.

Хорошая подготовка эндометрия необходима для повышения частоты имплантации. По-другому трудно объяснить, почему после 33 переносов эмбрионов на 4-й день культивирования наступило всего 11 беременностей (33%). Важность эндометрия для имплантации также подтверждается более высокой частотой зачатий ($p < 0,05$) в циклах ЭКО-НЦ с толщиной эндометрия свыше 11 мм. Доказательством жизнеспособности 4-дневных эмбрионов, полученных из естественных доминантных фолликулов, служит высокая частота рождения живых детей (27%).

Следует отметить, что длительное культивирование эмбрионов до стадии морулы возможно в обычной культуральной среде. Результаты могут быть еще лучше при использовании современных культуральных сред и щадящих лабораторных методик.

6. Нужна ли поддержка лютеиновой фазы в нестимулированном цикле?

Существуют разноречивые мнения по поводу того, приводит ли аспирация фолликулов при получении ооцитов к дефекту лютеиновой фазы в нестимулированном цикле.

В группе 20 женщин с 2 и более попытками ЭКО в спонтанных циклах, Mahmood и соавт. обнаружили незначительные нарушения лютеиновой фазы и гипоталамо-яичниковых связей. Хотя на 8-й день после получения ооцитов уровень прогестерона в сыворотке крови был значительно ниже, чем в контрольной группе пациенток с умеренным эндометриозом, все полученные значения находились в пределах нормы.

Фолликулы, развивающиеся естественным путем, содержат гораздо больше ХГ-окрашенных клеток, которые по размерам превышают клетки, полученные из стимулированных фолликулов, независимо от длительности фолликулярной фазы. Следовательно, в естественном цикле вероятность развития недостаточности лютеиновой фазы гораздо ниже.

Тем не менее в настоящем исследовании для поддержки лютеиновой фазы на 9-й день после первой инъекции ХГ вводили еще 1500 МЕ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молодые женщины с овуляторным менструальным циклом, особенно после двусторонней тубэктомии, с другими формами трубного бесплодия или эндометриозом при отсутствии мужского фактора бесплодия имеют хорошие перспективы при ЭКО в естественном цикле.

ЭКО-НЦ приемлемо даже при низком уровне E_2 (0,4—0,6 нмоль/л) при адекватных УЗ-критериях в день введения ХГ. Возможен успешный перенос эмбрионов на 4-й день после получения ооцитов. Возможно, лучшая подготовка эндометрия при ПЭ на 4-е сутки благоприятно влияет на исходы ЭКО у таких пациентов.

Хорошие результаты, полученные, несмотря на многочисленные безуспешные попытки ЭКО в стимулированных циклах, позволяют сделать вывод о необходимости более широкого внедрения ЭКО-НЦ в клиническую практику.

Преодоление бесплодия у больных эндометриозом с помощью ВРТ (супердлинный и длинный протоколы индукции суперовуляции)

В.С. КОРСАК, Э.В. ИСАКОВА, А.А. КИРСАНОВ, О.Е. ВАСИЛЬЕВА

Международный центр репродуктивной медицины; НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, РАМН; Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Представлен сравнительный анализ результатов преодоления бесплодия, обусловленного эндометриозом, с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО и ЭКО+ИКСИ) в двух группах больных. Больным 1-й группы индукция суперовуляции проводилась с использованием супердлинного протокола (золадекс в течение 3 мес), во 2-й группе применялся длинный протокол (золадекс 3,6 мг или трипторелин 0,05 мг с 21-го дня менструального цикла). Частота наступления беременности в 1-й группе пациенток составила 48% и в 2,2 раза превышала результат во 2-й группе (22%, $p < 0,01$).

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, ЭКО, индукция суперовуляции.

Сообщения об эффективном использовании методов ВРТ для преодоления бесплодия, обусловленного эндометриозом, появились в середине 80-х годов прошлого столетия [1, 2]. S. Oehninger и соавт. [3] на основании своих наблюдений пришли к выводу, что обычный режим стимуляции яичников в программе ЭКО у пациенток с легкой стадией эндометриоза дает очень хорошие результаты, вполне сравнимые с результатами преодоления трубного бесплодия. В то же время авторы отметили, что эффективность ЭКО при средних и тяжелых стадиях значительно ниже и связали этот факт с существенно меньшим числом ооцитов, меньшим числом и худшим качеством эмбрионов, полученных в этой группе больных. Дальнейшие исследования показали, что при эндометриозе 3-й и 4-й стадий проведение индукции суперовуляции на фоне введения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) существенно повышает число получаемых ооцитов и эмбрионов, а частота наступления беременности имеет выраженную тенденцию к увеличению [4, 5].

Классической работой в этой области, во многом определившей использование а-ГнРГ при проведении ЭКО у больных с эндометриозом, стала публикация S. Marcus и R. Edwards [6]. В этой статье авторы провели сравнительный анализ результатов двух протоколов ЭКО у больных эндометриозом 3—4-й стадии, обратившихся в клинику Bourn Hall в связи с бесплодием. В основную группу были включены больные, которым ЭКО было проведено после длительного (от 2 до 6 мес) лечения золадексом. Впоследствии этот протокол получил название *ultra-long*, или *super-long protocol*. Частота наступления беременности в расчете на перенос в этой группе оказалась более чем в 3 раза выше, чем в контрольной группе больных, у которых ЭКО проводилось без предварительного лечения, а десенситизация гипофиза достигалась путем введения золадекса на 21-й день менструального цикла, предшествовавшего процедуре. В этой работе авторы впервые высказали мысль о том, что увеличение частоты

наступления беременности и имплантации в основной группе больных было связано с повышением рецептивности эндометрия, которое предположительно является следствием длительного подавления его функциональной активности.

В большинстве последующих исследований, проведенных разными авторами, в целом подтверждалось положение о том, что хирургическое лечение (лапароскопия и коагуляция очагов эндометриоза) и обычный длинный протокол позволяют получить хорошие результаты преодоления бесплодия у больных эндометриозом 1—2-й стадии [7], а супердлинный протокол дает хорошие результаты ЭКО у больных эндометриозом 3-й и 4-й стадий [8, 9].

Начиная с 1995 г., в нашей клинике длинный протокол индукции суперовуляции применяли у больных с наружным генитальным эндометриозом 1—2-й стадии (по классификации *R-AFS*), не сопровождавшимся какими-либо другими симптомами, кроме бесплодия. Супердлинный протокол использовали у больных наружным генитальным эндометриозом 3—4-й стадии.

Задачей данного исследования стала сравнительная оценка результатов ЭКО и ЭКО+ИКСИ в преодолении бесплодия у больных эндометриозом, при дифференцированном назначении длинного и супердлинного протокола индукции суперовуляции в соответствии с описанным подходом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов циклов ЭКО или ЭКО+ИКСИ, которые были выполнены непосредственно после установления диагноза наружного генитального эндометриоза или его рецидива с помощью лапароскопии. Во время лапароскопии всем пациенткам осуществлялась электрокоагуляция эндометриоидных гетеротопий.

Первую группу составили 48 больных наружным генитальным эндометриозом 3—4-й стадии по клас-

сификации *R-AFS*, которым а-ГнРГ (золадекс 3,6 мг) применяли в течение 3 мес (у 8 больных 6 мес); введение гонадотропинов начинали не ранее, чем через 12 дней после последней инъекции золадекса. Суточная доза чМГ (меногон, «Ферринг») колебалась от 4 до 8 ампул в день.

Вторую группу составили 86 больных наружным генитальным эндометриозом 1–2-й стадии, которым а-ГнРГ в форме депо (золадекс 3,6 мг) или ежедневных инъекций (декапептил 0,05 мг) назначали с 21-го дня менструального цикла. Введение гонадотропинов начинали не ранее чем через 10 дней от момента первой инъекции а-ГнРГ, что, как правило, соответствовало 2–3-му дню менструации. Суточная доза чМГ колебалась от 3 до 4 ампул в день.

При достижении не менее 50% фолликулов диаметра 17 мм и более и толщины эндометрия 9 мм и более вводилась овуляторная доза ХГ (10 000 ЕД). Трансвагинальную пункцию фолликулов и аспирацию ооцитов проводили через 34–36 ч после введения ХГ. Перенос эмбрионов выполняли через 72–120 ч после аспирации ооцитов.

Количество человеческого менопаузального гонадотропина (меногона) и рекомбинантного ФСГ (пурегона), истраченных в обеих группах для индукции супероуляции, было практически одинаковым. Среднее число пунктированных фолликулов, полученных ооцитов, развившихся и перенесенных эмбрионов в

1-й группе (11,2/9,6/6,8) не отличалось от этих показателей во 2-й группе (12,1/10,5/6,7).

Доля пациенток, которым производилось оперативное вмешательство на яичниках, в обеих группах также существенно не различалась (41,7 и 37%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ двух групп пациенток и результатов использования супердлинного и длинного протоколов индукции супероуляции показал, что средний возраст больных, средняя продолжительность бесплодия в обеих группах не имели статистически значимых различий. В 1-й группе было больше пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе (52,1% против 25,6% во 2-й группе). Основные результаты использования обоих протоколов представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные 1-й группы с наружным генитальным эндометриозом 3-й и 4-й стадий по своим характеристикам имели более пессимистичный прогноз на успех в преодолении бесплодия, чем 2-я группа больных эндометриозом 1-й и 2-й стадий. В 1-ю группу входило больше женщин, имевших отрицательный результат лечения в предыдущих попытках ЭКО (52,1% по сравнению с 25,6%).

Результаты использования супердлинного и длинного протоколов индукции супероуляции

Показатель	1-я группа — супердлинный протокол	2-я группа — длинный протокол	<i>p</i>
Всего больных	48	86	
Средний возраст больных, годы	31,7±0,6 ¹	31,43±0,5	
Средняя продолжительность бесплодия, годы	7,8±0,6	6,1±0,4	<0,05
Среднее количество попыток ЭКО:			
I	47,9% (23) ²	74,4% (64)	<0,01
II	27,1% (13)	12,8% (11)	
III	14,6% (7)	7,0% (6)	
IV	4,2% (2)	3,5% (3)	
V			
VI	4,2% (2)		
VII	2,1% (1)	2,3% (2)	
Количество фолликулов	11,2±0,7	12,1±0,5	НР ³
Количество ооцитов	9,6±0,7	10,1±0,6	НР
Количество эмбрионов	6,8±0,5	6,7±0,4	НР
Среднее количество перенесенных эмбрионов	3,0±0,1	3,02±0,1	НР
Количество пациенток с резецированными яичниками	41,7% (20)	37,0% (32)	НР
Общее количество:			
Меногон (амп)	48,28±1,5	47,22±2,2	
Пурегон (ЕД)	1366,67±37,9	1325,00±53,1	НР
Частота наступления беременности	48% (23)	22% (19)	<0,01
Исходы беременности:			НР
роды	91,3% (21)	78,9% (15)	
выкидыши	8,7% (2)	21,1% (4)	
многоплодная беременность	21,7% (5) из которых 1 — четверня	10,5% (2)	НР

Примечание. ¹ — здесь и далее: $M \pm m$; ² — в скобках: число наблюдений; ³ — НР: нет статистически достоверных различий.

Вместе с тем результаты индукции суперовуляции, пункции фолликулов и культивирования эмбрионов, число перенесенных эмбрионов были практически одинаковыми в обеих группах. В тоже время частота наступления беременности в 1-й группе супердлинного протокола (47,9%) оказалась в 2,2 раза выше, чем во 2-й группе длинного протокола (22,1%). Следует отметить, что частота наступления беременности во 2-й группе была существенно ниже, чем среднее значение этого показателя в тот же период времени в нашем центре (32,4%).

Отсутствие существенных различий в результатах индукции суперовуляции, оплодотворения яйцеклеток, культивирования эмбрионов и значительно более высокая частота наступления беременности в группе супердлинного протокола по сравнению с длинным протоколом позволяют предположить, что этот результат является следствием более высокой готовности эндометрия к имплантации эмбриона у больных 1-й группы. Это заключение согласуется с точкой зрения, впервые высказанной S. Marcus и R. Edwards, о высокой рецептивности эндометрия в программах ЭКО у женщин с длительной аменореей. Авторы предположили, что этот феномен связан с увеличением числа пиноподий в результате подавления пролиферативных процессов в эндометрии [10].

A. Aricini и соавт. [11] в результате ретроспективного сравнительного анализа 284 циклов ЭКО, проведенных в группах больных эндометриозом и трубным бесплодием, не нашли каких-либо различий в числе и качестве полученных ооцитов и эмбрионов. Вместе с тем авторы обнаружили существенно более низкую частоту имплантации эмбрионов, что связали с функциональными нарушениями процессов в ткани эндометрия и эмбриотоксическим действием внутренней среды полости матки, измененной при эндометриозе. Как показал в своих исследованиях М.Ю. Коршунов [12], даже при так называемых малых фор-

мах наружного генитального эндометриоза в эндометрии имеются значительные патологические изменения. В первую очередь эти изменения проявляются накоплением плазматических клеток, что свидетельствует о расстройстве локального иммунитета, и нарушением синхронного функционирования компонентов гистогематического барьера эндометрия. Терапевтический эффект а-ГнРГ К. Sharpe-Timms и соавт. [13] связывают с нормализацией процессов, определяющих состояние локального и общего иммунитета.

По нашему мнению, значительно более низкие результаты в частоте наступления беременности при использовании длинного протокола можно объяснить недостаточным подавлением патологических процессов в эндометрии. Наоборот, высокие результаты в супердлинном протоколе, возможно, являются результатом терапевтического эффекта длительной медикаментозной аменореи.

В этой связи правомерно предположение: использование супердлинного протокола индукции суперовуляции у больных эндометриозом 1-й и 2-й стадий может создать необходимые условия для восстановления нормального состояния эндометрия, что в свою очередь приведет к существенному повышению эффективности ЭКО в этой группе больных.

ВЫВОД

Полученные данные позволяют констатировать, что супердлинный протокол индукции суперовуляции у больных эндометриозом 3-й и 4-й стадий в программах ЭКО и ЭКО+ИКСИ обеспечивает высокую частоту наступления беременности. В то же время необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности применения этого протокола у больных эндометриозом 1-й и 2-й стадий в связи с тем, что длинный протокол индукции суперовуляции не обеспечивает желаемую эффективность процедур ВРТ в этой группе больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chillik C., Acosta A.A., Garcia J.E., Perera S., Van Uem J.F., Rosenwaks Z., Jones H.W.* The role of in vitro fertilization in infertile patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 44: 69.
2. *Matson P.L., Yovich J.L.* The treatment of infertility associated with endometriosis by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 432–434.
3. *Oehninger S., Acosta A., Kreiner D., Muasher S.J.* In vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET): an established and successful therapy for endometriosis. *In Vitro Fertil Embryo Transf* 1988; 5(5): 249–256.
4. *Oehninger S., Brzyski R., Muasher S.J., Acosta A., Jones G.* In vitro fertilization and embryo transfer in-patient with endometriosis: impact of a gonadotrophin releasing hormone agonist. *Hum Reprod* 1989; 4(5): 541–544.
5. *Dicker D., Goldman G. et al.* The value of pre-treatment with gonadotropin-releasing-hormone (GnRH) analogue in IVF-ET therapy of severe endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5(4): 418–420.
6. *Marcus S.F., Edwards R.G.* Bourn Hall Clinic, Cambridge, United Kingdom. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(3): 812–817.
7. *Smitz J., Ron-El R., Tarlatzis B.C.* The use of gonadotrophin releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: Experience from three centers. *Hum Reprod* 1992; 7(1): 49–66.
8. *Pagidas K., Falcone T., Hemmings R., Miron P.* Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996; 65(4): 791–795.
9. *Olivennes F., Feldberg D., Liu H.C., Cohen J., Moy F., Rosenwaks Z.* Endometriosis: a stage by stage analysis — the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64(2): 392–398.
10. *Edwards R., Marcus S., Macnamee M. et al.* High fecundity of amenorrheic women in embryo-transfer programmes. *Lancet* 1991; 338: 292–294.
11. *Arici A., Oral E., Bukulmez O., Duleba A., Olive D.L., Jones E.E.* The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65(3): 603–607.
12. *Коршунов М.Ю.* Бесплодие при малых формах эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст.-Петербург 1993; 18.
13. *Sharpe-Timms K., Keisler L., McIntush E., Keisler D.* Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis and restored in sera by gonadotropin-releasing-hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 1998; 69(6): 1128–1134.

Ведение ранних сроков беременности, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий

Т.А. НАЗАРЕНКО, Т.Н. ЛЫСАЯ, А.А. СМИРНОВА, Г.В. БАЙБАРИНА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии (дир. — акад. РАМН В.И. Кулаков) РАМН, Москва

Представлен опыт успешного применения антигипоксического препарата актовегин (депротеинизированный гемодериват) в комплексном лечении угрожающего выкидыша на ранних сроках беременности, наступившей после ЭКО или индукции овуляции. Выявлена тенденция к снижению частоты развития фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития и преждевременных родов у женщин, получавших актовегин.

Ключевые слова: угрожающий выкидыш, ЭКО, индукция овуляции, актовегин.

Бесплодие является частой проблемой пациенток, обращающихся к гинекологу по поводу различных заболеваний. Если 20—30 лет назад женщины с непроходимыми или отсутствующими маточными трубами, эндокринными расстройствами, а также мужчины с тяжелыми нарушениями сперматогенеза были обречены на бездетность, то сегодня проблема наступления беременности у таких супружеских пар на 50—60% может быть решена с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (стимуляция яичников гонадотропинами, ЭКО, ИКСИ, донация ооцитов и эмбрионов). Тем не менее применение методов ВРТ связано со значительными финансовыми затратами, поэтому и для пациентки, и для врача крайне важно, чтобы беременность, наступившая после нескольких попыток ЭКО или ИКСИ, завершилась рождением здорового ребенка. В связи с этим все большую актуальность приобретают вопросы тактики ведения такой беременности и выбора метода родоразрешения.

Постоянное совершенствование существующих схем стимуляции суперовуляции, применение микропипуляций для повышения вероятности оплодотворения, разработка методик культивирования эмбрионов, преимплантационная селекция аномальных эмбрионов позволили существенно повысить частоту наступления беременности и зафиксировать ее на уровне 30% на 1 перенос эмбрионов в цикле ЭКО или ИКСИ [8]. Несмотря на это, частота невынашивания беременности также остается стабильно высокой и, по данным разных авторов, составляет от 11 до 66% [10, 14, 16]. Высокая частота прерывания беременности снижает общую эффективность лечения бесплодия, которая, по-видимому, в первую очередь должна основываться на числе «take home baby» [4, 7]. В то же время кумулятивная частота родов на 1 цикл ВРТ, согласно данным регистра ESHRE за 1999 г., не может быть определена из-за отсутствия большей части сведений о течении и исходах беременностей [8].

Отягощенное течение беременности у бесплодных пациенток можно прогнозировать на основании генеза бесплодия. Невынашивание беременности может

быть обусловлено генитальной инфекцией, приведшей к формированию хронического воспалительного процесса и трубно-перитонеального фактора бесплодия, эндокринными нарушениями, сопровождающимися недостаточностью желтого тела, необходимого для пролонгирования беременности на ранних сроках, и т.д.

Другими особенностями контингента пациенток, беременных после применения ВРТ, являются более старший возраст и высокая частота многоплодной беременности; как правило, большинство из них первородящие. Эти факторы повышают риск неблагоприятного акушерского исхода [2, 12].

Анализ течения 355 одноплодных беременностей, наступивших после ЭКО, проведенный Т. Тапбо и соавт., выявил повышенную частоту гестоза и предлежания плаценты по сравнению с 643 спонтанными беременностями [15]. В исследовании G. Seroug и соавт. анализ 702 беременностей после 3500 циклов ВРТ выявил высокую частоту выкидышей (20,6%), рождения детей с малой массой (30,5%), преждевременных родов (21,5%), внутриутробной гибели плода (2%) [13].

Многоплодие является одним из факторов, неблагоприятно влияющих на исход беременности после ВРТ. Согласно данным регистра ESHRE за 1999 г., роды двойней в среднем составляют 24% всех родов после ЭКО, тройней — 2,2%, четверней — 0,1% [8]. При беременности двойней, наступившей после ЭКО ($n=104$), по сравнению с естественным зачатием ($n=121$) отмечена более высокая частота угрозы преждевременных родов (37% против 22%), кровотечения (11% против 4%), задержки внутриутробного развития плодов (7,7% против 2,5%), антенатальной гибели плода (5,1% против 0,9%) [9].

Исследование течения беременностей и родов одним плодом ($n=153$) и двойней ($n=82$) после ЭКО и естественного зачатия ($n=580$ и $n=80$ соответственно) выявило высокий относительный риск кровотечения в I триместре беременности (6,7 для одного плода и 13,2 для двойни), а также во II и III триместрах (2,7 для одного плода и 4,9 для двойни) для беременностей после ЭКО по сравнению со спонтанными [11].

Таким образом, беременные пациентки после ЭКО составляют группу высокого риска по невынашиванию беременности, развитию гестоза и плацентарной недостаточности. Повышенный тонус матки, а также частичная отслойка хориона и кровотечение, сопровождающие угрожающий выкидыш, являются факторами, предрасполагающими к развитию плацентарной недостаточности. Известно, что периодическое или длительное повышение тонуса миометрия способствует нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве вследствие замедления оттока крови и венозного застоя. При длительной угрозе прерывания значительно возрастает риск гипоксических повреждений плода [3, 5].

Допплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и ее ветвей у пациенток после ЭКО во II триместре беременности показало, что нарушение маточно-плацентарного кровотока имеется у 53,5% женщин, внутриплацентарного кровотока — у 84,4%, а сочетанное нарушение внутриплацентарного и плодово-плацентарно-маточного кровотока — у 68,9% беременных [7].

Недостаточность плацентарной системы является одной из основных причин формирования синдрома задержки внутриутробного развития плода, а также острой и хронической гипоксии плода, которые оказывают решающее влияние на перинатальную заболеваемость и смертность [6]. Ранняя хроническая фето-плацентарная недостаточность, возникающая при нарушениях процесса плацентации и приводящая к незрелости плаценты, может стать одной из причин привычного невынашивания беременности [1].

В этой связи представляется целесообразным назначать таким беременным препаратов — антигипоксантов и активаторов внутриклеточного метаболизма, улучшающих плацентарный кровоток и уменьшающих гипоксию тканей. Одним из таких препаратов является актовегин. Актовегин («Никомед Австрия ГмбХ», Австрия) представляет собой депротенинизированный гемодериват, оказывающий выраженное антигипоксическое действие. Положительное влияние актовегина на плодово-плацентарное кровообращение связано с улучшением доставки кислорода, увеличением перфузии глюкозы и восстановлением аэробного метаболизма в плаценте. Доказано стимулирующее влияние актовегина на процессы липолиза и белкового обмена за счет инсулиноподобного действия препарата [3].

Препарат назначают в виде драже в дозе 200 мг в сутки в течение 2—3 нед начиная с I триместра беременности и, при необходимости, вплоть до родоразрешения. С целью профилактики первичной плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска возможно внутривенное введение препарата в дозе 200 мг (5 мл) вместе с 200 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно через день, по 5—7 введений на курс. По данным А.Н. Стрижакова и соавт., на фоне приема актовегина в 57,1% наблюдается улучшение и в 21,5% — стабилизация плодово-плацентарного кровотока [7]. При развитии гестоза сочетанное применение гипотензивных препаратов и актовегина способствует улучшению микроциркуляции и перфузии периферических тканей, находящихся в состоянии метаболической недостаточности [3].

Наш собственный опыт базируется на ведении ранних сроков беременности у 136 женщин после индукции овуляции (при эндокринных формах бесплодия) или суперовуляции (в программе ЭКО/ИКСИ). Все пациентки были госпитализированы в отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН в связи с угрожающим выкидышем в сроках 4—12 нед гестации. У 12 женщин диагностирована беременность двойней.

Возраст пациенток колебался от 23 до 40 лет, средний возраст составил $31,4 \pm 5,1$ года. При поступлении большинство женщин предъявляли жалобы на боли внизу живота и/или в пояснице и темные кровяные выделения из половых путей в умеренном или скудном количестве.

При УЗИ у 82 пациенток обнаруживались участки отслойки хориона размером от 5 до 30 мм. Краевая отслойка хориона отмечалась у 61 женщины, ретрохориальная гематома — у 21. У 15 пациенток выявлено предлежание и у 22 — краевое прикрепление хориона. Гипоплазия и кальциноз хориона имелись у 19 пациенток. Все эти признаки свидетельствовали о страдании трофобласта, которое могло послужить причиной для развития первичной плацентарной недостаточности. Гипертонус миометрия при УЗИ отмечался у всех женщин.

Все пациентки были разделены на 2 группы: 70 женщин 1-й (контрольной) группы получали лечение по стандартной схеме, 66 пациенткам 2-й (основной) группы, помимо стандартного лечения, с целью улучшения плацентарного кровотока и уменьшения гипоксии тканей назначали актовегин. Препарат вводили в дозе 240 мг (6 мл) вместе с 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно через день, по 5—7 введений на курс.

Стандартная схема включала в себя терапию гестагенами (утрожестан, дюфастон), спазмолитиками перорально или внутримышечно (но-шпа, магне В₆, ректальные суппозитории папаверина). С целью релаксации матки 51 пациентка дополнительно получала курс физиотерапии (чрескожная электронейростимуляция).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре в основной группе составила 13 ± 6 дней (от 5 дней до 21 дня), в контрольной группе — 10 ± 5 дней (от 7 до 18 дней). При контрольном УЗИ на 7-е сутки лечения признаки отслойки хориона определялись у 14 (20%) женщин контрольной группы и у 8 (12%) пациенток основной группы; у 9 (13%) пациенток контрольной группы и 7 (11%) пациенток основной группы выявлено низкое прикрепление плаценты. Несмотря на проводимое лечение, у 5 (7%) пациенток 1-й группы и 3 (4,5%) женщин 2-й группы беременность прервалась, у 3 (4,3%) и 2 (3%) пациенток соответственно беременность перестала развиваться.

Анализ дальнейшего течения беременности и родов показал, что в основной группе реже отмечалось развитие плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития и внутриутробной гипотрофии плода, а также реже происходили преждевременные роды. Родоразрешены путем кесарева сечения по разным показаниям 56% женщин основной группы и 47% женщин контрольной группы.

В основной группе родились 48 (78%) доношенных и 14 (22%) недоношенных детей, из них 8% в асфиксии легкой и 6% — средней степени тяжести. В контрольной группе родились 50 (82%) доношенных и 11 (18%) недоношенных детей, из них 10% в асфиксии легкой и 9% — средней степени тяжести.

Таким образом, применение актовегина на ранних сроках беременности, наступившей после применения методов ВРТ, в большинстве случаев приводит

к благоприятным акушерским и перинатальным исходам.

При ведении пациенток, беременных после использования ВРТ, помимо гормональной терапии и применения спазмолитических и токолитических средств, целесообразно использовать антигипоксические препараты, что позволит снизить частоту развития плацентарной недостаточности, гипотрофии и гипоксии плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы невынашивания беременности (цикл клинических лекций под ред. д-ра мед. наук, проф. В.М. Сидельниковой). М 2001; 170.
2. Аржанова О.Н., Корсак В.С., Орлова О.О., Пайкачева Ю.М. Течение и исход беременности у женщин с бесплодием в анамнезе. Пробл репрод 1999; 3: 54—58.
3. Громыко Г.Л. Актовегин. Опыт применения в акушерской практике. Ст-Петербург: Олбис 2000; 70.
4. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МВР). Пробл репрод 2000; 3: 55—56.
5. Лысяя Т.Н. Особенности течения индуцированной беременности и клиничко-экспериментальное обоснование применения немедикаментозных методов терапии акушерских осложнений: Дис. ... канд. мед. наук. М 146.
6. Сидорова И.С. Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клиничко-диагностические аспекты. М: Знание-М 2000; 126.
7. Стрижаков А.Н., Здановский В.М., Мусаев З.М., Коломнина Е.А., Витязева И.И. Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: осложнения и их лечение. Акуш и гин 2000; 2: 22—26.
8. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE (prepared by K.G. Nygren and A. Nyboe Andersen). Hum Reprod 2002; 17: 12: 3260—3274.
9. Daniel Y., Ochshorn Y., Fait G., Geva E., Bar-Am A., Lessing J. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. Fertil Steril 2000; 74: 683—689.
10. Govaerts I., Devreker F., Koenig I., Place I., Van der Bergh M., Englert Y. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. Hum Reprod 1998; 13: 6: 1514—1518.
11. Koivurova S., Hartikainen A., Karinen L., Gissler M., Hemminki E., Martikainen H., Tuomivaara L., Jarvelin M. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990—1995. Hum Reprod 2002; 17: 11: 2897—2903.
12. Maman E., Lunenfeld E., Levy A., Vardi H., Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. Fertil Steril 1998; 70: 240—245.
13. Serour G., Aboulghar M., Mansour R., Sattar M., Amin Y., Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. Fertil Steril 1998; 70: 638—642.
14. Simon C., Landeras J., Zuzuarregui J., Martin J., Remohi J., Pellicer A. Early pregnancy losses in vitro fertilization and oocyte donation. Fertil Steril 1999; 72: 1061—1065.
15. Tanbo T., Dale P., Lunde O., Moe N., Abyholm T. Obstetrics outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. Obstet Gynecol 1995; 86: 188—192.
16. Winter E., Wang J., Davies M., Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod 2002; 17: 12: 3220—3223.



— Гиви, у тебя кто родился — сын?
 — Нет.
 — А кто?

Формирование бластоцист и частота наступления имплантации у женщин разных возрастных групп в зависимости от длительности бесплодия в анамнезе

А.В. СВЕТЛАКОВ, М.В. ЯМАНОВА, А.Б. САЛМИНА, О.А. СЕРЕБРЕННИКОВА

Красноярская государственная медицинская академия, Центр репродуктивной медицины, Красноярск

Приведены данные о влиянии продолжительности трубно-перитонеального и эндокринного бесплодия у женщин разных возрастных групп на некоторые характеристики эмбрионов и параметры раннего эмбриогенеза в программе ЭКО.

Ключевые слова: бесплодие, бластоциста, имплантация, ЭКО.

Качество эмбрионов, получаемых в лечебных циклах ВРТ, является интегральным показателем выраженности патологического процесса в эндокринной и репродуктивной системах женщины и, по мнению ряда авторов, определяет результативность программы ЭКО [1].

Индикаторами успешного раннего развития эмбрионов и прогностически значимыми критериями в отношении последующей имплантации являются число и распределение ядрышек в пронуклеусах [2], время от момента оплодотворения до первого деления [3], темпы дальнейших митозов и сроки формирования бластоцисты [4].

Нарушения, препятствующие достижению эмбриональной стадии бластоцисты, могут возникать на каждом из этапов раннего эмбриогенеза. Они обусловлены генетическими и приобретенными факторами [5] и выражаются такими неспецифическими реакциями эмбрионов, как фрагментация бластомеров, остановка на ранних стадиях дробления [6], гибель путем апоптоза или имплантационная некомпетентность эмбриона после переноса в полость матки [7].

Среди факторов, оказывающих влияние на исход лечения методом ЭКО, наиболее значимыми являются причина и длительность существующего бесплодия [8], возраст женщины [9], применяемая схема индукции овуляции [10].

Вместе с тем существуют лишь единичные работы, посвященные изучению влияния продолжительности бесплодного периода на качество получаемых эмбрионов, их способность к имплантации и наступлению беременности [11].

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ эмбрионов, полученных у женщин репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным и эндокринным бесплодием, в зависимости от продолжительности бесплодия в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ эмбриологических протоколов и исходов лечения в 192 лечебных

циклах у женщин, проходивших лечение бесплодия в Красноярском центре репродуктивной медицины в 1999—2001 гг.

Для анализа отобраны лечебные циклы пар, в которых при двукратном исследовании эякулята полового партнера подтверждена нормоспермия.

Женщины из отобранных пар принадлежали к следующим возрастным группам: до 30 лет (в среднем $28,1 \pm 0,6$ года), 30—34 года (в среднем $32,6 \pm 0,4$ года), 35—39 лет (в среднем $37,5 \pm 0,5$ года) и 40 лет и старше (в среднем $43,4 \pm 0,7$ года). Средний возраст пациенток составил $32,7 \pm 1,5$ года.

Причиной бесплодия у 106 пациенток с двухфазным менструальным циклом явился трубно-перитонеальный фактор (ТПФ). У 79 женщин диагностирована недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла. Из них функциональная гиперпролактинемия (ГП) без нарушения функции щитовидной железы выявлена у 57 больных, смешанная гиперандрогения (ГАГ) — у 29 пациенток.

В зависимости от длительности существующего бесплодия в анамнезе женщины разделились на группы: менее 5 лет (в среднем $3,8 \pm 0,5$ года), 6—10 лет (в среднем $7,6 \pm 0,6$ года) и более 10 лет (в среднем $12,3 \pm 1,2$ года).

Сформированные для анализа группы пациенток приведены в табл. 1.

В качестве контрольных были приняты показатели пациенток с ТПФ, ГАГ и ГП при длительности бесплодия в анамнезе менее 5 лет для каждой группы соответственно.

Стимуляцию суперовуляции во всех лечебных циклах осуществляли препаратами чМГ (хумегон, меногон) на фоне введения а-ГнРГ (декапептил-дейли).

Культивирование полученных ооцитов и эмбрионов проводили по стандартной методике с использованием сред и реактивов производства фирмы «Medi-Cult» (Дания). Характер оплодотворения и морфологию полученных зигот с определением количества пронуклеусов оценивали с использованием световой микроскопии, выполняемой через 16 ч от момента инсеминации. Морфологическую оценку эмбрионов с

определением количества и равномерности дробления бластомеров, наличия фрагментации выполняли через 24, 48 и 72 ч от момента взятия яйцеклеток. Степень выраженности фрагментации выражали в баллах, согласно [12].

За критерии качества полученных эмбрионов были приняты интегральные показатели, отражающие совокупность морфологических и функциональных характеристик эмбрионов: способность к формированию бластоцисты в культуре и способность имплантироваться [13, 14].

Способность к формированию бластоцисты в культуре исследовали на оставшихся от выполненного переноса эмбрионах, которые продолжали культивировать еще 48–72 ч до формирования бластоцист.

Количество эмбрионов, сформировавших бластоцисты в культуре, и частоту наступления имплантации рассчитывали аналогично [15].

Статистический анализ полученных результатов, выраженных в виде $M \pm m$, проводили, используя прикладную компьютерную программу Biostat. С целью определения достоверности различий сопоставляемых величин применяли критерии Стьюдента и Z, методы корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования представлены на рис. 1–6.

При анализе качества эмбрионов, полученных у женщин наиболее часто встречающейся в программе ЭКО возрастной группы 30–34 года с ТПФ (группа IА) и ГП (группа IБ), нами выявлено достоверное ($p < 0,05$) прогрессивное снижение количества сформировавшихся бластоцист в зависимости от длительности бесплодия в анамнезе (см. рис. 1). При этом во всех группах с продолжительностью бесплодия менее 5 лет количество бластоцист было максимальным. Формирование бластоцист уменьшалось при эндокринном бесплодии по сравнению с соответствующей по про-

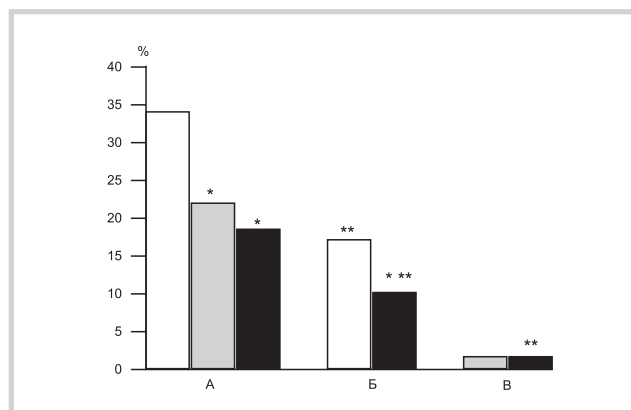


Рис. 1. Доля эмбрионов (в %) от оставшихся после выполнения эмбриопереноса, сформировавших бластоцисты в культуре у женщин в возрасте 30–34 года с ТПФ (А), ГП (Б), ГАГ (В).

Здесь и на рис. 2–6: продолжительность бесплодия: < 5 лет (светлые столбики), 6–10 лет (серые столбики), > 10 лет (темные столбики). * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; ** — достоверность различий в парах ТПФ — эндокринное бесплодие для соответствующей группы по длительности бесплодия.

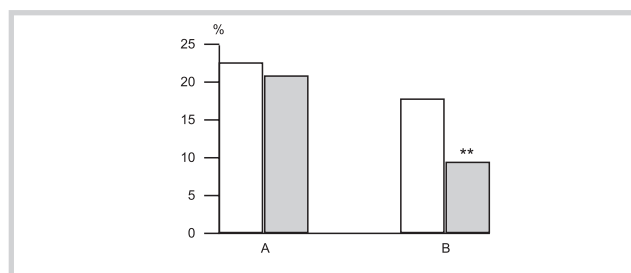


Рис. 2. Доля эмбрионов (в %) от оставшихся после выполнения эмбриопереноса, сформировавших бластоцисты в культуре у женщин до 30 лет с ТПФ (А), ГАГ (В).

Распределение женщин по группам в зависимости от возраста, формы и длительности предшествующего бесплодия

Группа	Возраст, годы	Форма бесплодия	Длительность бесплодия		
			< 5 лет (контроль)	6–10 лет	> 10 лет
A	< 30	ТПФ	24	15	0
IБ		ГП	14	0	0
В		ГАГ	5	8	0
A	30–34	ТПФ	12	11	12
IIБ		ГП	11	0	7
В		ГАГ	0	5	8
A	35–39	ТПФ	4	6	12
IIIБ		ГП	7	0	7
В		ГАГ	0	0	—
A	> 40	ТПФ	0	5	5
IVБ		ГП	0	—	11
В		ГАГ	0	3	—

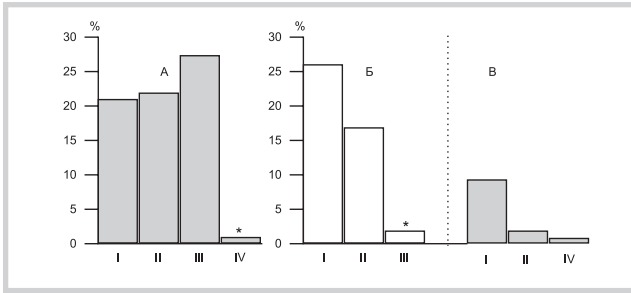


Рис. 3. Доля эмбрионов (в %) от оставшихся после выполнения эмбриопереноса, сформировавшихся бластоцисты в культуре у женщин с ТПФ (А), ГП (Б) и ГАГ (В) в зависимости от возраста: до 30 лет (I), 30—34 года (II), 35—39 лет (III), 40 лет и старше (IV).

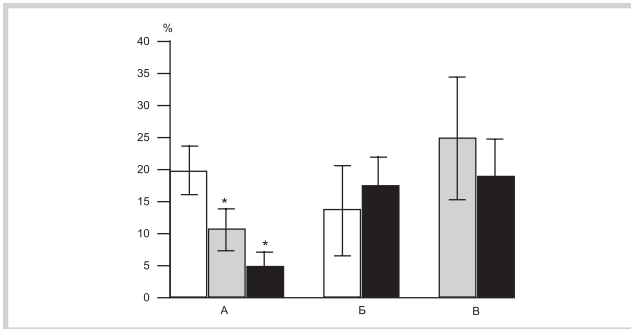


Рис. 4. Частота (в %) наступления имплантации у женщин в возрасте 30—34 года с ТПФ (А), ГП (Б), ГАГ (В) в зависимости от продолжительности бесплодия.

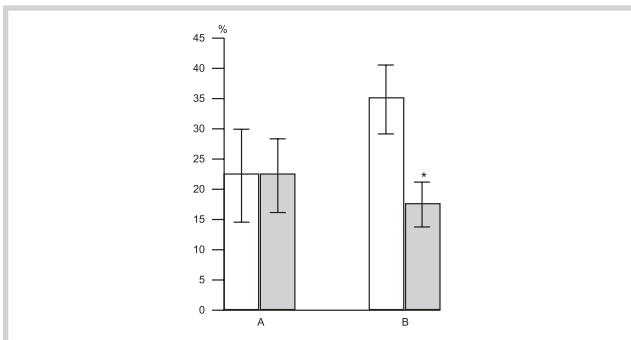


Рис. 5. Частота (в %) наступления имплантации у женщин до 30 лет с ТПФ (А), ГАГ (В) в зависимости от продолжительности бесплодия.

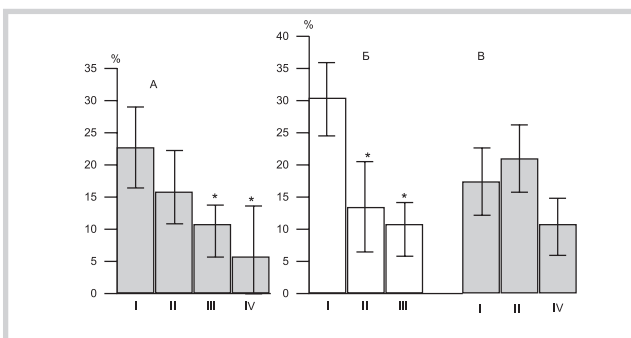


Рис. 6. Частота (в %) наступления имплантации у женщин с ТПФ (А), ГП (Б) и ГАГ (В) в зависимости от возраста: до 30 лет (I), 30—34 года (II), 35—39 лет (III), 40 лет и старше (IV).

должительности бесплодия группой ТПФ со снижением их количества до единичных значений в группе больных с ГАГ ($p < 0,05$).

Кроме того, у женщин группы ПА с увеличением длительности бесплодия отмечена тенденция ($p > 0,05$) к повышению доли эмбрионов с замедлением темпов развития через 72 ч культивирования. Отмечено достоверное уменьшение количества эмбрионов, достигших стадии 8 бластомеров и более ($15,1 \pm 3,6\%$, > 10 лет бесплодия против $33,4 \pm 4,1\%$, < 5 лет бесплодия; $p < 0,05$); достоверное уменьшение доли эмбрионов с отсутствием фрагментации ($35,1 \pm 3,7\%$ против $49,2 \pm 4,6\%$ для тех же групп соответственно; $p < 0,05$). Очевидно, все это и стало причиной выявленного уменьшения количества сформировавшихся бластоцист.

Частота наступления имплантации в зависимости от продолжительности бесплодия достоверно ($p < 0,01$) изменялась в группах А, но не в группах Б и В (см. рис. 5).

Вместе с тем выявленная нами зависимость изменения качественных характеристик эмбрионов при увеличении продолжительности бесплодия была нехарактерна для женщин моложе 30 лет с ТПФ (группа IA); см. рис. 2, 5). У женщин с ГАГ (группа IV) при увеличении длительности бесплодия в анамнезе выявлена тенденция к снижению количества сформировавшихся бластоцист (см. рис. 2) и достоверное ($p < 0,05$) снижение способности эмбрионов к имплантации (см. рис. 5).

Таким образом, изменения изучаемых качественных характеристик эмбрионов отмечены нами при разной продолжительности эндокринного бесплодия.

Однако у женщин с ТПФ выявленные изменения зависели не только от продолжительности бесплодия, но и от возраста женщины, поскольку не были зарегистрированы в младшей возрастной группе (IA).

Оставалось неясным, какой из двух факторов (длительность предшествующего бесплодия или возрастной аспект) является ведущим в изменении изучаемых критериев качества эмбрионов. Поэтому далее мы оценивали способность эмбрионов к формированию бластоцист (см. рис. 3, А) и частоту наступления имплантации (рис. 6, А) в зависимости от возраста у женщин с ТПФ (группы IA—IVA; длительность бесплодия 6—10 лет).

Установлено, что у женщин групп IA—IIIA способность эмбрионов к формированию бластоцист в культуре остается стабильной. Однако этот параметр резко снижается у женщин в возрасте старше 40 лет ($p < 0,01$; группа IVA; рис. 3, А). Частота наступления имплантации достоверно изменяется ($p < 0,05$) начиная с 35—39 лет (см. рис. 6, А).

При эндокринном бесплодии (см. рис. 3, Б, В) в группах женщин с ГП (IB—IIIB; продолжительность бесплодия менее 5 лет) достоверное ($p < 0,01$) снижение числа образовавшихся бластоцист отмечено в возрастной группе 35—39 лет, а частоты наступления имплантации — начиная с 30—34 лет ($p < 0,01$) (см. рис. 6, Б). В группе больных с ГАГ (продолжительность бесплодия 6—10 лет) тенденция к уменьшению числа сформировавшихся бластоцист выявлена в возрасте 30—34 года. У женщин старше 40 лет в данных условиях бластоцисты практически не формируются.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ влияния длительности существования бесплодия у женщин с ТПФ и эндокринным бесплодием на результативность лечения методом ЭКО позволил установить, что существует зависимость эффективности процедуры ЭКО от длительности бесплодного периода.

Так, в группе женщин 30—34 лет с ТПФ, являющейся наиболее многочисленной среди пациенток программы ЭКО в нашем центре, частота наступления беременности при длительности бесплодного периода менее 5 лет, 6—10 лет и более 10 лет составила 41,7, 27,3 и 18,2% соответственно.

При исследовании у женщин проанализированных групп таких характеристик эмбрионов, как способность формировать бластоцисты в культуре и имплантироваться после переноса в полость матки, выявлена четкая тенденция к изменению хотя бы одного из изученных параметров в зависимости от продолжительности бесплодия. В качестве одной из причин ухудшения эффективности лечения методом ЭКО в данном случае могло стать изменение некоторых параметров раннего эмбриогенеза, что и было отмечено для женщин 30—34 лет с ТПФ.

Однако при наличии измененных параметров раннего эмбриогенеза в данной группе женщин мы не наблюдали отклонений в выраженности ответа яичников на стимуляцию овуляции ($12,5 \pm 2,6$ пунктируемых фолликулов) и характера оплодотворения ооцитов при разной длительности ТПФ.

При проведении корреляционного анализа в возрастной группе 30—34 года выявлена сильная степень отрицательной связи между параметрами: длительность бесплодия — доля эмбрионов, сформировавших бластоцисты в культуре ($r = -0,94$; $p = 0,04$); длительность бесплодия — частота наступления имплантации ($r = -0,98$; $p = 0,02$); длительность бесплодия — частота наступления беременности ($r = -0,95$); длительность бесплодия — доля эмбрионов с отсутствием фрагментации ($r = -0,88$; $p = 0,05$).

Средняя степень связи была отмечена для параметров: длительность бесплодия — доля эмбрионов на стадии менее 5 бластомеров через 72 часа после пункции ($r = -0,69$; $p < 0,05$); длительность бесплодия — доля эмбрионов на стадии более 8 бластомеров через 72 ч после пункции ($r = -0,62$); длительность бесплодия — доля эмбрионов с выраженной фрагментацией через 72 ч после пункции ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

Вместе с тем нами показано, что у женщин с ТПФ и двухфазным менструальным циклом в возрастной группе до 30 лет не выявлено различий в изученных параметрах между группами пациенток, страдающих бесплодием менее 5 лет и 6—10 лет.

Таким образом, нами получены результаты, не подлежащие однозначной трактовке, поскольку возраст женщины, страдающей бесплодием, сама форма бесплодия и длительность его существования — процессы, не существующие один без другого и взаимно друг друга усиливающие.

Известно много работ, свидетельствующих о влиянии возрастных аспектов функционирования репродуктивной системы на эффективность реализации программы ЭКО.

Показано, что до 35 лет основные параметры фолликуло- и эмбриогенеза не изменены, высока эффективность реализации программы ЭКО [9, 16]. Возможность наступления имплантации в цикле ЭКО остается постоянной до 35 лет, а затем наступает ее линейное убывание на 2,77% в год, что описано математической зависимостью [16]. После 39 лет нарушается ответ яичников на стимуляцию суперовуляции, ухудшается качество полученных ооцитов и характер их оплодотворения вплоть до полного отсутствия, изменяются характер и темпы дробления эмбрионов, что в итоге сказывается на ухудшении исходов ЭКО у женщин старше 40 лет [17, 18].

Для определения влияния возрастного аспекта мы провели корреляционный анализ влияния возраста женщин с ТПФ на изучаемые нами параметры.

Отмечена сильная степень отрицательной связи между параметрами: возраст женщины — ответ яичников на стимуляцию суперовуляции ($r = -0,99$; $p < 0,01$); возраст женщины — доля эмбрионов, сформировавших бластоцисты в культуре ($r = -0,94$); возраст женщины — частота наступления имплантации ($r = -0,93$; $p < 0,05$); возраст женщины — частота наступления беременности ($r = -0,97$; $p < 0,05$).

Средняя степень положительной связи была выявлена для параметров: возраст женщины — частота отсутствия оплодотворения ооцитов ($r = 0,71$); возраст женщины — частота аномального оплодотворения ооцитов ($r = 0,79$; $p < 0,05$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ позволил нам сделать следующее заключение. Оба патологических фактора (возраст женщины и временной аспект существования бесплодия) могут приводить к ухудшению исходов ЭКО, уменьшая частоту наступления имплантации и беременности. Дополнительным критерием, косвенно свидетельствующем о снижении результативности ЭКО, явилась редукция количества сформировавшихся в культуре бластоцист как показателя, позволяющего прогнозировать наступление имплантации *in vivo* [19].

Однако мишени действия этих патологических факторов в органах репродуктивной системы, как нам представляется, различны (рис. 7). Временной аспект существования бесплодия ухудшает качественные характеристики эмбрионов, влияя на процессы раннего эмбриогенеза, но при этом не затрагивает фолликуло- и оогенез. Процессы старения репродуктивной системы женщины прежде всего ухудшают фолликулогенез в стимулированном яичнике и процессы оплодотворения ооцитов, что хорошо согласуется с данными ряда работ [17, 18]. В свою очередь возрастная гиподисфункция яичников, накопление хромосомных аномалий [20] не могут не сказаться на процессах раннего эмбриогенеза, наступлении имплантации и беременности.

Таким образом, форма и длительность бесплодия оказывают непосредственное влияние на формирование устойчивых патологических связей в репродуктивной системе. Возрастные изменения репродуктивной функции являются дополнительным фактором, снижающим адаптационные возможности женского организма и усугубляющим существующие отклонения.

В конечном итоге исход лечебного цикла ЭКО зависит от индивидуального сочетания изученных

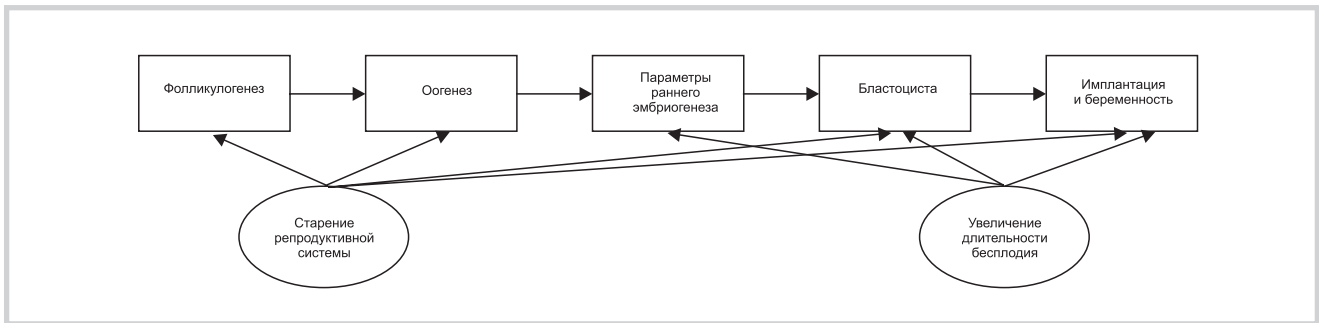


Рис. 7. Мишени патогенного действия факторов длительности существования бесплодия и возраста женщины на разных этапах преимплантационного развития эмбриона и исход программы ЭКО.

факторов, влияющих на выраженность патологического процесса в репродуктивной системе женщины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенной работы свидетельствуют о том, что у женщин 30—34 лет с ТПФ качество эмбрионов ухудшается с увеличением продолжительности бесплодия в анамнезе. Эта закономерность не проявляется в более молодом возрасте, когда адаптационные резервы репродуктивной системы достаточно велики. После 40 лет патологические изменения в репродуктивной системе, сочетаясь с возрастными изменениями, приводят к резкому ухудшению качества эмбрионов и исходов ЭКО в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фанченко Н.Д., Леонов Б.В., Шедрина Р.Н. и др. Об эффективности экстракорпорального оплодотворения. Пробл репрод 2000; 3: 22—26.
2. Tesarik J., Greco E. Hum Reprod 1999; 14 (5): 1318—1323.
3. Fenwick J., Platteau P., Murdoch A.P., Herbert M. Hum Reprod 2002; 17 (2): 407—412.
4. Lundin K., Bergh C., Hardarson T. Hum Reprod 2001; 16 (12): 2652—2657.
5. Hawes S.M., Chung Y.G., Latham K.E. Biol Reprod 2001; 65 (4): 1050—1056.
6. Воробьева О.А., Курсанов А.А., Потин В.В. Особенности оплодотворения ооцитов и развития эмбрионов в культуре у женщин с недостаточностью яичников. Пробл репрод 1999; 4: 17—21.
7. Hardy K., Spanos S., Becker D., Iannelli P. et al. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98 (4): 1655—1660.
8. Roseboom T.J., Vermeiden J.P., Schoute E., Lens J.W. et al. The probability of pregnancy after embryo transfer is affected by the age of the patient, cause of infertility, number of embryo transferred and the average morphology score as revealed by multiple logistic regression analysis. Hum Reprod 1995; 10 (11): 3035—3041.
9. Krey L., Liu H., Zhang J., Grifo J. Fertility and Maternal Age. Annals New York Acad Sci 2001; 943: 26—33.
10. Zech N., Zech H. Индукция суперовуляции в программах вспомогательной репродукции. Пробл репрод 1998; 5: 59—65.
11. Краснопольская К.В., Калугина А.С. Длительность непроходимости маточных труб и эффективность программ ЭКО и ПЭ. Акуш и гин 1999; 6: 31—33.
12. Xu J., Cheung T., Chan S.T. Fertil Steril 2000; 75 (5): 986—991.
13. Fisch J.D., Rodriguez H., Ross R., Overby G. et al. The graduated embryo score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage — stage embryos. Hum Reprod 2001; 16: 9: 1970—1975.
14. Royen E.V., Mangelschots K., Neubourg D.D., Laureys I. et al. Calculating the implantation potential of day 3 embryos in women younger than 38 years of age: a new model. Hum Reprod 2001; 16: 2: 326—332.
15. Светлаков А.В., Яманова М.В., Салмина А.Б., Серебрянникова О.А. Вероятность наступления имплантации у женщин с разными формами бесплодия при лечении методом ЭКО. Пробл репрод 2002; 3: 61—67.
16. Spandorfer S.D., Devroy M. An analysis of the effect of age on implantation rates. J Assisted Reprod Genet 2000; 17(6): 3303—3306.
17. Воробьева О.А., Корсак В.С., Северова Е.Л. и др. Влияние возраста женщины на процесс оплодотворения ооцитов и развитие эмбрионов в культуре. Пробл репрод 1998; 6: 46—49.
18. Боярский К.Ю., Василевская С.Е. Цитогенетический анализ ооцитов, полученных у женщин старшей возрастной группы. Пробл репрод 1998; 2: 34—35.
19. Fisch J.D., Rodriguez H., Ross R., Overby G., Sher G. The graduated embryo score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage — stage embryos. Hum Reprod 2001; 16 (9): 1970—1975.
20. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. М: Медицинское информационное агентство 2000.

Особенности регуляции циклических изменений эндометрия у женщин, страдающих эндокринным бесплодием

М.В. ЯМАНОВА, А.В. СВЕТЛАКОВ, А.Б. САЛМИНА, В.Н. ЭЛЛИНИДИ, В.Б. ЦХАЙ, Т.В. СОКОЛОВА, И.И. ЕВДОЧЕНКО

Красноярская государственная медицинская академия; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России, Санкт-Петербург

Представлены данные о морфологической структуре, рецепторном статусе эндометрия, экспрессии *Fas* лиганда и количественном составе *CD8* и *CD68* лейкоцитов в эндометрии 85 женщин с разными клинико-патогенетическими вариантами бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, эндометрий, рецептивность, апоптоз, эндометриальные лейкоциты.

Нормальное развитие эндометрия и его изменения в течение менструального цикла являются определяющими для успешной имплантации и наступления беременности. Различные патологические изменения эндометрия, в частности его недостаточная секреторная трансформация у женщин, страдающих эндокринным бесплодием, могут привести к нарушению имплантации и повторным абортam на ранних сроках беременности [1].

Структурная и функциональная зрелость эндометрия формируется во время менструального цикла в условиях динамических колебаний уровня стероидных гормонов яичников — эстрогенов и прогестерона [2]. В то же время доказано, что решающую роль в имплантации играют не столько абсолютное содержание стероидных гормонов, действующих на ткани-мишени органов репродуктивной системы, и морфологическая структура эндометрия, сколько его рецептивность, т.е. количество функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам [3].

Подготовка эндометрия к имплантации представляет собой сложный каскад событий, важную роль в которых играет апоптоз специализированных клеток эндометрия и лейкоцитов, формирующих его локальную иммунную систему. Доказано, что апоптоз развивается в специфических популяциях клеток эндометрия в течение всего менструального цикла, регулирует количественный и качественный состав клеточных субпопуляций и является гормонально-зависимым процессом [4, 5].

Известно, что в дифференцированных клетках эндометрия и преимплантационных эмбрионах реализуется преимущественно рецепторопосредованный путь развития запрограммированной клеточной гибели [6], который определяется взаимодействием *Fas* лиганда (*FasL*) на поверхности *CD8+* *T*-лимфоцитов или мембранах эндометриальных клеток и *Fas* рецептора на поверхности клеток-мишеней [7–9]. Клетки, погибшие при индукции апоптоза, удаляются тканевыми макрофагами эндометрия путем фагоцитоза [10].

Макрофаги постоянно присутствуют в эндометрии, их количество изменяется в течение менструального цикла и зависит от уровня эстрадиола, который вовлечен в регуляцию миграции макрофагов посредством выработки белка, регулирующего хемотаксис моноцитов (*MCP-1*) [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение гистологических особенностей и рецептивности эндометрия, экспрессии *FasL* и состава некоторых субпопуляций эндометриальных лейкоцитов у женщин, страдающих эндокринным бесплодием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 64 женщины репродуктивного возраста с нарушениями менструальной и репродуктивной функции, обратившиеся в Центр по лечению бесплодия Городской больницы №4 Красноярска, и 21 женщина с регулярным двухфазным менструальным циклом (контрольная группа). В контрольную группу отбирались женщины с трубно-перитонеальным или мужским фактором бесплодия.

Обследуемые женщины не получали каких-либо гормональных препаратов на протяжении 3 мес до проведения исследования. Возраст женщин варьировал от 20 до 32 лет и в среднем составил 27 ± 3 года. Длительность предшествующего бесплодия — 2–7 лет, в среднем $4,1 \pm 0,6$ года.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла по данным функциональной, ультразвуковой диагностики и определения уровня прогестерона во вторую фазу менструального цикла диагностирована у всех женщин группы сравнения. Из них функциональная гиперпролактинемия (ГП) без нарушения функции щитовидной железы выявлена у 10 больных, смешанная гиперандрогения (ГАГ) — у 36 пациенток, сочетание гиперандрогении и гиперпролактинемии (ГАГ + ГП) обнаружено у 7 женщин.

Концентрацию гормонов в сыворотке крови в первую и вторую фазы менструального цикла определяли радиоиммунологическим методом с использованием

стандартных наборов реактивов фирм: “Immunotech” (Чехия) — определение концентрации ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), тестостерона, эстрадиола, прогестерона; “BCH Diagnostics” (США) — определение содержания глобулина, связывающего половые стероиды (ПССГ). Индекс свободных андрогенов (САИ) рассчитывали как отношение уровня общего тестостерона к уровню ПССГ, выраженное в %. За норму принимали нормативные показатели фирм-изготовителей.

Гистологическое исследование эндометрия проводилось в ткани эндометрия, полученной методом аспирационной биопсии с использованием Pipell (С.С.Д., Франция) на 6—9-й и 20—22-й дни менструального цикла.

Из фиксированных тканей, проведенных через спирты и заключенных в парафиновые блоки, готовили срезы толщиной 5—7 мкм и наносили на обработанные полилизинном стекла. Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), CD8 (поверхностного антигена цитотоксических Т-лимфоцитов), CD68 (поверхностного антигена эндометриальных макрофагов) и FasL проводили на парафиновых срезах образцов эндометрия с предварительной демаскировкой антигена в ткани, как описано [12]. При проведении иммуногистохимической реакции использовали моноклональные антитела фирмы «Novocastra» (Великобритания). При исследовании рецепторов эстрогенов использованные реагенты предполагали получение суммарных данных по экспрессии рецепторов к эстрадиолу и эстрону.

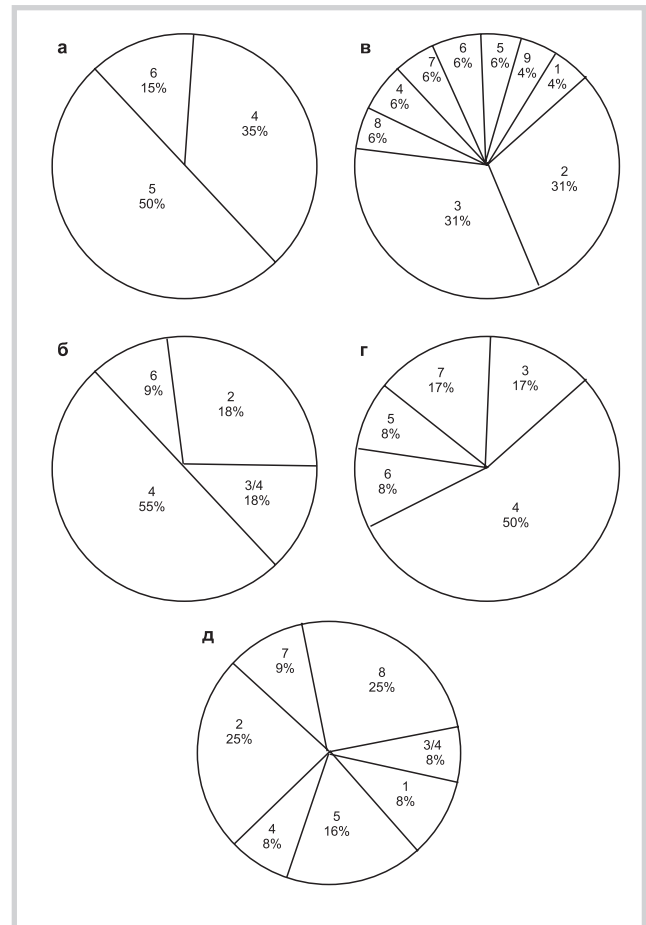
Полученные результаты оценивали количественными способами: для рецепторов стероидных гормонов клеток стромы и железистого эпителия функционального слоя эндометрия применяли систему подсчета *H scores* [13], тогда как количество CD8, CD68 и FasL оценивали как среднее количество клеток в поле зрения, экспрессирующих данный антиген. Количество клеток подсчитывали в трех полях зрения при увеличении микроскопа — объектив ×40, окуляр ×10.

Статистический анализ полученных результатов, выраженных в виде $M \pm m$, проводили, используя прикладную компьютерную программу Biostat. С целью определения достоверности различий сопоставляемых величин применяли критерии Стьюдента, Манна—Уитни и Z, методы корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования представлены на рисунке и в табл. 1—4.

При гистологическом исследовании эндометрия на 20—22-й день менструального цикла более чем у половины больных из группы НЛФ наблюдалось выраженное отставание секреторных преобразований эндометрия (ранняя стадия фазы секреции), у 18% женщин обнаружен эндометрий “смешанного типа”, в котором наряду с секреторными преобразованиями выявлены пролиферативные процессы (см. рисунок, б). При этом уровень рецепторов к эстрогенам и прогестерону в железистом эпителии функционального слоя эндометрия был достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,01$; см. табл. 2).



Структура морфологической картины эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием.

1 — ранняя стадия фазы пролиферации; 2 — средняя стадия фазы пролиферации; 3 — поздняя стадия фазы пролиферации; 4 — ранняя стадия фазы секреции; 5 — средняя стадия фазы секреции; 6 — средняя + поздняя стадии фазы секреции; 3/4 — поздняя пролиферация + ранняя секреция; 7 — поздняя стадия фазы секреции; 8 — гипоплазия и атрофия эндометрия; 9 — гиперплазия эндометрия; а — группа контроля; б — группа НЛФ; в — группа ГАГ; г — группа ГП; д — группа ГАГ+ГП.

У больных группы ГАГ отмечено достоверно повышенное содержание в периферической крови надпочечниковых и яичниковых андрогенов, в том числе биологически активной фракции свободных андрогенов ($p < 0,01$), тенденция к снижению уровня эстрадиола и недостаточное увеличение уровня прогестерона ($p < 0,01$; см. табл. 1).

При гистологическом исследовании эндометрия у женщин этой группы выявлены наибольшие отклонения от нормы: недостаточность децидуализации стромы, отсутствие или отставание секреторных преобразований, наличие гипо- и гиперплазии эндометрия. У 66% больных обнаруживали эндометрий в разных стадиях фазы пролиферации. Морфологические изменения эндометрия, соответствующие средней стадии фазы секреции, найдены лишь у 12% женщин, что достоверно отличалось от контроля ($p < 0,001$; см. рисунок, в).

У пациенток этой группы отмечено достоверно более высокое, чем в контрольной группе женщин

Таблица 1. Содержание гормонов при различных клинических формах НЛФ менструального цикла

Показатель	Контроль (n=21)	НЛФ (n=11)	ГАГ (n=36)	ГП (n=10)	ГАГ+ГП (n=7)	Нормативные показатели
ЛГ, мМЕ/мл	3,2±0,7	5,5±2,6	11,3±1,7*	3,8±1,1	9,2±3,1*	0,5—5,0
ФСГ, мМЕ/мл	4,6±1,2	6,7±2,1	5,9±2,1	7,4±1,6	6,1±1,6	1,8—10,5
Пролактин, мМЕ/мл	305,1±18,9	211,8±29,1	332,8±33,8	747,3±61,1*	532,8±61,2*	72—480
ДЭА-С, мкг/100 мл	172,2±18,9	221,9±12,8	337,6±22,4*	211,7±19,4	299,7±23,6*	10—333
Эстрадиол, пмоль/л	163±17,9	108,5±11,5*	91,7±28,5*	145,1±24,5	143,4±23,3	30—200
ПССГ, нмоль/л	97,8±13,2	87,8±8,8	33,1±8,1*	110,6±16,2	43,4±9,9*	25—105
Тестостерон, нмоль/л	1,3±0,1	1,3±0,2	3,4±0,3*	1,4±0,2	3,8±0,8*	0,24—2,3
САИ, %	1,3±0,2	1,8±0,3	5,3±0,5*	1,5±0,3	7,2±1,6*	<3
Прогестерон, нмоль/л	65,0±6,4	27,2±6,0*	18,4±3,5*	20,3±4,2*	29,5±7,6*	30—78

Примечание. Приведены данные гормонального обследования, проведенного во второй фазе менструального цикла. Здесь и в табл. 2—4: * — достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Таблица 2. Содержание рецепторов стероидных гормонов в функциональном слое эндометрия женщин с эндокринным бесплодием

Группа	Показатель	Структура эндометрия	Дни менструального цикла	
			6—9-й	20—22-й
Контроль (n=21)	R_E	Строма	200,1±12,1	75,2±11,5
		Железистый эпителий	214,2±10,3	85,7±20,8
	$R_{Прог}$	Строма	204±29,1	126,7±24,3
		Железистый эпителий	206±4,3	75,2±14,5
НЛФ (n=11)	R_E	Строма	н.о.	103,6±34,6
		Железистый эпителий	н.о.	182,7±35,4*
	$R_{Прог}$	Строма	н.о.	158,2±36,2
		Железистый эпителий	н.о.	171,8±40,1*
ГАГ (n=36)	R_E	Строма	168,2±57,4	88,1±17,6
		Железистый эпителий	144,5±61,1	138,6±20,3*
	$R_{Прог}$	Строма	192±50,7	166,4±16,9
		Железистый эпителий	162,1±55,8	156,7±20,9*
ГП (n=10)	R_E	Строма	250±20,1	92,1±32,3
		Железистый эпителий	280,5±10,2*	116,8±36,6
	$R_{Прог}$	Строма	260±10,1	161,1±31,5
		Железистый эпителий	290,3±10,4*	143,1±39,0*
ГАГ+ГП (n=7)	R_E	Строма	240,1±10,2	102,9±41,8
		Железистый эпителий	240,4±5,0*	68,6±44,7
	$R_{Прог}$	Строма	250,1±0,1*	160,5±47,7
		Железистый эпителий	240,2±17,3*	72,8±47,1

Примечание. R_E , $R_{Прог}$ — рецепторы к эстрогенам и прогестерону; M — среднее значение H scores; здесь и в табл. 3: н.о. — показатель не определялся.

($p < 0,01$), содержание рецепторов к эстрогенам и прогестерону в железистом эпителии эндометрия в лютеиновой фазе менструального цикла (см. табл. 2).

При гистологическом исследовании эндометрия у женщин с ГП были обнаружены умеренные нарушения: небольшое отставание секреторных преобразований (ранняя стадия фазы секреции) — у 50% женщин

и поздний пролиферативный эндометрий — у 17% пациенток (см. рисунок, г). У больных этой группы не отмечено изменения рецептивности эндометрия в лютеиновой фазе менструального цикла, однако найдено достоверное повышение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в железистом эпителии эндометрия первой фазы цикла ($p < 0,01$; см. табл. 2).

Таблица 3. Экспрессия *FasL* в функциональном слое эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием

Группа	Структура эндометрия	Дни менструального цикла	
		6–9-й	20–22-й
Контроль (<i>n</i> =21)	Строма	53±8,6	83,3±5,1
	Железистый эпителий	45±8,2	107,5±16,6
НЛФ (<i>n</i> =11)	Строма	н.о.	61,1±10,3
	Железистый эпителий	н.о.	56,9±12,6*
ГАГ (<i>n</i> =36)	Строма	38,7±13,5	74,2±5,0
	Железистый эпителий	46,0±14,1	72,3±4,9*
ГП (<i>n</i> =10)	Строма	20,1±5,8*	78,1±6,9
	Железистый эпителий	16,7±8,8*	65±10,9*
ГАГ+ГП (<i>n</i> =7)	Строма	91,7±1,7*	68,7±15,5
	Железистый эпителий	81,6±10,9*	58,7±16,6*

Таблица 4. Содержание некоторых субпопуляций лейкоцитов в эндометрии женщин с различными клиническими формами лютеиновой недостаточности

Группа	День менструального цикла	Поверхностные антигены субпопуляций лейкоцитов	
		<i>CD8</i>	<i>CD68</i>
Контроль (<i>n</i> =21)	6–9-й	5,0±3,6	28,5±3,1
	20–22-й	7,1±1,4	15,8±2,3
НЛФ (<i>n</i> =11)	6–9-й	3,0±1,6	32,0±2,4
	20–22-й	4,6±3,2	25,2±4,5*
ГАГ (<i>n</i> =36)	6–9-й	13,3±5,4	19,3±8,6
	20–22-й	7,4±1,4	14,5±2,0
ГП (<i>n</i> =10)	6–9-й	6,7±3,4	40,5±3,6*
	20–22-й	6,7±2,7	21,1±4,7
ГАГ+ГП (<i>n</i> =7)	6–9-й	10,3±5,0	3,2±2,3
	20–22-й	17,3±6,4	20,1±8,5

Достаточно выраженные отклонения от нормы обнаружены при гистологическом исследовании эндометрия у женщин группы ГАГ+ГП. У 32% пациенток выявлен эндометрий в ранней и средней стадиях фазы пролиферации, у 8% больных — эндометрий «смешанного типа», в котором сочетались процессы, характерные как для пролиферативного, так и для секреторного эндометрия. У 25% женщин обнаружена железистая гиперплазия эндометрия (см. рисунок, д). При анализе рецептивности эндометрия отмечена тенденция к повышению содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона как в строме, так и в железистом эпителии функционального слоя пролиферативного эндометрия (см. табл. 2).

Морфологическая структура эндометрия отражает особенности функционирования клеток, в том числе события, связанные с инициацией и прогрессией запрограммированной клеточной гибели. Поэтому далее мы исследовали экспрессию *FasL* как необходимого компонента рецепторопосредованного механизма апоптоза эндометрия (см. табл. 3).

Наибольшее содержание *FasL* обнаружено в железистом эпителии функционального слоя эндомет-

рия в фазе секреторной трансформации у женщин контрольной группы. В пролиферативном эндометрии у этих пациенток экспрессия *FasL* была примерно в 2,5 раза ниже, чем в фазе секреции ($p<0,01$), что соответствует данным литературы [6].

У женщин из групп НЛФ (в фазе секреции) и ГАГ (в фазе пролиферации) уровень *FasL* достоверно не отличался от аналогичных показателей эндометрия женщин контрольной группы. Однако в секреторном эндометрии женщин группы ГАГ отмечалось достоверное снижение изучаемого показателя в железистом эпителии ($p<0,05$).

В пролиферативном и секреторном эндометрии пациенток с ГП обнаружено достоверное снижение экспрессии *FasL* как в железах, так и в строме функционального слоя эндометрия, что хорошо соответствует выявленному нами ранее запаздыванию секреторной трансформации эндометрия у половины пациенток данной группы.

Еще более выраженные изменения содержания молекулы *FasL* наблюдались у женщин в группе ГАГ+ГП, где найдено достоверное повышение показателя в строме и железах пролиферативного эндомет-

рия ($p < 0,05$) и его достоверное ($p < 0,01$) снижение в железах эндометрия в фазе секреции. Ранее нами было показано (см. рисунок, д), что в этой группе пациенток наиболее характерным было выявление в лютеиновой фазе цикла пролиферативных изменений и железистой гиперплазии эндометрия.

В дальнейшем нами было изучено содержание двух популяций лейкоцитов эндометрия, а именно CD68 макрофагов и CD8 цитотоксических T-лимфоцитов (см. табл. 4).

Поскольку практически для всех обследованных нами женщин, страдающих эндокринным бесплодием, была характерна локальная и/или периферическая гиперэстрогения в сочетании с прогестероновой недостаточностью, далее мы исследовали наличие корреляций между уровнем периферических стероидов в кровотоке, содержанием рецепторов в эндометрии, экспрессией *FasL* и лейкоцитарной инфильтрацией эндометрия.

На основании корреляционного анализа установлено наличие обратной зависимости между уровнем эстрадиола в периферической крови и содержанием макрофагов в функциональном слое эндометрия ($r = -0,88$; $p < 0,05$); обратной зависимости между количеством макрофагов и уровнем молекулы *FasL* в функциональном слое эндометрия ($r = -0,88$; $p < 0,05$ для 7-го дня менструального цикла и $r = -0,7$; $p < 0,05$ для 21-го дня менструального цикла).

Нами выявлена положительная корреляционная зависимость между содержанием CD8 цитотоксических T-лимфоцитов и индукцией *FasL* в железах секреторного эндометрия ($r = +0,71$), экспрессией *FasL* и уровнем эстрадиола в периферической крови в первой фазе ($r = -0,88$; $p < 0,05$) и положительная взаимосвязь этих показателей ($r = +0,72$) во второй фазе менструального цикла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из наиболее частых причин женского эндокринного бесплодия является НЛФ менструального цикла. В проведенном нами исследовании эндометрия женщин с различными клинико-патогенетическими вариантами НЛФ показано, что эндометрий как орган-мишень женской репродуктивной системы обладает высокой чувствительностью к недостаточной продукции яичниками основных стероидных гормонов — эстрадиола и прогестерона.

В результате снижения уровня прогестерона нарушаются секреторные преобразования эндометрия, наблюдается отсутствие или нарушение синхронности в развитии изменений в эпителиальном и стромальном компонентах эндометрия.

При морфологическом исследовании слизистой тела матки у женщин с ГП и НЛФ выявлялись гистологические изменения, не соответствующие нормальной динамике развития эндометрия, а именно — эндометрий в поздней стадии фазы пролиферации и ранней стадии фазы секреции у 67 и 73% больных соответственно. Наиболее выраженные отклонения от морфологической нормы обнаружены нами в обеих группах женщин со смешанной ГАГ. У них на 20—22-й день менструального цикла находили в основном эндомет-

рий в разных стадиях фазы пролиферации и гиперпластически измененный эндометрий (суммарно 70 и 59% соответственно).

Из данных литературы известно, что эффекты гормонов на клеточном уровне опосредуются их взаимодействием с соответствующими рецепторами в ткани органа-мишени [3, 14]. В нашем исследовании показано, что у женщин с НЛФ и ГАГ уровень рецепторов половых стероидных гормонов в железистом эпителии функционального слоя эндометрия превышал соответствующий показатель неизмененного эндометрия во второй фазе менструального цикла.

Наши данные хорошо согласуются с мнением ряда авторов о том, что прогестероновая недостаточность в тканях-мишенях может проявляться повышенным уровнем рецепторов прогестерона [15]. Доказано существование обратной паракринной регуляции прогестероном рецепции эстрадиола [14]. Следовательно, увеличение количества рецепторов эстрадиола также характерно для недостаточности прогестерона в тканях органа-мишени. В свою очередь эстрадиол способен повышать синтез как собственных рецепторов, так и рецепторов прогестерона. Известно, что андрогены и пролактин могут изменять содержание тканевых рецепторов к эстрогенам и прогестерону [14]. Таким образом, количество определенного вида рецепторов зависит как от содержания соответствующего активного гормона, так и от концентрации других гормонов.

Учитывая различия патогенеза и характерные особенности гормонального статуса у женщин с НЛФ и ГАГ, очевидно, что мы имели дело с разными типами гормональных взаимодействий на тканевом уровне.

Для женщин с НЛФ характерно развитие неполноценного доминантного фолликула со сниженной продукцией эстрадиола в первой фазе менструального цикла ($45,6 \pm 6,4$ нмоль/л против $103,7 \pm 17,1$ нмоль/л в контроле; $p < 0,01$), а затем и прогестерона (см. табл. 1). В таком случае наличие повышенного содержания рецепторов прогестерона во второй фазе цикла обусловлено недостаточным снижением их уровня под влиянием уменьшенной продукции прогестерона. Этим данным соответствовало выявленное нами “запаздывание” развития эндометрия в динамике: наличие эндометрия “смешанного” типа и отставание его секреторных преобразований.

Полученные результаты у женщин с ГАГ вероятнее всего свидетельствовали о локальной гиперэстрогении в слизистой тела матки в сочетании с прогестероновой недостаточностью, поскольку повышенный уровень рецепторов половых стероидов в железах функционального слоя эндометрия сочетался с достоверно сниженным уровнем периферического эстрадиола ($p < 0,05$).

Фактором, ухудшающим состояние эндометрия при данной патологии, может быть известный феномен конкуренции андрогенов и прогестерона на метаболическом уровне. Андрогены, противодействуя защитным эффектам прогестерона на слизистую оболочку тела матки, сохраняют и пролонгируют митотическую активность эстрадиола [15], что может приводить к сохранению пролиферативного, а впоследствии и гиперпластически измененного эндометрия

во второй фазе цикла у пациенток с ГАГ. Преобладание локального характера регуляции пролиферативных процессов в слизистой оболочке тела матки, вероятно, и приводило к появлению такого разнообразия морфотипов функционально неполноценного эндометрия у женщин с ГАГ.

Качественно иные результаты рецептивности эндометрия обнаружены в группах ГП и ГАГ+ГП, где выявлен достоверно повышенный уровень рецепторов половых стероидов, в основном в первой фазе менструального цикла ($p < 0,05$). Судя по полученным результатам, для обеих групп женщин характерна локальная гиперэстрогения на фоне нормального уровня периферического эстрадиола. Имеющаяся прогестероновая недостаточность в группе ГАГ+ГП, вероятно, дополнительно усугублялась антагонистическими эффектами андрогенов, реализуемыми на метаболическом уровне. Эти взаимодействия проявлялись у пациенток более тяжелыми, чем в случае с ГАГ, нарушениями гистологической структуры эндометрия. В лютеиновой фазе цикла в эндометрии сохранялись изменения, характерные для средней стадии фазы пролиферации (у 25% пациенток), и выявлялась железистая гиперплазия эндометрия (у 25% пациенток).

Поскольку поддержание структурно-функционального постоянства тканей организма определяется сбалансированностью процессов роста и запрограммированной гибели клеток, у всех пациенток изучали уровень экспрессии *FasL* как одного из основных маркеров рецепторопосредованного механизма апоптоза эндометрия [16].

Результаты, полученные при изучении содержания молекулы *FasL*, демонстрируют, что в неизменной слизистой оболочке тела матки регистрируется максимальная экспрессия *FasL* по сравнению с патологически измененным эндометрием. Данные нашей работы, свидетельствующие об индукции экспрессии *FasL* в секреторной фазе менструального цикла практически у всех обследованных нами женщин, хорошо согласуются с данными других авторов о гормонально-зависимой, циклической регуляции экспрессии этой молекулы в специализированных и иммунокомпетентных клетках эндометрия [6, 9].

Для патологически измененной слизистой оболочки тела матки у женщин с ГАГ и НЛФ было характерно снижение экспрессии *FasL* в железистом эпителии секреторного эндометрия, а у женщин с ГП снижение экспрессии *FasL* регистрировалось во всех компонентах функционального слоя, начиная с первой фазы менструального цикла.

Полученные нами данные косвенно свидетельствуют о затруднении реализации программы гибели специализированных популяций клеток функционального слоя эндометрия при эндокринной патологии по сравнению с неизменным эндометрием женщин контрольной группы. Угнетение нормально протекающих процессов апоптоза может приводить к сохранению пролиферативных процессов в эндометрии на фоне выявленной нами при исследовании рецепторного статуса тканевой гиперэстрогении.

В настоящее время хорошо известна роль эстрогенов в стимуляции клеточной митотической активности, регуляции клеточного роста и пролиферации [17,

18], определена их важность как гуморального фактора выживания для специализированных клеток-мишеней женского репродуктивного тракта [16].

Несколько иная картина экспрессии молекулы *FasL* выявлена нами у женщин группы ГАГ+ГП. Здесь зарегистрировано достоверно повышенное содержание экспрессии молекулы *FasL* в первой фазе менструального цикла ($p < 0,05$) и его достоверное снижение ($p < 0,01$) в секреторном эндометрии. Ранее было показано, что усиление апоптотических процессов в тканях женской репродуктивной сферы является важной составляющей биологического эффекта андрогенов [16].

Вероятно, одновременное воздействие на ткань-мишень проапоптотических (андрогены) и антиапоптотических факторов (эстрогены) приводит к нарушению соотношения пролиферативных и апоптотических процессов, регулирующих в норме клеточный гомеостаз. А это в свою очередь может приводить к неконтролируемому размножению клеток и гиперпластическим изменениям эндометрия [19]. Кроме того, интенсификация процессов запрограммированной клеточной гибели вполне логична на начальных этапах развития гиперпластических процессов. Наши данные, вероятно, свидетельствуют о наличии дисрегуляции молекулярных механизмов роста и дифференцировки тканей при этом патологическом состоянии. В предпринятом нами исследовании эта группа женщин характеризовалась наибольшим количеством выявленных случаев гиперплазий эндометрия.

В реализации процессов апоптоза в эндометрии принимают участие не только собственно эндометриальные клетки, но и некоторые субпопуляции лейкоцитов, постоянно присутствующие в эндометрии [20]. Установлено, что цитотоксические *CD8 T*-лимфоциты обеспечивают свою киллерную активность по *Fas*-опосредованному механизму, а *CD68* макрофаги осуществляют фагоцитоз клеток, погибших путем апоптоза [16, 21]. Исходя из этого, мы проводили исследование содержания в эндометрии поверхностных антигенов названных субпопуляций лейкоцитов, а также корреляционный анализ зависимости уровня экспрессии *FasL* от количественного состава этих популяций.

Наши данные не выявили достоверных отличий изучаемых показателей от аналогичных данных контрольной группы, однако продемонстрировали наличие сильной степени положительной связи между уровнем экспрессии *FasL* и количеством *CD8 T*-лимфоцитов ($r = +0,71$). Также установлена отрицательная корреляция между уровнем молекулы *FasL* и накоплением макрофагов в эндометрии исследованных женщин ($r = -0,88$). Выявленные нами зависимости подчеркивают роль иммунных механизмов в регуляции циклических изменений в эндометрии, в том числе за счет гормонально-зависимой индукции процессов апоптоза.

Полученные закономерности позволяют предположить, что в условиях недостаточной продукции прогестерона длительность существования локальной гиперэстрогении определяет преимущественный морфотип патологически измененного эндометрия. При этом необходимо учитывать усложняющую ситуацию модифицирующее воздействие других стероидных гормонов, например, андрогенов яичников. Индивидуальное сочетание стероидов и определяет в конечном итоге

морфологическую структуру эндометрия, характерную для того или иного клинического варианта НЛФ.

Уровень периферического эстрадиола в условиях лютеиновой недостаточности является фактором, снижающим интенсивность процессов апоптоза как в пролиферативном, так и в секреторном эндометрии, что в свою очередь способствует выживанию пролиферативного эндометрия во второй фазе менструального цикла.

Помимо уже рассмотренных эффектов, уровень эстрадиола в периферическом кровотоке определяет миграцию макрофагов в эндометрий, поскольку индуцирует секрецию *MCP-1*, белка хемоаттракции моноцитов [11]. Выявленная корреляция демонстрирует, что при характерном для НЛФ снижении уровня продукции эстрадиола неполноценным доминантным фолликулом наблюдается макрофагальная инфильтрация эндометрия, обнаруженная нами у женщин с ГП и НЛФ. Кроме того, эстрадиол и прогестерон способны увеличивать жизнеспособность и предотвращать апоптоз макрофагов. В клетках макрофагальных, но не *T*-лимфоцитарных линий продемонстрировано присутствие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что предполагает наличие зависящего от стероидных гормонов механизма контроля популяции этих клеток в эндометрии [22].

При этом следует помнить, что макрофаги вносят определенный вклад в формирование патологических

изменений эндометрия, поскольку являются активными продуцентами провоспалительных цитокинов — интерлейкинов -1 и -6, факторов роста (*TNF α*) и простагландинов (*E₂*), действующих с ними синергично. Кроме того, важными биологическими эффектами макрофагов считается их способность усиливать клеточную пролиферацию, стимулировать экспрессию апоптоза и активировать естественные киллеры [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что снижение стероидной активности яичников, наблюдаемое при эндокринном бесплодии, приводит к нарушению механизмов, регулирующих циклические изменения эндометрия, в результате чего изменяется его структура и развивается функциональная неполноценность.

Другими словами, нарушение стероидной активности яичников при патологии, сопровождающейся недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, вызывает индукцию апоптоза эндометрия, что одновременно с накоплением цитотоксических *T*-лимфоцитов и макрофагов, реализующих в эндометрии свои эффекты, является одним из механизмов нарушения имплантации и прерывания беременности на ранних сроках.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Klentzeris L.D.* The role of endometrium in implantation. *Hum Reprod* 1997; 12: 170—175.
2. *Oehler M.K., Rees M.C., Bicknell R.* Steroids and the endometrium. *Curr Med Chem* 2000; 7: 5: 543—560.
3. *Гузов И.И.* Введение в медицину репродукции. Зачатие у человека. Стероидные гормоны и другие медиаторы имплантации. Введение в рецепторологию. //http://www.center reproduction.ru
4. *Dahmoun M., Boman K., Cajander S. et al.* Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1737—1743.
5. *Kokawa K., Shikone T., Nakano R.* Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4144—4147.
6. *Selam B., Kayisli U.A., Mulayim N., Arici A.* Regulation of Fas ligand expression by estradiol and progesterone in human endometrium. *Biol Reprod* 2001; 65: 979—985.
7. *Song J., Rutherford T., Naftolin F., Brown S. et al.* Hormonal regulation of apoptosis and the Fas and Fas ligand system in human endometrial cells. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 5: 447—455.
8. *Jones R.K., Searle R.F., Stewart J.A. et al.* Apoptosis, bcl-2 expression, and proliferative activity in human endometrial stroma and endometrial granulated lymphocytes. *Biol Reprod* 1998; 58: 995—1002.
9. *Yamashita H., Otsuki Y., Ito Y. et al.* Fas ligand, Fas antigen and Bcl-2 expression in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 4: 358—364.
10. *Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю.* Гибель клетки (апоптоз). М: Медицина 2001; 95.
11. *Arici A., Senturk L.M., Seli E., Bahtiyar M.O. et al.* Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial stromal cells by estrogen and progesterone. *Biol Reprod* 1999; 61: 85—90.
12. *Эллиниди В.Н., Анисеева Н.В., Максимова Н.А.* Практическая иммуногистохимия. Ст-Петербург: ВЦЭРМ МЧС России 2002; 36.
13. *Mertens H.J.M.M., Heineman M.J., Theunissen P.H.M.H., de Jong F.H. et al.* Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 58—65.
14. *Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омельяненко А.И.* Стероидные рецепторы нормального эндометрия. *Акуш и гин* 2000; 3: 5—8.
15. *Левченко Р.Г., Бескровная Н.И., Савченко О.Н., Арутюнян Н.А.* Рецепция эстрадиола и прогестерона в эндометрии у женщин с различными клиническими формами лютеиновой недостаточности. *Акуш и гин* 1989; 4: 18—21.
16. Программированная клеточная гибель. Под ред. В.С. Новикова. Ст-Петербург: Наука 1996; 77.
17. *Murphy L.J., Murphy L.C., Friesen H.G.* A role for the insulin-like growth factors as estromedins in the rat uterus. *Trans Assoc Am Physicians* 1987; 99: 204—214.
18. *Giudice L.C., Dsupin B.A., Vu T.H. et al.* Differential expression of mRNAs encoding insulin-like growth factors and their receptors in human endometrium during the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1115—1122.
19. *Чернуха Г.Е.* Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (Патогенез, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1999.
20. *Marx L., Arck P., Kapp M., Kieslich C. et al.* Leukocyte populations, hormone receptors and apoptosis in eutopic and ectopic first trimester human pregnancies. *Hum Reprod* 1999; 14: 4: 1111—1117.
21. *Santanam N., Murphy A.A., Parthasarathy S.* Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 183—198.
22. *Vegeto E., Polloi G., Pellicciari C., Maggi A.* Estrogen and progesterone induction of survival of monoblastoid cells undergoing TNF- α -induced apoptosis. *FASEB J* 1999; 13: 793—803.
23. *Толоян А.А., Фрейдлин И.С.* Клетки иммунной системы. Ст-Петербург: Наука 2000; 174—175.

Роль относительного дефицита половых стероидов в патогенезе остеопенического синдрома в период лактации

Э.А. ШЕРБАВСКАЯ

Владивостокский государственный медицинский университет

Проведено комплексное изучение метаболизма костной ткани во взаимосвязи с секрецией пролактина, эстрадиола и прогестерона у кормящих женщин для выяснения некоторых механизмов патогенеза остеопенического синдрома при лактации. Установлено, что дефицит половых стероидов оказывает негативное влияние на костное ремоделирование и плотность кости.

Ключевые слова: половые стероиды, кость, ремоделирование, плотность костной ткани, остеопенический синдром.

В настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих сделать вывод о ключевой роли половых гормонов в гомеостазе скелета, что достигается, возможно, посредством регуляции частоты ремоделирующих циклов и установления баланса между резорбцией и костеобразованием в рамках каждого цикла ремоделирования [1, 2]. Одним из потенциальных механизмов остеопенического синдрома в период лактации является дефицит половых стероидов, обусловленный физиологической гиперпролактинемией [3]. Установлено, что в период лактации снижается концентрация эстрадиола (E_2), прогестерона (Прог), что служит дополнительным стимулом к нарушению костного ремоделирования у кормящих женщин [4, 5]. Вследствие этих процессов в условиях относительного дефицита половых гормонов происходит потеря костной массы и, как результат, развитие остеопении [6].

По данным большинства авторов, нарушения процессов костного метаболизма в период лактации характеризуются повышением уровня в крови и моче биохимических маркеров резорбции и формирования кости [3, 7, 8]. Роль отдельных гормонов в развитии нарушений костного метаболизма и снижении плотности кости у кормящих женщин до настоящего времени не ясна и дискутируется. В литературе мы не встретили специальных исследований, посвященных изучению содержания пролактина (ПРЛ), E_2 и Прог в период лактации в сопоставлении с показателями костного метаболизма и плотностью костной ткани (ПКТ). Интерес представляет вопрос, каково значение количественных показателей гормонов для выявления этой зависимости.

Актуальность работ, направленных на дальнейшее уточнение характера нарушений в костной ткани в период лактации, определяется необходимостью разработки рациональных подходов к ранней диагностике патологии костной ткани, что позволит своевременно использовать антирезорбтивные средства и проводить профилактику снижения костной массы в критические сроки, т.е. в период перехода от нормы к патологии.

Цель исследования — изучение секреции ПРЛ, E_2 и Прог в динамике лактации и показателей костного

метаболизма и ПКТ для уточнения влияния физиологической гиперпролактинемии на костную ткань.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 210 кормящих женщин в возрасте от 21 года до 35 лет (средний возраст $27 \pm 0,9$ года). Длительность лактации составила у 48 женщин до 3 мес, у 42 женщин — 3–6 мес, у 64 женщин — 6–9 мес и у 56 женщин — более 9 мес. Наблюдение за течением лактации и характером вскармливания детей проводили в динамике с 5-го дня до 12 мес после родов. Регистрировали частоту, длительность кормления, сроки восстановления менструаций. Контрольная группа состояла из 60 здоровых небеременных женщин того же возраста, этнической принадлежности, с тем же числом беременностей и родов. До начала обследования все женщины находились на обычном режиме питания без добавления солей кальция, и в течение последнего года ни одна из них не принимала препараты, снижающие костную массу и использующиеся для профилактики и лечения остеопороза (ОП). Из обследования были исключены лица с сопутствующими заболеваниями, влияющими на метаболизм костной ткани.

У всех женщин определяли содержание ПРЛ, E_2 , Прог. Кровь для исследования ПРЛ брали в одни и те же утренние часы за час до кормления. Из параметров костеобразования определяли остеокальцин (ОКЦ — неколлагеновый протеин, синтезируемый остеообластами (ОБ)) и костную щелочную фосфатазу (КЩФ — фермент, отражающий состояние активности ОБ), резорбцию оценивали по уровню β -изомера C-терминального телопептида коллагена I типа (β -СТТК — продукт деградации коллагена I типа) и тартратрезистентной кислотой фосфатазы (ТРКФ — фермент остеокластов (ОК)) [9]. Исследование ПРЛ, E_2 , Прог, ОКЦ, β -СТТК в сыворотке крови проводилось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA на автоматическом анализаторе Elecsys 1010 фирмы “Roch” (Австрия) с помощью тест-систем Roch, активность КЩФ — иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител с

помощью набора Alkphase-B “Metra Biosystems” (США). Содержание ТРКФ определяли в нашей модификации, адаптированной к стандартному набору SIGMA.

ПКТ измеряли методом ультразвуковой денситометрии с помощью аппарата Sound Scan-Compact фирмы “Myriad Ultrasound System LTD” (Израиль). ПКТ выражали в стандартных отклонениях (*SD*) от пиковой костной массы здоровых лиц соответствующего пола (*T*-критерий): в пределах нормы находятся значения, отклоняющиеся менее чем на *1SD*; остеопения характеризуется снижением ПКТ в пределах от 1 до 2,5 *SD*; ОП — ПКТ ниже среднего уровня пиковой костной массы более чем на 2,5 *SD* [10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с вычислением средней арифметической (*M*), ее ошибки (*m*), критерия Стьюдента (*t*), коэффициента линейной корреляции (*r*), критерия *T-score*, критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения уровня ПРЛ и стероидных гормонов в сыворотке крови родильниц в динамике лактации представлены в табл. 1. Базальная секреция ПРЛ в течение всей лактации оставалась выше контрольных значений, а выявленное низкое содержание E_2 и Прог свидетельствует о гипофункции яичников. Следует отметить, что концентрация E_2 и Прог у 72,9% женщин была ниже нормальных показателей в раннюю лютеиновую фазу менструального цикла.

Таблица 1. Содержание ПРЛ, E_2 и Прог у женщин в динамике лактации

Время исследования	ПРЛ, мкМЕ/мл	E_2 , пг/мл	Прог, нг/мл
5-е сутки	4252,8±269,1***	194,3±19,6**	16,5±1,2***
Через 1 мес	1759,6±218,4***	20,3±12,9***	0,91±0,07***
Через 2 мес	986,5±92,8***	24,6±3,2***	1,03±0,09***
Через 3 мес	696,9±87,9***	26,2±3,6***	0,95±0,04***
Через 6 мес	574,6±48,7***	32,8±4,6***	1,19±0,12***
Через 9 мес	541,1±79,2**	46,3±7,7**	2,24±0,34***
Через 12 мес	359,2±51,4	85,4±9,6	4,76±0,69***
Контроль	268,4±33,8	109,3±17,7	10,23±0,87

Примечание. *p* — достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 2. Функционально-метаболические показатели костной ткани у женщин в динамике лактации

Время исследования	ОКЦ, нг/мл	КЩФ, Ед/л	β -СТТК, нг/мл	ТРКФ, Ед/л	<i>T</i> -критерий, <i>SD</i>
5-е сутки	18,54±1,7*	14,7±0,5*	0,306±0,04*	0,306±0,04*	-0,51±0,14
Через 1 мес	32,25±2,1**	18,2±0,7	0,417±0,03***	0,417±0,03***	—
Через 2 мес	38,53±2,4***	20,8±0,9***	0,463±0,05***	0,463±0,05***	—
Через 3 мес	47,89±4,1***	24,3±1,1***	0,452±0,04***	0,452±0,04***	-0,67±0,12
Через 6 мес	45,82±3,8***	23,9±1,2***	0,449±0,04***	0,449±0,04***	-0,98±0,10**
Через 9 мес	36,41±2,2**	20,4±1,0**	0,357±0,02***	0,357±0,02***	-1,18±0,15**
Через 12 мес	32,97±2,3**	19,6±0,8**	0,292±0,03*	0,292±0,03*	-1,27±0,11***
Контроль	24,51±1,6	16,8±0,7	0,20±0,03	0,20±0,03	—

Примечание. *p* — достоверность различий по сравнению с контрольной группой (для *T*-критерия по сравнению с 5-ми сутками): * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Между уровнем E_2 , Прог и ПРЛ в течение всей лактации прослеживаются обратные корреляционные связи ($r = -0,82$, $p < 0,001$ и $r = -0,71$, $p < 0,01$ соответственно). Установлены тесные взаимосвязи между длительностью лактации ($r = 0,73$, $p < 0,01$), сроком восстановления менструаций ($r = 0,81$, $p < 0,01$) и концентрацией ПРЛ, т.е. уровень ПРЛ определенным образом обуславливает продолжительность периода дефицита половых стероидов, а следовательно, и время его негативного влияния на костную ткань.

Динамика параметров костного метаболизма свидетельствует о значительном напряжении механизмов костного ремоделирования при лактации (табл. 2) в результате первичного усиления процесса резорбции ОК и вторичной активации ОБ и процесса формирования кости. Это подтверждается тем, что нарастание уровня β -СТТК и ТРКФ в сыворотке крови у кормящих женщин опережает увеличение концентрации ОКЦ и КЩФ. Первые из перечисленных показателей достигают своих максимальных значений ко 2-му месяцу лактации, а вторые — только к 3-му месяцу. Первичное ускорение костно-резорбтивных процессов, вероятно, обусловлено дефицитом эстрогенов, который влечет за собой увеличение синтеза ОБ ИЛ-1 β и ИЛ-6 — стимуляторов резорбции кости, осуществляемой ОК [11]. Мы полагаем, что значительный прирост всех исследуемых показателей у родильниц в течение первого месяца после родов связан с выраженным снижением содержания половых стероидов в этот период. Вместе с тем весь процесс патологических изменений костной ткани условно можно разделить на две фазы — ускоренную и медленную. Ускоренная фаза возникает в ближайшее время после снижения уровня половых гормонов, обусловлена утратой защитного влияния эстрогенов на костную ткань и характеризуется резким усилением процессов костного ремоделирования. Длится эта фаза до 6 мес после родов. В течение последующей медленной фазы отмечается переход на уровень с меньшей интенсивностью костного обмена. Медленная фаза длится до окончания лактации. Кроме того, увеличение длительности лактации сопровождается закономерным усилением костных потерь (см. табл. 2).

Среди основных причин нарушения костного метаболизма при лактации рассматривается дефицит женских половых гормонов. Одни авторы связывают этот процесс главным образом с повышенным уровнем ПРЛ [7], а другие — преимущественно с дефицитом E_2 и Прог, поскольку, по их данным, между секрецией ПРЛ и величинами биохимических маркеров формирования и резорбции кости у кормящих женщин отсутствуют пря-

мые достоверные корреляции [12, 13]. Учитывая диаметрально противоположность взглядов по этому вопросу, мы провели собственный анализ.

Сопоставление данных табл. 1 и 2 указывает на то, что повышение уровня маркеров костного метаболизма зависит от степени выраженности дефицита половых стероидов. Оценка корреляционных отношений между параметрами, характеризующими костный обмен, и половыми стероидами в общей группе кормящих женщин выявил тесную обратную корреляцию между продукцией E_2 и КЩФ ($r=-0,76$, $p<0,01$) и обратную связь средней интенсивности между первым показателем и ОКЦ ($r=-0,68$, $p<0,01$). Аналогичная направленность корреляционных зависимостей имела место между уровнем КЩФ, ОКЦ и концентрацией Прог ($r=-0,54$, $p<0,01$ и $r=-0,47$, $p<0,05$ соответственно). В свою очередь величины маркеров костеобразования (КЩФ, ОКЦ) с умеренной силой коррелируют с ПКТ ($r=-0,68$, $p<0,01$ и $r=-0,53$, $p<0,05$ соответственно), т.е. дефицит E_2 и Прог вызывает развитие остеопенического синдрома вследствие подавления активности ОБ и процесса формирования кости. Между маркерами резорбции кости — β -СТТК и ТРКФ и содержанием E_2 существует тесная обратная взаимосвязь ($r=-0,79$, $p<0,001$ и $r=-0,72$, $p<0,01$ соответственно). Обнаружена также отрицательная связь умеренной силы показателя β -СТТК с уровнем Прог ($r=-0,56$, $p<0,05$), однако подобная корреляция между последним и концентрацией ТРКФ у кормящих женщин оказалась недостоверной. При этом нами отмечены обратны зависимости между уровнем β -СТТК ($r=-0,81$, $p<0,001$), ТРКФ ($r=-0,63$, $p<0,05$) и ПКТ. При анализе взаимосвязей концентрации ПРЛ с показателями КЩФ, ОКЦ, β -СТТК, ТРКФ статистически значимых корреляций не установлено. Выявленные нами в общей группе кормящих женщин обратные достоверные корреляционные связи между значениями E_2 и Прог, с одной стороны, и маркерами активности ОБ и ОК — с другой, подтверждают роль дефицита половых гормонов, особенно E_2 , в ускорении процессов костного ремоделирования при лактации.

При анализе взаимосвязей гормональных и денситометрических показателей установлена прямая корреляционная зависимость средней силы между ПКТ и содержанием E_2 ($r=0,62$, $p<0,01$). Особо следует обратить внимание на выявленную, хотя и слабую, но статистически достоверную положительную корреляцию ПКТ с уровнем Прог в сыворотке крови ($r=0,30$, $p<0,05$). Это указывает на определенное влияние Прог на костную формуцию. Взаимосвязи продукции ПРЛ и ПКТ не обнаружено. В исследуемой группе имела место статистически значимая обратная корреляционная связь между ПКТ и длительностью периода эстрогенного дефицита ($r=-0,81$, $p<0,01$). Высокая теснота последней предполагает существование взаимосвязи уровня гормонов при лактации и вероятности развития патологических процессов в костной ткани.

До настоящего времени патогенетические механизмы остеопенического синдрома при физиологической гиперпролактинемии не ясны. Ряд исследователей [7], обнаруживая отдельные зависимости между маркерами костного метаболизма и уровнем ПРЛ, выдвигают гипотезу о прямом влиянии физиологической гипер-

пролактинемии на костный обмен. Высокая концентрация ПРЛ тормозит циклическую функцию яичников и угнетает секрецию стероидных гормонов (E_2 и Прог), а те, в свою очередь, оказывают воздействие на ремоделирование кости. Поскольку эти процессы зависят друг от друга и развиваются последовательно, то создается впечатление о непосредственной связи между первым и последним звеньями, что нередко используется как доказательство прямого действия ПРЛ на костный обмен и соответственно на величины маркеров костного формирования и резорбции, а также плотность кости. Между тем отмеченные в нашем исследовании 24 (11,4%) случая восстановления менструального цикла (повышение концентрации E_2 и Прог до контрольных значений) на фоне частичной лактации и высокого уровня ПРЛ, сопровождающиеся нормализацией биохимических показателей костного метаболизма, позволяют отрицать это утверждение.

Полученные нами прямые корреляции ПКТ с уровнем E_2 и Прог подтверждают мнение, что снижение плотности кости у женщин в период лактации является следствием дефицита половых стероидов. Отсутствие взаимосвязи продукции ПРЛ и ПКТ исключает прямое воздействие на костный метаболизм и ПКТ высокого уровня этого гормона в сыворотке крови, но в то же время позволяет рассматривать гипострогению как медиатор воздействия ПРЛ на костную ткань.

В соответствии с клинико-гормональными критериями все кормящие женщины были разделены на группы по типу секреции ПРЛ. При I типе отмечается сравнительно низкий базальный уровень ПРЛ после родов и быстрое его снижение (как правило, к 2,5 мес лактации до нормальных значений), послеродовая лактация обеспечивается за счет пульсаторного выделения ПРЛ в ответ на сосание. Чаще у этих женщин отмечаются кратковременные аменорея и лактация.

При II типе секреции ПРЛ наблюдается высокий базальный уровень ПРЛ после родов, в течение нескольких месяцев достаточный для длительного поддержания лактации. Установлено, что на протяжении всего периода лактации у женщин с I типом секреции ПРЛ прослеживалось достоверное уменьшение его содержания, а значения E_2 и Прог были выше средних показателей у женщин со II типом секреции ПРЛ. Предположив, что тип секреции ПРЛ может определять различия в вариантах нарушения костного метаболизма и темпе снижения костной плотности, мы провели оценку показателей костного метаболизма у кормящих женщин в зависимости от типа секреции ПРЛ.

Анализ данных табл. 3 позволяет сделать заключение о том, что у женщин со II типом секреции ПРЛ наблюдается достоверное повышение уровня биохимических маркеров резорбции и формирования кости по сравнению с женщинами с I типом секреции ПРЛ. При сравнении T -score КЩФ и T -score ОКЦ, а также T -score β -СТТК и T -score ТРКФ показано, что процессы активизации ОБ и ОК у женщин со II типом секреции ПРЛ выражены в гораздо большей степени, чем у женщин с I типом секреции ПРЛ (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют об ускорении обоих процессов костного ремоделирования у женщин со II типом секреции ПРЛ по сравнению с женщинами с I типом, для которого характерно мень-

Таблица 3. Оценка показателей костного метаболизма у кормящих женщин в зависимости от типа секреции ПРЛ

Показатель	Кормящие женщины (через 3 мес лактации)	
	I тип (n=74)	II тип (n=106)
ОКЦ, нг/мл	37,83±2,3	49,12±4,1*
КЩФ, Ед/л	23,2±0,5	25,1±0,7*
β-СТТК, нг/мл	0,395±0,02	0,492±0,03**
ТРКФ, Ед/л	4,23±0,2	4,79±0,2*

Примечание. Достоверность различий между группами: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Таблица 4. Изменения маркеров формирования и резорбции кости у кормящих женщин в зависимости от типа секреции ПРЛ (T-score; M±m)

Показатель	Кормящие женщины (через 3 мес лактации)	
	I тип (n=74)	II тип (n=106)
ОКЦ (1)	+0,88±0,07	+1,22±0,13*
КЩФ (2)	+0,96±0,05	+1,25±0,10*
β-СТТК (3)	+0,78±0,06	+1,61±0,15***
ТРКФ (4)	+0,91±0,08	+1,70±0,12***

Примечание. Достоверность различий между группами: * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$; $p_{1-3, 1-4, 2-3, 2-4}$ — достоверность различий между T-score соответствующих показателей (I тип — недостоверно; II тип: $p_{1-3, 2-3} < 0,05$, $p_{1-4, 2-4} < 0,01$).

шее подавление эндокринной функции яичников. Итак, ПРЛ оказывает опосредованное влияние на костный обмен через изменение концентрации женских половых гормонов. В свою очередь снижение продукции E_2 и Прог приводит к усилению перестройки кости, что находит отражение в соответствующих маркерах.

Установлено, что в группе с I типом секреции ПРЛ имеет место адекватный ответ активности ОБ на ускорение процесса резорбции кости, поскольку значения T-score таких маркеров, как ОКЦ и КЩФ, статистически значимо не отличаются от T-score β-СТТК и ТРКФ. Иными словами, все маркеры костного метаболизма увеличиваются в одинаковой степени (см. табл. 4). В группе со II типом секреции ПРЛ T-score β-СТТК и T-score ТРКФ значительно превышают T-score ОКЦ и КЩФ, что свидетельствует о преобладании костно-резорбтивных процессов по сравнению с синтетическими.

При анализе T-score исследуемых маркеров у каждой женщины нами выделено 3 варианта нарушений костного ремоделирования при лактации:

1) в равной степени повышены костеобразование и резорбция кости (32,2%);

2) резорбция кости повышена в большей степени, чем костеобразование (57,2%);

3) костеобразование повышено в большей степени, чем резорбция кости (10,6%).

Как правило, 1-й и 2-й варианты сопровождаются развитием ОП, причем частота ее выявления значительно выше во втором случае. Женщины с 3-м вариантом имеют нормальную плотность кости. При 1-м варианте возникновение остеопенических осложнений обусловлено увеличением скорости активации и числа ремоделирующихся единиц, при этом отмечается несоответствие между количеством резорбированной и вновь синтезированной кости. Так, 1-й вариант имеет место у 50% пациенток с I типом секреции ПРЛ и у 19,8% — со II типом секреции ПРЛ. При 2-м варианте нарушается баланс между костной резорбцией и костеобразованием в сторону преобладания резорбции. Преимущественно характерен для женщин со II типом секреции ПРЛ (80,2% случаев), но наблюдается и у 24,3% лиц с I типом секреции ПРЛ. 3-й вариант изменений костного метаболизма свойствен только женщинам с I типом секреции ПРЛ (25,7%).

В зависимости от типа секреции ПРЛ были отмечены определенные различия в уровне костной плотности. Так, через 6 мес лактации у пациенток с I типом секреции ПРЛ T-критерий составил в целом по группе $-0,71 \pm 0,13$ SD, превышая аналогичный показатель в группе со II типом секреции ПРЛ в 1,7 раза ($T = -1,18 \pm 0,14$, $p < 0,05$). При исследовании ПКТ обнаружено, что частота развития остеопенического синдрома в группе кормящих женщин со II типом секреции ПРЛ почти в 2 раза выше, чем в группе с I типом секреции ПРЛ (63,4 и 34% соответственно, $p < 0,001$, $\chi^2 = 10,51$). Возможно, это обусловлено более выраженными изменениями в репродуктивной системе, а именно значительным снижением концентрации E_2 и Прог у женщин со II типом секреции ПРЛ.

ВЫВОДЫ

1. Для периода лактации характерно усиление обоих процессов ремоделирования кости.

2. Степень нарушения костного метаболизма при лактации зависит от выраженности дефицита половых стероидов, главным образом E_2 .

3. Обусловленная физиологической гиперпролактинемией недостаточность женских половых гормонов инициирует нарушения костного обмена, клинически проявляющиеся остеопеническим синдромом.

4. Плотность кости у кормящих женщин коррелирует с длительностью лактации, длительностью периода эстрогенного дефицита и уровнем E_2 .

5. Больше всего развитию остеопенических осложнений подвержены кормящие женщины со II типом секреции ПРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Рубченко Т.И., Писаревская М.А. Половые стероиды в патогенезе остеопороза у женщин. Пробл репрод 1998; 4: 6: 14—20.
2. Turner R.T., Riggs B.L., Spelsberg T.C. Skeletal effects of estrogen. Endocr Rev 1994; 15: 3: 275—300.

3. *Лоренс Риггз Б., Джозеф Мелтон III Л.* Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М: БИНОМ 2000; 558.
4. *Бахаев В.В., Роткина И.Е., Луцик Л.А.* Механизмы регуляции послеродовой лактации. Акуш и гин 1996; 2: 3–5.
5. *Иловайская И.А., Марова Е.И.* Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции. Акуш и гин 2000; 5: 42–44.
6. *Adler R.A., Evani R., Mansouri A., Krieg R.G.* Relative effects of prolactin excess and estrogen deficiency on bone in rate. Metabolism 1998; 47: 425–428.
7. *Sowers M.F., Corton G., Shapiro B.I.* Changes in bone density with lactation. JAMA 1993; 269: 3130–3135.
8. *Allen J., Kent N., Price T.* Calcium phosphate metabolism in human pregnancy and lactation. Bone Miner 1990; 10: 317.
9. *Vernejoul M.C.* Markers of Bone Remodeling in Metabolic Bone Disease. Drags and Aging 1998; 12: 1: 9–14.
10. *Baran D.T., Faulkner K.G., Genant H.K.* Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. Calcif Tissue Int 1997; 61: 433–440.
11. *Pindel B., Pluskiewicz W.* The role of locally synthesized growth factors and cytokines in pathogenesis of osteoporosis. Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol 1996; 61: 487–491.
12. *Chan G.M., Slater M.D., Roland N.* Bone mineral status of lactating mothers of different ages. Am J Obstet Gynec 1982; 144: 4: 438–441.
13. *Hreschehyshyn M.M., Hopkins A., Zylstra S., Anbar M.* Associations of parity, breast feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 318–322.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 12)

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

Дошечкин 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. 91

Коэффициент насыщения трансферрина железом у беременных

Е.Н. КОНОВОДОВА, В.А. БУРЛЕВА, Н.Ф. КРАЧЕНКО, О.К. КАРИБДЖАНОВ, Ж.А. САПОЕВА,
Л.Е. МУРАШКО

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Приведены результаты применения комплекса «Для беременных и кормящих» и «Железо плюс» у беременных с анемией и без нее. Положительные итоги исследования позволили также определить коэффициент насыщения трансферрина железом, который является информативным показателем оценки метаболизма железа у беременных и может быть использован врачом как доступный критерий выявления железодефицитных состояний и оценки эффективности их коррекции препаратами железа.

Ключевые слова: железодефицитные состояния, беременность, анемия.

Беременность — одна из причин возникновения железодефицитного состояния (ЖДС) вследствие повышенных расходов железа при его недостаточном поступлении в организм. Практически важный вопрос о потребности беременной в дополнительном экзогенном железе может быть решен путем определения параметров, характеризующих обмен этого микроэлемента в организме [3, 6].

Наиболее распространенными тестами исследования обмена железа является определение показателей периферической крови: гемоглобина (*Hb*), эритроцитов (эр.), гематокрита (*Ht*); и сывороточных показателей: железа и ферритина. Определенную роль среди сывороточных параметров отводят также свободному трансферрину — железопротеиду, входящему в состав бета-глобулиновой фракции белков крови. Трансферрин обеспечивает транспорт железа сывороткой. Свободный трансферрин определяет способность сыворотки связывать железо. При ЖДС уровень свободного трансферрина повышен [3].

Однако более информативным показателем оценки метаболизма железа является не уровень свободного трансферрина, а коэффициент насыщения трансферрина железом (КоэфНТрЖ), который выражается в процентах. При беременности наблюдается снижение КоэфНТрЖ до 15—29%, а если ниже 15—16%, то это свидетельствует об истощении запасов железа в организме и наблюдается при крайней степени ЖДС — ЖДА (железодефицитной анемии) [3, 5].

Встречаемость ЖДС среди беременных составляет, по данным разных авторов, от 40 до 80% [2, 6]. Поэтому назначение препаратов, содержащих железо, с целью профилактики ЖДС и ЖДА является обоснованным, что подтверждено многими исследованиями [7—9]. Наибольшее распространение в нашей стране получило профилактическое применение у беременных железосодержащих поливитаминных препаратов: матерна, витрум пренатал, пренатал с железом, а также витаминного комплекса «Для беременных и кормящих» (БиК) и «Железо плюс» (Ж+) (Lady's Formula, «Pharma-Med»).

Цель настоящего исследования — определение коэффициента насыщения трансферрина железом на фоне приема витаминного комплекса БиК и Ж+ у беременных с анемией и без нее.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 26 пациенток в III триместре беременности. Из них 14 (с ЖДА) вошли в основную, 1-ю группу; 12 (без анемии) — во 2-ю, контрольную. Критериями включения пациенток в 1-ю группу были: содержание *Hb* в крови менее 110 г/л, сывороточного железа менее 15,0 мкмоль/л. Пациентки с анемией предъявляли жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, одышку при легкой физической нагрузке, мелькание «мушек» перед глазами, головокружение. Степень тяжести анемии оценивали по А.А. Митереву [1]. Легкая степень тяжести анемии выявлена у всех пациенток 1-й группы (средний уровень *Hb* 106,5±1,51 г/л).

Беременные обеих групп получали по 1 таблетке в день витаминного комплекса БиК, содержащего, помимо витаминов, 60 мг fumarата железа. Продолжительность приема препарата составила 50±5 и 45±3 дня в 1-й и 2-й группах соответственно. Кроме того, все пациентки 1-й группы и 4 (33%) пациентки 2-й дополнительно получали по 1 таблетке в день комплекс Ж+, включающий 65 мг железа. Длительность приема комплекса Ж+ беременными 2-й группы составила 30±5 сут и 50±3 сут — беременными с анемией. Необходимо отметить, что беременные с анемией в период наблюдения не принимали других препаратов железа (кроме Ж+).

Анализ менструальной функции, перенесенных гинекологических и детских инфекционных заболеваний не выявил достоверных различий у пациенток обеих групп. У всех обследованных в анамнезе были длительно текущие экстрагенитальные заболевания: гипотериоз (по 2 случая в обеих группах); хронический пиелонефрит (по 1 случаю в обеих группах); вегетососудистая дистония, хронический гломерулонефрит, хронический гастродуоденит (по 1 случаю в 1-й группе). Системная красная волчанка была у 1 пациентки 2-й группы. При анализе осложнений гестационного процесса обнаружены ранний токсикоз у 2 пациенток 1-й группы и у одной во 2-й группе; угроза прерывания беременности — у 5 и 7 пациенток, гиперандрогения — у 7 и 5 соответственно в 1-й и 2-й группах; хроническая гипоксия плода, плацентарная недостаточность (по 1 случаю в каждой группе).

Таким образом, анализ исходной клинической характеристики показал, что группы исследования между собой были сопоставимы.

У каждой пациентки до приема комплексов БиК и Ж+ и через 1,5–2 мес после их приема определяли *Hb*, *Ht*, эр. и феррокинетические параметры (сывороточное железо, ферритин, трансферрин), а также высчитывался КоэфНТрЖ по формуле [5]:

$$\text{КоэфНТрЖ} = \frac{\text{Сывороточное железо (мкг/дл)}}{\text{Трансферрин (мг/дл)} \times 1,41} \times 100\%.$$

Гематологические показатели определяли с помощью прибора Дигисел-800 (Швейцария); концентрацию сывороточного железа и трансферрина в сыворотке — на биохимическом анализаторе Копе Ultra (Финляндия) с использованием стандартных реактивов и программы Анемия (разработка В.А. Бурлева). Концентрацию ферритина в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате FP-901 («Labsystems», Финляндия) с использованием набора Roche (Швейцария).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Excel (версия 7.0, «Анализ данных»). Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 26 беременных в обеих группах родились 26 живых детей (в том числе 25 доношенных). В 1-й группе был один недоношенный. Родоразрешены путем кесарева сечения 5 беременных в 1-й группе и 3 — во 2-й. Новорожденные в обеих группах достоверно между собой не отличались ($p > 0,05$): по массе тела (3345 ± 100 и 3275 ± 100 г), росту ($50,2 \pm 1,0$ и $50 \pm 1,0$ см), оценке состояния по шкале Апгар на 1-й минуте жизни ($7,6 \pm 0,2$ и $7,6 \pm 0,1$ балла) и 5-й минуте ($8,5 \pm 0,2$ и $8,8 \pm 0,1$ балла) в 1-й и 2-й группе соответственно. Случаев перинатальной смертности не было.

Полученные в результате исследования данные, характеризующие обмен железа, сывороточного железа и КоэфНТрЖ у беременных с анемией и без нее на фоне приема БиК и Ж+, приведены в таблице.

Как видно из таблицы, у беременных без анемии величина показателей *Hb*, *Ht*, эр., ферритина, трансферрина исходно были в пределах нормы, а КоэфНТрЖ — на ее нижней границе. По данным литературы, с увеличением срока беременности и при отсутствии ферропрофилактики, запасы железа постепенно уменьшаются, что в ряде случаев приводит к развитию ЖДА [3, 5]. В настоящем исследовании по мере прогрессирования беременности значения гематологических показателей и параметров обмена железа не ухудшились. Напротив, в динамике наблюдалась недостоверная ($p > 0,05$) тенденция к повышению этих показателей, что позволяет говорить, как минимум, о сохранении — на фоне приема железосодержащего витаминного препарата — запасов железа в организме беременных без анемии.

ЖДА у беременных характеризуется снижением *Hb* в периферической крови менее 110 г/л, уровня ферритина менее 15 мкг/л, сывороточного железа менее 12 мкмоль/л, КоэфНТрЖ менее 15% и повышением

уровня трансферрина и ОЖСС выше нормативных значений [3].

У наблюдаемых беременных с анемией (см. таблицу) исходные значения *Hb* и КоэфНТрЖ соответствовали критериям, характеризующим ЖДА, в то время как уровень сывороточного железа и ферритина лишь приближался к значениям, указанным в критериях. По-видимому, это связано с тем, что в настоящем исследовании степень тяжести анемии у всех пациенток 1-й группы была легкой.

Наиболее ранние нарушения гомеостаза в обмене железа прослеживаются по изменению плазменных показателей, к которым относятся сывороточные ферритин, трансферрин и железо. Функция ферритина сводится в основном к созданию запасов железа и к быстрой мобилизации железа в зависимости от потребности. Концентрация ферритина в сыворотке прямо коррелирует с количеством депонированного железа в организме. Содержание ферритина сыворотки снижается по мере истощения запасов железа в организме еще до развития ЖДА. Сывороточный ферритин ниже 20 мкг/л указывает на истощение, опустошение депонированного железа у беременной, что соответствует одной из стадий ЖДС — латентному дефициту железа в организме [3, 4].

До начала приема препаратов, содержащих железо, беременные с анемией отличались от пациенток 2-й группы достоверно ($p < 0,0001$) более низким уровнем *Hb*, *Ht* и количества эритроцитов (см. таблицу). По исходным уровням других параметров (ферритин и КоэфНТрЖ) группы между собой не отличались ($p > 0,05$), однако следует отметить, что значения ферритина (18,9 мкг/л) и КоэфНТрЖ (14,2%) в группе с анемией прямо указывают на наличие ЖДС у этих беременных.

Трансферрин — транспортный белок, относится к группе β -глобулинов. Роль трансферрина сводится к переносу железа от места его всасывания к костному мозгу [5].

Общее содержание трансферрина в сыворотке измеряется по максимальному количеству связанного с ним железа и характеризует ОЖСС. Часть трансферрина сыворотки находится в свободном состоянии, будучи не связанной с железом, и обуславливает величину резервной емкости трансферрина (латентную железосвязывающую способность сыворотки). В физиологических условиях трансферрин насыщен железом на 34%, и эта величина отражает наличие связанного с железом трансферрина (сывороточного железа). Уровень связанного трансферрина сыворотки (сывороточного железа) может служить показателем интенсивности процессов кроветворения [3, 5].

Из таблицы также видно, что в 1-й группе на фоне лечения уровень сывороточного железа достоверно возрос, следовательно, содержание связанного трансферрина сыворотки увеличилось. При помощи трансферрина осуществляется связь между местами поступления железа и местами его потребления в костном мозге для синтеза *Hb*, следовательно, количество железа, поступившее на нужды кроветворения, увеличилось, что и проявилось ростом уровня *Hb*, *Ht* и эр. у беременных с анемией.

Коэффициент насыщения трансферрина железом представляет собой отношение концентрации железа сыворотки к концентрации свободного трансферрина сыворотки (корректирующий фактор 1,41) и выражается в процентах. КоэфНТрЖ у здоровых людей составля-

Сравнительная динамика гематологических показателей обмена железа на фоне приема витаминного комплекса БиК и Ж+ у беременных с анемией и без нее ($M \pm m$)

Показатель	Группы				p
	2-я (контроль), n=12		1-я (анемия), n=14		
	до начала приема	на фоне приема	до начала приема	на фоне приема	
	1	2	3	4	
Hb, г/л	120,6±1,5	122,6±1,3	106,5±1,5	116,3±1,8	1,3<0,0001; 2,4<0,007; 3,4<0,0003
Эр. · 10 ¹² /л	3,93±0,06	3,98±0,04	3,48±0,05	3,71±0,07	1,3<0,0001; 2,4<0,004; 3,4<0,02
Ht	0,37±0,006	0,37±0,005	0,32±0,005	0,35±0,007	1,3<0,0001; 2,4<0,009; 3,4<0,007
Сывороточное железо, мкмоль/л	15,5±1,4	18,2±4,0	13,5±1,0	18,0±1,3	3,4<0,01
Ферритин, мкг/л	25,8±6,0	33,0±2,4	18,9±4,0	25,5±4,0	3,4<0,05
Трансферрин, г/л	4,0±0,1	4,2±0,3	3,8±0,2	3,9±0,2	>0,05
КоэфНТрЖ	15,5±1,6	18,7±5,0	14,2±2,2	20,8±1,7	3,4<0,05

ет 15–45%. При беременности наблюдается снижение КоэфНТрЖ до 15–29%, что свидетельствует об уменьшении запасов железа в организме и сопряженном повышении синтеза трансферрина в печени. Уменьшение КоэфНТрЖ ниже 15% наблюдается при дефиците железа или нарушении его распределения [3, 5].

В нашем исследовании у беременных без анемии КоэфНТрЖ исходно составил 15,5%, что близко к критическому значению этого показателя (15%). При падении КоэфНТрЖ ниже 15% нарушается синтез Hb [3], что и было обнаружено у пациенток с анемией до начала лечения, у которых при КоэфНТрЖ 14,2% (см. таблицу) средний уровень гемоглобина составил 106 г/л.

По данным литературы, оценка информативной значимости различных диагностических тестов в выявлении дефицита железа при беременности показала, что тест на определение КоэфНТрЖ стоит на втором месте по диагностической значимости после теста, определяющего ферритин сыворотки [4]. Важно подчеркнуть, что в наших исследованиях исходные значения только Hb и КоэфНТрЖ у беременных с ЖДА соответствовали критериям, характеризующим эту степень ЖДС, в то время как другие показатели были в пределах нормы. Следовательно, КоэфНТрЖ является надежным критерием диагностики ЖДА у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аркадьева. Диагностика и лечение железодефицитных анемий (Учебно-методическое пособие). М 1999; 58.
2. Белошевский В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. Воронеж 2000; 121.
3. Горячев В.В. Метаболизм железа при беременности. Астрахань 1994; 99.
4. Маликова Г.Б., Махмудов М.А., Бугланов А.А. Выявляемость дефицита железа и информативность диагностических тестов при оценке депо железа у беременных. Пробл гематол 2001; 4: 42–44.
5. Шевченко Н.Г. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа (лекция). Клинический журнал 1997; 4: 25–32.
6. Хотимченко С.А., Алексеева И.А., Батулин А.К. Распространенность и профилактика дефицита железа у детей и беременных женщин: влияние пищевого фактора. Рос педиат журн 1999; 1: 21–29.
7. Milman N., Bergholt T., Byg K.E., Eriksen L., Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(9): 749–757.
8. Singh K., Fong Y.F., Akulkumaran S. The role of prophylactic iron supplementation in pregnancy. Int J Food Sci Nutr 1998; 45: 5: 383–389.
9. Shatrugna V., Raman L., Kailash U., Balakrishna N., Rao K.V. Effect of dose and formulation on iron tolerance in pregnancy. Natl Med J India 1999; 12(1): 18–20.

Зависимость подвижности сперматозоидов от биохимических показателей эякулята

А.М. ГЕРАСИМОВ, Д.М. ПОЛУМИСКОВ

ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ; Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава РФ

Обследован 31 мужчина в возрасте от 19 до 40 лет из семейных пар, страдающих бесплодием различного генеза. В эякулятах определяли параметры спермограммы, минеральный состав, значения *pH*, катепсиновую активность, содержание молекул средней массы (МСМ). Показано, что подвижность сперматозоидов зависит от минерального состава эякулята и его *pH*, а также катепсиновой активности и содержания МСМ, причем данные факторы могут действовать как самостоятельно, так и в сочетании друг с другом. Определено значение эндогенных пептидаз в образовании МСМ и получены результаты, противоречащие данным литературы о влиянии МСМ на подвижность сперматозоидов, что указывает на необходимость дальнейшего изучения этого феномена.

Ключевые слова: эякулят, сперматозоид, спермограмма, катепсин протеолиз.

Как известно, основные показатели фертильности спермы — общая концентрация сперматозоидов в эякуляте и их подвижность [7]. Находясь под непосредственным регуляторным влиянием ФСГ и опосредованным через половые гормоны влиянием ЛГ [7], эти показатели в значительной мере подвержены воздействию различных факторов как эндогенных, так и экзогенных. В литературе достаточно сведений о влиянии многих факторов на подвижность сперматозоидов как непосредственно в самом эякуляте, так и в половом тракте женщины: *pH* спермы и содержимого влагалища, концентрации фруктозы и минеральных веществ в эякуляте, перитонеальной жидкости: ее электролитного, цитокинового, клеточного состава [7]. В свою очередь все эти показатели реализуются в подвижность гамет через изменение внутриклеточного метаболизма, действуя на ферментные системы клеток [9]. В последнее время благодаря успехам биохимии и генной инженерии изучен почти весь ферментный состав различных клеток, в частности, локализованных в лизосомах протеаз. Изучена универсальная роль процессов протеолиза в регуляции всех сторон жизнедеятельности организма. Это объясняется тем, что судьба десятков тысяч различных белков — образование их активных форм, модификация и разрушение — находится под контролем протеолитических ферментов [3, 10]. Так, установлено участие протеолиза в репродуктивных функциях организма: в процессах овуляции, оплодотворения яйцеклетки, ее имплантации и плацентации [11, 14].

Данные многих авторов убедительно свидетельствуют о высокой информационной ценности анализа активности протеолиза при многих патологических состояниях. Исследована его роль в нормальных функциях клеток, таких как миграция, деление, дифференцировка, апоптоз и аутофагия [10, 12].

Одними из таких протеиназ являются катепсины — эндопептидазы лизосом — неотъемлемый компонент многих клеток и довольно разнородная группа.

Например, катепсин *G* — компонент азурофильных гранул полиморфно-ядерных лейкоцитов человека, обладает ферментативной активностью и входит в число основных бактерицидных белков гранул нейтрофилов, активен по отношению к гемоглобину и фибриногену. Катепсин *B* катализирует превращение трипсиногена в трипсин и инактивирует многие ферменты энергообмена клетки, лизирует белки клеточной стенки бактерий, повышает выживаемость клеток [2]. Изучена и функция наиболее типичного представителя данной группы ферментов — катепсина *D*. Этот фермент проявляет специфичность к связям между остатками аминокислот с гидрофобными ароматическими белковыми цепями, расщепляет достаточно крупные пептиды, построенные из 5 или более аминокислотных остатков, в итоге отвечая за внутриклеточный протеолиз. Недостаточная его активность может приводить к неполному протеолизу, а значит к нарушению регуляции многих процессов жизнедеятельности клеток. Показано диагностическое значение катепсина *D* при некоторых заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки (гастрит, дуоденит, рак и язвенная болезнь) [5, 13].

Однако, несмотря на широту проводимых исследований, сведений о влиянии эндопептидаз, неполного протеолиза и других биохимических характеристик эякулята на подвижность сперматозоидов недостаточно.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На андрологическом приеме ГУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава РФ обследован 31 мужчина в возрасте от 19 до 40 лет из супружеских пар с бесплодием различного генеза, у которых были исключены такие нарушения, как обструкция семявыносящего тракта, ретроградная эякуляция, хромосомные аномалии, профессиональные вредности, влияющие на сперматогенез, крипторхизм, варикоцеле.

По социальным показателям и состоянию соматического здоровья мужчины существенно не различались между собой. Исследовались эякуляты, собранные в стандартных условиях, после 72-часового воздержания, где подсчитывалось общее количество сперматозоидов, число подвижных и активно подвижных гамет по стандартной методике [8], определялась концентрация ионов калия, кальция, натрия ионоселективным способом и магния колориметрическим способом с применением ксилидилового синего, а также катепсиновая активность, *pH* спермы и уровень молекул средней массы (МСМ). Активность катепсина *D* исследовалась по расщеплению 1% раствора гемоглобина в ацетатном буфере при *pH* 3,8 [3]. За единицу активности фермента принималась 0,1 ед. опт. пл. при длине волны 280 нм на спектрофотометре (СФ-68). МСМ, как показатель неполного протеолиза, определялись на том же спектрофотометре на длинах волн от 200 до 300 нм с шагом 5 нм по стандартной методике. Подготовка исследуемых образцов биологических жидкостей для работы на спектрофотометре осуществлялась способом А. Бабеля и соавт. (1974) в модификации Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой [1, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя концентрация сперматозоидов в эякулятах составила 87 ± 17 млн/мл с индивидуальными колебаниями от 0 до 280 млн/мл. Средние показатели подвижности гамет составили $18 \pm 4\%$, из них $35 \pm 7,4\%$ сперматозоидов были активно подвижными с индивидуальными колебаниями от 0 до 91%. С учетом значительных колебаний общего количества сперматозоидов в результатах спермограмм и для стандартизации данного показателя подсчитывали абсолютное число активно подвижных клеток в 1 мл спермы. В среднем этот показатель составил $18,7 \pm 4,3$ млн/мл активно подвижных сперматозоидов, с индивидуальными колебаниями от 0 до 112 млн/мл. Показатели *pH* находились в щелочных пределах во всех эякулятах и колебались от 7,09 до 8,086 со средним значением $7,59 \pm 0,04$.

Оценивая связь подвижности сперматозоидов с содержанием *pH* спермы, мы выявили умеренную отрицательную зависимость этих показателей между собой: $r = -0,5$, $p < 0,05$, что не соответствует общепринятым представлениям о влиянии *pH* среды на подвижность гамет, а именно: чем кислее среда, тем хуже их подвижность.

Активность катепсина *D* в среднем составила $0,290 \pm 0,12$ ед. опт. пл. с индивидуальными колебаниями от 0,008 до 1,089 ед. опт. пл.

Средние показатели электролитов в эякулятах составили (в ммоль/л): калия $24,3 \pm 1,9$ (от 4,2 до 8,1), кальция $0,5 \pm 0,02$ (от 0,44 до 0,72), натрия $115,0 \pm 2,52$ (от 95,0 до 145,0), магния $2,31 \pm 0,097$ (от 1 до 3,5).

Исследование содержания МСМ показало, что положительные экстинкции определяются в 100% эякулятов уже на длине волны 200 нм с индивидуальными колебаниями от 0,118 до 1,332 ед. опт. пл. с последующим постепенным увеличением средних концентраций и достижением максимальных экстинкций на длине волны 250 нм со средним значением $2,85 \pm 0,066$ нм (от 2,1 до 4,0 ед. опт. пл.) и с последую-

щим плавным снижением на длине волны 300 нм со средним значением экстинкции $1,04 \pm 0,06$ ед. опт. пл. (от 0,47 до 1,971 ед. опт. пл.).

Так как концентрация МСМ определяется активностью эндопептидаз, мы оценили вклад катепсина *D* в этот процесс. Как показал регрессионный анализ, существенных корреляционных связей между концентрацией МСМ и катепсиновой активностью нет. Однако учитывая, что катепсины — *pH*-зависимые протеазы, был проведен анализ связи катепсиновой активности и содержания МСМ с учетом *pH* эякулята, который показал, что катепсин *D* активно участвует в образовании МСМ в эякуляте. Коэффициенты множественной регрессии распределились от $R = 0,32$ до $R = 0,58$ ($p < 0,05$) по всем длинам волн.

При оценке взаимосвязи количества подвижных клеток в 1 мл спермы и различных биохимических показателей эякулята нами выявлены следующие зависимости: из всех исследуемых ионов подвижность гамет зависела от концентрации натрия: $r = -0,35$ ($p < 0,05$). С концентрацией ионов калия, кальция и магния существенных корреляционных связей не выявлено.

При оценке взаимосвязи активности катепсина *D* и подвижностью клеток в 1 мл спермы нами не выявлено никаких зависимостей. Однако при исследовании множественной регрессии между подвижностью, с одной стороны, и минеральным составом вместе с катепсиновой активностью эякулята, с другой, выявлено слабое отрицательное влияние катепсина *D* на подвижность клеток в сочетании с ионами натрия ($R = -0,48$; $p < 0,05$), умеренное в сочетании с ионами кальция ($R = 0,69$; $p < 0,05$) и слабое в сочетании с ионами калия ($R = 0,34$; $p < 0,05$). В сочетании с ионами магния катепсин *D* не оказывает влияния на подвижность.

Сама же активность катепсина *D* умеренно положительно зависит от концентрации ионов калия в сперме ($r = 0,66$; $p < 0,05$), имеет сильную отрицательную связь с концентрацией ионов кальция ($r = -0,83$; $p < 0,05$) и слабо зависит от содержания ионов натрия ($r = -0,48$; $p < 0,05$).

При оценке взаимосвязи подвижности сперматозоидов и уровня МСМ выявились умеренные положительные корреляционные связи с данными молекулами на длинах волн от 245 до 300 нм ($r = 0,47 \dots 0,62$; $p < 0,05$).

Содержание МСМ также зависело и от концентраций некоторых ионов в эякулятах. Так, с ионами калия выявлена положительная умеренная корреляционная связь на длинах волн от 210 до 215 нм; а также 225, 235, 280 нм ($r = 0,52$; $p < 0,05$); с ионами магния — положительная умеренная корреляционная связь на длинах волн от 210 до 245 нм, а также 260 и 280 нм ($r = 0,6$; $p < 0,05$). Связи уровня натрия и кальция с концентрацией МСМ не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установлено, что такой важный показатель фертильности спермы, как уровень активно подвижных сперматозоидов, зависит от очень многих биохимических параметров эякулята. Так, подвижность клеток

напрямую связана с концентрацией ионов натрия, причем чем выше концентрация этого иона, тем хуже подвижность клеток. Концентрация же калия, кальция и магния напрямую никак не влияет на подвижность сперматозоидов в нативном эякуляте. Однако в совокупности с МСМ ионы калия и магния также способны оказать влияние на фертильность эякулята, увеличивая подвижность сперматозоидов. Немалое значение имеет и показатель pH эякулята: изменяясь даже в щелочных пределах, он способен повлиять на подвижность гамет. Чем меньше содержание pH спермы в данных пределах, тем выше подвижность клеток и наоборот. Оценен вклад и эндогенных протеаз, проявляющих свою активность в сперме. В частности, катепсин D в щелочной среде эякулята увеличивает образование в нем МСМ, которые в свою очередь повышают подвижность клеток, что несколько противоречит полученным ранее данным. В этих источниках указывается на возможность исследования эякулятов доноров или животных для определения меры интоксикации МСМ, которые с повышением своей концентрации усиливают иммобилизацию гамет [6]. В нашем же исследовании получены диаметрально противоположные данные о влиянии МСМ на подвижность сперматозоидов, что указывает на необходимость дальнейшего углубленного изучения этого феномена.

Изолированно катепсин D на подвижность влияния не оказывает, однако в сочетании с ионами кальция, натрия и калия увеличивает ее, причем вклад ионов кальция в этот процесс наиболее весомый, нежели вклад натрия и калия. В свою очередь активность катепсина D зависит от концентрации ионов: чем мень-

ше кальция в среде, тем выше активность катепсина D , значит полнее идет протеолиз и меньше образуется МСМ, а следовательно, ухудшаются подвижность сперматозоидов и показатели фертильности эякулята. Следует отметить и то, что ионы калия в отличие от ионов кальция оказывают совершенно противоположное действие. Полученные данные позволяют в дальнейшем более детально и комплексно изучить причины бесплодия в супружеских парах, связанные со снижением показателей фертильности эякулята с различными нарушениями его биохимических показателей, и более комплексно подойти к его лечению.

ВЫВОДЫ

1. Во всех эякулятах определяется активность катепсина D .

2. Катепсин D — одна из протеаз, активно влияющих на образование МСМ в зависимости от pH среды.

3. Подвижность сперматозоидов в эякуляте зависит от многих факторов, причем, как правило, влияние они оказывают в комплексе друг с другом, а не по отдельности.

4. Тест на иммобилизацию сперматозоидов не может быть использован как мера концентрации МСМ в гетерогенных средах, так как эндогенная концентрация МСМ напрямую коррелирует с уровнем подвижности.

Определение концентрации МСМ и электролитного состава эякулята наряду с показателями спермограммы целесообразно для наиболее детального изучения причин бесплодия в супружеских парах и его преодоления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лаб дело 1984; 3: 139—140.
2. Казакова О.В., Локшина Л.А., Тарханова И.О. и др. Вopr мед хим 1980; 1: 114—117.
3. Казакова О.В., Орехович В.Н., Фирфарова К.Ф. Биохимия 1970; 4: 721—727.
4. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х т. Минск: Беларусь 2000; 1: 344—351.
5. Дингл Дж. Лизосомы: методы исследования. М: Мир 1980; 344.
6. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник. Под ред. проф. А.И. Карпищенко. Ст-Петербург: Интермедика 2001; 351.
7. Репродуктивная эндокринология: В 2-х т. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М: Медицина 1998; 704.
8. Руководство по андрологии. Под ред. О.Л. Тиктинского. Л: Медицина 1990; 416.
9. Эндокринология и метаболизм: пер. с англ. Под ред. Ф. Фелига, Дж.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена. М: Медицина 1985; В 2 т.: Т.1. 520, Т. 2. 416, с илл.
10. Яровая Г.А. Лабораторная медицина 2000; 3: 19—22.
11. Chiabrando G.A., Sanchez M.C., Skornicka E.L., Koo P.H. J Neurosci Res 2002; 70: 1: 57—64.
12. Kagedal K., Zhao M., Svensson I., Brunk U.T. Biochem J 2001; 359: 15: 335—343.
13. Leskovar P., Bielmeier J. Pflugers Arch 1996; 431: 2: 229—230.
14. Moses E.K., Freed K.A., Higgins J.R., Brennecke S.P. Mol Hum Reprod 1999; 10: 5: 983—989.

Климактерические расстройства у женщин в йоддефицитном регионе

А.Э. ЭСЕДОВА

Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала

У пациенток с первичным гипотиреозом климактерические расстройства носят затяжной характер с преобладанием тяжелых форм. Сочетание гипотиреоза и постменопаузальной гипоэстрогемии повышает атерогенный потенциал крови, в связи с чем данной группе пациенток необходимо проведение заместительной гормональной терапии в комбинации с тиреоидными препаратами для коррекции и профилактики проявлений постменопаузального метаболического синдрома.

Ключевые слова: йоддефицит, гипотиреоз, климактерический синдром, гонадотропины, липиды.

Многие женщины к периоду менопаузы имеют заболевания эндокринной системы. При обследовании пациенток постменопаузального возраста с жалобами, характерными для климактерического синдрома (КС) без указания в анамнезе на заболевания эндокринной системы, выявлена высокая распространенность заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2].

Известно, что тиреоидным гормонам принадлежит существенная роль в регуляции разнообразных физиологических и клеточных функций, особенно в периоды перименопаузы [3]. Лишь у 1/3 женщин функция ЩЖ не изменена. У остальных же либо раньше имелась патология ЩЖ, либо манифестация заболевания совпала с наступлением климактерия [4, 5]. При патологическом течении климактерического периода такое сочетание может явиться отягощающим фактором или же маскировать клинику заболевания ЩЖ, что особенно важно в условиях йодной недостаточности, существующей во многих регионах нашей страны. Одним из таких является и Республика Дагестан. Медиана йодурии в целом по республике колеблется от 15,3 до 46,6 мкг/л, что оценивается как средняя и тяжелая степень дефицита йода, распространенность эндемического зоба (ЭЗ) колеблется от 50 до 70%, что также может быть расценено как тяжелая степень эндемии [6]. Гипотиреоз, как известно, считается наиболее типичным проявлением йоддефицитных заболеваний в эндемичных зонах.

Недостаток специфических симптомов у большинства пожилых пациенток затрудняет диагностику гипотиреоза. Кроме того, сходство клинических проявлений патологического климактерия с симптомами гипотиреоза может маскировать либо усугублять клинику одного из заболеваний. Когда речь идет о взаимном отягощении двух патологических процессов, подразумеваются не только типичные проявления КС, но и поздние метаболические проявления, в частности нарушения липидного обмена.

Цель исследования — оценить особенности течения климактерия у женщин с первичным гипотиреозом, проживающих в йоддефицитном регионе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 480 женщин в постменопаузе, из них 380 — с тиреоидной патологией. Возраст обследованных составил 45—65 лет (в среднем — $57,0 \pm 0,73$ года), длительность постменопаузы колебалась от 2 до 14 лет ($8,4 \pm 0,53$ года). Длительность первичного гипотиреоза составила 15—20 лет ($9,03 \pm 1,46$ года). Все 480 обследованные женщины в зависимости от анатомического и функционального состояния ЩЖ были разделены на 4 клинические группы.

В 1-ю группу вошли 96 женщин с впервые выявленным декомпенсированным гипотиреозом вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и ЭЗ, во 2-ю группу — 165 больных с медикаментозно компенсированным гипотиреозом на фоне АИТ и ЭЗ, в 3-ю группу — 119 пациенток с гипотиреозом после субтотальной резекции ЩЖ по поводу диффузного токсического зоба, получавших заместительную терапию тиреоидными гормонами. Длительность гормональной терапии во 2-й и 3-й группах составила от 7 до 10 лет. Гормональная терапия проводилась L-тироксином в индивидуально подобранной дозе (100—150 мкг в сутки). У всех больных с гипотиреозом отсутствовали рентгенологические признаки микроаденомы гипофиза. Контрольную группу (4-ю) составили 100 женщин аналогичного возраста без тиреоидной патологии.

При объективном исследовании проводили гинекологический осмотр, пальпацию молочных желез, ЩЖ, а также оценку состояния внутренних органов и психоэмоциональной сферы. Характер распределения жировой ткани и степень ожирения оценивали по индексу массы тела, соотношению объема талия/бедро. Все больные с заболеваниями ЩЖ были консультированы эндокринологом.

Выраженность КС оценивали по модифицированному Е.В. Уваровой менопаузальному индексу Куппермана (ММИ) [7].

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-яичниковой систем изучали по данным радиоиммунологических методов определения

уровня тропных гормонов гипофиза, половых, тиреоидных гормонов в сыворотке крови с использованием наборов фирмы “Immunotech” (Чехия) на радиоизотопном анализаторе Гамма-800, Наркотест.

Состояние метаболизма липопротеинов оценивали по основным показателям, характеризующим обмен липидов в организме: общему холестерину (ХС), холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерину липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерину липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), коэффициенту атерогенности, — на анализаторе Ультра-905 (“Kone”, Финляндия) с применением специальных стандартных методик.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) гениталий и ЩЖ осуществляли при помощи приборов Aloka-630 с использованием трансабдоминального и эндовагинального конвексных датчиков частотой 3,5 и 7,5 МГц. По показаниям выполнялась тонкоигольная аспирационная пункция ЩЖ под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием пунктата.

Результаты исследования обрабатывали при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel 98, при этом соблюдались общие рекомендации для медицинских и биологических исследований [8]. Определяли средние арифметические величины (M) и их ошибки (m). С целью установления значимости (достоверности) различий сопоставляемых средних величин применялся T -критерий Стьюдента и F -критерий Фишера с учетом неоднородности дисперсий в исследуемых группах. При этом разница средних величин считалась достоверной при $p < 0,05$. Для определения характера связи между изучаемыми параметрами применялся корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции r и последующим установлением его значимости по критерию (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении течения перименопаузального периода у женщин с гипопункцией ЩЖ независимо от наличия или отсутствия терапии гипотиреоза нами выявлены следующие особенности: в периоде перименопаузы в 1,5 раза чаще встречались мено- и метроррагии (45,8%); возрастное прекращение менструаций у женщин с первичным гипотиреозом было более ранним по сравнению с женщинами без заболеваний ЩЖ ($p < 0,05$). Это подтверждает мнение о том, что на фоне экстрагенитальной патологии, в том числе и при гипопункции ЩЖ, менопауза наступает в среднем на 1,5—2 года раньше, чем в общей популяции [1, 2, 7]. Так, средний возраст менопаузы у женщин с гипотиреозом составил $46,15 \pm 0,35$ года, тогда как у пациенток без функциональной патологии ЩЖ — $47,96 \pm 0,32$ года. Можно предположить, что это связано как с метаболическими нарушениями, свойственными гипотиреозу, так и с его атеросклеротическим влиянием на яичниковые сосуды, которое приводит к развитию атрофических процессов в гонадах [9]. КС у пациенток с гипотиреозом имел склонность к раннему началу (в $44,8 \pm 0,17$ года; $p < 0,05$). Возможно, что раннее начало и обусловливало большую продолжительность КС ($7,8 \pm 2,1$ года; $p < 0,05$).

По данным литературы, нейровегетативные и психоэмоциональные проявления КС выражены максимально в период перименопаузы, но с увеличением времени после прекращения менструации их интенсивность убывает [7, 10]. Наши пациентки были исключением из этого правила.

Оценка степени тяжести КС, по данным ММИ, выявила, что у женщин с патологией ЩЖ преобладала тяжелая (27,5%) и среднетяжелая (44,5%) степень тяжести КС, тогда как у пациенток контрольной группы такие формы КС встречались в 1,5—2 реже (14,2 и 36,2% соответственно).

При более углубленном анализе всего симптомокомплекса КС установлено, что, несмотря на одинаковую длительность постменопаузы, тяжелая и среднетяжелая формы нейровегетативных проявлений у пациенток с заболеваниями ЩЖ в отличие от здоровых женщин встречались в 2 раза чаще (у 7,8 и 4,5%; 20,5 и 12,3% соответственно). Тяжелые формы психоэмоциональных проявлений наблюдались в 2,5 раза чаще также у женщин с патологией тиреоидной системы (у 22,2%). У женщин с функционально полноценной ЩЖ ведущими симптомами явились обменно-трофические расстройства, которые в группе пациенток с гипотиреозом протекали в тяжелой форме приблизительно у каждой второй больной (45,8%).

Таким образом, степень выраженности КС зависит от функционального состояния ЩЖ. При гипотиреозе независимо от его медикаментозной компенсации КС протекает в более тяжелых формах. Полученные нами данные подтверждают мнение многих исследователей о том, что на фоне экстрагенитальной патологии КС имеет склонность к затяжному течению с преобладанием тяжелых и среднетяжелых форм [11—13].

Приливы жара — наиболее характерный симптом КС, встречался у половины женщин в постменопаузе и не зависел от функционального состояния ЩЖ (табл. 1). Среди остальных нейровегетативных нарушений с одинаковой частотой во всех группах встречались нервозность, кардиалгии, головная боль, снижение работоспособности, нарушение сна. Такие симптомы, как зябкость, парестезии и потливость, чаще беспокоили женщин с первичным гипотиреозом. Женщин с гипопункцией ЩЖ в 2 раза чаще беспокоили склонность к депрессии, снижению памяти. Дерматопатия, проявляющаяся в виде сухости кожных покровов и слизистых оболочек, выпадения волос и ломкости ногтей, также была одним из основных симптомов КС у женщин с гипотиреозом и встречалась у 70,58% обследуемых.

При анализе выраженности проявлений КС в зависимости от компенсации и декомпенсации гипотиреоза отмечено, что нейровегетативные, психоэмоциональные и обменно-эндокринные проявления КС более выражены у пациенток с декомпенсированным гипотиреозом. Однако достоверной разницы не установлено, что, возможно, связано с небольшим временем декомпенсации последнего. Наряду с этим хочется отметить и то, что, по-видимому, гипотиреоз, не являясь основным фактором развития КС, усугубляет его течение, что свидетельствует о необходимости своевременного назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) женщинам в постменопаузе.

Таблица 1. Частота патологических симптомов КС с учетом тиреоидного статуса

Симптом КС	Пациентки с тиреоидной патологией (n=380)		Контроль (n=100)	
	абс.	%	абс.	%
Депрессия	315	83,02	35	35,3
Нарушение памяти	307	80,72	43	42,7
Отеки	300	78,91	42	41,6
Мышечная слабость	303	79,62	44	43,5
Урогенитальные расстройства	271	71,21	56	61,3
Дерматопатия	268	70,58	56	56,4
Снижение работоспособности	261	68,62	60	59,2
Потливость	254	68,2	39	39,3
Зябкость	229	60,2	34	34,1
Артралгии	225	59,31	47	47,2
Головная боль	215	56,51	47	47,3
Повышение артериального давления	211	55,52	46	45,7
Приливы жара	198	52,11	53	53,2
Парестезии	203	53,51	50	49,6
Боль в сердце	190	50,0	48	48,2
Снижение либидо	186	48,93	37	41,3
Нервозность	181	47,67	56	55,7
Нарушение сна	172	45,39	49	48,7

зе как с компенсированным, так и с декомпенсированным гипотиреозом.

Значительно чаще пациенток с заболеваниями ЩЖ в отличие от женщин без тиреоидной дисфункции беспокоили атрофические изменения урогенитального тракта (сухость, зуд, жжение во влагалище, недержание при физической нагрузке), что в сочетании с нарушениями в эмоциональной сфере приводило у 48,93% пациенток к нарушениям в сексуальной сфере. Из других обменно-трофических расстройств у обследуемых женщин преобладали ожирение I–II степени, боли в мышцах и суставах (см. табл. 1).

Согласно существующим представлениям, начало климактерического периода обусловлено инволютивными изменениями во всех звеньях репродуктивной системы, одними из проявлений которых служат изменения в содержании гормонов [1].

В ходе исследования установлено достоверное повышение уровня ТТГ и снижение уровня гормонов ЩЖ у пациенток 1-й группы, что подтверждает наличие у них первичного гипотиреоза (табл. 2). Также выявлено, что средние значения ПРЛ у женщин с декомпенсированным гипотиреозом, находясь в пределах нормы, были выше таковых в контрольной группе и это вполне закономерно, учитывая общность регуляции ТТГ и пролактина тиролиберином [14–16].

Поскольку гипотиреоз у пациенток 2-й и 3-й групп был компенсирован приемом L-тироксина, уровень тиреоидных гормонов, ТТГ и ПРЛ в обеих группах был в пределах нормы. При этом у них установлены

относительно более низкие значения T_3 , T_4 ($p > 0,05$) и высокие значения ТТГ и ПРЛ ($p > 0,05$) в сравнении с показателями пациенток контрольной группы, что свидетельствует лишь о медикаментозной компенсации патологического процесса в ЩЖ по сравнению с вариациями нормы.

По данным литературы [1, 17], у здоровых женщин в период постменопаузы наблюдаются однонаправленные изменения регулирующей функции гипофиза: увеличение секреции ЛГ и ФСГ.

Наши исследования показали, что у женщин контрольной группы секреция ЛГ в этот период увеличилась в 6,1 раза, а ФСГ — в 13,8 раза по сравнению с их секрецией в репродуктивном возрасте (см. табл. 2). Уровень E_2 и прогестерона был достоверно снижен у женщин контрольной группы в сравнении с периодом репродукции, что соответствует постменопаузальному периоду. Уровень периферических гормонов ЩЖ (T_3 и T_4), ТТГ, ПРЛ соответствовало возрастной норме.

Резкое возрастание секреции гонадотропных гормонов гипофиза, характерное для периода постменопаузы, установлено и у пациенток с заболеваниями ЩЖ. Так, уровень ФСГ увеличился в 15,3 раза в 1-й группе, в 14,5 раза во 2-й группе и в 15,3 раза в 3-й группе, показатели ЛГ возросли в 5,2, 5,5 и 5,7 раза соответственно.

Можно заключить, что при тиреоидной патологии в постменопаузе отмечена тенденция к более значительному увеличению уровня ФСГ и снижению показателя ЛГ, причем у пациенток 1-й группы в сравнении с контролем различия эти достоверны. Возможно, в условиях дефицита тиреоидных гормонов усиливается рост тиреотрофов и секреция ТТГ, угнетается функция клеток гипофиза, вырабатывающих ЛГ, уменьшается подавляющее действие эстрогенов на ФСГ, что приводит к его гиперпродукции [14].

В связи с увеличением уровня ФСГ в большей степени, чем ЛГ, коэффициент ЛГ/ФСГ становится меньше 1. В нашем исследовании он равен 0,53 — в 1-й группе, 0,57 — во 2-й и 0,58 — в 3-й. Можно полагать, что при гипотиреозе происходит большая рассогласованность в регуляции секреции гонадотропинов, что является одним из моментов, способствующих появлению патологических симптомов климактерия. Так, в исследованиях В.П. Сметник [11] показано, что чем ниже индекс ЛГ/ФСГ, тем тяжелее протекает КС. Более тяжелое течение КС у женщин с заболеваниями ЩЖ еще раз подтверждает это.

При изучении уровня E_2 и прогестерона в зависимости от функционального состояния ЩЖ выявлено его снижение у пациенток с гипотиреозом в сравнении не только с показателями в репродуктивный период ($p < 0,05$), но и с контролем ($p > 0,05$). Так же, как и при изучении клинических проявлений КС, достоверных различий в показателях гонадотропных и половых гормонов в зависимости от компенсации или декомпенсации заболевания ЩЖ нами не установлено, хотя более выраженные расстройства гормонального статуса в постменопаузе выявлены у пациенток 1-й группы. Это вполне закономерно, учитывая то, что дефицит тиреоидных гормонов ведет к угнетению функции яичников, о чем свидетельствуют и ранее проводимые исследования в этой области [9, 14].

Таблица 2. Уровень гормонов в постменопаузе при различном тиреоидном статусе

Группа обследованных	T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л	ПРЛ, мМЕ/л	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	E ₂ , нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
1-я (n=96)	0,82±0,1*	55,3±5,5*	15,52±0,11*	545,2±47,8*	69,14±7,07*	37,03±3,44*	95,39±23,64	0,60±0,20
2-я (n=165)	1,16±0,2	100,8±5,2	2,72±0,13	235,1±53,2	67,2±9,3	38,31±6,2	99,31±15,7	0,65±0,01
3-я (n=119)	1,10±0,15	95,6±5,01	3,15±0,17	273,2±43,8	68,1±7,2	39,6±5,9	96,51±19,2	0,69±0,031
Контрольная (4-я) (n=100)	1,51±0,1	114,9±5,9	2,91±0,15	243,0±76,0	62,3±11,4	43,6±8,5	102,0±12,8	0,71±0,03

* Здесь и в табл. 3: $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

В настоящее время доказано, что риск развития заболеваний сердца и сосудов резко увеличивается у женщин с возрастом, и переломным моментом является менопауза. При этом частота патологии сердца и сосудов прямо пропорциональна длительности постменопаузы [18].

В свою очередь известно, что и гипотиреоз считается важной и сравнительно распространенной причиной дислипидемий. Описана гиперхолестеринемия как одна из масок клинического проявления гипотиреоза у пожилых людей [19]. Нами были изучены и сопоставлены результаты состояния липидного обмена у женщин в постменопаузе при различном тиреоидном статусе (табл. 3).

При первичном обследовании различные варианты нарушения липидного спектра крови выявлялись практически с одинаковой частотой во всех группах: у 97,2% женщин с декомпенсированным гипотиреозом (1-я группа), у 93,2% — с компенсированным гипотиреозом (2-я и 3-я группы) и у 89,6% женщин без патологии ЩЖ.

Степень выраженности дислипидемий у пациенток варьировала от изолированной гиперхолестеринемии до существенного изменения всех показателей липидного баланса. Чаще всего во всех группах встречались *Па* и *Пб* тип гиперлипидемий. Так, *Па* тип гиперлипидемий был установлен у 66,8% женщин 1-й группы, у 55,2% — 2-й группы, у 57,3% — 3-й группы и у 49,9% пациенток 4-й группы. Самый тяжелый тип гиперлипидемий — *Пб*, сопровождающийся повышением уровня всех атерогенных фракций липидного спектра, наиболее часто (37,5%) был зарегистрирован у женщин с декомпенсированным гипотиреозом.

При детальном исследовании концентрации различных классов липопротеинов в зависимости от функционального состояния ЩЖ установлено, что женщины с некомпенсированным гипотиреозом имеют достоверно более высокий уровень ХС — на 29,5% ($p < 0,05$), ХС ЛПНП — на 15,6% ($p < 0,05$), триглицеридов — на 16,8% ($p < 0,05$) и коэффициент атерогенности — на 49,3% ($p < 0,05$). Как показывают полученные нами результаты, влияние терапии *L*-тироксином (2-я и 3-я группы) на липидный спектр крови определяется уменьшением концентрации общего ХС (на 7,8%) за счет снижения концентрации ХС ЛПНП (на 9,82%) и триглицеридов (на 15,9%), но без выраженного улучшения атерогенного потенциала крови, что согласуется с данными ряда авторов [20]. Последнее связано с обратно пропорциональной зависимостью между коэффициентом атерогенности и концентрацией основной антиатерогенной фракции ХС ЛПВП,

Таблица 3. Показатели липидного спектра крови в постменопаузе при нарушении функций ЩЖ

Фракция липопротеинов	1-я группа (n=96)	2-я группа (n=165)	3-я группа (n=119)	Контроль (n=100)
ХС, ммоль/л	7,8±1,03*	6,19±0,20	6,23±0,12	6,07±0,19
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,81±1,05*	4,68±0,17	4,8±0,14	4,43±0,12
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,11*	1,31±0,07	1,26±0,16	1,30±0,12
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,28±0,19*	0,86±0,03	0,87±0,05	0,75±0,08
Триглицериды, ммоль/л	3,8±0,62*	2,67±0,06	2,59±0,03	2,31±0,04
Коэффициент атерогенности	4,73±0,51*	3,68±0,18	3,81±0,20	3,40±0,31

которая, по нашим данным, достоверно не менялась при нормализации тиреоидного статуса.

Таким образом, мы полагаем, что гипотиреоз не является решающим фактором при нарушениях липидного обмена в менопаузе, но при этом приводит к его усугублению. Следовательно, пациенток с гипотиреозом в постменопаузе следует относить к группе повышенного риска развития поздних метаболических нарушений. Это указывает на необходимость назначения ЗГТ в данной группе не только для купирования КС, но и с целью коррекции и профилактики поздних климактерических расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Менопауза у пациенток с гипотиреозом независимо от медикаментозной компенсации в отличие от здоровых женщин наступает раньше — в 46,15±0,35 года ($p < 0,05$), КС имеет склонность к раннему началу (44,8±0,17 года) и затяжному течению (8,1±1,5 года) ($p < 0,05$).

2. Особенности КС при первичном гипотиреозе являются среднетяжелая (44,5%) и тяжелая (27,5%) формы с преобладанием в клинической картине психоэмоциональных (в 3 раза) и нейровегетативных расстройств (в 2 раза) в отличие от пациенток без патологии тиреоидной системы.

3. У пациенток с тиреоидной патологией в постменопаузе, проживающих в йоддефицитном регионе, имеется более высокий показатель ФСГ и низкий показатель ЛГ, соответственно и более низкий индекс ЛГ/ФСГ, что предрасполагает к развитию тяжелых форм КС.

4. Особенности метаболических нарушений у женщин с гипотиреозом в постменопаузе в отличие от пациенток без патологии ЩЖ являются более выраженные нарушения липидного обмена, которые ха-

рактеризуются повышением уровня ХС на 29,5% ($p<0,05$), ХС ЛПНП — на 16,8% ($p<0,05$), триглицеридов — на 15,6% ($p<0,05$) и коэффициента атерогенности — на 49,3% ($p<0,01$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. М 2001.
2. Мельниченко Г.А., Катхуря Ю.В., Чазова Т.К. и др. Особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями эндокринной системы. Журн акуш и жен бол 1999; 1: 1—7.
3. Basin C. Premenopause and thyroide. *Reprod Human Hormone* 1995; 3: 27.
4. Maillot R. Premenopause and thyroide. *Reprod Human Hormone* 1995; 3: 26.
5. Faugman M., Lepage R., Fugere P. et al. *Clin Invest Med* 1995; 18: 1: 11—18.
6. Абусуев С.А., Асельдерова З.М., Эседова Т.М.-С. и др. Дефицит йода и эндемический зоб в Дагестане. Всероссийский тиреоидный конгресс, 2-й: Тезисы докладов. М 2002; 167.
7. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М: Медицинское информационное агентство 1998; 603—650.
8. Поляков И.В., Соколова И.С. Практическое пособие по медицинской статистике. Л 1995; 148.
9. Тотоян Э.С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы. Акуш и гин 1994; 1: 8—10.
10. Балан В.Е. Эпидемиология климактерического синдрома. Акуш и гин 1995; 3: 5—9.
11. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др. Климактерический синдром. М: Медицина 1998; 282—283.
12. Катхуря Ю.Б., Калашникова М.Ф., Мельниченко Г.А. Особенности заместительной гормональной терапии у женщин с эндокринными заболеваниями. Гинекология 2002; 4: 1: 35—38.
13. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства у женщин в климактерии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1998; 40.
14. Бабичев В.Н., Самсонова В.Н., Айрапетянц М.Г. Нейроэндокринные эффекты тиролиберина и его аналогов. Пробл эндокринологии 1981; 27: 4: 35—38.
15. Larsen P. Rud, Jndbar u. Signey. The Thyroid gland. In: Williams Textbook of Endocrinology, 8 ed. 357—489.
16. Балаболкин М.И. Эндокринология. М: Медицина 1989; 145.
17. Barrett-Connor E.N. Acceptability and continuation of hormone replacement therapy. Int. Symposium "HRTs Impact on Menopausal Chandes", Copenhagen (Denmark) 1994; 1—9.
18. Титов В.Н. Роль липопротеинов в сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза. Журнал для врачей. Лаборатория 1998; 9: 6—8.
19. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза. Клиническая медицина 2000; 9: 8—19.
20. Paveliu F., Paveliti S., Greabu M. Lipid profile in perimenopausal women with hypothyroidism on HRT. *Maturitas (abstracts)* 2000; 35: P02.23.

HUMAN REPRODUCTION 2003; 5

*Перевод Н. Зыряевой***СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ (СО) И ВНУТРИМАТОЧНАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ (ВМИ) ПРИ БЕСПЛОДИИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА: СЛЕДУЕТ ЛИ ИЗМЕНИТЬ РУКОВОДСТВО?***J. Stewart, Великобритания*

Руководство Королевской Коллегии акушеров и гинекологов по лечению бесплодия в клинике (1998) утверждает, что СО и ВМИ эффективны при бесплодии неясного генеза. Статья пересматривает это утверждение, указывая на то, что необходима минимизация риска многоплодных беременностей путем ограничения числа созревающих фолликулов. (903—7)

СО И ВМИ ПРИ БЕСПЛОДИИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА: ЛУЧШЕЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА НА ДАННЫЙ МОМЕНТ*J. Collins, Канада*

Когортные исследования показывают, что ФСГ/ВМИ менее эффективна, чем ЭКО, но стоимость на ребенка выше при ЭКО. Для получения доказательств следует провести рандомизированные контролируемые исследования, а результаты пересчитать, исходя из главного исхода — рождения одного плода. Ориентируясь на этот стандарт, ФСГ/ВМИ статистически достоверно лучше, чем отсутствие терапии, но при бесплодии неясного генеза эффект небольшой. ЭКО эффективнее, чем ФСГ/ВМИ, но значительно дороже. Необходимы мультицентровые исследования для оценки существующих эмпирических методов лечения бесплодия неясного генеза. (907—12)

СО И ВМИ ПРИ БЕСПЛОДИИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА: “ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ” ИЛИ “НЕ МЕТОД ВЫБОРА”?*E. Hughes, Канада*

У пар с бесплодием неясного генеза стимуляция овуляции кломифенцитратом (КЦ) или гонадотропинами (ФСГ) и ВМИ часто проводятся перед направлением на ЭКО. Выбор этих низко- и среднеинтенсивных методов лечения основан на том, что КЦ/ВМИ повышает фертильность цикла в 2—3 раза, а ФСГ/ВМИ — в 3—5 раз у пациенток этой группы. Учитывая риск побочных эффектов при СО/ВМИ и ЭКО, например многоплодной беременности и синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), баланс между пользой и стоимостью часто склоняется в сторону СО/ВМИ. Стоимость на рожденного ребенка и риск СГЯ ниже при СО/ВМИ, доля многоплодных беременностей аналогична таковой при ЭКО. По этим причинам СО/ВМИ часто служит начальным этапом у пар с бесплодием неясного генеза, особенно если возраст женщины и длительность бесплодия это позволяют. (912—4)

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: К ЛУЧШЕМУ ПОНИМАНИЮ (АУТО)ИММУННЫХ СВОЙСТВ СПЕРМАТОЗОИДОВ. ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА ПРОТЕИНОВ*C. Bohring, W. Krause, Германия*

Существует несколько методов для характеристики родственных антигенов антиспермальных антител (АСА). В статье представлены сообщения из последних источников литературы об иммунологической характеристике протеинов сперматозоидов — родственных антигенов для образования АСА естественным путем или искусственной продукции антител — в отношении различных функций сперматозоидов. Выделены АСА, снижающие мужскую фертильность путем ингибирования необходимых для оплодотворения функций сперматозоидов. (915—24)

ВРТ — БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛЯ ПОТОМСТВА. ОТ ТЕОРИИ К РЕАЛЬНОСТИ — КАКИЕ ИМЕННО ДАННЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ЗДОРОВЬЕ И БУДУЩЕЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ИКСИ И СЛЕДУЕТ ЛИ НАМ БЕСПОКОИТЬСЯ?*J. Kurinczuk, Великобритания*

В отношении влияния ИКСИ на потомство представляют интерес частота хромосомных аномалий, мутации гена муковисцидоза (*CF*), ассоциированные с врожденным двусторонним отсутствием *vas deferens* (*СВАВД*), и микроделеции *Y*-хромосомы. Дальнейших исследований требуют такие аспекты, как влияние ИКСИ на импринтинговые гены и гены, вовлеченные в репарацию ошибок репликации ДНК. Имеются доказательства повышенного риска низкой массы тела при рождении, церебрального паралича и других дефектов у детей после ВРТ, включая ИКСИ, хотя причины этого остаются неизвестными. Можно не знать в течение многих лет о существовании повышенного риска, связанного с ИКСИ. Это следует иметь в виду при консультировании пациентов. Единственным определенным и обладающим самым важным влиянием на здоровье детей после ВРТ фактором остается ятрогенная частота многоплодных беременностей. Снижение ее — единственная важная и достижимая цель для предотвращения церебрального паралича, доступная на сегодняшний день. По достижении этой цели на первый план выйдет частота возникновения редких генетических состояний. (925—31)

ДОНАЦИЯ СПЕРМЫ ВНУТРИ СЕМЬИ: ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ И ИНТЕРЕСЫ*N. Nikolettos, B. Asimakopoulos, I. Hatzissabas, Греция*

При отрицательном результате TESE в качестве альтернативного варианта некоторые пары предпочитают донацию спермы от отца к сыну. Данное решение

проблемы влечет за собой возможные медицинские, этические и эмоциональные последствия. (933—6)

ОТСРОЧЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ХГ — КАКОВА ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА?

O. Levinsohn-Tavor и соавт., Израиль

На основании 10 исследований, найденных в Medline, установлено, что принимать решение об отсроченном введении ХГ следует, когда уровень E_2 превысил 3000 пг/мл, но не раньше, чем лидирующие фолликулы достигнут 15—18 мм в диаметре. Продолжительность отсрочки введения ХГ должна быть <4 дней в целях предотвращения снижения частоты имплантации и наступления беременности. Введение ХГ следует отсрочить, пока уровень E_2 не упадет ниже 3000 пг/мл. При этом режиме частота тяжелого СГЯ составляет <2%, а частота оплодотворения и наступления беременности 55—71 и 36,5—63% соответственно. Необходимо многоцентровое рандомизированное проспективное исследование. (937—40)

ОДНОКРАТНАЯ ИЛИ ДВУКРАТНАЯ ВНУТРИМАТОЧНАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ (ВМИ) В СТИМУЛИРОВАННОМ ЦИКЛЕ У ПАР СО СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР, ОСНОВАННЫЙ НА ОБЗОРЕ COCHRANE

A. Cantineau 1, M. Heineman, B. Cohlen, Нидерланды

В обзор включено 3 исследования, охватывающие 386 женщин. На основании результатов 2 исследований двукратная ВМИ достоверно не отличается от однократной ВМИ по частоте наступления беременности на женщину при лечении пар со сниженной фертильностью с использованием спермы мужа. Необходимо рандомизированное контролируемое исследование. (941—6)

ПРОБЕЛЫ В ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ — АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ ГРУППЫ COCHRANE ПО НАРУШЕНИЯМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И СНИЖЕНИЮ ФЕРТИЛЬНОСТИ

N. Johnson, M. Proctor 1, C. Farquhar, Новая Зеландия

Проанализировано 38 обзоров: в 12 не было найдено доказательств эффективности изучаемого метода; в 26 было найдено недостаточно доказательств, из них в 23 указывалось на необходимость дальнейших исследований. Дизайн будущих клинических исследований следует сфокусировать на адекватной силе доказательств, на сообщении о главном результате — частоте рождения живого ребенка на супружескую пару, а также на побочных эффектах. (947—54)

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЖИДКОСТИ ИЗ ГИДРОСАЛЬПИНКСОВ С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛИ КУЛЬТУРЫ ЭМБРИОНОВ КРЫСЫ

L. Chan и соавт., Китай

Жидкость из гидросальпинксов, собранная у 10 пациенток, была индивидуально проанализирована на эмбриотоксичность. Среднее морфологическое число было достоверно ниже у эмбрионов крыс, культиви-

руемых с жидкостью из гидросальпинксов 3 из 10 пациенток. Жидкость из гидросальпинксов у некоторых пациенток может содержать потенциально тератогенные токсины. (955—8)

ОКСИД АЗОТА ИНГИБИРУЕТ АПОПТОЗ, ИНДУЦИРУЕМЫЙ ПОЛИАМИНОМ, В КЛЕТКАХ ТРОФОБЛАСТА ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ SGHPL-4

P. Dash, J. Cartwright, G. Whitley, Великобритания

С помощью микроскопии в культуре клеток показано, что полиамины спермин и спермидин индуцируют апоптоз в клетках наружного ворсинчатого трофобласта, окисляясь и продуцируя пероксид водорода. Оксид азота способен ингибировать этот апоптоз. (959—68)

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ В ЭНДОМЕТРИИ ПЛОДОВ И ДЕТЕЙ

U. Kammerer и соавт., Германия

Исследовали субпопуляции лейкоцитов в эндометрии плодов ($n=11$) и новорожденных/детей ($n=9$) от 17 нед гестации до возраста 5 лет. Популяция лейкоцитов эндометрия плодов и детей отличается от таковой у взрослых женщин. Появление в эндометрии клеток $CD56+$ и $HLA-DR+$ является событием постнатального периода и может быть обусловлено изменением уровней гормонов и/или адаптацией локальной иммунной системы к изменению микроокружения. (969—75)

ВОЗДЕЙСТВИЕ АНДРОГЕНОВ IN UTERO И СООТНОШЕНИЕ ДЛИНЫ 2-ГО И 4-ГО ПАЛЬЦЕЙ (2D : 4D) — СРАВНЕНИЕ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И СТРАДАЮЩИХ КЛАССИЧЕСКОЙ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ВГКН)

J. Vuck и соавт., Великобритания

Соотношение $2D : 4D$, определенное прямым способом с помощью рентгенографии левой кисти, подтверждает достоверные различия между мужчинами и женщинами (у мужчин оно ниже). Женщины с вирилизирующей ВГКН не характеризуются мужским соотношением пальцев (у мужчин оно ниже, чем у женщин с ВГКН; здоровые женщины и женщины с ВГКН не отличаются по $2D : 4D$), что говорит об отсутствии влияния андрогенов *in utero* на формирование соотношения $2D : 4D$. (976—9)

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У МОЛОДЫХ ЧЕШСКИХ ЖЕНЩИН С СПКЯ

J. Vrbikova и соавт., Чехия

Сравнивали антропометрические данные, артериальное давление, липидный профиль и уровень глюкозы натощак в плазме крови у женщин с СПКЯ и у здоровых. Женщины с СПКЯ уже в 30-летнем возрасте имеют достоверно более неблагоприятный профиль факторов сердечно-сосудистого риска, чем женщины контрольной группы, выбранные из популяции путем рандомизации. Различия не могут быть объяснены ожирением. (980—4)

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И HLA II КЛАССА; АНАЛИЗ ГЕНОТИПОВ HLA-DQB1 И HLA-DPB1*K. Ishii и соавт., Япония*

Выявлено достоверное преобладание аллеля *HLA-DQB1*0301* у пациенток с эндометриозом по сравнению с группой общего контроля и контрольной группой женщин. Не отмечено достоверных различий в частоте аллеля *HLA-DPB1* между пациентками с эндометриозом и контрольной группой. Система *HLA* может быть вовлечена в этиологию эндометриоза. (985—9)

ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-ВЫСВОБОЖДАЮЩЕЙ ВНУТРИМАТОЧНОЙ СИСТЕМЫ (АНГ-ВМС) ПОСЛЕ ПЕРФОРАЦИИ МАТКИ: РОЛЬ ПРОГЕСТИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ СПАЕК*R. Haimov-Kochman и соавт., Израиль*

Проанализировано 8 случаев дислокации ВМС: 4 ЛНГ-ВМС и 4 — медьсодержащей ВМС. Во время лапароскопии при удалении ВМС во всех случаях разделяли мягкие локальные перитонеальные спайки между салником и органами малого таза. Гистологическое исследование перитонеальной ткани, окружающей ЛНГ-ВМС, проведенное в 1 случае, выявило рыхлую соединительную ткань с агрегатами субмезотелиальных клеток с псевдоэпителиальными изменениями. Прогестероновые рецепторы не выявлены. Вероятность образования спаек под влиянием ЛНГ-ВМС низка и сходна с таковой у медьсодержащей ВМС. (990—3)

КОНТРАЦЕПЦИЯ: ОТ ДОСТУПНОСТИ К ЭФФЕКТИВНОСТИ*N. Bajos и соавт., Франция*

Путем рандомизации отобраны 1034 женщины, за последние 5 лет имевшие аборт или незапланированную беременность, и еще 1829 женщин. Только 2,7% женщин 18—44 лет, сексуально активных и не желающих забеременеть, не использовали контрацепцию. Но 33% беременностей были не запланированы, из них 50% завершились абортами. Всего 65% незапланированных беременностей отмечено у использовавших контрацепцию женщин (21% на ОК, 9% с ВМС, 12% с презервативом, 23% с другими методами). Основные причины неудачи — неправильное применение метода. Причины неиспользования контрацепции — недостаток информации. Отмечено несоответствие потребности и используемого метода. Необходимо ориентировать женщин на использование метода контрацепции, соответствующего социальному и сексуальному стилю их жизни. (994—9)

ОБЩИЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ В ДИЗАЙНЕ И АНАЛИЗЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО БЕСПЛОДИЮ*A. Vail, E. Gardener, Великобритания*

Проанализировано 39 исследований, опубликованных в 2001 г. в 2 основных журналах. Большинство (82%) из них содержало по крайней мере одну ошибку в разделе анализа. Только в 5 исследованиях представлена частота рождения живого ребенка, позволяющая провести валидный мета-анализ, т.е. стандарты дизайна, анализа и представления результатов большинства исследований по бесплодию недостаточны для прове-

дения надежной интерпретации результатов или включения в мета-анализы. (1000—4)

УЧАСТИЕ ПРОТЕАСОМЫ СПЕРМАТОЗОИДА В ОПЛОДОТВОРЕНИИ У ЧЕЛОВЕКА*P. Morales и соавт., Чили*

Исследовали активность протеасомы сперматозоида человека и ее возможное участие в процессе оплодотворения. Протеасома вовлечена в экзоцитоз акросомы, возможно, в процессы подъема до фазы плато притока Ca^{2+} . (1010—7)

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА: ВЛИЯНИЕ ОПЫТА РАБОТЫ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТНЫХ МЕТОДОВ*F. Eustache, J. Auger, Франция*

Продемонстрирована широкая вариабельность в оценке нормальных сперматозоидов (коэффициент вариации 40%) и более низкая вариабельность в оценке нескольких аномалий (ниже 40%) и индекса множественных аномалий (12%). Для получения правильных и сравнимых результатов имеет значение опыт работы и соответствующее применение рекомендуемых методик. (1018—22)

ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДА СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ВРТ*M. Benchaib и соавт., Франция*

При фрагментации ДНК сперматозоидов >10% отмечено достоверное снижение частоты оплодотворения. Определение доли сперматозоидов с фрагментацией ДНК, по-видимому, полезно для прогнозирования результата ИКСИ, в то время как качество эмбриона, оцененное по морфологическим критериям, не зависит от фрагментации ДНК сперматозоида. (1023—8)

РЕГУЛЯЦИЯ ОБЪЕМА СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА. РЕАКЦИЯ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ, БЛОКАТОРОВ КАНАЛОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ОСМОЛИТОВ СПЕРМАТОЗОИДОВ*C. Yeung и соавт., Германия*

Исследовали влияние осмоляльности, блокаторов каналов и потенциальных осмолитов на объем и подвижность сперматозоидов. Объем сперматозоидов и его регуляция могут иметь решающее значение для естественной фертильности. Выявление осмолитов сперматозоидов, ионных каналов и действующих механизмов будет способствовать пониманию причин мужского бесплодия и откроет путь к новым способам мужской контрацепции. (1029—36)

ТОЧНОСТЬ ТЕСТА ПЕНЕТРАЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ (ТПСЦС) В ОЦЕНКЕ ПОДВИЖНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В СПЕРМЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ОБЗОР*B. Ota и соавт., Великобритания*

На основании 18 отобранных исследований оценивали точность теста. ТПСЦС с использованием аван-

гардного расстояния обладает низкой точностью в оценке подвижности сперматозоидов в сперме. ТПСЦС с использованием количества сперматозоидов более точен. Этот метод с использованием концентрации сперматозоидов, а не авангардного расстояния, в качестве диагностического критерия ТПСЦС *in vitro* может быть полезен как лабораторный тест, оценивающий функцию сперматозоидов. (1037—46)

ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМ ИНГИБИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ФЕРТИЛЬНЫХ И БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН

D. Robertson, T. Stephenson, R. McLachlan, Австралия

Ингибин циркулирует в крови в виде форм с высокой молекулярной массой с различной биоактивностью. Определяли, изменен ли профиль форм ингибина *B* в плазме крови у мужчин с бесплодием. Пропорции форм предшественника ингибина *B* в циркулирующем русле неизменны у мужчин с нарушениями сперматогенеза, что указывает на отсутствие нарушения секреции ингибина *B* клетками Сертоли. Исследования показывают, что наборы ELISA Про-С и ингибин *B* специфически определяют формы ингибина *B*, присутствующие в плазме крови мужчин. (1047—54)

ТРАНСПОРТНЫЕ ПОЛЮТАНТЫ СНИЖАЮТ ФЕРТИЛЬНОСТЬ У МУЖЧИН

M. De Rosa и соавт., Италия

Данные о том, что метгемоглобин и свинец крови негативно коррелируют с параметрами спермограммы, показывают, что оксид азота и свинец снижают качество спермы. (1055—61)

МНОГОЯДЕРНОСТЬ У ЭМБРИОНОВ НА СТАДИИ ДРОБЛЕНИЯ

E. Van Royen и соавт., Бельгия

Многоядерность — часто наблюдаемый феномен. Она связана с нарушенным дроблением и повышенной фрагментацией и снижает частоту имплантации. Оценку многоядерности следует включить в общую оценку эмбриона. (1062—9)

ФОРМИРОВАНИЕ БЛАСТОЦИСТЫ — ХОРОШИЙ ИНДИКАТОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСЛЕ ИКСИ ТЕСТИКУЛЯРНЫМИ СПЕРМАТОЗОИДАМИ

I. Virant-Klun и соавт., Словения

В 98 циклах эмбрионы культивировали 2 дня (2д), в 128 — 5 дней (5д). Переносили по 2 эмбриона. Отмечена негативная корреляция между высоким уровнем ФСГ у мужчин (20 МЕ/л) и развитием эмбрионов — они не достигали стадии морулы на 5-й день. Через 5 дней 23% эмбрионов достигли стадии бластоцисты. Частота наступления беременности (ЧНБ) на перенос и частота выкидышей (ЧВ) примерно одинаковы в обеих группах (20% против 20% и 19% против 18% соответственно для 2д и 5д). При переносе бластоцисты ЧНБ достигала 55%, ЧВ — 6%, а при переносе остановившихся эмбрионов — 2 и 100% соответственно. В случае переноса только бластоцист на 5-й день

ЧНБ клинической на начатый цикл была бы одинаковой в обеих группах (13% против 16%). (1070—6)

БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ МИОМ С ПОМОЩЬЮ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ БИПОЛЯРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ МАТОЧНЫХ СОСУДОВ (ЛБКМС)

Y.-J. Chen и соавт., Тайвань

Отмечено достоверное уменьшение объема доминантной миомы после ЛБКМС, после родов объем миомы достоверно не изменился. Частота наступления беременности и родов после ЛБКМС у сексуально активных женщин, не применявших контрацепцию, составила 41,6% (15/36) и 5,6% (2/36) соответственно. Поскольку отмечена относительно высокая частота ранних выкидышей (7/17, 41,2%), рекомендуем использовать ЛБКМС только у женщин, в дальнейшем не планирующих иметь детей. (1077—81)

ТЕРМОАБЛАЦИЯ ЭНДОМЕТРИИ ПРИ МЕНОРРАГИИ: ДЛИТЕЛЬНОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

N. Amso и соавт., Великобритания — Франция — Канада — Австрия — Нидерланды

Впервые представлены отдаленные результаты процедуры абляции эндометрия второго поколения. Высокий процент отсутствия необходимости выполнения гистерэктомии через 5 лет и более — очень обнадеживающий результат применения данной технологии. (1082—7)

СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ИНТРАМУРАЛЬНОЙ ЛЕЙОМИОМЫ, ВЫЯВЛЕННАЯ С ПОМОЩЬЮ ЗАЛИВКИ И КОРРОЗИИ И СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

J. Walocha, J. Litwin и A. Miodoski, Польша

Мелкие (1—3 мм) миомы аваскулярны. В небольших (<1 см) миомах несколько мелких сосудов входят с периферии. Большие (>1 см) миомы содержат иррегулярную сеть сосудов такой же плотности, как в нормальной миометрии, или более низкой. Такие миомы окружены сосудистым слоем высокой плотности (“сосудистая капсула”), служащим источником более крупных питающих сосудов. В процессе развития миомы предсуществующие сосуды регрессируют, и новые сосуды проникают в миому с периферии, где идет интенсивный ангиогенез, возможно, стимулируемый факторами роста, секретировавшимися миомой, что приводит к формированию “сосудистой капсулы”, ответственной за кровоснабжение растущей опухоли. (1088—93)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНТИТЕЛ (АТ) К ТИРОГЛОБУЛИНУ (ТГ) ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВО С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛИ АКТИВНОЙ ИММУНИЗАЦИИ У МЫШИ

S. Matalon и соавт., Израиль — США

В эксперименте показано, что иммунизация мышцей ТГ приводит к продукции АТ к ТГ и резорбции плода. Данные эффекты происходят при отсутствии дисфункции щитовидной железы. (1094—9)

ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НЕРЕГУЛЯРНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ НА ЗГТ*M. Hickey и соавт., Австралия—Великобритания*

Выявлено четыре достоверных различия в кровеносных сосудах эндометрия у женщин, получающих ЗГТ, и в контроле. Обнаруженные данные поддерживают гипотезу, что под воздействием ЗГТ глубоко изменяются кровеносные сосуды эндометрия, снижается структурная интеграция, предрасполагая к нерегулярному кровотечению у принимающих ЗГТ женщин. (1100—6)

ОБЩЕСТВЕННОЕ МНЕНИЕ О ДОНАЦИИ ООЦИТОВ В ШВЕЦИИ*A. Svanberg и соавт., Швеция*

В популяции шведов выявлено одобрительное отношение к использованию донации ооцитов. Отмечен

значительный интерес к анонимной донации ооцитов у женщин. В то время как большинство защищают открытость в отношении донации между родителями и ребенком, меньше людей поддерживают возможность существования законного права у ребенка получить идентифицирующую информацию о доноре. (1107—14)

ВЫБОР ОТКРЫТЫХ ДОНОРОВ СПЕРМЫ: ПЕРСПЕКТИВА РОДИТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ 13—18 ЛЕТ*J. Scheib, M. Riordan, S. Rubin, США*

Проводили опрос в разных по составу семьях, использовавших донацию спермы. Выявлено, что семьи настроены открыто и позитивно в отношении использования донорской спермы и того, что их дети могут получить информацию о доноре. Идентификация донора, видимо, не влияет негативно на семью независимо от сексуальной ориентации родителей и взаимоотношений в семье. (1115—27)

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!*(Продолжение; начало на с. 12, 75)*

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*
Irm@cv.ukrtel.net

Zech Herbert — директор Института репродуктивной медицины и эндокринологии, Брегенц, *Австрия*
zechh@zech.vol.at

Перевод Я.Корниловой

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА, МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И ИНДУКЦИЮ ОВУЛЯЦИИ ПРИ СПКЯ*Derek A. Haas и соавт., США*

Обзор литературы, освещающий биохимические и клинические эффекты метформина при СПКЯ. Подтверждены небольшие, но статистически значимые изменения индекса массы тела, восстановление регулярного цикла. Целесообразность метформина в индукции овуляции должна быть подтверждена в крупных рандомизированных проспективных исследованиях. (469—81)

ПЛОХОЙ ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ И КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ ПРИ ВЫСОКОМ УРОВНЕ ФСГ И У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 40 ЛЕТ*Ilse A.J. van Rooij и соавт., Нидерланды*

Проспективно сравнивали исходы первой попытки ЭКО у 50 женщин старше 40 лет с базальным уровнем ФСГ <15 МЕ/л и 36 женщин 40 лет и менее с уровнем ФСГ ≥15 МЕ/л. В группе с высоким уровнем ФСГ отмена циклов происходила чаще, чем в группе старшего возраста (31% против 8%). Однако имплантационная частота на перенос (34% против 11%), частота наступления беременности на перенос (40% против 13%) и на цикл (25% против 10%) были выше в группе с высоким уровнем ФСГ. (482—8)

ВЫСОКИЙ БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ФСГ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ СУБФЕРТИЛЬНОСТИ*Cornelis B. Lambalk, Нидерланды*

Клиническое значение высокого базального уровня ФСГ упрощенно связывают только с процессами старения. Алгоритм дифференциальной диагностики включает пониженный овариальный резерв (старший возраст, потеря овариальной ткани), ложное увеличение из-за гетерофильных антител, полиморфизм рецепторов ФСГ *Asn680.Ser*. (489—90)

ВОЗРАСТ = КАЧЕСТВО ЯЙЦЕКЛЕТОК, УРОВЕНЬ ФСГ = КОЛИЧЕСТВО ЯЙЦЕКЛЕТОК*James P. Toner, США*

Обращается внимание на различный прогноз у молодых женщин со сниженным овариальным резервом и у пациенток старшего возраста. У женщин первой группы отмечается высокий риск отмены цикла и получения единичных яйцеклеток, однако частота наступления беременности у них существенно выше, чем у пациенток старшего возраста. (491)

УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН КОРРЕЛИРУЕТ СО ЗНАЧЕНИЯМИ ИНСУЛИНА В ТЕСТЕ УГЛЕВОДНОЙ НАГРУЗКИ*Anuja Dokras, США*

В проспективном когортном исследовании обнаружили зависимость между пиковыми значениями инсулина в 3-часовом тесте нагрузки глюкозой и уровнем тестостерона. Ввиду отсутствия корреляции уровня инсулина, ДЭА-С и эстриола предполагается, что инсулинзависимая продукция тестостерона происходит в яичниках. (492—7)

СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ РВОТЕ БЕРЕМЕННЫХ В I ТРИМЕСТРЕ*Petek Balkanli Kaplan, Турция*

В исследовании типа “случай-контроль” сравнивали уровень цитокинов у 30 женщин, страдавших рвотой беременных, 30 женщин с физиологической беременностью в I триместре и 30 здоровых небеременных женщин. Средние значения ИЛ-2 рецепторов и ИЛ-8 между группами не различались. Содержание ИЛ-1β и ИЛ-6 было значительно выше у здоровых беременных, чем у небеременных женщин. В группе страдавших рвотой беременных средний показатель *TNFα* был существенно выше (25,8 пг/мл), чем у здоровых беременных (10,85 пг/мл) и небеременных женщин (12 пг/мл). (498—502)

ЧАСТОТА МОНОЗИГОТНЫХ ДВОЕН ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА НА СТАДИИ БЛАСТОЦИСТЫ И НА СТАДИИ ДЕЛЕНИЯ*Amin A. Milki и соавт., США*

При ретроспективном анализе обнаружено, что из 197 беременностей после переноса на стадии бластоцисты рождение монозиготных двоен отмечено в 11 (5,6%) случаях, а среди 357 беременностей после переноса на 3-и сутки — в 7 (2%) случаях. Беременность была полимногоплодной в 10 из этих 18 случаев: 6 после переноса на стадии бластоцисты и 4 после переноса на стадии деления. В обеих группах ИКСИ не влияло на частоту рождения монозиготных двоен. (503—6)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА ПОТОКА СУБЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МЕТОДОМ ТРЕХМЕРНОЙ ЭХОГРАФИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЧАСТОТЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО*Hsien-Ming Wu и соавт., Тайвань*

В проспективное нерандомизированное исследование включены 44 пациентки моложе 38 лет без патологии матки, предпринявшие первую попытку ЭКО. При статистическом анализе отмечены преимущества для прогноза исходов ЭКО индекса потока субэндо-

метриальной васкуляризации (*VFI*) перед индексом васкуляризации, индексом потока и определением объема эндометрия. Установлено пороговое значение *VFI* > 0,24. (507—11)

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНЕНИЕ РАЗВИТИЯ АВСТРАЛИЙСКИХ И БРИТАНСКИХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ИКСИ

Alastair G. Sutcliffe, Великобритания

В ретроспективное исследование типа “случай-контроль” включены: из Австралии — 58 детей (одноплодные беременности после ИКСИ) и 38 детей (спонтанные одноплодные беременности), из Великобритании — соответственно 208 детей и 221 ребенок в возрасте 13 мес. Перинатальные исходы между группами не различались, за исключением большей частоты кесарева сечения в группе “случай”. Частота врожденных пороков развития была сопоставимой: 5,6% в группе “случай” и 5,7% в контроле. Различий показателей развития не обнаружено. (512—6)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА β -СУБЪЕДИНИЦЫ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА У КОРЕЙСКИХ МУЖЧИН С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИЕЙ

Suman Lee, Южная Корея

В клиническое контролируемое исследование включены 95 пациентов с необструктивной азооспермией и 200 здоровых фертильных мужчин. Патология кариотипа обнаружена у 11 из 75 пациентов с азооспермией и 1 из 18 с олигоастенотератозооспермией. У 11 (12%) мужчин обнаружена одна или более делеций *Yq*-хромосомы в локусе 13. Вариант гена β -субъединицы *Gly102Ser* не был выявлен ни у одного обследованного. Частота *Trp8Arg* и *Ile15Thr* между группами достоверно не различалась: 12,6% ($n=95$) против 14,5% ($n=200$) в контроле. (517—21)

МЕТОД БЫСТРОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В СПЕРМЕ

Simon Kipersztok, США

Перспективно сравнивали традиционный и быстрый метод определения антиспермальных антител. Установлена равная информативность, но меньшая стоимость (на 16%) нового метода. (522—8)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИКСИ ТЕСТИКУЛЯРНЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИИ МЕНЬШЕ, ЧЕМ ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ

Valérie Vermaeve, Бельгия

Ретроспективно сравнивали исходы 306 циклов ИКСИ тестикулярных сперматозоидов при необструктивной азооспермии и 605 циклов при обструктивной азооспермии. Частота оплодотворения была соответственно 48,5 и 59,7%. Различий по развитию *in vitro* и качеству эмбрионов не выявлено. В группах соответственно было перенесено 718 эмбрионов (262 переноса) против 1525 эмбрионов (544 переноса). Имплантационная частота и частота наступления беременности на цикл были существенно ниже в группе необструк-

тивной азооспермии: 8,6% против 12,5% и 15,4% против 24,0%. (529—33)

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭСТРОГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ОДИНАКОВОЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ ЭСТРОГЕНОМ И ВЛИЯНИЕ НА АНДРОГЕНЫ И ГЛОБУЛИН, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ

Ginger R. Kraemer, США

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании обнаружены существенные различия между пациентками и у одних и тех же пациенток в концентрации эстрогенов сыворотки на фоне трансдермальной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе. Длительная ЗГТ сопровождалась повышением уровня ПССГ и снижением уровня андростендиона, однако уровень тестостерона, ДЭА, ДЭА-С и индекс свободных андрогенов не изменялся. (534—42)

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЗАЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ (ЗГТ)

Salvatore Caruso, Италия

Перспективно изучали действие ЗГТ на эпителий влажной слизистой оболочки носа у 55 женщин. Отмечено влияние режима ЗГТ на выраженность положительных трофических изменений: в группе циклической комбинированной ЗГТ и ЗГТ эстрогенами они были более выраженными, чем при непрерывной комбинированной ЗГТ. (543—9)

НИЗКОДОЗОВАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Cairu Li и соавт., Швеция, Таиланд

В двойном слепом рандомизированном исследовании изучали влияние заместительной гормональной терапии в течение 3, 6 и 12 мес на показатели теста толерантности глюкозы. В 1-й группе ($n=40$) женщины получали E_2 1 мг и норэтистерона ацетат 0,25 мг; во 2-й ($n=40$) — E_2 1 мг и норэтистерона ацетат 0,5 мг, в 3-й ($n=40$) — плацебо. В группах ЗГТ отмечено значительное снижение уровня глюкозы и инсулина натощак. (550—5)

ЭФФЕКТЫ ЭСТРОГЕНСОДЕРЖАЩЕГО ПЛАСТЫРЯ И ГЕЛЯ НА СЛУХОВУЮ РЕАКЦИЮ У ЖЕНЩИН В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Salvatore Caruso, Италия

Подтверждено положительное влияние заместительной гормональной терапии эстрогенами на слуховую реакцию мозга. (556—61)

ВЛИЯНИЕ РОГЛИТАЗОНА НА СПОНТАННУЮ И ИНДУЦИРОВАННУЮ КЛОМИФЕНЦИТРАТОМ (КЦ) ОВУЛЯЦИЮ ПРИ СПКЯ

Ghina Ghazeei и соавт., США

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали последствия

коррекции гиперинсулинемии у 22 КЦ-резистентных женщин с СПКЯ и ожирением. Овуляция подтверждена в 56% случаев: в группе изолированной терапии роглитазоном — у 4 (33%) из 12, в группе роглитазона и КЦ — у 10 (77%) из 13 ($p=0,04$). В группе монотерапии наступила одна успешная беременность, в группе сочетанной терапии — две беременности, одна из которых прервалась в I триместре. Уровень инсулина натощак в обеих группах снизился с $29,4 \pm 13,8$ до $17,3 \pm 7,8$ мкЕД/мл ($p=0,003$). Содержание тестостерона и ДЭА-С существенно не изменилось, уровень СГСГ уменьшился с $0,7 \pm 0,3$ до $1,0 \pm 0,3$ мкг/дл ($p=0,001$), ЛГ — с $9,4 \pm 6,3$ до $7,2 \pm 3,7$ МЕ/мл ($p=0,01$). Существенной динамики липопротеинограммы не выявлено. (562—6)

СНИЖЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ЖЕНЩИН С СПКЯ

Shirly Lahav-Baratz и соавт., Израиль

Перспективно сравнивали активность матриксных металлопротеиназ (ММП) и выработку их тканевого ингибитора (ТИМР) в фолликулярной жидкости 7 женщин с сохраненной овуляцией и 7 пациенток с СПКЯ. Активность ММП-2, ММП-9 и экспрессия ММП-1 между группами не различались. Обнаружено существенное снижение выработки ТИМР-1 в группе женщин с СПКЯ. (567—71)

ОБРАЩЕНИЕ ЗА ВРАЧЕБНОЙ ПОМОЩЬЮ ПРИ СЕКСУАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ: ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ ГИНЕКОЛОГАМ

Laura Berman, США

Авторы проводили исследование на базе сайта в Интернете. Среди участниц 73% были замужем, 67% репродуктивного возраста. Наиболее частые жалобы — снижение полового влечения (77%), низкая возбудимость (62%), трудности в достижении оргазма (56%). Обсуждаются причины нежелания 40% опрошенных обращаться за врачебной помощью для решения сексуальных проблем. (572—6)

ЗАЧАТИЕ, РАННИЙ СПОНТАННЫЙ АБОРТ И ПЕРИОД ДО НАСТУПЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Xiaobin Wang и соавт., США

Изучали частоту зачатия, раннего спонтанного аборта и их влияние на частоту клинических беременностей и репродуктивные последствия у 518 здоровых женщин, планирующих беременность. В течение 12 мес частота зачатия в одном цикле составила 40%. Среди 618 зачатий 49 (7,9%) завершились клиническим спонтанным абортом и 152 (24,6%) — ранним (преклиническим) прерыванием беременности. Ранний спонтанный аборт в предшествующем цикле увеличивал вероятность зачатия (OR 2,6; 95% CI 1,8—3,9), клинической беременности (OR 2,0; 95% CI, 1,3—3,0) и раннего аборта в будущем (OR 2,4; 95% CI, 1,4—4,2), но не влиял на массу тела при рождении и частоту преждевременных родов. (577—84)

НАЗНАЧЕНИЕ ЭСТРАДИОЛА В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ УСИЛИВАЕТ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ БАЗАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ФСГ, СОДЕРЖАНИЕМ ИНГИБИНА В И КОЛИЧЕСТВОМ РАННИХ АНТРАЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ

Renato Fanchin, Швейцария

В проспективном когортном исследовании у 162 бесплодных женщин изучали последствия терапии 17β - E_2 4 мг/сут с 20-го дня предыдущего цикла до начала следующего. В течение 3 дней после отмены E_2 (FD1, FD2, FD3) и в день 3 (CD3) в группе контроля проводили гормональный и ультразвуковой мониторинг. Отмечено увеличение уровня ингибина В и ФСГ на фоне снижения содержания E_2 от дня FD1 до FD3. Зависимость между уровнем ФСГ, ингибина В и количеством ранних антральных фолликулов была более строгой в день FD3, чем в CD3. (585—9)

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕГОМОГЕННОЙ ЭХОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ В СЕРЕДИНУ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

Jerome H. Check, США

В исследование включены 296 женщин с бесплодием ≥ 6 мес, регулярным циклом, отсутствием патологии маточных труб, полости матки и мужского фактора бесплодия. Частота прогрессирующих беременностей была существенно выше у женщин с гомогенной гиперэхогенной картиной эндометрия в середину лютеиновой фазы (8,5%) по сравнению с негомогенной (2,2%). Других причин, объясняющих выявленные различия, не обнаружено. (590—3)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОВАРИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ИНТАКТНЫХ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЯИЧНИКОВ ОВЕЦ

Mohamed A. Bedaiwy и соавт., США

Изучали эффективность трансплантации у овец интактной криоконсервированной ткани яичника с созданием микрососудистых анастомозов между сосудистой ножкой яичника и глубокими нижними эпигастральными сосудами ($n=11$). (594—602)

КОНКУРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ГАНИРЕЛИКСОМ И ФОЛЛИТРОПИНОМ β ЭФФЕКТИВНА И БЕЗОПАСНА ДЛЯ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ ПРИ СПКЯ

Karen E. Elkind-Hirsch, США

В проспективное нерандомизированное исследование включены 20 женщин с СПКЯ. После назначения оральных контрацептивов на 2-й день цикла вводили 250 мкг ганиреликса. Конкурентную терапию (утром — ганиреликс, вечером — фоллитропин β) проводили до дня введения чХГ. Овуляция произошла у всех пациенток. Обнаружены существенные различия между инсулинрезистентными и неинсулинрезистентными пациентками по длительности стимуляции и дозе фоллитропина β . Частота клинических беременностей составила 44,4%, прогрессирующих — 27,8%. (603—7)

"Z"-ПЛАСТИКА ПОПЕРЕЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ВЛАГАЛИЩА ПО МЕТОДУ GARCIA В МОДИФИКАЦИИ GRÜNBERGER*Franz Wierrani, Австрия*

Проведен анализ 13 случаев пластики поперечной перегородки влагалища за 25 лет. (608—12)

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ САЛЬПИНГОГРАФИИ И КАТЕТЕРИЗАЦИИ ТРУБ ПРИ БЕСПЛОДИИ*Spyros Papaioannou, Великобритания*

В когортное исследование включены 110 бесплодных женщин без предварительного отбора. Патологические изменения маточных труб обнаружены у 31,4%. При селективной сальпингографии проксимальная окклюзия обнаружена у 34,8%, после катетеризации труб этот показатель снизился до 5,5%. Спонтанные беременности наступили у 21,9% женщин. (613—7)

ЧРЕСКОЖНАЯ ВАЗАЛЬНАЯ АСПИРАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ДЛЯ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ*Yi Qiu, Китай*

В клиническом исследовании оценивали эффективность чрескожной вазальной аспирации сперматозоидов (PVSA) у 26 пациентов с анэякуляторным бесплодием. Средние показатели спермограммы были следующими: подвижность $78,6 \pm 14,2\%$; прогрессивное движение $60,4 \pm 11,2\%$; плотность $37,6 \pm 13,2 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл; общее количество $35,2 \pm 13,2 \cdot 10^6$ клеток; патологические формы $18,6 \pm 7,6\%$. После внутриматочной инсеминации наступило 19 беременностей (частота наступления беременности $73,1\%$). (618—20)

ПЕРВЫЙ РЕБЕНОК ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ АГОНИСТОМ ФСГ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ (recFSH-СТР) ДЛЯ ЭКО*Nicole G.M. Beckers и соавт., Нидерланды*

Приведен успешный опыт применения рекомбинантного агониста ФСГ длительного действия у пациентки 32 лет с первичным бесплодием. Стимуляцию проводили однократным введением 180 мкг *recFSH-СТР* в 3-й день цикла, с 10-го дня вводили рекФСГ 150 МЕ/сут и антагонист ГнРГ 0,25 мг. Индукцию финального созревания яйцеклеток проводили чХГ 100 000 МЕ. Получено 12 яйцеклеток, успешно оплодотворились 10, на 3-и сутки перенесено 2 эмбриона. Наступила прогрессирующая одноплодная беременность. (621—3)

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ТРУБНОГО АНАСТОМОЗА*Marcus W. Jurema и соавт., США*

Сообщается о постоперационной миграции расширителя, помещенного интратубарно при восстановлении проходимости маточных труб после стерилизации. При повторном лапароскопическом вмешательстве расширитель был обнаружен в области печени. (624—7)

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМНОЙ МИОМЫ МАТКИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ НЕСТЕРОИДНЫМ ИНГИБИТОРОМ АРОМАТАЗЫ*Makio Shozu, Япония*

Приведен опыт успешного лечения нестероидным ингибитором ароматазы (фадрозол 2 мг/сут в течение 8 нед, затем 1 мг/сут 4 нед) пациентки 53 лет с симптомной миомой матки (затрудненное мочеиспускание). Через 2 нед терапии симптомы были купированы, через 8 нед объем миомы уменьшился на 71%. (628—31)

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.В. Набокова, 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



Современный подход к применению **репродуктивных технологий** подразумевает использование качественных расходных материалов. На сегодняшний день российский рынок изобилует большим разнообразием одноразового гинекологического инструментария, предназначенного для экстракорпорального оплодотворения. Большой разброс в цене (а порой и в качестве) между аналогичными по назначению инструментами затрудняет выбор оптимального варианта среди специалистов ВРТ. Бесспорно, в конечном итоге только врач-практик, обладающий большим опытом работы в ЭКО с различными расходными материалами, может определить истинное качество и функциональность того или иного инструмента.

В первой половине 2003 г. была проведена апробация одноразового гинекологического инструментария направления ЭКО французской компании "Laboratoire CCD" специалистами Международного центра репродуктивной медицины (МЦРМ, Санкт-Петербург) и Лабораторией клинической эмбриологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Российской академии медицинских наук (ЛКЭ НЦАГиП РАМН, Москва). В качестве исследуемых образцов были использованы: иглы Люэра и наборы СО для сбора ооцитов, наборы ТДТ, катетеры Фридмана: ультра-софт, ультра-софт с экзогенным наконечником, двухпросветные с элементами памяти для переноса эмбрионов.

В ходе проведения апробации всеми специалистами было отмечено высокое качество всего инструментария и его эргономичность, что, несомненно, повышает результативность выполняемых манипуляций на соответствующих этапах цикла ЭКО. Иглы Люэра и наборы СО отвечают высокому уровню требований современной репродуктивной медицины, их использование позволяет качественно осуществлять процедуру сбора ооцитов. Применение наборов ТДТ при труднопроходимом цервикальном канале дает практически стопроцентный положительный результат эмбриотрансфера. Двухпросветный катетер с элементом памяти благодаря встроенному направителю из материала с запоминающими свойствами обладает высокой функциональностью при переносе эмбрионов. Особо было отмечено следующее: высокая атравматичность катетеров Фридмана серии ультра-софт и возможность использования модели такого катетера с экзогенным наконечником в эмбриопереносе под контролем УЗИ при патологии матки, различных видах сложных переносов и избыточном весе.

Результаты испытаний были обсуждены на совещаниях специалистов центров МЦРМ и ЛКЭ НЦАГиП РАМН, которые пришли к заключению, что инструменты, прошедшие апробацию, являются высококачественными и удобными в использовании, расширяют профессиональные и технические возможности врача и могут быть рекомендованы для применения в центрах ВРТ России.

