

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217

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

Главный редактор	М.Б.Аншина , Москва, Россия	Editor-in-Chief	M.Anshina , M.D., Ph.D., Moscow, Russia
Зам. главного редактора	Л.Г.Тумилович , Москва, Россия	Associate Editors	L.Tumilovich , M.D., Ph.D., Moscow, Russia
Ассистенты редактора	П.Н.Иванушко , Москва, Россия А.А.Смирнова , Москва, Россия	Senior assistants editor	P.Ivanushko , M.D., Ph.D., Moscow, Russia A.Smirnova , M.D., Moscow, Russia
Редакционная коллегия	Л.В.Адамян , Москва, Россия Э.К.Айламазян , С.-Петербург, Россия Ю.Верлинский , Чикаго, США Д.Голдстейн , Нью-Йорк, США Ф.В.Дахно , Киев, Украина В.М.Здановский , Москва, Россия Е.А.Калинина , Москва, Россия В.И.Карнаух , Самара, Россия А.С.Кауфман , Москва, Россия Л.П.Коврижина , Москва, Россия В.С.Корсак , С.-Петербург, Россия В.И.Кулаков , Москва, Россия Л.Ф.Курило , Москва, Россия Б.В.Леонов , Москва, Россия В.А.Лукин , Москва, Россия И.Б.Мгалоблишвили , Тбилиси, Грузия А.И.Никитин , С.-Петербург, Россия Т.В.Овсянникова , Москва, Россия А.А.Пищулин , Москва, Россия В.Н.Прилепская , Москва, Россия А.С.Сегал , Москва, Россия А.В.Семенов , Краснодар, Россия В.П.Сметник , Москва, Россия Т.А.Старостина , Москва, Россия Н.Д.Фанченко , Москва, Россия Г.Цех , Брегенц, Австрия Г.Л.Цукерман , Минск, Белоруссия	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	4
Список сокращений	List of abbreviations	4
СТРАНИЧКА РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА	COLUMN OF THE RUSSIAN ASSOCIATION OF HUMAN REPRODUCTION	
Репортаж о XII Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека	XII International Conference of Russian Association of Human Reproduction. Annual report	5
ШКОЛА СОВРЕМЕННОГО УЧЕНОГО	SCHOOL FOR ADVANCED SCIENTISTS	
<i>С.М. Белобородов</i> Экономические методы анализа в репродуктивной медицине	<i>S.M. Beloborodov</i> Health economics in reproductive medicine: methods and practice	8
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА	METHODS FOR RESTORATION OF NATURAL HUMAN FERTILITY	
<i>В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева, А.И. Гус, В.Н. Дан</i> Совершенствование тактики ведения больных с артериовенозной аномалией матки	<i>V.P. Smetnik, L.V. Butareva, A.I. Gus, V.N. Dan</i> Improvement of management of patients with uterine arterio-venous anomalies	15
<i>Г.Е. Чернуха, Л.Г. Валуева, Л.К. Старосельцева, В.В. Кириенко, А.С. Аметов</i> Гетерогенность гиперинсулинемии и ее роль в патогенезе СПКЯ	<i>G.E. Chernukha, L.G. Valueva, L.K. Staroseltseva, V.V. Kirienko, A.S. Ametov</i> Heterogeneity of hyperinsulinemia and its role in development of PCOS	19
<i>В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, А.С. Гаспаров, О.Э. Барабанова, Л.П. Коробицын</i> Рекомбинантный эритропоэтин в предоперационном лечении анемии у больных миомой матки	<i>V.A. Burlev, E.N. Konovodova, A.S. Gasparov, O.E. Barabanova, L.P. Korobitsyn</i> Recombinant erythropoietin in preoperative treatment of anemia in patients with uterine myoma	23
<i>В.П. Сметник, Г.Е. Чернуха, Т.Е. Самойлова</i> Использование аналогов ГнРГ в репродуктологии и онкологии	<i>V.P. Smetnik, G.E. Chernukha, T.E. Samoylova</i> Use of GRH Analogues in Reproductology and Oncology	28
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
Тезисы XII Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека	Theses of XII International Conference of Russian Association of Human Reproduction	33
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В РЕПРОДУКЦИИ	INSTRUMENTAL REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>С.А. Кузьмина, С.И. Зудикова</i> Особенности эхографической картины у больных с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла	<i>S.A. Kuzmina, S.I. Zudikova</i> Sonograms in patients with luteal phase insufficiency	54
<i>В.В. Литвинов, М.М. Адамов, Т.Г. Пожарищеская</i> Роль гистеро- и резектоскопии на современном этапе развития эндочирургии	<i>V.V. Litvinov, M.M. Adamov, T.G. Pozharischeskaya</i> The role of hystero- and resectoscopy in modern endosurgery	57
ГЕНЕТИКА	GENETICS	
<i>С.Ю. Калинин, Ю.А. Тишова, А.Ю. Асанов, Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина</i> Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика синдрома де ла Шапелля (синдром XX-male): обзор литературы и описание случая	<i>S.Yu. Kalinchenko, Yu.A. Tishova, A.Yu. Asanov, L.F. Kurilo, T.M. Sorokina</i> Clinical and molecular genetic characteristics of de la Chappelle syndrome (XX-male syndrome). A review and case report	58
<i>Б.Г. Гинзбург, Е.Б. Гинзбург, А.Н. Петрин</i> Брачные расстояния и невынашивание беременности	<i>B.G. Ginzburg, E.B. Ginzburg, A.N. Petrin</i> Marriage distance and pregnancy loss	66
ГОРМОНОТЕРАПИЯ	HORMONE THERAPY	
<i>А.Е. Мазур, С.М. Демидов, С.А. Лан, М.А. Звычайный</i> Опыт применения геля Прожестожель у женщин с различными формами мастопатии	<i>A.E. Mazur, S.M. Demidov, S.A. Lan, M.A. Zvychainy</i> The experience of progestogel usage in women with different forms of mastopathy	69
ПЕРЕВОДЫ	TRANSLATIONS	
Human Reproduction 2003; 7 (<i>Перевод Н. Зыряевой</i>)	Human Reproduction 2003; 7 (<i>Translated by N. Zyryaeva</i>)	71
Fertility&Sterility 2003; 5 и 6 (<i>Перевод Я. Корниловой</i>)	Fertility&Sterility 2003; 5 and 6 (<i>Translated by Ya. Kornilova</i>)	75
Адреса электронной почты специалистов-репродуктологов	List of e-mail addresses of reproductologists	53

**HEALTH ECONOMICS IN REPRODUCTIVE MEDICINE:
METHODS AND PRACTICE**

S.M. Beloborodov

Health economics identifies measures and compares the costs and outcomes of two or more products or interventions. Under the traditional trends, the cheapest option will, of course, be recommended. Generally, the more effective treatment is also more expensive. Cost-effectiveness evaluation is used when two or more medical treatments for one and the same medical condition are not only different in effectiveness but also differ in total treatment costs. Dividing the total treatment costs by the total treatment effect gives the Cost-Effectiveness ratio or C/E-ratio. With a cost-effectiveness analysis we try to determine whether the additional effectiveness is worth the additional investment. The example of comparative C/E analysis shows that recombinant FSH for ART treatment is more cost-effective per pregnancy and has a low extra cost to achieve additional babies versus urinary gonadotrophins. Modeling of multiple ART cycles outcomes supported the recombinant FSH economical benefits.

Key words: medical economics, analysis, reproductive technologies (page 8–14)

**IMPROVEMENT OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH
UTERINE ARTERIO-VEINUS ANOMALIES (AVM)**

V.P. Smetnik, L.V. Butareva, A.I. Gus, V.N. Dan

Clinical observation of patients suffering from uterine bleedings and posthemorrhagic complications associated with pelvic AVM is presented. Diagnostic value of color Doppler scanning for AVM verification and modern hormonal medications (GRH) for graduate pathological vessels embolisation are shown.

Key words: uterine hemorrhage, uterine anomalies, vascular embolisation (page 15–18)

**HETEROGENISITY OF HYPERINSULINEMIA AND ITS ROLE
IN DEVELOPMENT OF PCOS**

G.E. Chernukha, L.B. Valueva, L.K. Staroseltseva, V.V. Kirienko, A.S. Ametov

Oral glucose tolerance test (OGTT) has been done in 113 patients of reproductive age with polycystic ovary syndrome. Patients with obesity had impaired glucose tolerance and hyperinsulinism 2,5 times more often than patients with normal body mass index. Insulin resis-

tance and changed insulin structure, as well as elevated growth activity of insulin may be the cause of hyperinsulinism and development of tissue proliferation.

Key words: hyperinsulinism, insulin resistance, insulin structure, polycystic ovary syndrome (page 19–22)

**RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN PREOPERATIVE
TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH UTERINE
MYOMA**

V.A. Burlev, E.N. Konovodova, A.S. Gasparov, O.E. Barabanova, L.P. Korobitsyn

The results of preoperative anemia treatment with the help of recombinant erythropoietin (Eprocin) in patients with uterine myomas are presented. Usage of erythropoietin in combination with iron before hysterectomy considerably improves hematological and clinical results comparatively to basal levels, allows to short preoperative period and to decrease the risk of postoperative complications.

Key words: uterine myoma, anemia, hysterectomy, erythropoietin, hemoglobin (page 23–27)

**CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS
OF DE LA CHAPPELLE SYNDROME (XX-MALE SYNDROME).
A REVIEW AND CASE REPORT**

S.Yu. Kalinchenko, Yu.A. Tishova, A.Yu. Asanov, L.F. Kurilo, T.M. Sorokina

A case of de la Chappelle syndrome (XX-male syndrome) is reported. Literature data about genetic mechanisms of this syndrome are presented.

Key words: de la Chappelle syndrome, genetics (page 58–65)

MARRIAGE DISTANCE AND PREGNANCY LOSS

B.G. Ginzburg, E.B. Ginzburg, A.N. Petrin

A comparative analysis of marriage distances between families with (852 families) and without (272 families) history of pregnancy loss is presented. There weren't any differences in the structure of marriage distances between these groups. Thus, the Kaluga region population do not show any influence of selection on the level of pregnancy loss due to elimination of rare genotypic combinations at the prenatal stages.

Key words: pregnancy loss, marriage distances, selection (page 66–68)

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

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

Репродуктивные технологии сегодня и завтра

Репортаж о XII Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека

С 3 по 5 сентября 2003 г. в Санкт-Петербурге состоялась XII Международная конференция Российской ассоциации репродукции человека “Репродуктивные технологии сегодня и завтра”. В ней приняли участие более 350 специалистов со всех концов нашей страны, из Украины, Белоруссии, Казахстана, Грузии, Узбекистана и Латвии.

В программе конференции были представлены следующие аспекты:

- Состояние ВРТ в России и Европе
- Имплантация
- Обследование женщин в программах лечения бесплодия (эндоскопия, эндокринный статус, гемоконтактные инфекции)
- Индукция суперовуляции
- Эмбриология
- Андрология
- Беременность
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Пренатальная диагностика
- Клиническая генетика
- Клонирование
- Осложнения ВРТ

При формировании научной программы оргкомитет, как обычно, особое внимание уделял новым тенденциям, которые появились или укрепились в области репродукции за год, прошедший после нашей последней встречи. Такими тенденциями сегодня являются стремление к одноплодной беременности и использование ВРТ не только и не столько для лечения бесплодия, сколько для разработки основ генной диагностики и клеточной терапии.

Проблема многоплодной беременности может быть решена путем:

- редукции “лишних” плодов;
- переноса одного эмбриона;
- проведения ЭКО или ЭКО-ИКСИ в естественных циклах.

Редукция плодов является чрезвычайно психотравмирующей и малоприемлемой с этической точки зрения и, кроме того, сопряжена с немалым числом осложнений и аборт оставшихся плодов. Два других подхода — перенос одного эмбриона и ЭКО в естественных циклах — чреваты снижением частоты наступления беременности, что также нежелательно. Поиск объективных критериев, на основании которых можно было бы отбирать пациентов для использования этих двух подходов без риска снижения имплантации, и является сегодня одним из стержневых направлений научных исследований в области репродукции. Лев Левков (Швеция) и Томаз Томазевич (Словения) не обманули ожиданий аудитории: их презентации, как и доклад Н.В. Корнилова (Санкт-Петербург), были чрезвычайно интересны и убедительно свидетельствуют о хороших перспективах этих двух подходов.

Культивирование (“дозревание”) ооцитов *in vitro* (IVM — *in vitro* maturation) после пункции нестимулированных яичников — еще один аспект научных разработок в репродуктологии. Основными показаниями к применению этого метода являются: отсутствие ответа на индукцию суперовуляции, высокий риск синдрома гиперстимуляции яичников в ответ на индукцию суперовуляции, наличие у пациентки противопоказаний к назначению гонадотропинов. Немало-

важным аргументом в пользу IVM является значительное снижение стоимости лечения бесплодия за счет исключения или минимального использования дорогостоящих препаратов. На конференции впервые были представлены результаты применения IVM в России — это презентации В.М. Здановского (Москва) и О.Н. Пашковой (Самара).

Современная аппаратура и оснащенность лабораторий безусловно позволяет многим клиникам перейти к пренатальной диагностике, построенной на ультразвуковом и биохимическом скрининге с последующей хорионбиопсией или амниоцентезом в I триместре беременности. Печальная реальность заключается в том, что в нашей стране и рутинная пренатальная диагностика во II триместре беременности до сих пор находится в “пещерной” стадии развития. Хочется надеяться, что, как и во многих других случаях, мы просто перешагнем через этот этап и сразу начнем активно осваивать самые современные подходы. Презентация Г. Цукермана — руководителя генетической лаборатории (Минск, Чикаго), имеющего самый большой опыт в области пренатального скрининга в мире, была одновременно блестящей по форме, доступной и убедительной по содержанию. Отрадно было увидеть и услышать презентацию В.В. Веселовского (Киев), который как бы в продолжение доклада Г. Цукермана показал великолепную коллекцию ультразвуковых находок в I триместре беременности.

Надо ли говорить, насколько интересной оказалась лекция Ю. Верлинского (США) — ведущего в мире специалиста по преимплантационной диагностике наследственных заболеваний и клеточным технологиям — терапевтическому клонированию, гаплоидизации и т.д. Спецификой преимплантационной генетики последнего времени является смещение акцента с профилактики рождения детей с хромосомными аномалиями и генными мутациями в сторону профилактики наследственных заболеваний с поздним началом, таких как рак, болезнь Альцгеймера и др. Представленные случаи рождения *здоровых* детей после отбора эмбрионов методами преимплантационной генетики в семьях с накоплением этих заболеваний и мутаций, передаваемых из поколения в поколение, потрясают воображение. Еще одно активно разрабатываемое направление в области преимплантационной диагностики — отбор эмбрионов по принципу их гистосовместимости с большими сестрами и братьями для последующего использования стволовых клеток пуповинной крови новорожденного вместо пересадки чужого костного мозга.

Были приглашены в качестве лекторов и ведущие специалисты смежных специальностей — гепатолог профессор Т.М. Беляева (Санкт-Петербург), онкогенетик профессор Л.В. Акуленко (Центр генетической диагностики, Москва). Объяснять актуальность знаний в данных областях нет необходимости. Подчеркнем только, что последняя тема — “Семейный рак органов женской репродуктивной системы” тесно переплетается с возможностью преимплантационной диагностики его наследственного варианта и прерывания цепи поколений, обреченных на это страшное заболевание.

Интересно было прослушать сообщение нашего коллеги из Австрии, одного из крупнейших специалистов в области ВРТ в Европе, д-ра Г. Зеха о его принципах ведения беременности после лечения бесплодия. Красивая цитата об отсутствии доказательств связи между невынашиванием беременности и антифосфолипидным синдромом явно пришлась по вкусу противникам этого направления.

А. Рыбушкин, наш соотечественник, работающий ныне в той самой лаборатории (Эдинбург, Великобритания), где было получено первое клонированное млекопитающее — овечка Долли, осветил один из важнейших аспектов проблемы репродуктивного клонирования — репрограммирование ядра соматической клетки, перенесенной в яйцеклетку. К сожалению, сложность самого предмета очень велика. Но, привыкая к словам, аудитория постепенно начинает понимать и явление. А там, глядишь, кто-то из нас и сам начнет этим заниматься.

Надо сказать, что оргкомитету еще никогда не приходилось рассматривать столько заявок на доклады — 176 (!). Конечно, большая часть этих заявок не могла быть удовлетворена. Не обошлось без обид. Поэтому мы посчитали необходимым пояснить, какими соображениями руководствуемся, когда отбираем работы для устных презентаций. Правильнее сказать, какими мы НЕ руководствуемся: личными отношениями, территориальным принципом (от города, региона и т.д.), регалиями, количеством представленных работ (хоть десять, лишь бы были “на уровне”), местом работы (маленький центр или государственный “монстр”) и т.д. Другими словами, мы стремимся к тому, чтобы только научная или практическая ценность определяли выбор работ, включаемых в программу. Чтобы наши коллеги, приехавшие нередко очень издалека, не жалели о потраченных деньгах и времени, получили новые знания, что называется, из первых рук, увидели новые перспективы и горизонты в своей области.

Полноценной частью конференции стали сателлитные симпозиумы, проведенные компаниями “Органон”, “Сероно” и “Бофур Ипсен Интернациональ”.

Были на конференции и праздники: банкет открытия, который заслуживает отдельных слов восхищения — лучший в городе банкетный зал, лучшая в городе кухня и сервировка, прекрасный оркестр, музыка и, наконец самое главное — теплая, непринужденная обстановка, когда все чувствуют себя друзьями и единомышленниками. В том, что такой банкет смог вписаться в бюджет конференции, заслуга компании “Ферринг фармасьютикалз” и личное, хотя далеко не единственное и не главное достижение нашего президента — В.С. Корсака.

Были и другие приятные моменты: награждение докладчиков, слова благодарности спонсорам и т.д. Дипломом РАРЧ “За лучший доклад” были отмечены работы, уже упомянутые в этом репортаже, а также презентация С.Б. Артифексова в секции по андрологии. Премия Аншиной была вручена Л. Левкову (номинация “эмбриология”), О.Н. Пашковой (номинация “эмбриология”), Е.А. Калининой (номинация “клинические аспекты ВРТ”) и Н.В. Корнилову (номинация “клинические аспекты ВРТ”).

Мы искренне благодарим за поддержку всех спонсоров и призываем их всегда быть в одной команде с ассоциацией. Ваше деятельное участие способствует быстрейшему внедрению последних достижений репродуктологии в отечественную практику.

Итак, до встречи через год.

Спонсоры XII Международной конференции РАРЧ

Ферринг Фармасьютикалз Б.В., агонисты ГнРГ, препараты чМГ и чХГ
тел.: (095) 234-0828; факс: (095) 956-0961; e-mail: ferring@mosmed.ru

ЗАО “Органон”, рек.-ГТ, антагонисты ГнРГ, контрацептивы
Москва, тел.: (095) 960-2897; факс: (095) 960-2896; e-mail: ruijs@organon.ru
Санкт-Петербург; тел.: (812) 325-1494; факс: (812) 119-1493

Бофур Ипсен Интернациональ, агонисты ГнРГ
Санкт-Петербург, тел.: (812) 118-4822; 118-4823; факс: (812) 118-4663
e-mail: peter-bii@mail.wplus.net
Москва, тел.: (095) 258-5400, факс: (095) 258-5401

Сероно Фарма Интернешнл, рек.-ГТ, антагонисты ГнРГ
тел.: (095) 258-9547; факс: (095) 258-9548

ООО «Рипл», официальный дилер В-К Medical (Дания), ультразвуковая диагностика
тел. (095) 258-2524 факс (095) 978-6602; e-mail: info@reepl.ru; website: www.reepl.ru

ЗАО “Медицинский центр Родина – СООК”, расходные материалы для ЭКО
тел./факс: (095) 331-5480, 331-2500; e-mail: cookrod@rol.ru; website: www.cookgroup.com

ООО “Карл Цейсс”, Санкт-Петербургский филиал; микроскопы
тел./факс: (812) 279-3007, (812) 272-1351; e-mail: info@zeiss.spb.ru; website: www.zeiss.ru

ЭББОТТ ЛАБОРАТОРИЗ С.А., иммунодиагностика, биохимические и гематологические анализаторы, молекулярная диагностика, глюкометры, быстрые тесты
тел.: 258-4270, факс: 258-4271

ЗАО “Фармсинтез”; лекарственные препараты: НЕОВИР - супериндуктор интерферонов; ПЕНКРОФТОН – препарат для медикаментозного аборта и др.
тел.: (812)329-8083, 329-8084; факс: (812) 329-8089;
e-mail: info@pharmsynthez.com; website: www.pharmsynthez.com

ЗАО “Дельрус”; оборудование для криоконсервации
тел.: (3432) 51-0623; факс: (3432) 59-2850; e-mail: blood@delrus.ru

ООО “С.М.С.”, материалы для ЭКО, ИСМ/ИСД и др. продукцию компании “WALLACE”
тел./факс 443-4654, 443-4655; e-mail: portex-moscow@mtu-net.ru; website: www.portex.ru

ЗАО “Интермедсервис”
тел.: (095) 3029195; факс: (095) 302-5324, оборудование и препараты для ВРТ
e-mail: ims@intermedservice.ru; website: www.intermedservice.ru

ЗАО “БиоХимМак”, лабораторная диагностика, ИФА, ПЦР, качественные тесты
тел. (095) 247-2740, 939-2421; факс (095) 939-0997
e-mail: batyukhnov@biochemmack.ru

ООО “ЭЛЛИМАН-РУС”, универсальный радиоволновой хирургический прибор «Сургитрон»(США), <http://www.surgitron.net>
Москва, тел./факс: (095) 362-8512, 362-8522, e-mail: ellman@ropnet.ru
Санкт-Петербург, тел./факс: (812) 928-7579, e-mail: ellmanspb@mail.ru;

ООО “МЦ КРАФТ-ИВФ”, приборы и расходные материалы для ЭКО
тел./факс: (095) 777-6424, 700-8263
e-mail: ivfkraft@mtu-net.ru, ivfkraft@ivfkraft.ru; website: www.ivfkraft.ru

Солвей фарма, аналог натурального прогестерона для перорального применения
Санкт-Петербург, тел.: (812) 325-4304; факс: (812) 325-4305
e-mail: svetlana.ivanova@solvay-pharma.ru; www.solvay-pharma.ru

Фик медикаль Восток, микронизированный прогестерон для вагинального и перорального применения
тел.: (095) 258-2006; факс: (095) 258-2007, e-mail: fmv@aha.ru

ООО “ОМБ”, лабораторная диагностика
Москва, тел.: (095) 250-0146; факс: (095) 250-0487, e-mail: omb@omb.ru
Санкт-Петербург, тел.: (812) 323-9116; факс: (812) 324-5437, e-mail: omb.spb@quantum.ru

Pharmamed Naturales (Канада), расходные материалы для ЭКО, витамины для беременных
тел.: (095) 744-0618; факс: +7 (095) 438-1207, e-mail: info@pharmamed.ru;
website: www.pharmamed.ru

AstraZeneca UK Limited (представительство в России), агонист ГнРГ
тел.: (812) 346-7909; факс: (812) 346-7940, e-mail: AstraZeneca@sovintel.ru

Ribori Oy (Финляндия), лабораторная диагностика
тел.: (095) 248-1471; 248-0409; 926-5676; факс: (095) 926-5675

ЗАО «Рош-Москва», лабораторная диагностика
тел.: (095) 258-2790; 258-2777; факс (095) 258-2798; 258-3123
e-mail: www.roche.ru; www.roche.com

АВА-ПЕТЕР, эксклюзивный дистрибьютер по России, среды Medi-Cult (Дания) для ВРТ
Санкт-Петербург, тел.: (812) 314-2737, e-mail: info@avapeter.ru; www.medicult.com

**ЗАЯВЛЕНИЕ (АНКЕТА)
ДЛЯ ВСТУПЛЕНИЯ В МЕЖДУНАРОДНУЮ АССОЦИАЦИЮ
ПО ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

**MEMBERSHIP APPLICATION:
PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS INTERNATIONAL SOCIETY (PGDIS)**

2825 North Halsted Street, Chicago, Illinois, 60657;

Phone: (001 773) 472-4900;

Fax: (001 773) 871-5221

E-mail: anverkuliev@hotmail.com

Name/имя _____

Degree(s), academic rank, position/степень, звание, должность _____

Institution, department/место работы _____

Street address/адрес: улица, номер дома, квартира _____

City, state, zip, country/город, почтовый индекс _____

Telephone, fax/телефон, факс _____

E-mail address/адрес электронной почты _____

Major type of work (research, teaching, clinical, laboratory, counseling, administration) /основной вид работы (исследовательская, педагогическая, клиническая, лаборатория, консультирование, административная) _____

Special interest areas/область научных интересов _____

Applicant's signature, date/подпись, дата _____

Dues Payment: Either \$125 including \$100 for a web subscription of Reproductive BioMedicine Online, designated as PGDIS Journal, or \$175 including \$150 for a print only, or \$225, including \$200 for both web and print.

Оплата: \$125, включая \$100 за Web-подписку на журнал; \$175, включая \$150 за бумажную копию журнала; \$225, включая \$200 за обе подписки.

Payment may be made via money order, credit card, or a check payable to PGDIS (PGDIS will be a non-profit organization, with tax-deductible dues and optional contributions in support of young scientists involved in PGD research).

Возможна оплата по кредитной карточке.

Экономические методы анализа в репродуктивной медицине

С.М. БЕЛОБОРОДОВ*

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

Цель экономических исследований в репродукции

При оценке тех или иных методов лечения специалиста традиционно интересуют прежде всего эффективность, безопасность и стоимость. Эффективность и безопасность лечения постоянно находятся в фокусе внимания исследователей, третий параметр — стоимость, практически не исследуется и не обсуждается.

Главным образом это происходит потому, что под стоимостью лечения часто понимается лишь стоимость препарата в аптеке или операции в кассе клиники. На самом деле, анализ стоимости лечения и сравнение экономической целесообразности методов лечения требуют более глубокого и полного исследования затрат, а главное, результативности лечения. Сочетанной оценкой эффективности и стоимости лечения занимается *экономика здравоохранения* (health economics), которую применительно к лекарственным препаратам называют *фармакоэкономикой*.

Диссертанты часто обосновывают актуальность работы лишь тем, что подобных исследований не проводилось в России, хотя в других странах выводы очевидны. Если в отношении клинических исследований такой довод звучит неубедительно, то в отношении экономического анализа актуальность действительно высока. Сложно представить, что регуляция роста фолликулов различается у французских и российских пациенток, но совершенно очевидно, что стоимость лечения и социальные условия разные. Если клинические результаты французского исследования можно легко перенести в российскую клинику, то экономический анализ должен быть проведен в каждой стране (а часто и регионе) отдельно.

Поле деятельности для экономического анализа в российской репродуктивной медицине огромно. Прежде всего по причине практически полного отсутствия работ по этой теме. А они нужны.

В результатах экономических исследований заинтересованы:

1) государственные органы или страховые компании — при выборе финансирования экономически эффективных методов лечения бесплодия;

2) общество, желающее рационально расходовать средства и при равных затратах ограниченных ресурсов получить максимум новорожденных;

3) пациенты, платящие за свое лечение и желающие быть адекватно информированными о конечных затратах на получение ребенка;

4) руководители клиник, предлагающие пациентам программы гарантий и возвратов в случае неудач-

ного лечения или обеспечивающие лечение осложнений;

5) врачи — для выбора тактики терапии, отвечающей интересам пациента.

Можно было бы еще много привести понятных всем рассуждений о том, что в российской медицине большой дефицит ресурсов. А как мы можем их расходовать рационально, не имея точных данных? Можно говорить о том, что в лечении бесплодия масса экономических несправедливостей: почему бесплатно проводятся аборт, но не лечится бесплодие, почему бесплатно делаются многократные лапароскопические операции, но не экстракорпоральное оплодотворение, почему менее эффективные, но недорогие препараты (например, кломифенцитрат) популярнее более эффективных (например, гонадотропинов). Или о том, что эффективным оплачиваемым лечением бесплодия можно было бы преодолеть демографический кризис [6]. В России уже создаются прецеденты бюджетного финансирования экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и наша задача иметь веские доводы, чтобы сделать это повсеместным явлением. А с экономистом, распределяющим бюджетные средства, нужно разговаривать на его же языке.

Что такое эффективность

В классическом экономическом анализе лечения *основные критерии эффективности* — это смертность или заболеваемость. В репродуктивной медицине используются и другие понятия, такие как частота наступления беременности и частота родов. Частота рождения жизнеспособного ребенка является наиважнейшим критерием, поскольку цель расходования средств на лечение в репродукции — рождение ребенка. О методах расчета суррогатных параметров мы уже писали (биохимической, клинической, прогрессирующей беременности и др. [7]).

В некоторых случаях в качестве единицы эффективности используются такие косвенные показатели, как единицы сниженного артериального давления при гестозе, случай овуляции при индукции овуляции, коэффициент имплантации после переноса эмбрионов, число сперматозоидов при стимуляции сперматогенеза. Но поскольку эти параметры не являются конечной целью лечения, то обычно выглядят неубедительными при экономических расчетах. Представьте, что в заключении авторов будет звучать — стоимость-эффективность улучшения качества спермы составила 10 копеек на сперматозоид (мужчины бы обиделись). Высокая частота овуляции при применении не столь дорогого кломифенцитрата даст очень большие экономические преимущества по сравнению с гонадотропинами, но кломифенцитрат может проиг-

*beloborodov@organon.ru

рывать при анализе частоты рождения детей по причине низкой частоты наступления беременности.

Интересным параметром являются годы сохраненной качественной жизни (QALY — quality adjusted life years), часто оцениваемые в онкологии, кардиологии. Этот параметр может быть применен и в нашей специальности. Если принять, что годы лечения бесплодия являются годами низкого качества жизни, тогда быстрое и эффективное лечение бесплодия увеличивает число QALY. Но для этого нужны исследования оценки качества жизни до и после рождения ребенка.

Что такое стоимость

Анализ стоимости препарата или метода лечения должен включать все затраты. К ним относятся прямые медицинские затраты (стоимость препаратов, диагностических тестов, медицинских консультаций, манипуляций и расходных инструментов и т.д.), прямые немедицинские затраты, связанные со вспомогательным сервисом (транспорт пациента в клинику, социальная поддержка), не прямые затраты (нетрудоспособность пациентов, потеря в зарплате, проживание). Выделяют также нематериальные затраты (боль, страдания физические и моральные). Нематериальные затраты сложно подвергнуть расчетам, и они чаще всего исключаются из экономического анализа, но обязательно должны учитываться, если вдруг суммарные затраты сравниваемых методов оказались равными.

Для иллюстрации рассмотрим возможные расходы пациента, проходящего лечение методом ЭКО и путем оперативного лечения (табл. 1).

Самое сложное в экономическом анализе лечения — это правильно рассчитать стоимость и учесть все значимые ее компоненты. В случае широкого разброса стоимости лечения, например, разная стоимость операций в муниципальных и частных клиниках, берется наименьшая, но тогда должны быть учтены и факто-

ры, увеличивающие стоимость лечения в муниципальной клинике (затраченное время в очереди, моральные страдания из-за отсутствия сервиса, неофициальная оплата врачу, бюджетные расходы и др.). Поскольку часто стоимость лечения при таком подходе уравнивается, то за стоимость принимают стоимость лечения в частных клиниках для среднего класса пациентов как наиболее объективную. Или проводят расчет средней стоимости для всех пациентов, обращающихся в разные клиники.

Стоимость дней нетрудоспособности определяют “экономической ценностью человека”, которая измеряется в рыночной заработной плате, умноженной на объем нетрудоспособного времени.

Иногда важно оценивать даже отдаленные расходы. Например, если вследствие переноса большего числа эмбрионов наступила многоплодная беременность, закончившаяся рождением недоношенных детей, то все немалые расходы неонатологической помощи должны быть учтены. Именно поэтому стоимость переноса трех эмбрионов и более в полость матки многократно выше стоимости переноса меньшего их числа, и количество переносимых эмбрионов законодательно ограничено во многих странах Европы.

Только учет всех упомянутых составляющих стоимости может показать настоящие затраты на лечение.

Основные методы экономического анализа

Итак, в любой ситуации перед вами одна задача: рациональное, оптимальное распределение ограниченных материальных ресурсов, но главное — достижение результата.

В этой задаче дано:

женщина, мужчина и врач, несколько препаратов, несколько методов, разная стоимость (прямая или не прямая), разная эффективность лечения.

Но задачу можно решить несколькими путями (рис. 1).

Таблица 1. Возможные расходы при лечении трубного бесплодия, которые должны учитываться при экономическом анализе

	Экстракорпоральное оплодотворение	Лапароскопия
Прямые медицинские затраты	— Стоимость необходимого обследования и консультирования — <i>Все препараты</i> — <i>Стоимость программы ЭКО</i> — Наблюдение и лечение после ЭКО — Койко-дни и препараты в случае осложнений (СГСЯ) — Затраты на последующее лечение в случае неэффективности — Затраты на лечение беременной и новорожденных, в том числе недоношенных	— Стоимость обследования и консультирования — Все препараты — <i>Стоимость операции</i> , включая анестезию — Койко-дни в реанимации и послеоперационном отделении, включая случаи осложнения — Наблюдение и лечение после операции — Затраты на последующее лечение в случае неэффективности — Затраты на лечение беременной и новорожденных в случае осложнений
Прямые немедицинские затраты	— Расходы на дорогу жены и мужа — Подарки персоналу	— Расходы на дорогу — Подарки персоналу
Не прямые затраты	— Потери дохода в дни нетрудоспособности жены и мужа — Расходы на проживание, питание жены и мужа	— Потери дохода в дни нетрудоспособности — Расходы на питание — Расходы родных и близких при посещении

Примечание. Курсивом отмечены традиционные суженные представления о расходах на лечение.

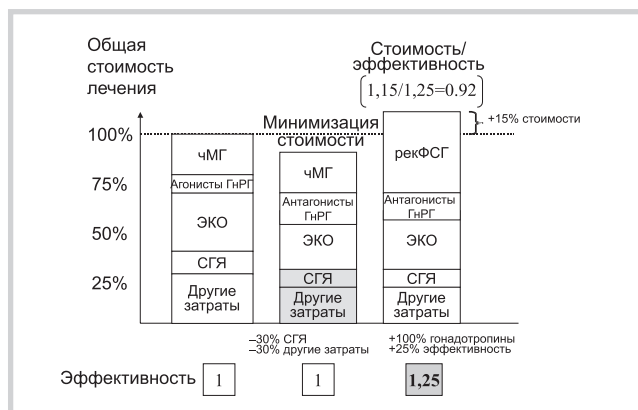


Рис. 1. Иллюстрация двух методов получения экономического преимущества в программе ЭКО за счет минимизации стоимости при применении антагонистов ГнРГ вместо агонистов ГнРГ и снижения стоимости/эффективности при использовании рекомбинантного ФСГ (рекФСГ) вместо человеческого мочевого гонадотропина (чМГ).
Расчеты приближительны. Пояснения в тексте.

Минимизация стоимости лечения

Оценивается при сравнении двух разных и равноэффективных методов лечения, применяемых по одному показанию. Суммируются все затраты на лечение и выигрывает тот метод, стоимость которого меньше. При этом виде анализа не учитывается эффективность лечения, поэтому он применим только в случае, если она равна. Очень важно полным образом оценить *стоимость лечения* (см. выше).

Например, анализ минимизации стоимости лечения уместен при сравнении применения длинного протокола с агонистами и протокола с антагонистами ГнРГ в программах стимуляции суперовуляции (см. рис. 1). При доказанном на сегодняшний день отсутствии различий в эффективности [5], эти протоколы будут значительно различаться по стоимости, несмотря на сравнительно одинаковую цену на препараты. За счет редукации прямых и непрямых затрат (значительного снижения длительности протокола стимуляции, числа ультразвуковых мониторингов, расхода препаратов гонадотропинов, числа посещений процедурного кабинета для инъекций и снижения связанных с ними осложнений, уменьшения тяжести синдрома гиперстимуляции яичников) конечная стоимость лечения будет ниже.

Анализ стоимости-эффективности

При анализе стоимости-эффективности лечения учитываются не только сами материальные затраты на лечение, но и его результат. Анализу подвергается не изолированная процедура, а весь комплекс программы лечения. Коэффициентом “стоимость-эффективность” называется отношение общей стоимости программы лечения (с учетом всех затрат) к результату лечения, выраженному в единицах (число выздоровевших, не умерших, рожденных, забеременевших).

Данные о лечебной эффективности лекарственного средства для проведения анализа “стоимость-эффек-

тивность” могут быть получены из эпидемиологических исследований, баз данных, национальных регистров и т.д., но чаще всего для этого используются данные крупных клинических исследований. Эти данные обладают наибольшей степенью достоверности и надежности. Очень важно, чтобы данные были получены корректно. Это возможно только в рамках контролируемых рандомизированных исследований. При необходимости результаты нескольких контролируемых исследований могут объединяться в мета-анализ. Эти данные обладают наибольшей степенью доказанности выводов и репрезентативности, и корректнее всего при экономическом анализе использовать именно их.

Для сравнения стоимости-эффективности двух методов лечения необходимо рассчитать сначала средние коэффициенты стоимости-эффективности для каждого из методов, затем вычислить разницу.

Допустим, необходимо сравнить стоимость-эффективность лечения методами А и Б. Коэффициенты стоимость-эффективности ($K_{сэ}$) будут выглядеть следующим образом:

$$K_{сэ_a} = \text{Стоимость А} / \text{Эффективность А}$$

$$K_{сэ_b} = \text{Стоимость Б} / \text{Эффективность Б}$$

При расчете стоимости полученной беременности $K_{сэ}$ может выражаться в единицах евро на рожденного ребенка. Эффективность (количество рожденных детей) может быть выражена в долях или в процентах.

Для сравнения стоимости-эффективности можно принять стоимость одного метода за единицу и эффективность метода за единицу, тогда $K_{сэ}$ будет равен единице. Затем рассчитывается стоимость-эффективность для альтернативного метода лечения Б. Если $K_{сэ}$ метода Б будет меньше 1, следовательно, метод Б имеет экономическое преимущество. Например, стоимость-эффективность 0,92 показывает, что стоимость получения беременности составляет 92% от стоимости при применении стандартного метода (см. рис 1). Т.е. при фиксированном бюджете можно получить больший результат (эффект), поэтому метод Б предпочтительней с точки зрения рациональности инвестиций.

Для иллюстрации расчета стоимости-эффективности сравним применение человеческих менопаузальных гонадотропинов (чМГ) и рекомбинантного ФСГ (рекФСГ) в программе ЭКО. Почему рекомбинантный ФСГ оказался экономически более выгодным препаратом, чем препараты мочевого происхождения? Это было показано исследованиями во многих странах мира: Италии (Mantovani L., 1999), Нидерландах (Van Loon J., 1998), Греции (Jaenni van Loon, 2000), Венгрии (Forgacs V., 2000), Великобритании (Sykes D., 2000, Bolarinde O., 2001). Это связано отчасти с меньшей курсовой дозой препарата и меньшей частотой таких осложнений, как синдром гиперстимуляции, но главным образом из-за большей эффективности. Сравнительные мета-анализы рандомизированных исследований препаратов чМГ и мочевого ФСГ, препаратов мочевого ФСГ и рекФСГ показывают, что эффективность рекФСГ выше, чем эффективность мочевых препаратов на 4–5%. При переносе замороженных эмбрионов разница составляет 6,4%. Относительная разница в эффективности составляет около 20%. Допустим, что при большей стоимости рекФСГ (почти в 2 раза), мы имеем увеличение общей стоимости лечения приблизительно на 15%, а увеличение эффективности составляет 20–25% [27–29] (см. рис. 1). $K_{сэ} = 1,15/1,20$ дает стоимость-эффективность циклов с рекФСГ 0,92, т.е. стоимость беременности, полученной при

использовании ФСГ, на 8% меньше стоимости беременности при использовании мочевого ФСГ. Поэтому рекФСГ при большей стоимости препарата экономически выгоден.

Стоимость дополнительного эффекта

Если один метод эффективнее другого, то при равном числе случаев лечения эффект будет разным и затраты будут разными. Стоимость дополнительных случаев эффективности при равном числе случаев лечения называют стоимостью дополнительного эффекта. Для расчета стоимости дополнительного эффекта нельзя просто сравнить коэффициенты “стоимость-эффективность”. Берется отношение разницы в стоимости к разнице в эффекте [8].

Формула выглядит следующим образом:

$$\text{Стоимость дополнительного эффекта} = \frac{\text{Стоимость А} - \text{Стоимость Б}}{\text{Эффективность А} - \text{Эффективность Б}}$$

Например, если в программе ЭКО (см. рис. 1) для рекФСГ разница в стоимости составляет 0,15, а разница в эффекте 0,20, то стоимость дополнительного (инкрементального) эффекта составит 0,15/0,20, т.е. 0,75. Это означает, что каждая дополнительная беременность, получаемая при исполь-

Таблица 2. Приблизительный расчет стоимости конечного эффекта и стоимости дополнительного эффекта по состоянию на август 2003 г. для рекомбинантных (рекФСГ) и мочевого гонадотропина (МГ)

	рекФСГ	МГ
Потребность в ФСГ на цикл стимуляции, МЕ	1800	2000 ^а
Стоимость гонадотропинов на цикл стимуляции, евро	720 ^б	360 ^в
Аналоги ГнРГ, евро	150	150
ЭКО, евро	1000	1000
Дополнительные затраты, евро	1000	1100 ^г
Стоимость цикла лечения ^д , евро	2970	2710
Эффективность на цикл ^е , %	36	30
Число необходимых циклов для получения одной беременности*	2,7	3,33
Стоимость беременности ^з , евро	8019	9024
Стоимость дополнительной беременности ^и , евро	4,333	

^а По данным сравнительных исследований [30], расход МГ выше за счет меньшей биологической активности.

^б Из расчета 0,4 евро за 1 МЕ (международную единицу).

^в Из расчета 0,18 евро за 1 МЕ (по состоянию на август 2003 г.).

^г Затраты увеличены на 10% за счет большего риска синдрома гиперстимуляции яичников.

^д Стоимость гонадотропинов+аналогов ГнРГ+ЭКО+дополнительные затраты.

^е По данным рандомизированных исследований и мета-анализов, эффективность рекФСГ выше приблизительно на 20–25%, чем эффективность МГ [27–29].

* Число циклов = 100%/процент эффективности метода.

^з Произведение стоимости цикла лечения и числа необходимых циклов.

^и Отношение разницы стоимости цикла лечения к разнице в эффективности.

зовании рекФСГ, за счет его большей эффективности обходится в 75% стоимости одной беременности, полученной при использовании мочевого ФСГ.

Произведем другой расчет, уже в денежных единицах (табл. 2). Он показывает, что стоимость беременности при использовании рекомбинантных гонадотропинов ниже, чем при использовании мочевого, а стоимость дополнительной беременности ниже почти в 2 раза.

Оценка потребительской выгоды

В терминах социалистической экономики стоимость услуги определяется стоимостью затраченного труда. В терминах рыночной экономики стоимость услуги определяется ценностью ее для потребителя. Стоимость лечения бесплодия (и не только бесплодия) в России во много раз ниже, чем в других странах, при применении той же технологии и высоких результатах.

Рассмотрим точку зрения пациента в терминах рыночной экономики. Максимальную сумму, которую заплатит покупатель, называют “готовностью заплатить”, она отражает ценность товара (услуги). Потребительский излишек — разница между “готовностью заплатить” и реальной стоимостью — определяет выгоду, которую покупатели получают от товара [1].

Потребительская выгода = Готовность заплатить — Реальная стоимость

При лечении бесплодия конечной целью потребителя является рождение ребенка. Точное определение максимальной готовности заплатить за рождение ребенка невозможно, поскольку речь идет о бесценных понятиях. Но, в любом случае, это очень высокая планка, сопоставимая с ценой жизни самого пациента, поскольку с рождением ребенка пациент получает удовлетворение биологического смысла бытия, избавление от главной проблемы его жизни, улучшение всех сторон качества жизни и др. В известной пирамиде потребностей А. Maslow (рис. 2) биологические потребности находятся в самом основании, и лишь затем расположены безопасность, принадлежность, признание и др. Удовлетворение потребности в продолжении рода относится к базовым биологическим потребностям, а потому услуги по продолжению рода “покупают” и будут покупать всегда.

Чем ближе к основанию потребность, тем более она ценна. Потребность высокого порядка не может быть удовлетворена без удовлетворения нижележащей.

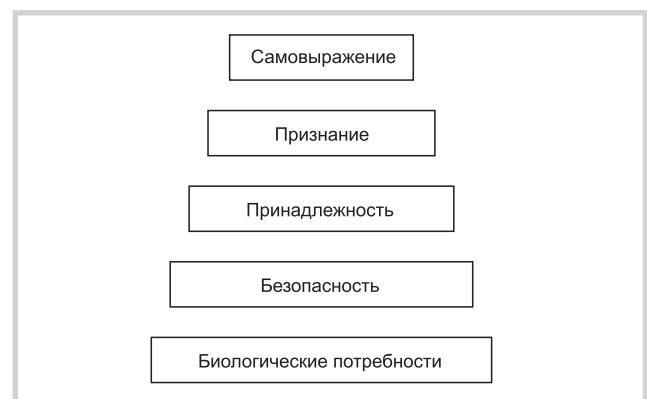


Рис. 2. Иерархия потребностей по А. Maslow.

Столь значимую услугу пациент получает за деньги, сопоставимые со стоимостью обычных товаров и услуг (туризм, автотранспорт, драгоценности, недвижимость, образование, мебель). Очевидно, что образуется огромный разрыв между готовностью заплатить и реальной стоимостью услуги, и этот разрыв определяет выгоду пациента от сегодняшней стоимости лечения бесплодия в России. Условно говоря, получая беременность и ребенка, пациент получает большую выгоду, много превышающую его затраты на лечение.

Социологические исследования готовности заплатить за процедуры ЭКО и другие методы лечения бесплодия в Скандинавии [2] и США [3] подтвердили, что реальная стоимость ЭКО во много раз ниже ценности метода для больного, при том что стоимость лечения в этих странах в 3–8 раз выше, чем в России. Исследование компании “Органон”, проведенное в Москве в 1997 г., показало, что для 55% пациенток клиник ЭКО цена не имеет значения в выборе метода лечения бесплодия [4].

Готовность заплатить за рождение еще одного гражданина может быть оценена и с точки зрения государства, если речь идет об обосновании государственного финансирования лечения бесплодия, и должна быть не выше прибыли, получаемой государством от работоспособного гражданина за вычетом всех социальных издержек.

Стоимость-полезность

Оценка стоимости-полезности проводится при сравнении различных методов лечения разных болезней, находящихся в одной социальной проблеме, но имеющих приблизительно однотипные результаты. Стоимость-полезность определяет необходимость перераспределения бюджетных средств между разными областями медицины. Например, можно сравнить затраты на рождение ребенка методом ЭКО и затраты на сохранение жизни ребенка с пороком сердца при кардиохирургических операциях. Причем придется оценивать не только стоимость и эффективность лечения, но и последующую пользу обществу от работоспособного или неработоспособного гражданина. Часто именно в оценке полезности используется параметр сохраненных лет качественной жизни (QALYs), где один год со 100% здоровьем соответствует двум годам с 50% здоровьем.

Этот раздел экономики один из самых спорных и часто необъективных по причине отсутствия точных понятий о качестве и стоимости жизни. Стоимость-полезность в репродукции сложна еще и тем, что последствия лечения влияют сразу как минимум на трех людей (мать, отца и ребенка), а также тем, что рождение ребенка часто может привести к нетрудоспособности матери из-за длительного ухода за ребенком.

Моделирование в экономическом анализе

В задачу этой публикации не входило подробное рассмотрение сложных экономических моделей, но необходимо объяснить смысл наиболее используемых в репродуктивной медицине моделей, с тем чтобы читателю были более понятны публикации, где используются модель Маркова, симуляция Монте-Кар-

ло, дерево принятия решений, моделирование повторных обращений и др.

Не для каждой клинической ситуации имеются данные рандомизированных исследований, которые можно легко подставить для расчета эффективности. Особенно это проблематично в лечении бесплодия, так как обычно для достижения результата одной пациентке требуется пройти несколько этапов лечения, повторить ту или иную процедуру. Таким образом, одна неудача влечет за собой траты на следующие попытки получить беременность. Кроме того, возможность криоконсервации эмбрионов позволяет получить беременность от того же цикла ЭКО, но уже через некоторое время. А эффективность от криоконсервации эмбрионов часто опускается в клинических исследованиях, но не может быть игнорирована при экономических расчетах.

Эффективным методом решения таких ситуаций являются компьютерное моделирование и симуляции (имитации), которые учитывают повторные циклы лечения, а также позволяют оценить экономический эффект не на 20–50 пациентках, а на тысячах гипотетических больных. Для исходных данных в таких программах используются результаты рандомизированных клинических исследований, данные национальных регистров и мнения экспертов. В репродукции наиболее популярен математический аппарат модели Маркова, основанный на разветвлении возможных вариантов событий и анализе общего конечного результата.

В качестве простого примера можно привести возможность криоконсервации в программе ЭКО. Одни пациентки могут пройти ЭКО без криоконсервации эмбрионов, у других проводится ЭКО, но эмбрионы замораживаются и используются в следующем цикле. Во всех случаях часть пациенток беременеет, часть прекращает программу лечения при неудаче, часть продолжает лечение дальше, снова оказываясь в положении — пройти только ЭКО или ЭКО с криоконсервацией (рис. 3). Каждый из вариантов включает массу возможных исходов и подвариантов. В ЭКО их насчитывают около 30 (пункция произведена или нет, ооциты получены или нет, проведено ЭКО или ИКСИ, эмбрионы перенесены или нет, беременность прогрессирует или произошел выкидыш и др.), при переносе размороженных эмбрионов — около 15. В результате при анализе трех циклов лечения возможны около 280 вариантов цикла и соответственно 280 вариантов стоимости. Для адекватного моделирования такого количества экономических исходов потребуется проанализировать данные около 100 000 пациенток, что нереально в жизни, и делается виртуально при когортной симуляции, так называемой “симуляции Монте-Карло” [18]. В конечном итоге суммируются все затраты этих 100 000 пациенток и суммируются все полученные беременности. Затем проводится расчет стоимости-эффективности. Число пациенток, участвовавших в симуляции, определяется числом вариантов лечения и необходимостью получения статистически значимой выборки в каждом из вариантов. В ВРТ число пациенток в группах менее 100 редко дает достоверные результаты, так как эффективность лечения невысока. Для каждой задачи экономического исследования составляется своя компьютерная программа симуляции.

Заключение

Если главная задача врача уменьшить затраты пациента, то в репродуктивной медицине самым “правильным” лечением будет неэффективное лечение, так как оно уберет пациента от расходов, связанных с беременностью, родами, воспитанием и обеспечением детей и т.д. Обращаясь за помощью по поводу бесплодия, пациент рассчитывает не на экономию, а на результат, и как следствие — большие траты, связанные с рождением ребенка.

Стремление экономить при лечении бесплодия путем применения менее эффективных, дешевых препаратов и процедур ошибочно. Применение методов

расчета стоимости-эффективности при оценке методов лечения позволяет выбрать действительно экономичный путь помощи пациентам.

В выборе метода лечения нельзя слепо руководствоваться стоимостью лекарственного средства или вмешательства. Комплексная оценка эффективности, безопасности и экономической целесообразности позволяет принять профессиональное решение.

Специалисты компании “Органон” будут рады оказать вам помощь по вопросам экономических исследований в области вспомогательных репродуктивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менкью Г.Н. Принципы экономикс. Ст-Петербург: Питер 2000; 99.
2. Granberg M., Wikland M., Nilsson L. Couple's willingness to pay for IVF/ET. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 199—202.
3. Neumann P.H., Johannesson M. The willingness to pay for in vitro fertilization. Med Care 1994; 32: 686—699.
4. RMRC report 1997. Organon Russia, data on file.
5. Daya S. GnRH-Antagonists versus RnRH-agonists in ART: a meta-analysis. Abstract book of Conference of GnRH-analogues in Cancer and Human Reproduction. Amsterdam 2003; 39.
6. Белобородов С.М. Детям из пробирки нужно бюджетное финансирование. Медицинская газета 2001.
7. Белобородов С.М. Планирование клинического исследования. Часть II. Пробл репрод 2003; 3.
8. Van Voothis B.J., Stovall D.V., Allen B.D., Syrop C.H. Cost-effective analysis of the infertile couple. Fertil Steril 1998; 70 (6): 995—1005.
9. Van Voothis B.J., Stovall D.V., Allen B.D., Syrop C.H. Cost-effective analysis of the infertility treatments. Fertil Steril 1997; 67: 830—836.
10. Holst N., Maltau J.M., Forsdahl F., Hansen L.H. Handling of tubal infertility after introduction of in vitro fertilization changes and consequences. Fertil Steril 1991; 55: 140—143.
11. Haan G., van Steen R. Cost in relation to effects of in vitro fertilization. Hum Reprod 1992; 7: 982—986.
12. Copperman A.B., Mukherjee T., Shaer J., Patel D. et al. A cost analysis of in vitro fertilization versus tubal surgery within an institution under two payment systems. J Wom Health 1996; 5: 335—341.
13. Mol B.W.J., Bonsel G.J., Collins J.A. et al. Cost-effectiveness of in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 2000; 73(4): 748—753.
14. Neumann P.J., Gharib S.D., Weinstein M.C. The cost of a successful delivery with in vitro fertilization. New Engl J Med 1994; 348: 1402—1406.
15. Balasch J., Barri P.N. Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction. J Ass Reprod Genet 2001; 18(2): 45—55.
16. Loon J., Liaropoulos L., Mousiama T. Economic evaluation of a recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) in infertile women undergoing in vitro fertilization in Greece. Clin Drug Invest 2000; 19(3): 201—211.
17. Mintovani L.G., Belisari A., Szucs T.D. Pharmaco-economic aspects of in vitro fertilization in Italy. Hum Reprod 1999; 14(4): 953—958.
18. Daya S., Ledger W., Auray J.P., Duru G. et al. Cost-effectiveness modeling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. Hum Reprod 2001; 16(12): 2563—2569.
19. Ola B., Papaioannou S., Afran M.A. et al. Recombinant or urinary follicle-stimulating hormone? A cost-effectiveness analysis derived by particularizing the number needed to treat from published meta-analysis.
20. Sykes D., Out H.J., Palmer S.J., van Loon J. The cost-effectiveness of IVF in the UK: a comparison of three gonadotrophin treatments. Hum Reprod 2001; 16(12): 2257—2262.
21. Ombelet W. Controlling costs: the role of the number of embryos transferred. ESHRE 2003; Organon symposium abstract book: 9—10.
22. Sutter P.D., Gerris J., Dhont M. A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI. Hum Reprod 2002; 17(11): 2891—2896.
23. Goldfarb J.M., Austin C., Lisbona H. et al. Cost-effectiveness of in vitro fertilization. Obstet Gyn 1996; 87: 18—21.
24. Peterson C.M., Hatasaka H.H., Parker-Jones K. et al. Ovulation induction and gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. Fertil Steril 1994; 62: 535—534.
25. Karande V., Korn A., Morris R. et al. A prospective randomized trial assessing outcome and cost of IVF as a first choice treatment versus a traditional infertility treatment algorithm, 53rd Annual meeting ASRM. 1997; Abstr. 082.
26. Grandberg M., Wikland M., Hamberger L. Cost-effectiveness of intracytoplasmic sperm injection in comparison with donor insemination. Acta Obstet Gyn Scand 1996; 75: 734—737.
27. 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.
28. Daya S., Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD002810.
29. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000061.
30. Пурегон. Научная монография, Органон 2003.

Совершенствование тактики ведения больных с артериовенозной аномалией матки

В.П. СМЕТНИК, Л.Б. БУТАРЕВА, А.И. ГУС, В.Н. ДАН

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Москва

Представлено клиническое наблюдение пациентки с маточными кровотечениями, постгеморрагическими осложнениями при артериовенозной аномалии матки (АВАМ). Показаны диагностическая ценность цветного доплеровского картирования для верификации АВАМ, преимущества использования современных гормональных препаратов — агонистов ГнРГ при создании условий для проведения поэтапных артериальных эмболизаций патологических сосудов и сохранения репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: маточное кровотечение, артериовенозные аномалии матки, эмболизация сосудов.

Артериовенозные аномалии матки (АВАМ) относятся к патологии сосудистой системы и занимают особое место в структуре органических причин маточных кровотечений.

В отечественной и зарубежной литературе сосудистые аномалии матки имеют множество терминов: артериовенозные мальформации, диффузный кавернозный ангиоматоз, ангиодисплазия матки, артериовенозные соустья или шунты, а также варикозная аневризма матки.

По определению С. Laurian и соавт. [1], АВАМ являются непосредственными коммуникациями вен с ветвями внутренней подвздошной артерии.

Все сосудистые аномалии разделяют на два основных типа: с медленным кровотоком (капиллярные, венозные, лимфатические), быстрым кровотоком (артериовенозные), гораздо реже встречаются образования смешанного типа [2].

Данные о патогистологической характеристике диспластических образований крайне скудны. Вместе с тем известно, что морфологическая картина их характеризуется отсутствием всех типичных слоев, присутствующих в нормальных сосудах, и обилием в стенке гиалиновых и коллагеновых волокон.

Диагностируемые в антенатальном периоде нарушения ангиогенеза с формированием шунтов служат подтверждением врожденной природы данной патологии. Так, J. Kasznica и N. Nissar [3] описывают наблюдение изолированной АВАМ матки у мертвого плода.

F. Agredondo-Soberon и соавт. [4] сообщают о сочетании сосудистой патологии с аномалией мюллеровых протоков (двуругая матка).

Данные дисплазии относят к высокодифференцированным сосудистым образованиям. Считается, что они не малигнизируются и, персистируя на протяжении всей жизни, могут увеличиваться в объеме и при достижении больших размеров представляют колоссальную угрозу здоровью пациентки.

Экспериментальные работы последних лет дополняют эту картину и отчасти «проливают» свет на отдельные этиопатогенетические механизмы их возник-

новения. Культивирование *in vitro* эндотелиальных клеток, полученных из постоперационного препарата, показало полную идентичность их фенотипических и ангиогенных свойств нормальным васкулярным клеткам пупочной вены, артерии и капилляров. Вместе с тем были выявлены и некоторые особенности, а именно:

- превышающая в 1,8—6,4 раза частота их спонтанной пролиферации;
- отсутствие чувствительности к ингибирующему влиянию большинства цитокинов, включая интерлейкин-бета, фактор некроза опухоли-альфа, трансформирующий фактор роста-бета и интерферон-гамма; а также
- резистентность к апоптозстимулирующему влиянию дексаметазона и трансформирующего фактора роста-бета.

Все изложенное выше позволило предположить, что аномальная пролиферация артериовенозных (АВ) дисплазий происходит в результате наследственного дефекта процессов запрограммированной гибели клеток [5].

Не отвергая генетическую природу АВАМ, ее следует дифференцировать с приобретенными формами, например, аномальным расположением плаценты при трофобластической болезни и ряде других онкологических заболеваний [6].

Локализация АВАМ во многом определяет клиническую картину заболевания. Однако основным симптомом сосудистой аномалии является маточное кровотечение, интенсивность которого в первую очередь зависит от диаметра кровоточащего сосуда. В этом аспекте крайне важна близость АВАМ к базальному слою эндометрия, что обуславливает риск возникновения кровотечений не только спонтанных, но и при гистероскопии и выскабливании.

Манифестация кровотечений может наблюдаться в различные возрастные периоды жизни женщины — от периода становления менструальной функции до постменопаузы, во время ранних сроков беременности, но чаще всего в родах. Кроме того, отличительной чертой кровотечений является отсутствие эффек-

та от проводимых традиционных консервативных методов лечения, а также тяжесть развивающихся при этом постгеморрагических осложнений, требующих в ряде случаев реанимационных мероприятий.

Описан случай ангиоматоза, который располагался не только в матке, но и в стенках влагалища, переходил на брюшную стенку и распространялся на область селезенки. У пациентки развилось массивное кровотечение из изъязвленной стенки влагалища [7].

В другом наблюдении диспластичные сосуды в миометрии шейки и нижнего маточного сегмента обнаружены у пациентки с анэмбрионией при 10-недельной цервикальной беременности, сопровождающейся кровотечением [8].

В литературе мы встретили единственное наблюдение спонтанного разрыва сосудов в АВ-дисплазии матки с кровотечением в брюшную полость у пациентки в III триместре беременности [9].

При расположении патологического очага в полости малого таза из-за сдавливания расположенных в непосредственной близости нервных сплетений может возникать болевой синдром с иррадиацией в различные органы, аналогичный таковому при сальпингоофорите, колите, проктите, радикулите, тромбозу лебите [10].

АВАМ относят к потенциальным причинам привычного невынашивания беременности [4]. Недиагностированные ранее АВ-дисплазии могут приводить к развитию разнообразных осложнений, обусловленных нарушением общей гемодинамики, во время беременности [11, 12].

Диагностика АВАМ в течение длительного времени была затруднена. Сегодня к наиболее распространенным методам выявления АВ-дисплазий относятся спиральная компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография и компьютерная ангиотомография, эхография с использованием доплерографии и цветного доплеровского картирования [6, 13, 14].

Не умаляя значения МРТ, КТ и ангиографии, с помощью которых можно четко визуализировать сосудистое образование, определить основной питающий его сосуд, получить трехмерное изображение АВАМ и пути кровотока в них, выявить отдаленные от АВАМ области хронической ишемии или гиперваскуляризации, уточнить изображение строения сосудистой стенки образования, необходимо отметить высокий диагностический потенциал трансвагинальной эхографии с цветным доплеровским картированием [6, 13, 15]. Данные неинвазивные методы позволяют детально локализовать аномальное сосудистое образование, его размеры и форму.

С помощью цветной доплерометрии удается определить скорость, направление, тип кровотока в сосудах, а также проводить дифференциальную диагностику разнообразных сосудистых патологий органов малого таза. О наличии АВАМ может свидетельствовать высокоскоростной турбулентный кровоток, в то время как для гемангиом (тех сосудистых опухолей, с которыми приходится чаще всего проводить основной дифференциальный диагноз) характерны низкая скорость и венозный тип кровотока. Неоценимо значение использования эхографии в качестве скрининговых

исследований, которые позволяют с высокой точностью своевременно выявить такую сложную патологию, как АВАМ, предотвратить грозные осложнения, сохранить репродуктивное здоровье пациентки.

Методы лечения АВАМ малого таза на сегодняшний день нельзя считать окончательными. На первый взгляд, наиболее предпочтительным кажется хирургическое удаление образования. В то же время проведение такого вмешательства в большинстве случаев лишает пациентку возможности в дальнейшем иметь беременность. В прошлом выявление АВ-дисплазии считалось абсолютным показанием для гистерэктомии. В настоящее время полной или частичной ликвидации патологического очага можно достигнуть путем применения интервенционной радиологии. Под контролем ангиографии возможно проведение селективной интраартериальной эмболизации ветвей внутренней подвздошной артерии. Проведение процедуры, как правило, не вызывает осложнений и не сопровождается кровопотерей. Успех вмешательств с использованием различных доступов достигает, по данным разных авторов, 64% [16].

Применение эмболизации возможно и в условиях экстренной помощи при развитии кровотечения. После эмболизации сосудов маточный кровоток сохраняется, как правило, на достаточном уровне, что позволяет сохранить репродуктивную функцию.

В отечественной литературе описаны единичные клинические наблюдения АВАМ. Мы в отличие от описания случаев АВАМ решили продемонстрировать тактику консервативного ведения больной с данной сложной патологией в динамике.

Клиническое наблюдение

Пациентка 21 года обратилась в Научно-поликлиническое отделение НЦАГиП РАМН к гинекологу-эндокринологу по поводу маточных кровотечений, болей в пред- и менструальные дни и ухудшения общего состояния (слабость, головокружение, обморочные состояния).

Из анамнеза известно, что менструации с 13 лет, установились сразу, через 30 дней, по 4—5 дней, с 14 лет — обильные, болезненные, а с 18 лет (после родов) — переходящие в кровотечения.

По поводу выраженных тазовых болей в пред- и менструальные дни в 14-летнем возрасте была произведена диагностическая лапароскопия, при которой, кроме небольшого количества крови в позадиматочном пространстве (что расценили как ретроградный заброс), какой-либо патологии со стороны внутренних половых органов обнаружено не было.

В 17 лет самостоятельно наступила беременность, протекавшая с явлениями угрозы прерывания на ранних сроках, в последовом периоде — ручное обследование стенок послеродовой матки по поводу кровотечения, а через 3 мес — выскабливание и удаление плацентарного полипа. После прекращения лактации и восстановления менструальных циклов менструации по-прежнему обильные, болезненные, переходящие в кровотечения.

На протяжении последних 6 мес пациентка неоднократно лечилась в различных лечебных учреждениях, где с целью гемостаза производились диагности-

ческие выскабливания, применялись оральные контрацептивы и переливание кровезаменителей с временным эффектом.

При осмотре в отделении гинекологической эндокринологии центра при бимануальном гинекологическом исследовании анатомических изменений со стороны матки и ее придатков не обнаружено.

Обследование в Гематологическом научном центре РАМН не выявило каких-либо изменений со стороны факторов свертывающей системы крови (как возможную причину маточных кровотечений).

Повторная оценка гистологических препаратов соскобов эндометрия, произведенных ранее, позволила исключить роль эндометриального фактора в генезе кровотечения, так как эндометрий соответствовал дням менструального цикла.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза с использованием серой шкалы при трансвагинальном сканировании тело матки и яичники были нормальных размеров. В яичниках с обеих сторон визуализировался фолликулярный аппарат. Толщина и структура эндометрия соответствовали фазе менструального цикла.

Однако обращало на себя внимание наличие в миометрии задней стенки матки сосудистого образования, достигающего до базального слоя эндометрия с одной стороны и истмической части тела матки — с другой. Кроме того, аналогичные по структуре сосудистые конгломераты определялись и в области стенок малого таза. Описываемая эхографическая картина первоначально могла быть расценена как гемангиома или варикоз вен матки и малого таза. Однако примененное в последующем цветное доплеровское исследование продемонстрировало гиперваскуляризацию на всем протяжении сосудов, а цветомозаичная структура их указывала на турбулентность кровотока. Спектральный анализ сосудов подтвердил высокоскоростной кровоток во время систолы и диастолы и низкий индекс сопротивления. Данные результаты свидетельствовали о наличии большого числа артериовенозных шунтов и значительной турбулентности кровотока в пределах неправильно сформированных сосудов.

Следовательно, ультразвуковое сканирование с использованием серой шкалы в сочетании с доплерографией позволило нам предположить наличие у пациентки порока развития сосудов матки и малого таза. Трофобластическая болезнь была исключена в связи с нулевыми показателями β -фракции хорионического гонадотропина.

На основании полученных результатов был поставлен клинический диагноз: ангиодисплазия матки и органов малого таза, менометроррагия. Пропалс митрального клапана. Постгеморрагическая железодефицитная анемия. Вегетососудистая дисфункция (по типу синкопальных состояний).

В отделении проводилась антианемическая, инфузионная, общеукрепляющая терапия — с положитель-

ным эффектом. Учитывая выраженность проявлений постгеморрагической анемии, было решено «выключить» менструацию на 3 мес с помощью агониста ГнРГ золадекса, введенного подкожно на 4-й день менструального цикла. Вызывая состояние аменореи, мы преследовали следующие цели: создание условий для успешной терапии тяжелой гипохромной анемии, во-первых, для углубленного дополнительного обследования в отделении сосудистой хирургии НИИ хирургии им. А.В. Вишневского и возможности проведения в дальнейшем эмболизации патологических сосудов, во-вторых, болевая настаивала на сохранении детородной функции.

При ангиографическом исследовании в проекции матки были выявлены артериовенозные анастомозы, имеющие четкую паренхиматозную форму и питающиеся самостоятельной ветвью из бассейна внутренней подвздошной артерии.

Кроме того, при КТ практически с уровня бифуркации общих подвздошных артерий определялись извитые артериальные и венозные сосуды, которые прослеживались в области дна мочевого пузыря, матки и занимали практически все позадиматочное пространство.

Таким образом, применение современных информативных методов обследования подтвердило ранее установленный диагноз. Спустя 4 мес больной была осуществлена первая операция — селективная эмболизация ветвей внутренней подвздошной артерии слева, в ходе которой через селективно установленный катетер в питающую гемангиому ветвь введено 4 мл сферических эмболов диаметром 0,5—0,65 мм до получения гидрогеля.

При контрольной ангиографии зарегистрирована значительная редукция кровотока в АВАМ. Через 4 мес успешно произведена вторая операция эмболизации.

В течение полутора лет последовали 3 операции эмболизации, в результате которых маточные кровотечения прекратились. Кроме того, в конце июня 2002 г. у пациентки самостоятельно наступила беременность.

Заключение

Результаты проведенного обследования, включающие эхографию с цветным доплеровским картированием, КТ и ангиографию позволили четко визуализировать аномальное сосудистое образование, его размеры, форму, основной питающий его сосуд, характер и тип патологического кровотока. А успешное применение агонистов ГнРГ, что, по нашему мнению, наиболее целесообразно в данной ситуации, способствовало созданию условий для полной ликвидации патологического сосудистого образования методом интервенционной радиологии с использованием поэтапных артериальных эмболизаций.

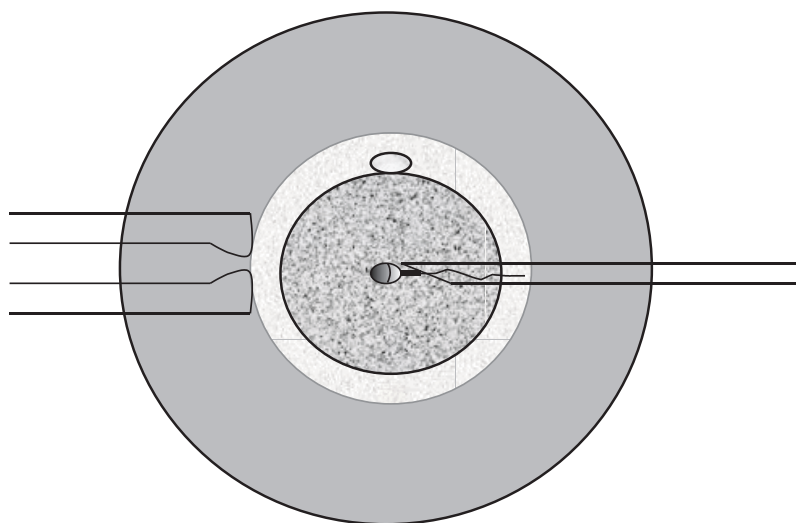
Мы надеемся, что приведенное нами клиническое наблюдение послужит наглядным примером ведения больных с такой крайне сложной патологией, как АВАМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Laurian C., Leclef Y., Gigou F. et al. Pelvic arteriovenous fistulas: therapeutic strategy in five cases. *Ann Vascular Surg* 1990; 4: 16: 1—9.
2. Enjolras O., Mulliken J.B. The current management of vascular birthmarks. *Pediat Dermatol* 1993; 10: 4: 311—313.

3. *Kasznicza J., Nissar N.* Congenital vascular malformation of the uterus in stillborn: a case report. *Hum Pathol* 1995; 26: 2: 240—241.
4. *Arredondo-Soberon F., Loret-de-Mora J.R., Shlansky-Goldberg R., Tureck R.W.* Uterine arteriovenous malformation in a patient with recurrent pregnancy loss and a bicornuate uterus. A case report. *J Reprod Med* 1997; 4: 42: 239—243.
5. *Wautier M.-P., Boval B., Chappey O. et al.* Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. *Blood* 1999; 94: 6: 2020—2028.
6. *Huang M.W., Muradali D., Thurston W.A. et al.* Uterine arteriovenous malformations: gray-scale and Doppler features with MR imaging correlations. *Radiology* 1998; 1: 206: 115—123.
7. *Sholapurkar S., Malhotra S., Dhall K., Kochhar S.* Multiple congenital arteriovenous malformations with involment of vagina and profuse hemorrhage from vagina ulcer. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33: 2: 126—128.
8. *Su Y.N., Shin J.C., Chiu W.N. et al.* Cervical pregnancy: assessment with three-dimensional power Doppler imaging and successful management with selective uterine artery embolization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 4: 14: 284—287.
9. *Simpson I., Ng A., Griffin C.* A rare cause of acute abdomen in late pregnancy. *Aust N J Obstet Gynecol* 1995; 35: 4: 435—436.
10. *Sanchez I., Nigro M., Colvin D.* Congenital pelvic arteriovenous malformation: an unusual cause of rectal pain. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 4: 327—329.
11. *Nathan L., Townson W., Peters M.* Arteriovenous malformation of the upper extremity complicating pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1994; 39: 10: 829—831.
12. *Hoffman M.K., Meilstup J.W., Shackelford D.P., Kaminski P.J.* Arteriovenous malformations of the uterus: an uncommon cause of vaginal bleeding. *Obstet Gynecol Surg* 1997; 12: 52: 736—740.
13. *Baskaga M., Suzuki Y., Seki Y. et al.* Dural arteriovenous malformations in the anterior cranial fossa. *Acta Neurochir Nien* 1994; 129: 3—4: 146—151.
14. *Yola I., Asakawa M., Motoyma K. et al.* Uterin cirroid aneurysm: MRI and MRA. *J Comput Assist Tomograph* 1996; 2: 20: 290—294.
15. *Valenzano M., Foglia G., Tedeschi C. et al.* Color Doppler sonography of uterine arteriovenous malformation. *J Clin Ultrasound* 2000; 3: 28: 146—149.
16. *Gornes A.* Embolization therapy of congenital arteriovenous malformation: use of alternate approaches. *Radiology* 1994; 190: 1: 191—198.

INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION ICSI



Теория и практика ICSI тренинговый семинар

Самара, 24—28 ноября 2003 г.

Семинар проводит Медицинская компания ИДК, Самара,
совместно с Fertility Unit, Karolinska Institute, Stockholm

Количество участников ограничено

Для регистрации обращаться
по тел./факс: (8462) 95 1579 или
e-mail : repromed@mail.radiant.ru

Гетерогенность гиперинсулинемии и ее роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников

Г.Е. ЧЕРНУХА, Л.Г. ВАЛУЕВА, Л.К. СТАРОСЕЛЬЦЕВА, В.В. КИРИЕНКО, А.С. АМЕТОВ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; кафедра эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования, Москва

Оценка углеводного обмена на фоне глюкозотолерантного теста у 115 больных репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников показала, что нарушение толерантности к углеводам и гиперинсулинемия в 2,5 раза чаще отмечались у больных ожирением, чем у пациенток с нормальной массой тела. Изучение же состава иммунореактивного инсулина (ИРИ) у этих больных показало, что развитие гиперинсулинемии может быть связано не только с инсулинорезистентностью, но и с изменением состава ИРИ в виде повышения форм инсулина с ростовой активностью, что, возможно, способствует развитию пролиферативных процессов.

Ключевые слова: гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, состав иммунореактивного инсулина, синдром поликистозных яичников.

В последние годы большое внимание исследователей привлекает проблема изучения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), которая рассматривается как своеобразная форма метаболического синдрома (МС) у женщин репродуктивного возраста. Важная роль в патогенезе синдрома отводится инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ) [5, 7, 16]. При этом основное внимание исследователей сосредоточено на изучении ИР, ГИ же расценивается как следствие ИР [15, 18]. Однако такой подход к изучению МС не позволяет понять многих проявлений синдрома, а также патогенез заболеваний, протекающих на его фоне, в частности, развития пролиферативных процессов, гипертрофии мышечной ткани и ряда других состояний.

В этой связи возникает вопрос, правильно ли оценивать ГИ только как следствие ИР и какова действительная роль ГИ в развитии МС? Следует сказать, что ГИ определяется по иммунореактивному инсулину (ИРИ) радиоиммунологическим методом. В то же время известно, что в состав ИРИ входят формы инсулина с одинаковой иммунологической характеристикой, но с разной биологической активностью [11, 19, 22], а также формы инсулина с выраженной ростстимулирующей активностью, которые участвуют в регуляции пролиферативных процессов. Известно также, что соотношение разных форм инсулина определяет направленность регуляции процессов метаболизма и пролиферации [8, 10]. Так, если в ИРИ будут преобладать формы инсулина с ростовой активностью, то можно ожидать развития пролиферации в органах и тканях у больных МС. Можно предположить, что увеличение доли инсулиновых ростовых факторов в составе ИРИ приведет к стимуляции пролиферативных процессов и соответственно к развитию заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играют процессы пролиферации [4, 12, 21]. Установлено также, что инсулин способен повышать активность ИФР-1 путем снижения секреции ИФР-1-связывающего белка, что в свою очередь может оказывать стимулирующее влия-

ние на стероидогенез в яичниках и надпочечниках посредством активации ключевого фермента биосинтеза андрогенов — цитохрома P450c17a [2, 20]. Известно также, что существует взаимосвязь ГИ и уменьшения синтеза половых стероидов связывающего глобулина (ПССГ) в печени, сопровождающегося повышением уровня свободных фракций андрогенов, что характерно для больных с СПКЯ [13, 14].

В тех случаях, когда доля биологически активного инсулина в составе ИРИ достаточна для регуляции углеводного обмена, не отмечается развития гипогликемического синдрома или сахарного диабета. Кроме того, следует отметить, что при появлении форм инсулина с измененными биологическими свойствами может развиваться ИР как ответ на изменение соотношения форм инсулина и нарушение инсулинрецепторного взаимодействия [1, 19].

В связи с вышеизложенным целью исследования явилось изучение состава ИРИ у больных с СПКЯ и определение роли ГИ в генезе этого заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 115 больных репродуктивного возраста с СПКЯ (средний возраст больных $26 \pm 0,95$ года, индекс массы тела — ИМТ $28,3 \pm 1,23$ кг/м²), в том числе 70 (60,9%) — с ожирением (средний возраст $26,9 \pm 1,27$ года, ИМТ $32,6 \pm 1,16$ кг/м²), 45 (39,1%) — с нормальной массой тела (средний возраст $24,7 \pm 1,2$ года, ИМТ $21,6 \pm 0,58$ кг/м²). При этом у 85% больных с СПКЯ отмечался высокий уровень тестостерона, у 80% имелись эхографические признаки поликистозных яичников. Среди больных с СПКЯ и ожирением избыточную массу тела диагностировали у 8 (11,4%) женщин, ожирение I степени ($25 < \text{ИМТ} < 30$ кг/м²) — у 18 (25,7%), ожирение II степени ($30 < \text{ИМТ} < 35$ кг/м²) — у 24 (34,3%), ожирение III степени ($35 < \text{ИМТ} < 40$ кг/м²) — у 13 (18,6%) и тяжелое ожирение — IV степени ($\text{ИМТ} \geq 40$ кг/м²) — у 7 (10%). Подавляющее большинство — 59 (84,3%) больных

имели абдоминальный или висцеральный тип ожирения, величина индекса, отражающего отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), превышала 0,8, средний показатель ОТ/ОБ составил $0,82 \pm 0,01$. В группу контроля были включены 15 здоровых женщин с нормальной массой тела (средний возраст $24,3 \pm 1,27$ года, ИМТ $22,1 \pm 0,79$ кг/м²).

У всех пациенток радиоиммунологическими методами с использованием тест-систем Immunotech (Чехия) или ИБОХ (Беларусь), согласно приложенным к ним инструкциям, исследовали содержание в сыворотке крови тестостерона, ЛГ, ФСГ, соотношение ЛГ/ФСГ и уровень тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ). Свободный андрогенный индекс (САИ) рассчитывали по формуле: тестостерон (нмоль/л) \times 100/ТЭСГ (нмоль/л).

С целью диагностики нарушений углеводного обмена пациенткам проводился пероральный двухчасовой глюкозотолерантный тест (ГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы. Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови натощак, а также каждые 30 мин в течение 2 ч. Концентрацию глюкозы определяли с использованием тест-полосок на глюкометре фирмы “Джонсон-Джонсон” (США). Диагностика нарушений толерантности к глюкозе проводилась согласно классификации, принятой ВОЗ в 1998 г. На фоне ГТТ оценивался также характер секреции ИРИ. Содержание ИРИ определяли методом IRMA, с использованием тест-систем ИБОХ (Беларусь), в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями. GI диагностировалась в случаях, когда показатели ИРИ натощак или в ходе ГТТ превышали нормативные значения. Об ИР судили по индексам Нома и Саго, а также по соотношению ИРИ и глюкозы в ходе ГТТ.

Содержание ИФР-1 определяли в сыворотке крови методом IRMA с использованием стандартных тест-систем Immunotech (Чехия). Концентрацию ИФР-1 оценивали натощак и через каждые 30 мин на фоне ГТТ. Содержание проинсулина изучали методом IRMA с использованием тест-систем DRG (Германия). На фоне проводимого ГТТ в сыворотке крови больных оценивалась биологическая активность инсулина (БАИ) по включению ¹⁴C-глюкозы фибробластоподобными клетками L929. Ростстимулирующие свойства крови определяли натощак радиометрическим методом по включению ¹⁴C-тимидина в ДНК при ее синтезе в клетках НГУК1 после добавления исследуемых сывороток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования (см. таблицу) свидетельствуют о значительных изменениях секреции ИРИ, что выражалось в выявлении GI у 55,6% пациенток с СПКЯ. Следует отметить, что GI почти в 4 раза чаще диагностировалось у больных ожирением, чем у пациенток с нормальной массой тела (соответственно у 72,9 и 28,9%). Наряду с высокой частотой GI почти у каждой четвертой пациентки (у 22,6%) были обнаружены нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Как видно из таблицы, НТГ у больных с СПКЯ и ожирением отмечалось в 3 раза чаще по сравнению с

Показатели углеводного обмена у обследованных больных натощак и при проведении ГТТ

Показатель	Общая группа больных СПКЯ (n=115)	Больные с СПКЯ без ожирения (n=45)	Больные с СПКЯ с ожирением (n=70)
НТГ	26 (22,6)	4 (11,1)	22 (31,4)*
В том числе:			
натощак	8 (7)	—	8 (11,4)*
в ходе ГТТ	18 (15,6)	4 (11,1)	14 (20)*
ГИ	64 (55,6)	13 (28,9)	51 (72,9)*
В том числе:			
натощак	25 (21,7)	2 (4,4)	23 (32,9)*
в ходе ГТТ	39 (33,9)	11 (24,5)	28 (40)*
ИР	33 (28,7)	5 (11,1)	28 (40)*

Примечание. В скобках — процент больных. * — достоверные различия по отношению к соответствующей группе больных с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

больными без ожирения. В частности, НТГ натощак было выявлено у 11,4% больных ожирением и ни в одном случае у пациенток с нормальной массой тела.

Проведенные исследования позволили диагностировать ИР у каждой третьей — четвертой пациентки (у 28,7%) с СПКЯ, частота ее выявления была в 4 раза выше у больных ожирением. Полученные данные об особенностях углеводного обмена и характере секреции ИРИ при СПКЯ согласуются с результатами других исследователей [3, 6, 9, 17].

Для выяснения патогенетической роли GI при СПКЯ изучался состав ИРИ. В это исследование из общей группы больных с СПКЯ были отобраны 40 пациенток с GI, в том числе 20 — с GI и ИР и 20 — с GI без ИР. Установлено, что у 75% больных с GI и ИР изменен состав ИРИ в сторону повышения уровня ИФР-1 и/или проинсулина, которые могут принимать участие в развитии пролиферативных процессов в различных органах и тканях. Данные об изменении состава ИРИ графически проиллюстрированы на рис. 1, а. У большинства больных этой подгруппы выявлено значительное повышение ростстимулирующей активности крови, средний показатель которой был существенно выше контрольных значений — соответственно $207,3 \pm 27,71$ и $119,9 \pm 7,45\%$ ($p < 0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать об усилении процессов пролиферации, которые способны протекать как самостоятельно, так и на фоне гормональных нарушений (повышение уровня тестостерона, эстрадиола, снижение уровня ТЭСГ и увеличение уровня свободных фракций андрогенов и эстрогенов), характерных для больных с СПКЯ.

В то же время у 25% пациенток с СПКЯ и GI соотношение форм, входящих в состав ИРИ, не было изменено (рис. 1, б), хотя при этом у них отмечалась ИР. Можно полагать, что снижение чувствительности к инсулину в этих случаях может быть следствием изменений в структуре и функции жировых клеток, а также результатом замены одного вида жировой тка-

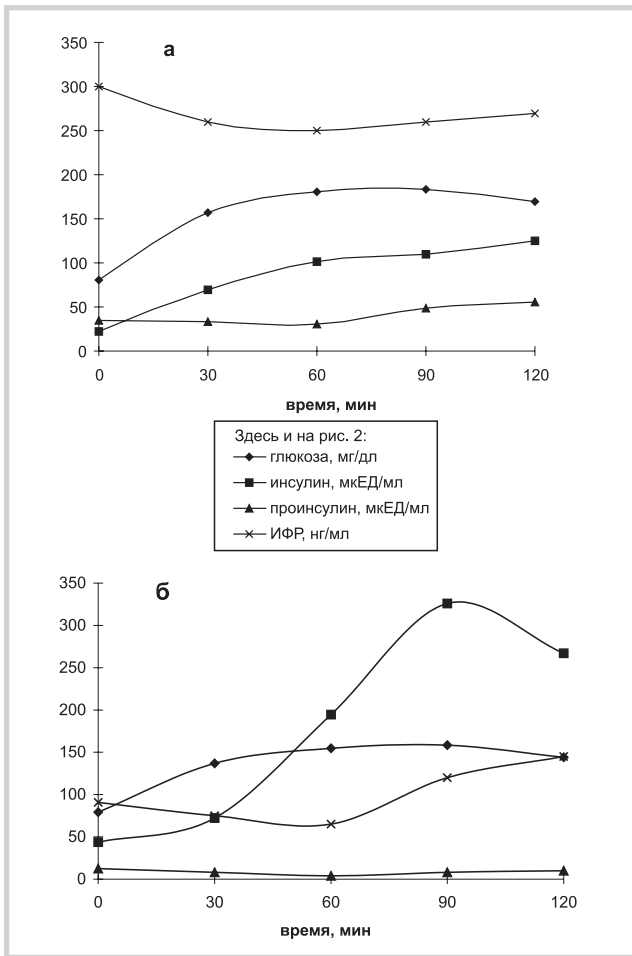


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы и разных форм инсулина у больных с ГИ и ИР.
а — изменение состава ИРИ; б — без изменения состава ИРИ.

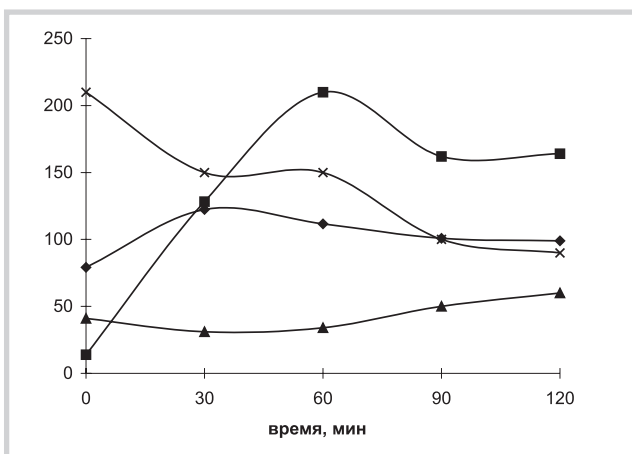


Рис. 2. Динамика уровня глюкозы и разных форм инсулина у больных с ГИ без ИР.

ни другим (например, нарушение соотношения белого и бурого жира).

Итак, в патогенезе СПКЯ, протекающего на фоне МС, ведущую роль может играть ГИ, для которой характерно изменение соотношения разных форм инсу-

лина, хотя не исключается в отдельных случаях и первичная роль изменений в жировой ткани, приводящих к ИР.

Значительный интерес представляет анализ данных, полученных у больных с СПКЯ и выраженной ГИ без ИР. Результаты исследования показывают повышение уровня проинсулина и ИФР-1, обладающих ростовой активностью, у всех больных этой подгруппы (рис. 2). Указанные изменения сочетались с повышением ростстимулирующей активности крови у пациенток с СПКЯ и ГИ ($220,4 \pm 22,92\%$) по сравнению с группой контроля ($119,9 \pm 7,45\%$; $p < 0,05$). Исходя из этого можно предположить, что ГИ, сопровождающаяся изменением состава ИРИ, без сопутствующей ИР играет важную роль в генезе СПКЯ.

Представляют интерес данные корреляционного анализа, свидетельствующие о наличии ряда статистически достоверных взаимосвязей величин разных форм инсулина, ростстимулирующей активности крови и некоторых гормональных показателей, которые согласуются с гипотезой о роли ростовых форм инсулина в патогенезе СПКЯ. Так, установлена прямая взаимосвязь ростстимулирующей активности крови и уровня ИФР ($r = 0,707$; $p < 0,05$) и проинсулина ($r = 0,285$; $p < 0,05$). При этом отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем ИФР, ростстимулирующей активностью крови с уровнем тестостерона (соответственно $r = 0,214$ и $r = 0,364$; $p < 0,05$), а также с САИ (соответственно $r = 0,246$ и $r = 0,462$; $p < 0,05$). Кроме того, установлена обратная зависимость уровня ИФР, ростстимулирующей активности крови от уровня ТЭСГ (соответственно $r = -0,354$ и $r = -0,557$; $p < 0,05$).

Нас интересовал также вопрос, почему при наличии ГИ и ИР у больных с СПКЯ не развивается сахарный диабет или гипогликемический синдром? С этой целью были проведены исследования, направленные на определение уровня БАИ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что доля БАИ в составе ИРИ достаточна для регуляции углеводного обмена у всех больных с ГИ без ИР и у 18 (90%) больных с ГИ и ИР (рис. 3). Однако у 11 больных все же было диагностировано НТГ натошак или в ходе ГТТ, что может указывать на изменение свойств молекулы биологического инсулина. У остальных 2 (10%) пациенток с НТГ, как видно из рис. 3, отмечалось снижение уровня БАИ по сравнению с контрольными значениями.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что ГИ может играть самостоятельную роль в па-

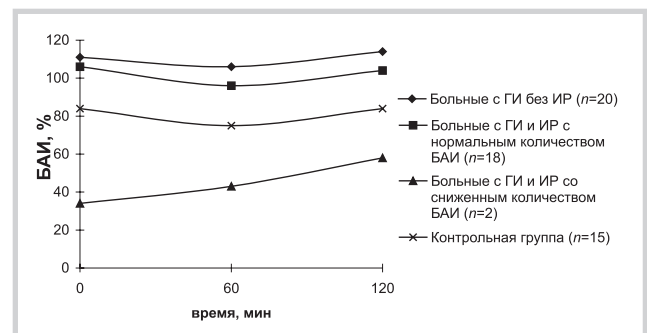


Рис. 3. Динамика уровня БАИ в ходе ГТТ у больных с СПКЯ и в контрольной группе.

тогенезе СПКЯ, особенно при увеличении уровня ИФР и ростстимулирующей активности крови, в этих случаях ИР может быть вторичной по отношению к ГИ. В то же время в ряде случаев ИР может быть и первичной, возможно, являясь следствием нарушения структурно-функциональных особенностей жировой ткани, при этом соотношение биологически активных форм ИРИ не нарушено.

ВЫВОДЫ

1. ГИ и ИР, являющиеся основными составляющими МС, могут играть важную роль в развитии СПКЯ.

2. Полученные данные указывают на то, что ГИ при СПКЯ может быть следствием не только ИР, но и дисфункции β -клеток поджелудочной железы, приводящей к изменению состава ИРИ.

3. Установлено, что ГИ при СПКЯ часто обусловлена повышением форм инсулина с ростовой активностью и сочетается с увеличением ростстимулирующей активности крови, что может способствовать развитию пролиферативных процессов.

4. При определении биологической активности инсулина показано, что доля БАИ в составе ИРИ достаточна для регуляции углеводного обмена, однако появление у ряда лиц НТГ может указывать на снижение или изменение биологической активности инсулина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Старосельцева Л.Н. Гормоны поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета. Вестн АМН СССР 1983; 2: 28—33.
2. De Leo V., La Marsa A., Orvieto R., Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4: 1598—1600.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. Endocrine Rew 1997; 18: 6: 774—800.
4. Giudice L.C. Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary syndrome. Endocrin Metab Clin North Am 1999; 28: 2: 325—339.
5. Granberry M.C. Insulin Resistance Syndrome: Options for Treatment. South Med J 1999; 92: 1: 2—16.
6. Guzick D. Polycystic ovary syndrome: Symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 6: 89—93.
7. Haffner S.M., Valdes R.A., Hazuda H.P. et al. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). Diabetes 1992; 41: 715—722.
8. Irone T., Watanabe N. Studies on plasma insulin like growth factor-I levels in normal subjects and in patients with various endocrine and metabolic disease using radio-immuno-assay for synthetic IRF-1. Folia Endocrinol Jap 1986; 62: 1: 45—46.
9. Kieren J.M., Kwan F., Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular independent of obesity. Fertil Steril 2000; 73: 1: 150—156.
10. Koivisto V.A., Yaki-Jarinen H., Hartling S.C., Pelkonen R. The effect of exogenous hyperinsulinemia on proinsulin in normal men, obese subjects, and patients with insulinoma. J Clin Endocrinol 1986; 63: 5: 1117—1120.
11. Kwock S.C.M., Sterner D.F., Rubenstein A.H., Tager H.S. Identification of a point mutation in the human insulin gene giving rise to a structurally abnormal insulin (Insulin Chicago). Diabetes 1983; 32: 872—875.
12. Lackey B.R., Gray S.L., Henricks D.M. The insulin-like growth factor (IGF) system and gonadotropin regulation: actions and interactions. Cytokine Growth Factor Rev 1999; 10: 3—4: 201—217.
13. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. et al. Ovulatory and metabolic effects of d-chiroinositol in polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1999; 340: 1314—1320.
14. Pasqualy R., Gambineri A., Biscotti D. et al. Effect of Long-Term Treatment with Metformin Added to Hypocaloric Diet on body Composition, Fat Distribution, and Androgen and Insulin Levels in Abdominally Obese Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 8: 2767—2774.
15. Remsberg K.E., Talbott E.O., Zborowski J.V. et al. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2002; 78: 3: 479—486.
16. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595—1607.
17. Review. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? BJOG 2000; 107:1: 11—18.
18. Rosenfield R.L. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. J Am Dermatol 2001; 45: 95—104.
19. Sakura H., Imamoto Y., Kyzuya T., Hirata H. Structurally Abnormal Insulin in Diabetic Patient. J Clin Invest 1986; 6: 1666—1672.
20. Thierry van Dessel H.J., Lee P.D., Faessen G. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 9: 3030—3035.
21. Unden A., Elofsson S., Knox S. et al. IGF-1 in normal population: relation to psychosocial factors. Clin Endocrinol 2002; 57: 793—803.
22. Vinik A.I., Seno S., Funakoshi A. et al. Familial hyperinsulinemia associated with secretion of an abnormal insulin, and coexistence of insulin resistance in propositus. Clin Endocrinol 1986; 62: 4: 645—652.

Рекомбинантный эритропоэтин в предоперационном лечении анемии у больных миомой матки

В.А. БУРЛЕВ, Е.Н. КОНОВОДОВА, А.С. ГАСПАРОВ, О.Э. БАРАБАНОВА, Л.П. КОРОБИЦЫН

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлен опыт применения рекомбинантного эритропоэтина (эпокрин) в лечении анемии в предоперационном периоде у пациенток с миомой матки. Использование эритропоэтина совместно с препаратами железа перед гистерэктомией значительно улучшает гематологические и клинические показатели по сравнению с исходными, позволяет сократить сроки предоперационной подготовки и снизить риск послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: миома матки, гистерэктомия, анемия, эритропоэтин, гемоглобин.

Многочисленные исследования указывают на увеличение частоты миомы матки у женщин репродуктивного возраста [3]. Выявлено, что у значительного большинства подлежащих хирургическому лечению больных с миомой матки имеется железодефицитная анемия, которая усугубляется вследствие кровопотери во время операции.

Известно, что анемия при миоме матки может явиться тем патологическим фоном, на котором возникают послеоперационные осложнения, поэтому, коррекция анемии в предоперационном периоде — одна из важных составляющих успешного результата операции.

Традиционное лечение железодефицитной анемии при миоме матки в предоперационном периоде заключается в применении препаратов железа или гемотрансфузий.

Проведение гемотрансфузий крайне нежелательно в связи с высоким риском инфицирования пациентки, возможными аллергическими реакциями и возникновением всего спектра посттрансплантационных иммунологических осложнений. Нередко применение железосодержащих препаратов требует длительного времени. По данным Ю.Л. Шевченко и соавт., эффективность этих методов лечения наблюдается лишь в 44% случаев [6].

В настоящее время высказывается мнение, что развитие ЖДА у женщин (в том числе страдающих миомой матки) может быть связано не только с патологической кровопотерей, но и с нарушением продукции эритропоэтина (ЭПО) [5].

ЭПО — почечный гормон гликопротеиновой природы. Он является физиологическим регулятором продукции эритроцитов и играет ключевую роль в приспособлении этой продукции к метаболическим потребностям в кислороде. Стимулом к увеличению синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия [14].

Для поддержания уровня ЭПО при его нехватке применяется человеческий рекомбинантный эритропоэтин, синтезированный в 1985 г. Накоплен опыт применения РЭПО с достижением хороших результатов у пациентов с анемией при ХПН, подверженных гемодиализу в акушерской практике при лечении железодефицитных анемий у беременных и родиль-

ниц, в педиатрии у недоношенных новорожденных, в хирургической практике при подготовке пациентов к обширным хирургическим вмешательствам, а также в онкогематологии [2, 7—9, 11—13].

В настоящее время существует препарат человеческого рекомбинантного эритропоэтина (РЭПО) — **эпокрин** (Россия), не уступающий по качеству зарубежным аналогам. В России есть успешный опыт по применению этого препарата у беременных, родильниц и недоношенных детей.

Цель настоящего исследования — провести клинико-лабораторную оценку эффективности эпокрин в лечении анемии в предоперационном периоде у пациенток с миомой матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилась 71 женщина в возрасте от 24 до 56 лет с диагнозом миома матки и железодефицитной анемией, готовящихся к удалению матки путем лапароскопии или лапаротомии. Средний возраст пациенток составил $42 \pm 0,7$ года. Всем пациенткам было проведено динамическое клинико-лабораторное обследование, включавшее определение гематологических (ретикулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты) и феррокинетиических показателей (сывороточное железо, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом); уровень эритропоэтина в сыворотке. Критериями отбора пациенток в группы явились: концентрация гемоглобина 110 г/л и ниже, сывороточного железа 15,0 мкмоль/л и ниже.

В предоперационном периоде пациенткам проводилось лечение железодефицитной анемии препаратами железа (тардиферон, ферроплекс, феррум-лек) и рекомбинантным эритропоэтином (эпокрин, фирма «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). В зависимости от способа лечения анемии больные были поделены на 2 группы. В 1-ю были включены 33 пациентки, получавшие (помимо препаратов железа) эпокрин, во 2-ю — 38 пациенток, принимавших только препараты железа перорально. Длительность предоперационной подготовки в обеих группах составила 2—3 нед. Степень тяжести анемии оценивали по А.А. Митереву [1].

Основанием к назначению РЭПО у больных миомой матки в предоперационном периоде явились: наличие длительно текущей ЖДА, не поддающейся лечению препаратами железа в связи с часто рецидивирующими меноррагиями при уровне гемоглобина (*Hb*) <100 г/л и гематокрита (*Ht*) <30%, а также необходимость устранения ЖДА до операции за короткий срок до начала очередного кровотечения с целью избежать гемотрансфузии и проведение операции в оптимальных условиях и с минимальным риском осложнений.

Эпокрин назначался за 2–3 нед до операции из расчета 50 ед./кг веса, подкожно, 3 раза в неделю. В ходе лечения проводился контроль за скоростью повышения *Ht*, *Hb*. При повышении *Ht* менее 0,5% в неделю доза увеличивалась на 25 ед./кг через каждые две инъекции. При достижении терапевтического эффекта доза оставалась неизменной до оперативного вмешательства.

Определение гематологических показателей в крови, уровня ЭПО и феррокинетических показателей в сыворотке у всех больных проводили до начала лечения, через 2 нед на фоне лечения и через 2 нед после операции.

Определение гематологических параметров производилось на приборе Дигисел-800 (Швейцария). Определение концентрации сывороточного железа и трансферрина осуществлялось на биохимическом анализаторе Kone Ultra (Финляндия) с использованием стандартных реактивов. Концентрацию ЭПО в сыворотке (с-ЭПО) больных определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате FP-901 (“Labsystems”, Финляндия) с использованием набора Pro Con EPO (Санкт-Петербург).

Коэффициент насыщения трансферрина железом (КоэфНТрЖ), отражающий процент насыщения трансферрина железом, определялся по формуле [1]:

$$\text{КоэфНТрЖ} = \frac{\text{Сыворот. железо (мкг / дл)}}{\text{Трансферрин (мкг / дл)} \times 1,41} \times 100\% .$$

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета приклад-

ных программ для статистической обработки Excel, версия 7.0. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациенток соответственно 1-й и 2-й группы выявлено: анемия легкой степени — у 19 (57,5%) и 20 (52,6%); средней — у 11 (33,3%) и 17 (44,7%); тяжелая форма — у 3 (9,2%) и 1 (2,7%). Единичная миома матки средних размеров обнаружена у 15 (45,4%) и 21 (55,2%); множественная миома матки — у 8 (24,2%) и 5 (13,1%) соответственно в 1-й и 2-й группе; миома матки больших размеров одинаково часто встречалась в обеих группах: у 10 (30,3%) и 12 (31,6%) соответственно.

Обильные длительные кровотечения продолжительностью до 1 года были у 39% всех обследованных; менее 1 года — у 54%; отсутствие метроррагий отмечали 7% пациенток.

Значения гематологических и феррокинетических показателей исходно, через 2 нед на фоне лечения и при выписке у больных обеих групп представлены в табл. 1 и 2. Как видно из представленных данных, на фоне лечения эпокрином у всех больных 1-й группы (в отличие от 2-й) произошел достоверный рост уровня *Hb*, количества ретикулоцитов, эритроцитов (Эр) и *Ht* ($p < 0,0001$ по отношению к исходным значениям). Кроме того, у женщин 1-й группы с анемией средней и тяжелой степени через 2–3 нед лечения эпокрином уровень трансферрина в сыворотке достоверно снизился, а КНТрЖ повысился по отношению к исходным значениям ($p < 0,03$).

Сравнительный анализ исходного уровня с-ЭПО у больных миомой матки в зависимости от степени тяжести анемии выявил достоверно более низкий уровень с-ЭПО — $20,6 \pm 3,3$ мМЕ/мл — у больных обеих групп со средней и тяжелой степенью анемии по сравнению с анемией легкой степени тяжести ($p < 0,03$; табл. 3).

Уровень с-ЭПО в процессе лечения достоверно увеличился по отношению к исходному только у боль-

Таблица 1. Сравнительная динамика гематологических, феррокинетических показателей у больных миомой матки с анемией легкой степени, леченных предоперационно эпокрином и железом (1-я группа, $n=19$) и только железом (2-я группа, $n=20$) ($M \pm m$)

Показатель	Исходно		Через 2–3 нед на фоне лечения		При выписке		<i>p</i>
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
	1	2	3	4	5	6	
<i>Hb</i> (г/л)	97±1,2	105±1,3	122±3,1	100±1,4	120±1,3	101±1,4	1,3; 1,5 < 0,0001
Ретикулоциты (%)	6,7±0,4	6,5±0,5	8,4±0,6	6,5±0,4	9±0,7	6,5±0,4	1,3; 1,5 < 0,001
Эритроциты (10^{12} /л)	3,0±0,06	3,4±0,1	3,8±0,09	3,2±0,08	3,7±0,05	3,2±0,07	1,3; 1,5 < 0,0001
Гематокрит	30,1±0,4	30,4±0,8	34,8±1,0	29,2±1,1	34,1±0,4	29±1,2	1,3; 1,5 < 0,0001
Тромбоциты (10^9)	201±10	211±11	228±14	202±10	214±11	207±10	> 0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	13±1,0	9,9±0,9	11,2±0,8	9,1±1,0	11,8±0,8	9,2±0,7	> 0,05
Трансферрин (г/л)	2,6±0,15	3,2±0,23	2,5±0,13	3,0±0,3	2,5±0,14	3,0±0,3	> 0,05
КНТрЖ (%)	18±1,9	16,8±1,6	19,3±2,8	18,02±1,4	21,9±3,6	17,9±2,0	> 0,05

Таблица 2. Сравнительная динамика гематологических, феррокинетических показателей у больных миомой матки с анемией средней и тяжелой степени, леченных предоперационно эпокрином и железом (1-я группа, $n=14$) и только железом (2-я группа, $n=18$) ($M \pm m$)

Показатель	Исходно		Через 2—3 нед на фоне лечения		При выписке		<i>p</i>
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
	1	2	3	4	5	6	
Hb (г/л)	77±3	89±3,4	105±3,8	87±3,2	117±2,8	89±2,1	1,3; 3,5<0,0001
Ретикулоциты (%)	5,8±0,3	7,1±0,7	7,7±0,4	6±0,7	10,4±0,6	7±0,4	1,3; 1,5<0,0001
Эритроциты ($10^{12}/л$)	2,7±0,09	3,0±0,1	3,3±0,1	3,0±0,09	3,7±0,09	3,0±0,08	1,3; 3,5<0,0001
Гематокрит	28,1±1,4	26±1,9	32±0,5	27±0,9	33,1±1,1	28±0,9	1,3; 1,5<0,0001
Тромбоциты (10^9)	204±8	204±3	209±7	206±6	228±11	200±6	>0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	12,2±1,2	12,4±1	9,4±0,9	11,6±1,4	14,2±2,6	9,9±0,9	>0,05
Трансферрин (г/л)	2,9±0,2	3,0±0,3	2,2±0,2	2,7±0,5	2,4±0,2	2,6±0,2	1,3<0,04
КНТрЖ (%)	17,8±1,6	17,9±1,4	19,8±2,8	16,5±1,5	29,9±4,4	16,6±2	1,5<0,03

Таблица 3. Сравнительная динамика уровня эритропоэтина в сыворотке у больных миомой матки 1-й и 2-й групп, получавших лечение эпокрином и железом предоперационно ($M \pm m$)

Степень анемии	Исходно		Через 2—3 нед на фоне лечения		При выписке		<i>p</i>
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
	1	2	3	4	5	6	
Легкая	36,6±6,1*	34,2±6,1*	28,9±5,9	39,2±6*	29,4±5,3	29,1±7,5	>0,05
Средняя + тяжелая	20,6±3,3*	21,7±3,5*	26,7±4,9	21,3±3,5*	31,4±2	21,3±4,6	1,5<0,01
<i>p</i>	<0,03	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	

Примечание. * — ЭПО, мМЕ/мл.

Таблица 4. Особенности течения послеоперационного периода у пациенток 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа ($n=33$)	2-я группа ($n=38$)
Послеоперационный койко-день, сут	8±2,5	12±2,5
Гемотрансфузии	—	6
Восстановление двигательной активности, сут	1,5±0,5	3,0±0,5
Послеоперационные осложнения:		
раневая инфекция	—	3
перитонит	—	1
кишечная непроходимость	—	1

ных со средней и тяжелой анемией, получавших эпокрин ($p<0,01$).

Следует отметить, что применение РЭПО практически не вызвало побочных реакций, за исключением 3 пациенток с гипертонией в анамнезе, у кото-

рых на введение эпокрин отмечали повышение артериального давления. После введения гипотензивных средств артериальное давление у пациенток нормализовалось.

В табл. 4 представлены некоторые особенности течения послеоперационного (п/о) периода в обеих группах. Как видно из таблицы, в группе больных с анемией, получавших в предоперационном периоде РЭПО, не было гнойно-септических осложнений и гемотрансфузий. Восстановление двигательной активности наступало раньше и п/о койко-день был меньше в отличие от пациенток 2-й группы, получавших только препараты железа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гистерэктомию по поводу миомы может быть причиной значительной кровопотери, требующей гемотрансфузии. Вместе с тем нередко основным показанием к удалению матки является менометроррагии, приводящие к развитию у женщин ЖДА, которую не удается устранить препаратами железа до начала очередного кровотечения.

В таких случаях основной задачей предоперационной подготовки больных с миомой и анемией является устранение ЖДА за короткий срок, что позволило бы провести операцию в оптимальных условиях и с минимальным риском развития осложнений во время и после операции.

Такая возможность появилась после внедрения в клиническую практику препаратов рекомбинантного эритропоэтина, в частности эпокрин. В настоящем исследовании предоперационное лечение анемии только препаратами железа в течение 2 нед оказалось неэффективным, тогда как (по данным В. Larson и соавт., 2001) предоперационное применение препаратов железа в течение 4 нед у больных миомой матки с исходным уровнем *Hb* $100 \pm 1,2$ г/л привело к росту этого показателя до $120 \pm 1,2$ г/л. По-видимому, полное отсутствие эффекта в нашем исследовании связано с коротким сроком применения препаратов железа (2 нед) и продолжающимися у некоторых больных кровотечениями.

При применении РЭПО необходимо учитывать ответную реакцию на его введение, показателями которой может служить один из 3 параметров: количество *Hb*, число ретикулоцитов, а также число циркулирующих трансферриновых рецепторов. Так, например, повышение концентрации *Hb* ≥ 10 г/л через 4 нед от начала лечения свидетельствует о хорошей реакции на РЭПО [4]. В некоторых случаях положительная эритроидная реакция на РЭПО может обнаруживаться и в более ранние сроки, что имело место в настоящем исследовании (уровень *Hb* через 2 нед в среднем увеличился на 25 г/л).

Большое значение при проведении ЭПО-терапии имеет оценка состояния запасов железа в организме и его метаболизм. Ответная реакция костного мозга на РЭПО зависит от снабжения железом. При назначении РЭПО важно учитывать возможность развития недостаточности железа у пациентов, которая может быть относительной (функциональной) и абсолютной (истинной). К тестам оценки статуса железа в организме относятся: степень насыщения трансферрина железом, содержание сывороточного ферритина, процент гипохромных эритроцитов, измерение концентрации трансферриновых рецепторов в сыворотке и содержание протопорфиринов в эритроцитах. В настоящей работе применялся тест на определение КНТрЖ. Нарушенная доставка железа эритроидному костному мозгу основывается на низком насыщении трансферрина железом ($< 20\%$). Эритроидный костный мозг утилизирует более 80% плазменного железа и поэтому является первой тканью, испытывающей дефицит железа при истощении его запасов. Нарушение баланса между потребностями эритроидного костного мозга в железе и его доставкой и называется железозедефицитным эритропоэзом [4].

Таким образом, следует считать, что у обследованных больных с миомой матки и анемией до начала лечения наблюдался железозедефицитный эритропоэз, так как КНТрЖ во всех группах был $< 20\%$. Железодефицитный эритропоэз наблюдается не только при недостатке железа, вызванном уменьшенным снабжением, а также при нормальном или повышенном обеспечении железом, но при повышенных в нем потреб-

ностях. Такая ситуация и может возникать у пациентов, получавших ЭПО-терапию. Именно поэтому обязательное назначение железа таким пациентам может восстановить нарушенный баланс между снабжением и потребностями костного мозга [4]. Об адекватном обеспечении железом пациенток, получавших РЭПО, в настоящем исследовании свидетельствует факт повышения КНТрЖ после лечения до $21,9 \pm 3,6$ и $29,9 \pm 4,4\%$ в группах с легкой и средней и тяжелой анемией соответственно.

Вместе с тем отсутствие достоверного роста уровня сывороточного железа в процессе лечения и даже некоторую тенденцию к его снижению через 2 нед после начала лечения у обследованных пациенток можно объяснить повышенной утилизацией железа вследствие усиленного эритропоэза, вызванного его стимуляцией РЭПО.

С целью оценки эндогенного ЭПО нами изучался уровень сывороточного ЭПО у пациенток до лечения, на фоне лечения и через 2 нед после операции. Уровень ЭПО должен оцениваться в отношении степени анемии. В связи с чем пациентки и были разделены на группы в зависимости от степени тяжести анемии.

При наличии нормального ЭПО-образующего аппарата в почках уровни с-ЭПО должны повышаться экспоненциально уменьшению величины *Ht* (или *Hb*). Это обратное отношение между уменьшением концентрации *Hb* и увеличением содержания ЭПО действительно существует при апластических анемиях, анемиях, обусловленных гемолизом, острой потерей крови. В таких случаях почечная продукция ЭПО в ответ на вызванную анемией гипоксию является адекватной. Термин “синдром неадекватной продукции ЭПО на анемию” основывается на сравнении между величиной с-ЭПО у данного пациента и эталонными величинами с-ЭПО для той же степени анемии.

При неадекватной реакции ЭПО на анемию происходит ослабление зависимости с-ЭПО от концентрации *Ht* (*Hb*) относительно с-ЭПО от уровня *Ht* (*Hb*) у эталонных пациентов с адекватной реакцией ЭПО [4].

В настоящем исследовании средний уровень исходных значений *Ht* и с-ЭПО у больных с миомой и анемией легкой степени составил 30% и 36,6 мМЕ/мл, с анемией средней и тяжелой степени — 28% и 20,6 мМЕ/мл. Сравнение этих данных с эталонными величинами с-ЭПО для той же степени анемии показывает, что у находившихся под наблюдением больных миомой матки и анемией “в среднем” почечная продукция ЭПО в ответ на анемию до начала лечения была неадекватной. При этом “неадекватность” была более выражена у больных со средней и тяжелой степенью анемии по сравнению с анемией легкой. Важно подчеркнуть, что в процессе лечения РЭПО уровень с-ЭПО у пациенток с легкой степенью анемии не изменился, а со средней и тяжелой степенью анемии — повысился, т.е. в результате лечения анемии уменьшилась “неадекватность” продукции ЭПО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в предоперационном периоде РЭПО (эпокрин) в сочетании с препаратами же-

леза у больных миомой матки и ЖДА явилось быстрым и эффективным способом лечения ЖДА, что проявилось достоверным ростом уровня сывороточного эритропоэтина, гемоглобина крови, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита, исчезновением клинических симптомов анемии. Кроме того, в группе пациентов, получавших РЭПО не было п/о гнойно-септических осложнений, удалось избежать гемотрансфузий во время и после операций и п/о койко-день был меньше по сравне-

нию с больными 2-й группы, получавших только препараты железа.

Таким образом, при железодефицитной анемии у больных миомой матки развивается синдром неадекватной продукции эритропоэтина, степень выраженности которого зависит от тяжести анемии. Следовательно, лечение ЖДА у больных миомой матки препаратами рекомбинантного эритропоэтина патогенетически обосновано и может применяться в клинической практике в сочетании с препаратами железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий. М 1999; 58.
2. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е. и др. Клиническое значение депонированного железа у беременных с анемией на фоне лечения эритропоэтином. Пробл репрод 2001; 1: 41—46.
3. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснопольский В.И. Оперативная гинекология. М 1999; 171.
4. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М: ГЭОТАРмед 2002; 400.
5. Синюхин В.Н., Стецюк Е.А., Ловчинский Е.В. и др. Фармакокинетика рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Тер арх 1994; 66: 8: 60—62.
6. Шевченко Ю.Л., Данильченко В.В. и др. Эритропоэтин в профилактике и лечении анемии. Воен-мед журн 1996; 5: 45—47.
7. Bachmann G.A. Epoetin alfa use in gynecology. Past, present and future. J Reprod Med 2001; 46 (Suppl 5): 539—544.
8. Beguin Y., Lipscei G., Oris R. et al. Serum immunoreactive erythropoietin during pregnancy and in the early postpartum. Br J Haematol Oncol North Am 1994; 72: 6: 3—10.
9. Besarab A., Ross R.P., Nasca T.J. The use of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995; 4: 2: 155—161.
10. Larson B., Bremme K., Clyne N., Nördstrom L. Preoperative treatment of anemic women with epoetin beta. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 559—562.
11. Mercuriali F. The role of human recombinant erythropoietin in oncologic surgery. Tumori 1997; 83: 4: (Suppl 2):S16—S19.
12. Rauh M.A., Bayers-Thering M., LaButti R.S., Krackow K.A. Preoperative administration of epoetin alfa to total joint arthroplasty patients. Orthopedics 2002; 25: 3: 317—320.
13. Rohling R.G., Zimmermann A.P., Breymann C. Intravenous versus oral iron supplementation for preoperative stimulation of hemoglobin synthesis using recombinant human erythropoietin. J Hematother Stem Cell Res 2000; 9: 4: 497—500.
14. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin administered in health and disease. J Perinatol Med 1995; 23: 13—17.

Использование аналогов ГнРГ в репродуктологии и онкологии

В.П. СМЕТНИК, Г.Е. ЧЕРНУХА, Т.Е. САМОЙЛОВА, Москва

7-й международный симпозиум, Амстердам, 2003, февраль

Симпозиумы, посвященные аналогам гонадотропин-рилизинг-гормонам (ГнРГ), постоянным организатором которых является видный ученый Б. Люненфельд (Израиль), проводятся каждые 2 года. На 7-м симпозиуме присутствовали около 500 специалистов из 82 стран.

Впервые в 1971 г. Shally и коллегами была установлена химическая структура ГнРГ, который является гипоталамическим декапептидом, состоящим из 10 аминокислот. В последующем — путем пептидной модификации молекулы ГнРГ — были созданы синтетические аналоги ГнРГ, более активные и стабильные вещества, обладающие значительно более длительным действием. Клонирование рецепторов к человеческому ГнРГ, изучение их структуры позволило нескольким лабораториям создать модель рецепторов, что было крайне важно для создания более эффективных аналогов. К настоящему времени накопился большой клинический опыт использования аналогов ГнРГ, механизм действия которых при длительном применении основан на десенситизации гонадотрофов аденогипофиза, блокаде секреции гонадотропных гормонов и яичниковых стероидов, что вызывает состояние “обратимой медикаментозной гонадэктомии”. Агонисты ГнРГ (а-ГнРГ) широко используются для лечения гормонозависимых заболеваний. Они применяются в 4 основных направлениях:

1) для торможения секреции половых стероидов при метастатическом раке простаты, молочной железы, эндометрия;

2) для ингибирования преждевременного появления зрелых импульсов ГнРГ при центральной форме преждевременного полового созревания, что способствует задержке преждевременного закрытия эпифизов трубчатых костей и обеспечивает продолжение роста детей;

3) для контроля секреции гонадотропинов при индукции овуляции и суперовуляции (ЭКО, синдром поликистозных яичников — СПКЯ);

4) для возможного местного влияния на ткани, имеющие ГнРГ рецепторы (при некоторых типах злокачественных опухолей, миомах матки и др).

Помимо а-ГнРГ, вызывающих короткую фазу стимуляции аденогипофиза, были созданы антагонисты ГнРГ (антГнРГ), не оказывающие подобный эффект, быстро вызывающие блокаду гонадотропной функции гипофиза. В последние годы накапливается опыт клинического применения антГнРГ, которые быстро, обратимо и надежно блокируют систему гипофиз — гонады как у женщин, так и мужчин. Помимо препаратов, выпускаемых в виде растворов для парентерального введения, были созданы непептидные оральные антГнРГ.

Общее в стероидных и нестероидных аналогах ГнРГ состоит в схожем молекулярном весе, химической структуре, одинаковом пространственном положении, связывании с единичными рецепторами к ГнРГ. Разница же между ними заключается в их растворимости, способности выделять гистамин, длительности воздействия. Пептидные антагонисты оказывают в 1000 раз более продолжительный эффект и более выраженное торможение секреции гонадотропинов.

Характеристика непептидных антагонистов ГнРГ:

- быстрое торможение рецепторов;
- быстрое начало воздействия;
- “чистый” антагонистический эффект;
- быстрое восстановление функции гипофиза после отмены;
- формы выпуска: оральные, депо, назальные.

Характеристика пептидных агонистов ГнРГ:

- медленное начало воздействия;
- короткий период *ип*-стимуляции;
- торможение секреции гонадотропинов — через 2—3 нед от начала приема;
- длительное восстановление секреции ГнРГ после их отмены;
- наличие периодов “включения” и “выключения” воздействия.

Доклады, представленные на симпозиуме, были посвящены трем основным направлениям: фундаментальным исследованиям; совершенствованию терапии бесплодия, синдрома поликистозных яичников, миомы матки и эндометриоза; применению аналогов ГнРГ при злокачественных опухолях репродуктивных органов.

Фундаментальные исследования

Пептидные агонисты и антагонисты ГнРГ широко используются в репродуктивной медицине и онкологии. Пептидные агонисты представляют собой инъекционные депо-препараты или эндоназальные спреи, тогда как пептидные антагонисты выпускаются в виде инъекций для ежедневных введений, что лимитирует их использование для длительного лечения гормонозависимых заболеваний. Доклад S. Struthers (США) был посвящен непептидным оральноактивным антГнРГ, которые более удобны для применения, более надежно и быстро тормозят секрецию гонадотропинов. Авторами представлен опыт применения непептидного орального препарата NBI-42902 в дозах от 5 до 200 мг у 56 женщин постменопаузального возраста. Отмечена блокада ЛГ-РГ, которая продолжалась в течение 12 ч; через 24—48 ч отмечено восстановление функции го-

надотрофов. Авторами возлагаются большие надежды на будущее использование оральных антГнРГ.

Японскими учеными (S. Fujiya и соавт.) был представлен доклад, посвященный новому непептидному оральноактивному антГнРГ — TAK-013. Лабораторные данные свидетельствуют о том, что TAK-013 является высокоактивным специфичным блокатором ГнРГ. Исследование на здоровых добровольцах показало, что однократная оральная доза TAK-013 быстро снижает уровень ЛГ и половых гормонов, продолжительность действия составляет 24 ч. Этот препарат используется для лечения гормонозависимых заболеваний. У человека активность препарата в 220 раз выше, чем у обезьян. Очень низкая доза (10 мг/кг) препарата оказалась вполне достаточной для торможения ЛГ у человека. Изучение влияния различных доз оральных антГнРГ (10, 25, 50, 100 мг) у здоровых мужчин показало четкое снижение уровней тестостерона и ЛГ, а у постменопаузальных женщин — уровней ЛГ.

Аналоги ГнРГ широко используются для лечения гормонозависимого рака. Механизмы антипролиферативных и проапоптотических эффектов а-ГнРГ и антГнРГ в гормонозависимых раковых клеточных линиях представили R. Millar и соавт. (Великобритания). Первоначально полагали, что а-ГнРГ и антГнРГ оказывают лишь центральный эффект. Однако накопились данные о прямом ингибирующем влиянии антГнРГ непосредственно на клетки раковой опухоли. Эти эффекты определяются через *Gai G*-протеин в противоположность *Gaq*-протеину, через который опосредуется влияние на уровне гонадотрофов. Рецепторы к ГнРГ выявляются в 40—80% раковых клеток молочной железы и яичников. Трансдукция ГнРГ рецепторов в опухолях отличается от трансдукции рецепторов в гипофизе. Предполагают, что рецепторы, имеющиеся в раковых клетках, опосредующие антипролиферативный эффект а-ГнРГ, являются не типом I, а типом II рецептора ГнРГ, который может быть активирован как агонистами, так и антагонистами.

На некоторых клеточных линиях рака яичников — FIGO-IVb (A); EFO-21 (B); EFO-27 (C) и эндометрия (HEC-1A) в присутствии антГнРГ была показана стимуляция процессов апоптоза.

Группой японских ученых (T. Maeno и соавт.) было представлено сообщение о влиянии а-ГнРГ *in vitro* на пролиферацию, апоптоз и дифференциацию гранулезных клеток фолликулов различных фаз роста. Выявлено различное влияние а-ГнРГ на гранулезные клетки яичников в зависимости от фазы их развития:

— торможение пролиферации клеток незрелых фолликулов и стероидогенеза в зрелых фолликулах;

— стимуляция апоптоза в гранулезных клетках независимо от стадии роста фолликула.

Клиническое применение агонистов и антагонистов ГнРГ

Представлены сообщения о методах защиты яичников от повреждения во время приема цитотоксических средств. *Существующие методы защиты*: снижение токсичности лекарств; транслокация яичников; сочетание терапии с а-ГнРГ; замораживание ооцитов и эмбрионов; биопсия и криоконсервация яичников; трансплантация яичников.

Для получения быстрого эффекта для защиты яичников использована комбинация агонисты + антагонисты. У 5 подростков с гематологическим злокачественным заболеванием при применении декапептида 3,75 мг + cetrotide («Asta») 3 мг в течение 48—90 ч отмечено торможение ЛГ (T. Mardesic и соавт., Чехия).

В области вспомогательных репродуктивных технологий аналоги ГнРГ традиционно применяются с целью блокады преждевременного пика ЛГ при проведении контролируемой стимуляции суперовуляции. Для этого в различных схемах используются а-ГнРГ в ежедневной или депонированной форме. С появлением в клинической практике антГнРГ — ганиреликса и цетрореликса — практически исчезает интерес к применению а-ГнРГ при контролируемой стимуляции суперовуляции. Использование антГнРГ позволяет почти вдвое сократить длительность протокола стимуляции, снизить расход гонадотропинов, число необходимых инъекций и посещений клиники для ультразвукового мониторинга, а также уменьшить риск синдрома гиперстимуляции и ряда других осложнений (B.C.J.M. Fauser).

В прошлые годы, когда протоколы стимуляции с антГнРГ не были отработаны, имелась тенденция к меньшей частоте наступления беременности при использовании антагонистов. Последние исследования показывают отсутствие различий по эффективности программы ЭКО. Данные одного из последних исследований, в котором сравнивалась частота наступления беременности при применении агонистов и антагонистов ГнРГ на выборке более 3200 циклов ЭКО, показывают отсутствие достоверных различий в эффективности этих классов препаратов; такие выводы справедливы как для ганиреликса, так и для цетрореликса (S. Daya).

АнтГнРГ имеют особое преимущество при использовании у пациенток с СПКЯ, поскольку значительно снижают риск синдрома гиперстимуляции яичников (C. Avril и соавт.), а также у пациенток со слабым ответом на стимуляцию, поскольку существенно снижается расход гонадотропинов и реже встречаются пациентки, не отвечающие на стимуляцию (B. Weisz, V. Ferber, J. Dor).

Переход к применению антГнРГ не только упрощает протоколы стимуляции, но и позволяет дифференцированно подходить к выбору вариаций протоколов. Очевидны преимущества нефиксированного критерия начала введения антагонистов (6—7—8-й дни), а индивидуального — в зависимости от размера лидирующего фолликула, хотя остается нерешенным вопрос об оптимальном размере фолликулов — 12, 14, 15 или 16 мм (D. Shapiro).

Использование оральных контрацептивов перед началом стимуляции суперовуляции позволяет точно планировать начало цикла ЭКО, избежать необходимости работы в выходные дни, а также синхронизировать фолликулогенез. В последних работах оптимальным признается 5-дневный перерыв между последним приемом оральных контрацептивов и началом стимуляции (C. Lambalk, D. Shapiro).

Во вспомогательной репродукции а-ГнРГ используются не только для блокады преждевременного пика

ЛГ, но и для индукции финального созревания ооцитов. Для этого, в частности, применяются дозы трипторелина 0,1 или 0,2 мг по достижении фолликулами состояния зрелости. Для пациенток с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников использование агонистов в качестве триггера овуляции является профилактической мерой (D. Shapiro).

Гипотезы о необходимости коррекции дозы а-ГнРГ в зависимости от массы тела пациенток в настоящее время не подтверждаются. Частота беременности не зависит от индекса массы тела при постоянной дозе антагонистов (J. Engel и соавт.), применение дифференцированных доз ганиреликса для пациенток с разной массой тела не улучшает результаты лечения (NV «Organon»).

Продолжаются работы по разработке новых протоколов минимальной стимуляции — начало фолликулогенеза в естественном менструальном цикле, применение низких доз рекомбинантного ФСГ с середины фолликулиновой фазы и добавление антГнРГ в поздней фолликулиновой фазе. Несколько рандомизированных исследований показали, что далеко не у всех пациенток удается получить рост фолликулов, хотя полученные ооциты отличаются большей частотой оплодотворения, лучшим качеством эмбрионов и более высокой частотой имплантации (B.C.J.M. Fauser). Оптимальным в минимальном протоколе оказывается получение 2—5 ооцитов. Конечно, такие протоколы пока применяются как пилотные и только у специальных групп пациенток с прогнозируемым хорошим ответом на стимуляцию.

Интерес к особенностям лютеиновой фазы после применения антагонистов связан в первую очередь с отсутствием десенситизации гипофиза и быстрым восстановлением продукции ЛГ после отмены антагонистов. В то же время работы показывают, что уровень прогестерона после антагонистов ниже при отсутствии поддержки лютеиновой фазы препаратами чХГ, чем при применении чХГ, а также нередко встречаются случаи аномально короткой лютеиновой фазы (M. Pelinck и соавт.). Необходимость поддержки лютеиновой фазы в протоколах антагонистами остается, но, возможно, она должна быть не столь агрессивной и продолжительной, как при длинных протоколах с агонистами.

В будущем стимуляция суперовуляции в программах ВРТ будет более простой и удобной для пациентов. Идет разработка новых препаратов, таких как оральные антГнРГ непептидной структуры, пероральные аналоги лютеинизирующего гормона, препараты ФСГ пролонгированного действия. Все эти новые препараты находятся уже на второй стадии клинических испытаний.

Значительное внимание уделялось вопросам использования агонистов и антагонистов ГнРГ при пролиферативных гормонозависимых заболеваниях, к числу которых относится эндометриоз. J. Evers (Нидерланды) было сделано сообщение о современных взглядах на патогенез эндометриоза. Представлена концепция, согласно которой эндометриоз развивается за счет ретроградного рефлюкса менструальной крови при нарушении механизмов перитонеальной защиты, к числу которых относится экспрессия молекул адге-

зии, изменения состава перитонеальной жидкости, перитонеальных клеток и перитонеального слоя, а также ангиогенеза.

Эндометриоз является доброкачественным пролиферативным заболеванием, вызывающим стойкий болевой синдром и имеющим склонность к рецидивированию. Независимо от первичной терапии (хирургическое удаление имплантов и кист, медикаментозное подавление функции яичников или комбинированное лечение) частота рецидивирования эндометриоза за 5-летний период колеблется от 20 до 80%. Это указывает на необходимость использования длительной медикаментозной терапии симптомного эндометриоза. Сравнительный анализ эффективности 3-летнего применения различных препаратов для лечения рецидивирующего эндометриоза, проведенный K. Scheppe (Германия), выявил наибольший эффект в виде исчезновения болевого синдрома (достигающий 70%) при постоянном или прерывистом назначении а-ГнРГ с *add-back* терапией, тогда как прогестагены и оральные контрацептивы оказались эффективными лишь ограниченный период времени. Трехлетний курс терапии низкими дозами прогестагенов приводил к исчезновению болевого синдрома у 36% пациенток (причем у 60% из них отмечались побочные эффекты), на фоне оральных контрацептивов отсутствие болей было выявлено лишь у 17% женщин.

В программе симпозиума было представлено сообщение K. Chwalisz (США) о новых подходах к терапии хронического болевого синдрома при эндометриозе путем назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (*SPRMs*). Продемонстрирован опыт применения различных доз препарата азаприснил (5—50 мг), на фоне которого выявлено ингибирование клеточного роста в эндометриодных имплантах и эндометрии, снижение менструальной кровопотери, частое возникновение аменореи, выраженное уменьшение болевого синдрома.

Известно, что при эндометриозе частота наступления беременности значительно ниже, чем в популяции. В структуре причин бесплодия неясного генеза эндометриоз составляет 70—80%. До настоящего времени нет единой точки зрения на причины бесплодия при эндометриозе. В качестве основных причин рассматривается снижение фертилизации в результате нарушений овуляторного пика, изменения интраперитонеального содержимого (повышение активности фагоцитов, количества цитокинов), нарушения транспорта гамет, нарушения имплантации как за счет изменений ооцита, так и за счет снижения рецепции в эндометрии. K. Buhler и соавт. (Германия) было представлено сообщение по применению аналогов ГнРГ для лечения эндометриоза, сочетающегося с бесплодием. Показано, что использование аналогов ГнРГ для лечения эндометриоза не улучшает фертильность пациенток с эндометриозом. Назначение же их в качестве адьювантной терапии перед специфическим лечением бесплодия обеспечивает лучшие результаты, хотя и не приводит к исчезновению эндометриодных имплантов, однако инактивирует или нейтрализует их активность. Исследования J. Kleinstein (Германия) показали, что назначение 6-месячного курса терапии а-ГнРГ после микрохирургической коррекции эндо-

метриоза III–IV степени увеличивает частоту наступления беременности при проведении ЭКО до 75%.

Создание антагонистов ГнРГ открывает новые возможности для проведения специфической фармакотерапии эндометриоза. Пептидные и непептидные аналоги ГнРГ взаимодействуют с одними и теми же рецепторами. Вместе с тем пептидные антагонисты почти в 1000 раз эффективнее агонистов, оказывают более выраженную блокаду, обладают большим периодом действия. Отсутствие начального пика секреции гонадотропинов обеспечивает быструю блокаду гипофизарно-яичниковой системы, низкие уровни эстрадиола (в среднем 50 пг/мл), сохраняющиеся в течение 8 нед. R. Felberbaum и соавт. (Германия) было показано, что назначение антагониста *cetorelix* (*cetrotide*) в дозе 3 мг еженедельно в течение 8 нед при эндометриозе или каждые 4 дня в течение 2–4 нед при миоме матки является новым подходом к медикаментозной терапии этих гормонозависимых заболеваний.

В программе симпозиума был представлен доклад Z. Blumenfeld (Израиль) о взаимосвязи эндометриоза с развитием рака яичников и влиянии на этот процесс гормональной супрессивной терапии. Впервые сообщения о возможной малигнизации эндометриоза появились в 1925 г.; согласно имеющимся данным, частота злокачественной трансформации эндометриоза составляет 0,3–1,6%. Молекулярными цитогенетическими исследованиями установлено, что при эндометриозе часто имеет место потеря гетерозиготности, мутации генов, участвующих в регуляции запрограммированной гибели клеток и клеточном росте, характерные для эндометриоидного типа эпителиального рака яичников, которые могут способствовать локальной неконтролируемой пролиферации и возникновению эндометриоза. Делеция короткого плеча 1 хромосомы выявлена у 50% больных с поздними стадиями эндометриоза. Анеуплоидные клетки, несущие хромосомные aberrации, более склонны к злокачественной трансформации, чем нормальные диплоидные клетки, это способствует высокому риску злокачественной трансформации. Гормональная супрессивная терапия а-ГнРГ — дановалом или гестагенами — преимущественно подавляет рост нормальных клеток в эндометриоидных имплантах и не влияет на клетки, несущие хромосомные aberrации. Таким образом, проведение гормонотерапии может увеличивать число дискариотических клеток в эндометриоидных имплантах и повышать риск малигнизации. Это предположение подтверждают недавно полученные данные о том, что даназол может увеличивать риск рака яичников.

Несколько сообщений было посвящено использованию аналогов ГнРГ в лечении СПКЯ, при котором отмечается дисрегуляция секреции гонадотропинов, механизмы возникновения которой были освещены в сообщении J. Weiss, O. Ortmann (Германия). В экспериментах *in vitro* изучено влияние тестостерона, дегидроэпиандростерона, инсулина, ИФР-1 на возникновение дисрегуляции ЛГ. Сделано заключение, что гиперсекреция ЛГ может быть вызвана повышенным уровнем андрогенов, инсулина, ИФР-1, в то же время яичниковая гиперандрогения блокирует пик ЛГ, приводя к ановуляции и нарушению ритма менструаций. K. Diedrich (Германия) представлен опыт приме-

нения а-ГнРГ при СПКЯ, терапия которыми приводит к уменьшению клинических признаков андрогенизации, размеров яичников и нормализации гормональных параметров. Несколько сообщений было посвящено использованию антагонистов ГнРГ (*cetorelix*, *orgalutran*) в программе ЭКО и ПЭ. Применение 3 мг *cetorelix* в комбинации с рекомбинантным ФСГ позволяет достичь оптимального ответа яичников и увеличить процент наступления беременности (С. Avril, Франция). Наиболее высокий процент наступления беременности отмечался у пациенток с нормальной массой тела (P. Detroey, Бельгия).

Несколько сообщений было посвящено проблеме патогенеза и лечения лейомиомы матки. D. Spicer и соавт. (США) показали, что лечение миомы матки а-ГнРГ и низкими дозами эстрадиола (*add-back* терапия) является эффективным, значительно уменьшает боль, кровотечение, объем матки при сохранении минеральной плотности костной ткани. Приведены данные по оценке влияния эстрадиола в качестве *add-back* терапии на эффективность а-ГнРГ при лечении больных лейомиомой матки. Шестимесячный курс терапии а-ГнРГ в виде эндоназального спрея в сочетании с трансдермальным пластырем (ТДП), содержащим различные дозы эстрадиола приводил к значительному уменьшению болей (до 82%), кровопотери (до 76%), объема матки (до 21%). Потеря минеральной плотности кости (МПК) составила лишь 0,4%, что значительно ниже по сравнению с монотерапией а-ГнРГ (до 3%). Сделано заключение о том, что лечение а-ГнРГ в сочетании с *add-back* терапией эстрадиолом достаточно эффективно в отношении ослабления боли, уменьшения кровопотери и объема матки при минимальной потере МПК.

E. Schindler и соавт. (Германия) для изучения молекулярных механизмов действия а-ГнРГ на рост лейомиомы матки исследовали ткань миоматозных узлов и нормального миометрия. Было установлено, что супрессивное действие а-ГнРГ на ткань миоматозных узлов связано со снижением клеточной пролиферации (по маркеру *Ki-67*), при этом не было обнаружено снижения степени дифференцировки гладкомышечных клеток. Следовательно, применение а-ГнРГ показано для уменьшения объема матки и миоматозных узлов при лейомиоме матки и в то же время безопасно, так как не влияет на дифференцировку клеток.

R. Felberbaum (Германия) изложил некоторые вопросы патогенеза миомы матки. Определены основные этиологические факторы, влияющие на развитие лейомиомы матки, к которым относятся: эстрогены, прогестерон, гонадотропины, факторы роста (эпидермальный и трансформирующий), а также генетическая предрасположенность. В результате многочисленных исследований по применению а-ГнРГ установлено супрессивное действие этих препаратов на клеточную пролиферацию при отсутствии влияния на дифференцировку гладкомышечных клеток. Автором рассматривались возможности применения медикаментозной терапии. Так, при субсерозной локализации миоматозных узлов и/или кальцификации узлов консервативная терапия противопоказана. При лейомиоме матки у женщин в пременопаузальном возрасте возможно применение медикаментозной терапии, а при

сочетании с бесплодием с целью сохранения репродуктивной функции проведение ее необходимо. Показаниями к назначению а-ГнРГ являются анемия и меноррагии, большие размеры миоматозных узлов (для сохранения репродуктивной функции), неоперабельность больных. В последние несколько лет стало возможным применение антГнРГ. Так, при лейомиоме матки может быть использован цетрореликс в дозе 3 мг один раз в 3 дня в течение 2—4 нед. И хотя в настоящий момент можно говорить лишь о предварительных результатах данного вида лечения, они вполне обнадеживающие. Эти препараты позволяют достигать того же эффекта, что и а-ГнРГ, но за значительно меньший период времени и частично избежать побочных эффектов, развивающихся при применении а-ГнРГ.

Применение аналогов ГнРГ при злокачественных опухолях

Исследованиями *in vitro* с E_2 рецепторположительными клетками рака молочной железы (MCF_7) установлено, что гозерелин ацетат в комбинации с тамоксифеном более эффективно уменьшает размеры опухоли, чем один гозерелин ацетат. Н. Franke и соавт. (Нидерланды) показано, что эстрадиол или эстрадиол + дидрогестерон не могут быть использованы для уменьшения эстрогендефицитных симптомов, целесообразно применение лишь монотерапии дидрогестероном.

С. Grundker и соавт. (Шотландия) представили данные о присутствии рецептора II типа к ГнРГ в раковой ткани молочной железы, яичника и эндометрия, пролиферация этих клеточных линий была доз- и времязависимо снижена при использовании нативного ГнРГ II. Причем эти эффекты были достоверно более выраженные, чем антипролиферативный эффект тех же доз а-ГнРГ трипторелина ($p < 0,001$).

Г. Emons и соавт. (США) установили, что около 80% раков яичников и эндометрия экспрессируют рецепторы I типа к ГнРГ. Выявлены два типа рецепторов ГнРГ в раковых клетках молочной железы (А. Chen и соавт., Израиль).

Yano и соавт. (Япония) представили *in vitro* дозозависимое антипролиферативное влияние антГнРГ на клеточную линию эпителия при раке яичников посредством воздействия на рецепторы ГнРГ и включения множественных биохимических процессов в клеточном цикле. Блокада клеточного цикла в фазе G_1 происходит посредством торможения комплекса цикла $A-Cdk2$ и, по-видимому, стимуляции белков $p53$ и $p21$.

Представлен доклад об адьювантной эндокринной терапии для женщин с раком молочной железы в пременопаузе (R. Jakesz, Австрия). Овариэктомия ведет к снижению E_2 и может изменить течение заболевания, снижения частоту рецидивов или смерти на 25%. Агонист ГнРГ — гозерелин вызывает медикаментозную овариэктомия путем блокады рецепторов ГнРГ гипофиза и функции яичников.

В настоящее время имеется около пяти типов адьювантной терапии для молодых женщин с гормонозависимым раком молочной железы. Представлено сообщение о результатах лечения более 1000 женщин

пременопаузального возраста с гормонозависимым раком молочной железы, которые были рандомизированы для проведения комбинации эндокринной терапии (гозерелин) в течение 3 лет и тамоксифена в течение 5 лет. Добавление гозерелина к химиотерапии не улучшает результат лечения, однако дополнительное назначение гозерелина с тамоксифеном к химиотерапии значительно увеличивает выживаемость.

Впервые в 1976 г. в эксперименте D. Sombre и соавт. показали, что агонисты ЛГ-РГ могут вызвать регрессию опухоли.

J. Klijn (Нидерланды) отметил, что несмотря на возможный прямой противоопухолевый эффект а-ГнРГ, который показан *in vitro* за счет связывания со специфическими рецепторами, которые имеются в 52—67% первичных опухолей молочной железы, все же основной механизм действия — медикаментозная кастрация. Введение депо-золадекса способствует длительной блокаде функции яичников. В рандомизированных исследованиях ($n=138$) при лечении женщин пременопаузального возраста с гормонозависимым раком молочной железы с метастазами показано, что а-ГнРГ повышают выживаемость, что равно овариэктомии.

Данные мета-анализа 4 исследований, проведенных на 506 пациентках, показали, что комбинация тамоксифена + а-ГнРГ значительно более эффективно увеличивает выживаемость, чем использование монотерапии а-ГнРГ. Так как на фоне тамоксифена уровень эстрадиола может возрастать в 3—4 раза, лечение а-ГнРГ по эффективности равно химиотерапии, комбинация же агонистов и тамоксифена значительно увеличивает эффективность лечения. Комбинация а-ГнРГ с тамоксифеном при ER -положительном раке молочной железы у молодых женщин — это терапия первой линии как при первичном, так и при метастатическом раке молочной железы.

М. Garnick и соавт. (США) показали эффективность терапии антГнРГ — абареликсом при раке предстательной железы. Этот вид терапии позволил избежать начального подъема тестостерона и получить быструю кастрацию по сравнению с агонистом (монотерапия) и агонистами в сочетании с антиандрогенами. Приведены данные 3 рандомизированных исследований по 6-месячному курсу терапии и последующему наблюдению в течение года. На 8-й день применения абареликса у 70% отмечена четкая кастрация: снижение ФСГ, ЛГ, Т, дигидротестостерона. Полностью исключен подъем тестостерона, который отмечается в первую неделю при лечении агонистами. После 6 мес лечения абареликсом отмечена более быстрая кастрация и улучшение клинических симптомов.

Итак, за последние годы значительно расширились теоретические познания о структуре и механизмах влияния агонистов и антагонистов ГнРГ. Сообщения о широком спектре клинического применения аналогов ГнРГ позволяют совершенствовать подходы к консервативной терапии эндометриоза, миомы матки, бесплодия, синдрома поликистозных яичников, а также к опухолям репродуктивных органов как у женщин, так и у мужчин.

Вспомогательные репродуктивные технологии

Тезисы XII Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека

СОСУЩЕСТВОВАНИЕ ПИНОПОДИЙ И ГЕПАРИНСВЯЗЫВАЮЩЕГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЧЕЛОВЕЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИИ В ПЕРИОД ИМПЛАНТАЦИИ

Л.М. Агаджанова

Department of Obstetrics and Gynecology, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute, Sweden; Кафедра акушерства и гинекологии №1 Ереванского государственного медицинского университета, Армения

Эндометриальные пиноподии были предложены в качестве ультраструктурных маркеров имплантации. Гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (*HB-EGF*) вырабатывается в повышенных количествах в период восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты, оказывает стимулирующее действие на развитие человеческого эмбриона и вследствие этого считается важным для процесса имплантации человека.

Цель исследования: определить подробную клеточно-специфическую локализацию выработки *HB-EGF* в эндометрии здоровых женщин репродуктивного возраста и выявить возможность сосуществования пиноподий с экспрессией *HB-EGF* в нормальном человеческом эндометрии.

Материал и методы. Биопсия эндометрия была проведена 26 здоровым женщинам репродуктивного возраста, 14 из них являлись здоровыми добровольцами, 12 была проведена хирургическая стерилизация маточных труб в Huddinge University Hospital, Sweden. Биоптаты эндометрия были взяты на протяжении секреторной фазы менструального цикла, для времени взятия биопсийного материала точкой отсчета считался день пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в моче. Материал каждой биопсии был поделен на три части: для сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), для иммуногистохимии и конфокальной микроскопии. Поликлональные козы антитела к человеческому *HB-EGF* были использованы в конечной концентрации 2,5 мг/мл в залитых парафином образцах. Иммуногистохимия использовалась для определения экспрессии *HB-EGF* протеина, СЭМ — для определения наличия пиноподий на поверхности эндометрия, конфокальная микроскопия выявляла присутствие *HB-EGF* на поверхности пиноподий.

Результаты. Максимальная экспрессия *HB-EGF* в поверхностном и железистом эпителии эндометрия совпадала с периодом расцвета пиноподий во всех исследованных образцах. Однако иммуноокрашивание было более выраженным в поверхностном, чем в железистом эпителии. Иммуноокрашивание стромы варьировало незначительно между образцами и не зависело от дня цикла. Окрашивание кровеносных сосудов показало присутствие *HB-EGF* в них, однако также не зависело от фазы цикла. Использование конфокальной микроскопии показало присутствие *HB-EGF* как внутри клеток поверхностного эпителия, так и на поверхности пиноподий.

Выводы. Полученные данные предполагают, что *HB-EGF* может играть важную роль в стадиях прикрепления и проникновения бластоцисты в процессе имплантации человека. Более того, результаты иммуноокрашивания продемонстри-

ровали, что *HB-EGF* может быть использован в качестве маркера имплантационного окна.

* * *

РЕГУЛЯЦИЯ ГАМЕТОГЕНЕЗА И МУЖСКАЯ ИНФЕРТИЛЬНОСТЬ

С.Б. Артифексов, А.А. Артифексова, Т.Е. Потемина

Военно-медицинский институт ФПС РФ при государственной медицинской академии, Нижний Новгород

Репродуктивная система мужчин в силу особенностей своей морфофункциональной организации, в частности, наличия огромного количества недифференцированных и постоянно делящихся клеток в половых железах, является одной из наиболее уязвимых мишеней при действии на организм различных факторов внешней среды, что сопровождается не только развитием бесплодия, но и увеличением риска невынашивания беременности у женщин и формированием у потомства аномалий развития. В то же время механизмы этих изменений изучены еще недостаточно. Проведенное нами комплексное клинико-экспериментальное исследование показало, что патогены (угарный газ, окислы металлов, полициклические углеводороды, гипоксия, голодание и стресс), оказывая прямое воздействие на гаметогенез, приводят не только к появлению патологических форм мужских гамет, но и к нарушению процессов их элиминации в добавочных половых железах. Это может быть обусловлено нарушением гормональной регуляции, которая на первом этапе вызывает увеличение интенсивности образования эстрогенов из тестостерона, а далее накопление в плазме крови и тканях половых желез прогестерона и пролактина. Сушественно, что прогестерон является наиболее активным природным антиандрогеном, обратимо снижающим фертильность мужчин, тогда как и он и эстрогены, приводящие, кроме того, к утрате специфических черт мужского поведения, выключают по принципу обратной связи возможность компенсаторного выброса гонадотропных гормонов для восстановления фертильности. При этом гиперпролактинемия также тормозит интенсивность гаметогенеза, снижает либидо и вызывает половую слабость. Не исключено, что изменения гонадостата носят в общебиологическом плане защитный характер, предотвращая путем развития обратимой инфертильности возможность передачи потомству нежелательной наследственной информации, появляющейся при воздействии патогенов. Понятно, что с этих позиций всякая коррекция гонадостата с использованием половых и гонадотропных гормонов в целях восстановления мужской фертильности, выглядит недостаточно обоснованной и, более того, может способствовать закреплению в популяции вновь возникающих патологических мутаций. Поскольку все описанные сдвиги имеют, как правило, обратимый характер, целесообразными могут быть лишь профилактические мероприятия, направленные на элиминацию из среды обитания репротоксикантов и/или исключение возможности их проникновения (накопления, особенно для эндогенных продуктов) в организм мужчин или отбор полноценных мужских гамет в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий.

* * *

ВАЗОКОНСТРИКТОРЫ ПРИ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПРИДАТКАХ МАТКИ

З.Б. Барахоева, Н.И. Волков, В.Х. Хусаинова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Цель: оценить ближайшие результаты применения вазоконстрикторов при проведении органосохраняющих эндоскопических операций на придатках матки у пациенток репродуктивного возраста.

Материал и методы. Работа основана на анализе результатов хирургического лечения 293 женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия, трубной беременностью и доброкачественными опухолями яичников. Возраст больных колебался от 20 до 38 лет. Все пациентки были разделены на 4 основные и 4 контрольные группы в зависимости от проводимого оперативного вмешательства (1-я группа — с трубной беременностью, $n=32$; 2-я — с кистами яичников, $n=35$; 3-я — пациентки, которым проводили фимбриолизис, $n=42$; 4-я — пациентки с сальпингоовариолизисом и сальпингостомией, $n=34$). У каждой основной группы имелась соответственно контрольная группа: 1к — $n=30$, 2к — $n=32$, 3к — $n=38$, 4к — $n=40$. Всем пациенткам производили оперативное вмешательство лапароскопическим доступом. После визуального уточнения диагноза у больных основной группы применяли вазоконстриктор (реместип). Реместип вводили в равных объемах в широкую связку матки в области маточно-угла и в воронкотовую связку в непосредственной близости от плодного яйца в дозе 0,4 мг, дополненных до объема 10 мл физиологическим раствором. Критерием начала оперативного вмешательства служило изменение окраски миометрия, обусловленное ишемизацией ткани, которое наблюдалось в среднем в течение 5–7 мин после введения препарата. Учитывая незначительный объем кровопотери при этих типах оперативного лечения, эффективность применения реместипа оценивали по необходимости проведения дополнительных гемостатических мероприятий (термокоагуляция, биполярная коагуляция).

Результаты. Необходимости в дополнительных гемостатических мероприятиях в основных группах наблюдалась в 1-й группе — у 7 (22%) пациенток, во 2-й группе — у 7 (20%), в 3-й группе — у 4 (9,5%), в 4-й группе — у 4 (12%). В контрольных группах необходимость в дополнительном гемостазе с помощью термической и электрической энергии наблюдалась в 100%.

Выводы. Препарат реместип является эффективным средством профилактики кровотечения при проведении органосохраняющих операций в репродуктивном возрасте. Применение реместипа позволяет в большинстве случаев избежать использования термических средств остановки и профилактики кровотечения (моно-, биполярная коагуляция, термокоагуляция).

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА КАРНИТИНОВ, ФРУКТОЗЫ И ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ У МУЖЧИН С ПАТОСПЕРМИЕЙ СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ АКРОСОМАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, М.А. Николаева

Кафедра эндоскопической урологии Российской медицинской академии последилового образования; Центральная клиническая больница Министерства путей сообщения РФ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Известно, что созревание сперматозоидов происходит под влиянием секретов вспомогательных половых желез: придатков яичек, предстательной железы, семенных пузырьков. Нарушение функции этих органов способно приводить к снижению количественных и функциональных показателей эякулята: концентрации, подвижности, морфологии спер-

матозоидов, нарушению акросомальной реакции (АР), образованию антиспермальных антител (АСАТ). Заместительная терапия *L*- и ацетил-*L*-карнитинами, фруктозой и лимонной кислотой давно применяется при лечении мужского бесплодия, однако данные об их эффективности остаются противоречивыми. Цель настоящего исследования — показать возможность комплексного применения этих биологически активных компонентов при различной патоспермии, для чего 48 мужчин из бесплодных пар с диагностированной патоспермией получали *L*-карнитин фумарат (1 г), ацетил-*L*-карнитин (0,5 г), фруктозу (2 г) 2 раза в сутки. Исследования спермы до и во время лечения проводили в соответствии с требованиями ВОЗ (1999): определяли концентрацию, подвижность и долю нормальных форм, методом MAR определяли процент сперматозоидов покрытых АСАТ, для оценки спонтанной АР и индуцированной ионофором А23187 использовали способ двойного флюоресцентного окрашивания сперматозоидов с использованием ФИТЦ-меченного лектина *P. sativum* и ТРИЦ-меченного лектина *A. hypogaea*. Показано, что уже через 1 мес лечения происходит нормализация АР: снижается процент преждевременно потерявших акросому сперматозоидов ($p<0,01$) и увеличивается процент сперматозоидов с индуцированной АР ($p<0,01$); индекс индуцируемости увеличивается более чем в 2 раза ($p<0,001$). Изменения концентрации, подвижности, морфологии и доли АСАТ-позитивных сперматозоидов в этот период не происходит. Рост количественных показателей спермограммы наблюдается в более поздний период — через 3–4 мес терапии, что соответствует продолжительности цикла сперматогенеза.

* * *

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В ТЕЧЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Ж.В. Беспалова, Н.И. Волков

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Причины бесплодия при наружном генитальном эндометриозе в настоящее время до конца не ясны. В этой связи актуальным является изучение пролиферативной активности клеток эндометрия пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом в сравнении с пациентками с бесплодием трубно-перитонеального генеза.

Исследованы образцы эндометрия с использованием антител *Ki-S3* (Pathol. Inst. CAU). Метод позволяет распознавать протеин клеточного ядра с молекулярной массой 395 кД. Этот протеин определяется в клетках, находящихся в фазах S (фаза синтеза), G_2 (премитотическая фаза), М (митоз), G_1 (постмитотическая фаза), но не экспрессируется в фазу G_0 (митотический покой).

Образцы эндометрия были получены у 300 пациенток с регулярным 28-дневным овуляторным менструальным циклом (150 пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом, проходимыми маточными трубами и 150 пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза). Всем пациенткам в рамках программы обследования по поводу бесплодия была выполнена лечебно-диагностическая лапароскопия и гистероскопия с биопсией эндометрия.

Установлено, что:

1. Достоверные различия в процессах пролиферации эндометрия у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом и у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия отсутствуют.

2. Пролиферативная активность клеток эндометрия подвержена циклическим колебаниям. Клетки железистого слоя эндометрия и клетки поверхностного слоя эндометрия обладают максимальной пролиферативной активностью в фолликулярную фазу менструального цикла, в то время как клет-

ки стромы эндометрия, которые являются источником регенерации эндометрия в каждом последующем менструальном цикле, обладают высоким пролиферативным потенциалом на протяжении всего менструального цикла, вплоть до дня отторжения, что является подтверждением имплантационной теории развития эндометриоза.

3. Схожесть пролиферативной активности в эндометрии пациенток с принципиально различными причинами бесплодия (бесплодие при наружном генитальном эндометриозе и бесплодие при непроходимых маточных трубах вследствие спаечного процесса, развившегося после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза у ранее фертильных пациенток) позволяет предположить, что в эндометрии пациенток с наружным генитальным эндометриозом отсутствуют факторы, отрицательно влияющие на наступление беременности, что свидетельствует о сохранении нормальной функции эндометрия у пациенток с бесплодием при наружном генитальном эндометриозе в отношении наступления беременности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что клетки эндометрия у пациенток обеих групп обладают одинаковым потенциалом выживаемости и сходной способностью к имплантации в брюшной полости при ретроградной менструации.

* * *

ЗАВИСИМОСТЬ УСПЕШНОСТИ ИНТРАЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ИНЪЕКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ОТ ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

*А.А. Бесков¹, А.Г. Маркдорф¹, Д.С. Бронештер¹,
А.Ю. Высоцкий², В.А. Шкуруний³*

¹Российско-американский центр репродукции и генетики человека, Сочи; ²Сибирский институт репродукции и генетики человека, Барнаул; ³Научный центр клинической и экспериментальной биологии и медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск

Морфологическая оценка сперматозоидов с использованием строгих критериев и индекса тератозооспермии, рекомендованная ВОЗ, отражает их функциональную полноценность и позволяет прогнозировать результативность оплодотворения *in vitro*. Однако оплодотворение при помощи интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) не требует их абсолютной функциональной полноценности, и поэтому прогностическая ценность обычных параметров снижается. Нами оценивалась связь строгой морфологии сперматозоидов с результатами экстракорпорального оплодотворения, в том числе методом ИКСИ. Показано, что в то время как успешность «классического» ЭКО находится в прямой зависимости от соответствия строения сперматозоидов принятым нормам, в случае ИКСИ возможно наступление беременности и ее нормальное развитие даже в случаях тотальной тератозооспермии. Обнаружена обратная зависимость частоты имплантации (ЧИ) от относительного количества сперматозоидов с нормальной структурой ($r=-0,3$; $p<0,005$) и прямая зависимость ЧИ ($r=0,32$; $p<0,05$) и качества зигот ($r=0,33$; $p<0,05$) от степени повреждения сперматозоидов, оцененной при помощи индекса тератозооспермии. Кроме того, у супружеских пар, у которых удалось получить беременность, количество аномальных сперматозоидов ($96,5 \pm 2,9$, $M \pm \sigma$) и степень их повреждения ($1,67 \pm 0,17$) были достоверно выше, чем при неудачных попытках ИКСИ (соответственно $93,4 \pm 5,0$ и $1,50 \pm 0,21$; $p<0,05$, непараметрический критерий Манна—Уитни). Полученные данные свидетельствуют о необходимости продолжать поиск морфологических особенностей сперматозоидов, влияющих на успешность оплодотворения методом ИКСИ.

* * *

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММЕ ИСКУССТВЕННОЙ ИНСЕМИНАЦИИ СПЕРМОЙ МУЖА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АГОНИСТОВ ЛГ-РГ И ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО И МОЧЕВОГО ФСГ

*К.Ю. Боярский, М.Ю. Бойков, С.Е. Василевская,
А.В. Иванов*

Центр планирования семьи Пушкинского района Санкт-Петербурга

Искусственная внутриматочная инсеминация спермой мужа остается на периферии вспомогательных репродуктивных технологий. Согласно данным литературы, частота наступления беременности на цикл в этой процедуре не превышает 10—20%. Однако нам удалось при использовании современной индукции овуляции и поддержки лютеиновой фазы, включающих агонисты ЛГ-РГ и препараты рекомбинантного и мочевого ФСГ, микронизированный прогестерон и эстрадиол валерат, увеличить более чем в 2 раза частоту наступления беременности в данной программе. Относительно высокая частота множественной беременности может явиться препятствием при широком применении данной схемы.

* * *

ИСХОДЫ В ПРОГРАММЕ ЭКО С ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ НАСТУПЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

К.Ю. Боярский

Центр планирования семьи Пушкинского района Санкт-Петербурга

Смыслом лечения бесплодия является рождение здорового ребенка. Современная программа ЭКО позволяет с высокой степенью вероятности получить клиническую беременность, однако более отдаленные результаты не принимаются в расчет. Мы проанализировали результаты более 210 циклов ЭКО, проведенных в нашем центре, в котором все этапы лечения провел один и тот же клиницист. Общая клиническая частота наступления беременности составила более 50%, однако частота родов, гестационный срок беременности, масса детей, наличие неврологических и других осложнений зависели от акушерских условий и числа плодов. Снижение числа переносимых эмбрионов может улучшить конечные результаты лечения бесплодия.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРЕНОСА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ У ПАЦИЕНТОК В ОВУЛЯТОРНОМ И АНОВУЛЯТОРНОМ ЦИКЛАХ

*Э.В. Вартанян, А.В. Маркин, Е.А. Разгуляева,
Е.С. Завадская*

Клиника репродукции «Дети из пробирки», Москва

Проведен ретроспективный анализ циклов переноса криоконсервированных эмбрионов в нашей клинике за 2002 г. Всего проведено 38 циклов. Циклы были разделены на 2 группы в зависимости от подготовки пациентки к переносу. Пациентки, перенос которым был осуществлен в цикле с созреванием своего фолликула, составили 1-ю группу (12 циклов), а пациентки, которым перенос осуществлялся в ановуляторном цикле, составили 2-ю группу (21 цикл). Поддержка второй фазы в обеих группах проводилась при помощи препаратов утрожестан и прогинова.

Качество и среднее число переносимых эмбрионов не имело достоверных различий в обеих группах. Нами оценивалась концентрация эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови пациенток в день переноса. Получены достоверные

Исследуемые параметры	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Средний возраст, годы	30,9±2,66	33,2±3,4	0,07
Эстрадиол, пмоль/л	631,9±402,5	372,4±73,4	<0,001
Прогестерон, нмоль/л	195,5±110,8	127,6±31,3	0,001
Толщина эндометрия, мм	12±1,3	11,2±0,9	0,87
Среднее число эмбрионов	3,08	2,9	0,18
Беременность, %	25	28,57	—
Имплантация, %	18,92	13,11	0,12

различия в концентрации обоих гормонов (см. таблицу). Толщина эндометрия была примерно равна в обеих группах.

Мы получили несколько более высокий процент наступления беременности во 2-й группе при значительно более высокой частоте имплантации в 1-й группе.

Полученные данные представляют определенный интерес, но нуждаются в дополнительной проверке в силу небольшого количества проведенных циклов.

* * *

СОНОГРАФИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АНЕУПЛОИДИЕЙ В I ТРИМЕСТРЕ

В.В. Веселовский

ИСИДА IVF, Киев, Украина

Сонографический скрининг фетальных анеуплоидий (ФА) в I триместре беременности стал возможен благодаря внедрению в клиническую практику высокоразрешающих диагностических аппаратов и использованию трансвагинального сканирования (ТВС).

Полное анатомическое исследование плода с применением ТВС возможно в 82% случаев, трансабдоминального сканирования (ТАС) — в 72%, а при комбинированном использовании ТВС и ТАС — в 95%.

ФА часто ассоциируются как со структурными аномалиями (СА) плода, так и с неструктурными аномалиями (НСА).

Среди НСА увеличение толщины воротникового пространства (ТВП) свыше 95-й перцентили является наиболее значимым признаком возможного наличия ФА, позволяющим (в комбинации с возрастом матери) идентифицировать около 75% аффертных плодов. Также большое значение в выявлении ФА имеет обнаружение пиелэктазий и интракардиальных эхогенных фокусов. Ранняя задержка развития часто ассоциируется с трисомией 18 и 13. ЧСС увеличена у плодов с трисомией 21, 13 и синдромом Тернера и значительно снижена у плодов с трисомией 18. Реверсный или отсутствующий (в фазу сокращения предсердий) кровоток в венозном протоке плода отмечается более чем у 90% плодов с ФА. Выявление повышенного пульсационного индекса, реверсного кровотока в пупочной артерии, двухфазного кровотока в пупочной вене, а также наличие только двух сосудов в пуповине могут указывать на наличие ФА. Кроме того, на наличие ФА могут указывать выявление плотно прилегающего к плоду амниона, аномалий желточного мешка.

К СА, которые ассоциируются с ФА относятся кистозная гигрома (трисомия 18, 21, 45X0 и 47 XXX), омфалоцеле (трисомия 18, 13), голопроэнцефалия, задний уретральный клапан, «бесформенный эмбрион», утолщение пуповины, уменьшение объема плаценты. Отсутствие носовых костей у плода является высокоспецифичным признаком наличия ФА.

Проведение ультразвукового исследования в I триместре беременности (11–14 нед) следует признать необходимым наряду с проведением биохимического скрининга при

выделении среди беременных женщин группы высокого риска наличия ФА. Обязательно измерение ТВП и ЧСС плода. Большое значение в выявлении ФА имеет визуализация носовых костей и доплеровское исследование кровотока в венозном протоке и сосудах пуповины. Сочетание двух и более «мягких» ультразвуковых маркеров является показанием к проведению кариотипирования плода.

* * *

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НА УКРАИНЕ. ДАННЫЕ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА ЗА 2000 г.

В.В. Веселовский

Ассоциация репродуктивной медицины Украины, Киев

В составлении Национального регистра вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за 2000 г. приняли участие девять (из десяти зарегистрированных) клиник, практиковавших лечение бесплодия методами ВРТ в полном объеме. В отчетном году на Украине было инициировано 1169 лечебных циклов, что составило 24 цикла на один миллион населения. Из них — 815 циклов оплодотворения *in vitro* (IVF), 261 цикл с применением микроманипуляционной техники (ICSI), 8 циклов переноса размороженных криоконсервированных эмбрионов и 85 циклов в программе донации ооцитов (эмбрионов). В одной клинике проводилось менее 50 циклов в течение года, в четырех — от 50 до 100 циклов, в двух — от 100 до 199 и лишь две клиники доложили о проведении более 200 лечебных циклов за год. Завершено (т.е. закончилось переносом эмбрионов(а) в организм женщины) 1079 циклов (92,3% по отношению к начатым). В результате лечения достигнуто 260 клинических беременностей (из них одна эктопическая), что составило 24,1% на цикл с переносом эмбрионов(а). Многоплодные беременности составили 34,6%. Прерывание беременности в сроке до 28 нед отмечалось в 17,7% случаев. Доля циклов с переносом 1, 2, 3, 4 и более эмбрионов составила 9, 18, 29 и 44% соответственно. В процессе лечения бесплодия методами ВРТ наблюдалось 17 случаев (1,5% по отношению к начатым циклам) синдрома гиперстимуляции яичников, потребовавших лечения. случаев возникновения инфекционных осложнений и материнской смертности не отмечалось. Две пункции фолликулов осложнились внутрибрюшным кровотечением. Исход более 10% беременностей неизвестен. Роды двойней составили 28,5%, тройней — 3,3%. Частота родов живым ребенком на перенос эмбрионов составила 17,2%.

* * *

ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО ДРОБЛЕНИЯ ЭМБРИОНОВ IN VITRO

А.Ю. Высоцкий¹, А.А. Бесков², Д.С. Бронештейр², А.Г. Маркдорф², В.А. Шкурупей³

¹Сибирский институт репродукции и генетики человека, Барнаул; ²Российско-американский центр репродукции и генетики человека, Сочи; ³Научный центр клинической и экспериментальной биологии и медицины Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

Качество эмбрионов, оцениваемое по морфологическим критериям, является одним из основных и наиболее прогностически ценных параметров в лечении бесплодия методом ЭКО. Проведен анализ различных особенностей программы ЭКО с целью выявления факторов, оказывающих влияние на развитие эмбрионов *in vitro*. В исследование были включены 418 пациенток, проходивших лечение методами ЭКО и ИКСИ с применением «длинного» и «короткого» прото-

колов стимуляции суперовуляции в наших центрах. Выявлено более высокое среднее качество эмбрионов, полученных при помощи «классического» ЭКО, по сравнению с ИКСИ ($p < 0,0005$). Кроме того, отмечена положительная связь качества эмбрионов, переносимых в полость матки, с количеством фолликулов > 15 мм (коэффициент корреляции Спирмана $r = 0,21$, $p < 0,0001$), количеством полученных зрелых и жизнеспособных ооцитов ($r = 0,23$, $p < 0,0001$) и частотой оплодотворения ($r = 0,20$, $p < 0,0001$). Такие факторы, как возраст пациентки, характер и длительность стимуляции, суммарная доза препаратов чМГ, не влияли на морфологические характеристики эмбрионов.

* * *

ВЛИЯНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОНУКЛЕУСОВ И ЭМБРИОНОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

А.Ю. Высоцкий¹, А.А. Бесков², Д.С. Бронештер², А.Г. Маркдорф², В.А. Шкуруний³

¹Сибирский институт репродукции и генетики человека, Барнаул; ²Российско-американский центр репродукции и генетики человека, Сочи; ³Научный центр клинической и экспериментальной биологии и медицины Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

Одним из немногих параметров, доступных для неинвазивной оценки при культивировании эмбрионов человека *in vitro*, является их строение, отражающее характер дробления и потенциал к дальнейшему развитию. Цель настоящего исследования — определение влияния морфологии преимплантационных эмбрионов на исход ЭКО.

Для оценки пронуклеусов использовали классификацию Scott и соавт., которая описывает пронуклеусы наилучшего качества (Z1) как содержащие от 3 до 7 проядрышек, выстроенных вдоль линии соединения пронуклеусов. В категорию Z2 входят зиготы, в обоих пронуклеусах которых содержится равное количество неупорядоченно расположенных проядрышек. Пронуклеусы категории Z3 имеют разное количество, размер или расположение проядрышек. Наконец, пронуклеусы зигот наихудшего качества (Z4) имеют разный размер, или не соприкасаются, или расположены на периферии клетки. Морфологическую оценку эмбрионов на 3-й день культивирования проводили по 4-балльной системе, согласно которой эмбрион наилучшего качества (категория 1) должен иметь 8–10 blastомеров правильной формы и одинакового размера, без наличия многоядерных blastомеров, количество ануклеарных фрагментов не должно превышать 10% объема эмбриона, возможны признаки компактизации. Эмбрионы категории 2 имеют 6–7 blastомеров без фрагментации или 8–10 с объемом фрагментации до 10–25% или разного размера. К категории 3 относятся 6–7-клеточные эмбрионы с объемом фрагментации до 25% или 8-клеточные с объемом фрагментации 25–50%. Категория 4 включает все остальные эмбрионы, не отвечающие описанным требованиям.

Выявлена положительная корреляция между качеством пронуклеусов и эмбрионов на 3-й день культивирования (коэффициент корреляции Спирмана $r = 0,17$, $p < 0,01$). Качество эмбрионов 3-го дня, оцененное по среднему морфологическому баллу, было достоверно выше у пациенток с зафиксированной клинической ($2,05 \pm 0,87$ ($M \pm \sigma$), $p < 0,001$) и биохимической беременностью ($2,13 \pm 0,88$ ($M \pm \sigma$), $p = 0,0005$) по сравнению со случаями, когда наступление имплантации не было подтверждено биохимическими тестами ($2,48 \pm 0,98$). Средний балл эмбрионов, переносимых в полость матки, также коррелировал с частотой имплантации по данным УЗИ (коэффициент корреляции Спирмана $r = -0,2196$, $p < 0,0001$). Частота наступления и успешного завершения беременности зависела от числа переносимых эмбрионов категории 1

($p < 0,005$ и $< 0,01$ соответственно). Наличие при переносе хотя бы одного эмбриона наилучшего качества повышало вероятность имплантации, наступления и успешного завершения клинической беременности. Кроме того, при переносе эмбрионов только наилучшего качества (категория 1) достоверно снижался риск прерывания наступившей биохимической беременности ($p = 0,01$).

Таким образом, полученные данные позволяют считать морфологическую оценку эмбрионов перед переносом в полость матки ценным прогностическим признаком. Качество зигот по состоянию пронуклеусов прямо не влияет на успешность лечения методом ЭКО, однако позволяет прогнозировать характер дробления эмбриона, на основании чего можно производить их раннюю селекцию.

* * *

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОПОФЛАН НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ ЭЯКУЛЯТА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ

Ш.Н. Галимов, Д.С. Громенко, Р.М. Мухаметзянов, О.В. Порядина, Э.Ф. Аглетдинов, Р.Р. Фархутдинов, Ф.Х. Камитов

Башкирский государственный медицинский университет; Республиканский центр планирования семьи и репродукции, Уфа

Важнейшая роль в возникновении и развитии мужского бесплодия принадлежит свободнорадикальным процессам. Сперматозоиды исключительно чувствительны к воздействию активных форм кислорода (АФК), генерация которых усиливается при различных патологических состояниях. Так, нами обнаружено, что при идиопатических формах мужского бесплодия происходит повышение генерации АФК функционально неполноценными сперматозоидами на фоне высокой антиокислительной активности спермоплазмы.

Целью работы явилась оценка влияния препарата пропофлан, обладающего антиоксидантными свойствами, на качественные и количественные показатели эякулята. Пропофлан представляет собой комплексный препарат, включающий концентрированный экстракт прополиса с содержанием биофлавоноидов не менее 60%, экстракт солодки, экстракт каштана, органический комплекс селена и хелатный комплекс цинка.

Под наблюдением находились 25 пациентов с идиопатическим бесплодием. Препарат назначался по 2 таблетки 3 раза в сутки за 20 мин до еды в течение 3 мес.

Наряду с общеклиническим исследованием эякулята для оценки эффективности терапии и контроля процессов образования АФК был использован разработанный нами оригинальный неинвазивный экспресс-метод регистрации хемилюминесценции эякулята.

Установлено, что применение пропофлана сопровождается улучшением показателей фертильности эякулята у абсолютного большинства пациентов исследуемой группы — 22 (88%) мужчин. Содержание активно подвижных сперматозоидов увеличилось в среднем на 16% ($p < 0,05$), доля неподвижных сперматозоидов снизилась на 9%, концентрация сперматозоидов возросла на 42%. Во всех случаях было отмечено снижение генерации АФК в образцах эякулята. Кроме того, у ряда пациентов (у 7) с вискозопатией отмечена нормализация процесса разжижения эякулята. У некоторых мужчин (у 9) на фоне применения препарата наблюдалось улучшение эрекции и увеличение частоты половых актов до 2–3 раз в неделю (до лечения — реже 1 раза в неделю).

Таким образом, биологически активный комплекс пропофлан способствует нормализации качества спермы и в некоторых случаях редукции клинической симптоматики сексуальной дисфункции.

* * *

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

Р.Г. Гатаулина, Л.В. Ванько, В.Н. Верясов, Н.С. Логинова, Л.С. Ежова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Цель исследования: изучение состояния интерферонового статуса у пациенток с бесплодием и доброкачественными новообразованиями яичников до и после оперативного и/или консервативного лечения.

Материал и методы. Обследованы 98 женщин. Иммунологические методы исследования включали изучение содержания интерферона – ИФН α , β , γ) на системном и локальном уровне. Основную группу больных составили 58 женщин с бесплодием, у которых были диагностированы наружный эндометриоз III–IV степени распространения, различные нозологические формы опухолевых образований яичников, а также диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. В группу сравнения были включены 25 пациенток с бесплодием и I–II степенью распространения эндометриоза. Контрольная группа состояла из 15 здоровых (фертильных) женщин, которым проводилась хирургическая стерилизация. Возраст женщин в обследованных группах колебался от 21 года до 42 лет (средний возраст $26,3 \pm 1,2$ года). Длительность бесплодия больных в основной группе и группе сравнения в среднем составила $5,8 \pm 0,9$ года.

Результаты. Суммарный показатель содержания всех типов ИФН в сыворотке женщин основной группы был выше 4 ед/мл и после лечения снижался до нормальных значений. Способность к продукции ИФН лейкоцитами крови женщин основной группы была значительно выше, чем в контрольной, и она возрастала в зависимости от выраженности сочетанных изменений в малом тазу. Выявлено резкое снижение (до 11,2 ед/мл; норма 64 ед/мл) вирусиндуцированного синтеза ИФН α у женщин основной группы, а через 6 мес после лечения этот показатель приближался к норме. Более выраженные изменения отмечены при исследовании митогениндуцированной ИФН γ -синтезирующей активности лейкоцитов. Этот показатель не превышал 8,15 ед/мл, и лечение не оказало положительного действия на восстановление способности лейкоцитов синтезировать ИФН γ даже через 6 мес. Данный показатель был снижен и в группе сравнения. Проведенное лечение не обеспечивало восстановления способности лейкоцитов синтезировать ИФН γ даже через 6 мес. В группе сравнения уровень сывороточного ИФН и СПИЛ (спонтанная интерфероновая реакция лейкоцитов) достоверно не отличался от показателей в контрольной группе, тогда как ИФН α - и ИФН γ -синтезирующая активность лейкоцитов была снижена в 2 раза. Изменения показателей интерферонового статуса в данной группе были не столь значительны, как у женщин основной группы. Все основные показатели интерферонового статуса у женщин группы сравнения достоверно отличались от соответствующих показателей у пациенток основной группы.

Полученные результаты свидетельствуют, что бесплодие при сочетании с эндометриозом III–IV степени, спаечным процессом в малом тазу, обусловленным воспалительным фактором, и патологическими образованиями в области яичников сопровождается значительными изменениями во всех исследуемых звеньях интерферонового статуса. Наиболее характерным для данной группы больных является снижение уровней синтеза лейкоцитами ИФН α и ИФН γ . Более того, если после лечения ИФН α -синтезирующая активность возрастает и у многих пациентов достигает значений нормы, то синтез ИФН γ даже после лечения остается значительно сниженным, что можно объяснить недостаточной эффективностью лечения или генетически детерминированными нарушениями в иммунной системе.

* * *

ИЗУЧЕНИЕ FISH-МЕТОДОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕЙОЗА У МУЖЧИН, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГРАММУ ЭКО

Ж.И. Глинкина, В.А. Бахарев, И.Г. Дзенис, Ю.А. Гаврилов

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

С внедрением в практику новых современных методов лечения бесплодия изучение частоты хромосомных aberrаций в сперматозоидах приобрело большое значение.

Изучение хромосомных анеуплоидий в сперматозоидах проводилось с помощью FISH-метода у 25 мужчин, включенных в программу ЭКО, для чего использовали зонды на X- и Y-хромосомы фирмы “Vysis”.

Первая группа состояла из 15 мужчин, средний возраст которых равнялся 36,5 года, и спермограмма имела нормальные показатели. Исследование кариотипа в лимфоцитах крови у 3 пациентов обнаружило полисомию Y-хромосомы — 47,XY и перичентрические инверсии по 2-й и 9-й хромосомам — 46,XY,inv2, 46,XY,inv9. Средний процент анеуплоидий в сперматозоидах по X- и Y-хромосомам у мужчин с нормальным кариотипом составил 0,21, у пациента с полисомией Y — 2,6, у мужчин с инверсиями — 0,7 и 0,4 соответственно.

Вторая группа была представлена 10 мужчинами, средний возраст которых составлял 38,5 года, а показатели спермограммы находились на границе нормы (количество сперматозоидов — 20 млн/мл, прогрессивно подвижных сперматозоидов — 25%, морфологически нормальных сперматозоидов — 30%). У 2 пациентов этой группы в кариотипе были выявлены хромосомные нарушения: мозаицизм — 46,XY/46,XX (98%/2%); перичентрическая инверсия 9-й хромосомы — 46,XY,inv9. Средний процент анеуплоидий в сперматозоидах по X- и Y-хромосомам в этой группе у мужчин с нормальным кариотипом составил 0,5, у пациента с мозаицизмом — 3,7, при наличии инверсии 9-й хромосомы в кариотипе — 0,6.

Анализ полученных данных обнаружил у мужчин обеих групп, кариотип которых содержал хромосомные и геномные мутации, независимо от состояния сперматогенеза и возраста увеличение частоты сперматозоидов с анеуплоидией по сравнению с первой группой. Также было обнаружено достоверное увеличение частоты ($\chi^2=9,7$, $p=0,001$) анеуплоидий в сперматозоидах у мужчин с нормальным кариотипом и пограничными показателями в спермограмме по сравнению с первой группой.

Учитывая полученные данные, необходимо проводить исследование сперматозоидов FISH-методом у мужчин, включенных в программу ЭКО и ПЭ, имеющих отклонения в кариотипе, и мужчин, показатели спермограммы которых находятся на границе нормы.

* * *

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ В IVF/ICSI ЦИКЛАХ

Ф.В. Дахно, Г.В. Стрелко, В.Ю. Сиренко, И.Я. Кононенко

Институт репродуктивной медицины, Киев

Цель исследования: изучение влияния препаратов, повышающих чувствительность к инсулину (метформин), у пациенток с СПКЯ на частоту возникновения синдрома гиперстимуляции яичников в IVF/ICSI циклах.

Сообщения о связи СПКЯ с определенными метаболическими нарушениями (ожирение, диабет II типа, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия) появились в литературе

достаточно давно. В начале 90-х годов прошлого века было доказано, что в 30—60% случаев имеется связь между СПКЯ и инсулинорезистентностью. Это явилось обоснованием применения метформина у пациенток с СПКЯ. Не совсем ясным остается вопрос об использовании метформина в стимулированных IVF/ICSI циклах у пациенток с СПКЯ. Мало изучено влияние метформина на частоту возникновения синдрома гиперстимуляции яичников, а также на качество яйцеклеток и эмбрионов у пациенток с СПКЯ на фоне контролируемой супероуляции (КСО).

Материал и методы. Обследованы пациентки с СПКЯ ($n=31$) — 1-я группа, которые проходили лечение по программе оплодотворения *in vitro* в период с 2001 по 2003 г. Все пациентки этой группы принимали метформин в дозе 500 мг 3 раза в день на протяжении 2,5—3 мес перед началом КСО, которая проводилась по длинному протоколу. Для стимуляции использовались уринарные гонадотропины.

Контрольную группу составили пациентки с СПКЯ ($n=41$) — 2-я группа, которые проходили лечение по программе оплодотворения *in vitro* в тот же период без использования метформина. Процентное соотношение супружеских пар с мужским фактором бесплодия было приблизительно одинаковым в обеих группах.

Степень выраженности синдрома гиперстимуляции яичников оценивалась в соответствии с классификацией по Schenker (1995).

Результаты. Средний возраст пациенток, длительность бесплодия, длительность стимуляции, количество ампул на стимуляцию, количество эмбрионов на эмбриотрансфер, достоверно не различались в обеих группах.

При сравнении уровня эстрадиола через 72, 120 ч и 8 сут после оплодотворения было выявлено, что на фоне приема метформина он был ниже на 10% через 72 и 120 ч после оплодотворения и на 66% — через 8 сут после оплодотворения. При сравнении частоты возникновения синдрома гиперстимуляции яичников установлено **снижение в 2 раза гиперстимуляции средней степени**, а также отсутствие тяжелых форм у пациенток 1-й группы. Анализ результативности программ показал существенное увеличение частоты имплантации и наступления беременности в группе пациенток с СПКЯ, которые принимали метформин (45,2% — 1-я группа и 19,5% — 2-я группа).

Выводы. Применение метформина, повышающего чувствительность к инсулину, приводит к более быстрому снижению уровня эстрадиола в программах КСО, снижает частоту возникновения синдрома гиперстимуляции яичников, повышает частоту наступления беременности.

* * *

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА ФЕРТИЛЬНОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Э.Р. Дуринян, Н.А. Ревшвили, Н.Г. Мишинева, В.Е. Балан

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Одним из обязательных диагностических тестов при обследовании бесплодной супружеской пары является подтверждение овуляторности менструального цикла и определение наиболее благоприятных дней для зачатия. Актуальным является поиск новых «домашних» методов диагностики овуляции, сочетающих в себе достоверность информации, простоту и удобство применения с относительной дешевизной. Цель настоящего исследования — оценка достоверности определения факта и времени овуляции с помощью теста клиаплан, выявляющего преовуляторный пик ЛГ в моче на основании сопоставления с результатами УЗИ.

Мы наблюдали 40 менструальных циклов у 35 женщин (средний возраст 32,4 года) с бесплодием неясного генеза и

мужским фактором. Начиная с 9-го дня цикла ежедневно ставился тест клиаплан, проводилось УЗИ, отмечались диаметр преовуляторного фолликула, толщина эндометрия, критерии овуляции.

В 39 циклах диагностирована овуляция как по данным УЗИ, так и по результатам теста клиаплан. В 1 цикле был зарегистрирован выброс ЛГ, однако эхографические признаки овуляции отсутствовали, имел место ЛЮФ-синдром. В 39 овуляторных циклах также была ретроспективно проанализирована достоверность двух параметров мониторинга: размера преовуляторного фолликула и результатов теста клиаплан для прогноза времени ожидаемой овуляции. Прогноз считался достоверным, если соответствующий параметр начинал регистрироваться за 24—36 ч до появления эхографической картины овуляции. В 12 циклах овуляции предшествовал преовуляторный фолликул 18—20 мм в диаметре, в остальных размер колебался от 16 до 24 мм; выброс ЛГ регистрировался накануне овуляции в 36 случаях, в 3 — тест опережал овуляцию на 3 дня.

Тест клиаплан не уступает ультразвуковому методу диагностики овуляторности менструального цикла — расхождение диагнозов 2,5%. Тест клиаплан — более надежный критерий в определении «благоприятных» дней по сравнению с УЗИ — совпадение прогноза дня предстоящей овуляции имеет место в 92,3% случаев.

* * *

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ ИЛИ АНТАГОНИСТОВ ГнРГ НА ИНТРАФОЛЛИКУЛЯРНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА В ЦИКЛАХ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ

В.В. Егоров¹, Дж. Кац², М. Левитц²

¹Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова; ²Программа фертилизации *in vitro*, репродуктивной хирургии и лечения бесплодия Нью-Йоркского университета

Цель: изучить влияние применения агонистов или антагонистов в протоколах контролируемой овариальной гиперстимуляции (КОГ) для ЭКО на интрафолликулярный эндокринный профиль.

Дизайн: проспективное обсервационное исследование.

Материал и методы. 22 пациентки были отобраны и сгруппированы в 11 пар путем равноподобного подбора (мэтчинга) по показаниям для ЭКО (мужской фактор, трубный фактор, бесплодие неясного генеза и т.п.), по индексу массы тела (в пределах колебания ± 1 кг/м²) и по возрасту (в пределах колебания ± 1 год). Пациентки старше 37 лет или с поликистозными яичниками не были включены в данный анализ. В образцах сыворотки крови, собранных на 2—3-й день цикла КОГ и в день взятия яйцеклеток, и в фолликулярной жидкости, собранной при получении яйцеклеток, измерялась концентрация следующих гормонов и факторов: эстрадиола, прогестерона, андростендиона, общего и свободного тестостерона, секс-стероидсвязывающего глобулина (SHBG), лептина, инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), гормона роста и пролактина. Для анализа использовалась визуально неконтаминированная кровью фолликулярная жидкость, пунктируемая из наибольших зрелых фолликулов (диаметром более 14 мм) в правом и/или левом яичниках. Концентрацию гормонов определяли с помощью автоматизированной системы IMMULITE 2000 или коммерческих ELISA-наборов. Парный *t*-тест лежал в основе статистического анализа полученных данных.

Результаты. Первичный статистический анализ не выявил значимых различий при применении протоколов КОГ только с рекомбинантным ФСГ и/или с комбинацией гонадотропинов (ФСГ+ЛГ). При последующем сравнительном анализе применения протоколов КОГ с гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)-агонистом или -антагонистом (см. таб-

Интрафолликулярные (ИФ) и сывороточные (С) концентрации гормонов в группах применения ГнРГ-агониста или ГнРГ-антагониста в циклах КОГ ($mean \pm SEM$)

Показатель	ГнРГ-агонист (n=11)	ГнРГ-антагонист (n=11)	p
С-эстрадиол на 2—3-й день цикла, пкг/мл	22,0±1,2	35,6±3,9	0,007
С-эстрадиол в день взятия яйцеклеток, пкг/мл	1969±207	1503±327	нд
ИФ-эстрадиол в день взятия яйцеклеток, пкг/мл	245 148±43 207	274 397±41 458	нд
С-прогестерон в день взятия яйцеклеток, нг/мл	8±1,1	4,7±0,5	0,002
ИФ-прогестерон в день взятия яйцеклеток, нг/мл	11 152±1094	10 569±715	нд
С-лептин на 2—3-й день цикла, нг/мл	34,3±10,8	31±6,6	нд
С-лептин в день забора яйцеклеток, нг/мл	14±1,8	20,9±5,8	нд
ИФ-лептин в день забора яйцеклеток, нг/мл	15,3±1,4	24±3,9	0,030
Оплодотворение, %	64	69	нд
Имплантация, %	18	30	нд
Клиническая беременность, %	55	70	нд

Примечание. нд — недостоверно.

лицу) статистически значимые различия были установлены в отношении сывороточного эстрадиола на 2—3-й день цикла КОГ, сывороточного прогестерона в день взятия яйцеклеток и концентрации лептина в фолликулярной жидкости в день пункции. При этом межгрупповая разница интрафолликулярного содержания лептина не коррелировала с сывороточной концентрацией лептина на 2—3-й день цикла КОГ и день взятия яйцеклеток в обеих группах — с агонистом или антагонистом ГнРГ.

Выводы. Применение протокола КОГ с использованием ГнРГ-агониста или ГнРГ-антагониста оказывает влияние на интрафолликулярный уровень лептина. Этот эффект связан с модуляцией локальной продукции лептина, которая может влиять на промежуточные и окончательные результаты лечения в циклах ЭКО.

* * *

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОСПЕРМИЕЙ

С.Г. Жабин, Э.А. Трещенков, А.Е. Тупикин,
И.В. Морозов, С.Б. Артифесков, В.С. Горин,
В.И. Ликстанов, Л.А. Маркина, А.Н. Полукаров

Зональный перинатальный центр, Новокузнецк

Геном митохондрий кодирует ряд полипептидов, участвующих в дыхательной цепи и системе окислительного фосфорилирования. В последние годы появились данные о связи одиночных нуклеотидных замен митохондриального генома

с фертильностью мужчин. В Новой Зеландии обнаружено, что при бесплодии частота встречаемости замен у мужчин с патоспермией в 4 раза выше таковой у мужчин с нормозооспермией (А. Holoake и соавт., 2001). Определение спектра и частоты мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) у мужчин с бесплодием, проживающих на юге Кузбасса, и послужило целью настоящей работы.

Для анализа ДНК выделяли из крови и определяли участок последовательности мтДНК (район 8166-9338 н.п.), кодирующий II и III субъединицы цитохром С-оксидазы (СОII и СОIII), 6-ю и 8-ю субъединицы АТФ-синтазы (АТР6 и АТР8) и *rRNA*^{Lys}. Секвенирование мтДНК проводили 53 пациентам, проходившим обследование в связи с бесплодием. Нормозооспермия имела место у 10 мужчин. У 43 пациентов выявлены следующие варианты патоспермии: изолированная астенозооспермия (8), астенозооспермия в сочетании с олигозооспермией и (или) тератозооспермией (19), тератозооспермия (3), а также азооспермия или криптозооспермия (13).

У 11 пациентов удалось идентифицировать 8 вариантов различных мутаций, приводящих к замене аминокислоты: у 8 мужчин они выявлены в гене АТР6 и у 3 — в гене АТР8. Мутации определялись как при нормозооспермии (у 2), так и при патозооспермии (у 9) ($p > 0,05$). Наиболее частой была точечная замена в позиции 8701 гена АТР6 (4 человека). У пациента Ш. (33 года) в гене АТР, помимо этой замены, выявлялась еще одна — в позиции 8584. Астенозооспермия у него была стойкой и выраженной, а в анамнезе имела место транзиторная криптозооспермия. Однако при таком же сочетании мутаций у пациента Т. (30 лет) определялась только слабовыраженная тератозооспермия.

Кроме того, обнаружено 19 однонуклеотидных замен в анализируемом районе, не приводящих к замене аминокислоты (нейтральные замены). Такие мутации не влияют на функции белков, однако ряд авторов считают, что они могут оказывать воздействие на эффективность транскрипции и трансляции, влияя тем самым на активность системы окислительного фосфорилирования. Помимо однонуклеотидных замен, нами также обнаружена вставка 9 нуклеотидов в позиции 8271 межгенного района мтДНК, который, как полагают некоторые авторы, является генетически нестабильным локусом.

В настоящее время нам не удалось выявить статистически значимую корреляцию между отклонениями в параметрах спермы пациентов и определенными заменами мтДНК. Это в первую очередь обусловлено недостаточным объемом выборки мужчин с нормозооспермией. В ближайшее время планируется проведение широкомасштабного секвенирования мтДНК у бесплодных мужчин не только Кузбасса, но и соседних регионов.

* * *

ЕДИНСТВЕННАЯ АРТЕРИЯ ПУПОВИНЫ — ФАКТОР РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

Н.В. Зарецкая, Е.А. Кириллова, Е.Н. Лукаш,
О.К. Никифорова, А.Д. Липман, С.А. Тимофеев

Клиника акушерства и гинекологии, Межклиническое отделение медицинской генетики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Единственная артерия пуповины (ЕАП) является достаточно часто встречающейся аномалией развития, во многом определяющей исход беременности и состояние здоровья плода. В среднем данная аномалия диагностируется у 1% живорожденных. Наиболее стабильные результаты диагностики ЕАП при ультразвуковом исследовании (УЗИ) получены с 18 нед беременности.

Нами было проанализировано течение 42 беременностей с данной аномалией. При УЗИ проводилось тщательное изу-

чение анатомии плода, особое внимание уделялось исследованию сердца. Изолированная ЕАП имела у 22 (52%) плодов, в сочетании с другими аномалиями развития — у 20 (48%).

При сочетанных аномалиях чаще других — 6 (14%) случаев встретилась хромосомная патология (трисомия 18, полиплоидия). Трисомия 21 не была диагностирована ни в одном случае. Также ЕАП сочеталась с врожденными пороками сердца, нервной трубки, желудочно-кишечного тракта. Считали целесообразным проведение инвазивной пренатальной диагностики кариотипа плода при «изолированной» ЕАП, обнаруженной во II триместре.

В III триместре наблюдали 25 беременностей. В 11 (26%) случаях развились явления фетоплацентарной недостаточности, что в сочетании с ЕАП послужило показанием к оперативному родоразрешению в интересах плода.

Приходилось помнить о повышенном риске наличия у плода с ЕАП врожденного порока сердца и, следовательно, о возможности острой интранатальной асфиксии. Вследствие этого предпочитали проведение плановых родов. У 3 (7%) новорожденных с ЕАП только после рождения был установлен врожденный порок сердца (дефекты перегородок сердца).

Таким образом, из 42 беременностей 17 (40%) завершились во II триместре прерыванием по медицинским показаниям и самопроизвольными выкидышами, у 11 (26%) имелись осложнения течения беременности, у 3 новорожденных — врожденный порок сердца и только у 11 (26%) женщин беременность плодом с ЕАП завершилась физиологически — нормальными родами здоровым ребенком.

* * *

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИVM

В.М. Здановский, В.М. Литвиненко, Л.Д. Ефремова

Центр по лечению бесплодия «Лера», Центр лечения бесплодия «ЭКО», Москва

С возникновением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), несмотря на значительные достижения, в лечении бесплодия до настоящего времени остаются вопросы, требующие неустанного, а порой и безотлагательного разрешения.

Прежде всего они касаются снижения стоимости лечения и, таким образом, расширения доступности для существенной части инфертильных пациентов, что особенно важно при непростой экономической ситуации в нашей стране.

Во-вторых, в последние полтора десятилетия совершенствование схем стимуляции супероолюции в программах ЭКО и введение в них, помимо препаратов гонадотропных гормонов, также агонистов и антагонистов гонадолиберина привело к заметному возрастанию частоты клинических проявлений синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), в частности, его тяжелых форм, угрожающих жизни пациентки.

Решение указанных вопросов весьма затруднительно и, вероятно, может быть достигнуто лишь с помощью переосмысления сложившихся в области ЭКО стереотипов и использования последних (а иногда и забытых) научных данных.

Так, известно, что незрелые ооциты животных и человека на стадии герминального везикула могут быть получены в середине фолликулярной фазы из фолликулов, еще не достигших преовуляторного состояния, созреть и подготовиться к оплодотворению в культуре (IVM) — *in vitro*. (Pincus и Edvards, 1935; Edvards, 1965).

При этом, оказалось, что после инсеминации такие ооциты могут быть оплодотворены, возникшие эмбрионы

достигают стадии бластоцисты, а их перенос в матку приводит к довольно высокой частоте наступления беременности — 26,8% (Cha, 1998).

Важным представляется, что в таких случаях незрелые ооциты получают в нестимулированных или минимально стимулированных лечебных менструальных циклах, т.е. без использования дорогостоящих препаратов гонадотропинов и гонадолиберина, а СГЯ в процессе лечения практически не наблюдается.

С оптимизмом можно относиться и к криоконсервации незрелых ооцитов, что может способствовать более эффективному сохранению генетического материала для его использования в отдаленном периоде, поскольку такие ооциты обычно находятся на ранних стадиях мейоза, еще до возникновения митотического веретена.

* * *

ПРИ УМЕНЬШЕНИИ ЧИСЛА ПЕРЕНОСИМЫХ ЭМБРИОНОВ НЕ СНИЖАЕТСЯ ОБЩАЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЦИКЛОВ ЭКО

В.Д. Зукин, И.А. Судома, О.А. Берестовой, Е.П. Рябенко, В.М. Зинченко, Л.С. Семенюк

Клиника ИСИДА IVF, Киев, Украина

Благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) в мире уже родились сотни тысяч детей, при этом повсеместно возникающая проблема супермногоплодных беременностей обусловила, что парадоксально для лечения бесплодия, применение селективной редукции эмбрионов. Проблема супермногоплодных беременностей успешно решается ограничением числа переносимых эмбрионов.

Цель настоящего исследования — анализ результатов лечения бесплодия методами ВРТ за 3 года при ограничении числа переносимых эмбрионов.

Исследование является когортным, так как мы не проводили разделение на возрастные группы, не учитывали тип бесплодия. Циклы ЭКО (ICSI) проводились типично. В подавляющем большинстве для контролируемой гиперстимуляции применялся длинный протокол с использованием менопаузальных и рекомбинантных гонадотропинов. В 2000 и 2001 гг. в основном при 1—3-й попытке переносилось до 5 эмбрионов. С мая 2002 г. при 1—3-й попытке в типичных случаях переносили по 3 эмбриона, далее по 4 эмбриона. Оставленные эмбрионы криоконсервировали, как правило, на стадии зиготы.

В 2000 г. было начато 359 циклов (428 и 476) (здесь и далее в скобках показатель за 2001 и 2002 гг. соответственно). 309 (363 и 449) завершились аспирацией ооцитов. Частота беременности на начатые циклы составила 18,1% (22,0 и 29,8%), частота беременности на перенос — 19,7% (23,7 и 31,9%).

Полученные результаты позволяют пересмотреть известный факт о том, что частота беременности прямо коррелирует с количеством переносимых эмбрионов. Речь скорее всего идет о том, что в условиях лимитирования переносимых эмбрионов, очевидно, более тщательно реализуется подход селекции эмбрионов для переноса. Есть сообщения о том, что без снижения частоты рождения детей после программ ЭКО целесообразно переносить до 2 эмбрионов, хотя во многих странах сейчас переносят по 3 эмбриона, при этом сообщается о значительно снизившейся частоте троен.

Таким образом, мы можем утверждать, что ограничение числа переносимых эмбрионов до 3 не ассоциируется со снижением результатов лечения бесплодия методами ВРТ.

* * *

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ТРАНСЦЕРВИКАЛЬНАЯ РЕКАНАЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ ТРУБ (ТРМТ) В ЛЕЧЕНИИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ТРУБНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ В ИНТРАМУРАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ

Е.Ф. Кира, В.Ф. Беженарь, П.В. Лятошинская

Национальный медико-хирургический центр Минздрава РФ, Москва; Кафедра акушерства и гинекологии им. А.А. Красковского Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Целью исследования явилось исследование эффективности гистероскопической реканализации маточных труб, непроходимых в интрамуральном отделе под лапароскопическим контролем.

В работе использован набор коаксиальных катетеров, предложенный Novu в 1988 г. (J-NCS-503570, COOK, США).

Оперированы 27 пациенток по поводу трубно-перитонеального бесплодия с окклюзией маточных труб в интрамуральном отделе. Средний возраст больных составил $28,6 \pm 5,7$ года (21–42 года). Из них 9 (33,3%) пациенток с первичным и 18 (66,7%) — с вторичным бесплодием.

Продолжительность бесплодия на момент выполнения операции составила в среднем $4,2 \pm 2,03$ года. У 2 пациенток с вторичным бесплодием в анамнезе были роды, у 12 — искусственные аборт, у 4 — внематочная беременность. У 4 пациенток после искусственного прерывания беременности развился острый эндометрит или сальпингоофорит. У 15 (55,6%) пациенток в анамнезе отмечена хламидийная инфекция, у 11 (40,7%) — острый аднексит, а у 4 (14,8%) — острый эндометрит.

Факт непроходимости и уровень окклюзии устанавливали во время гистеросальпингографии маточных труб. У 11 пациенток имелась билатеральная обструкция интрамурального отдела маточных труб, у 9 — унилатеральная, у 6 — одна труба была непроходима в интрамуральном отделе, в то время как с другой стороны имелся гидросальпинкс, у 1 пациентки была выявлена проксимальная окклюзия единственной маточной трубы.

В результате ТРМТ удалось восстановить проходимость одной маточной трубы у 25 (92,6%) пациенток. Всего из 38 реканализированных труб восстановлена проходимость 31 (81,6%) маточной трубы.

Лапароскопический контроль позволил обнаружить не выявленную на дооперационном этапе патологию дистальных отделов маточных труб и перитубарной области у 12 (57,1%) пациенток. У 6 пациенток из этой группы были выявлены гидросальпинксы диаметром от 1 до 3 см, у 9 — спаечный процесс органов малого таза (у 6 — I–II степень, у 3 — III–IV степень, классификация J. Hulka). При выявлении данных патологических изменений выполнялся сальпинго-овариолизис, фимбриолизис, неосальпингостомия.

Во время диагностической гистероскопии, которая проводилась перед реканализацией маточных труб у 7 (29,6%) пациенток была выявлена внутриматочная патология: у 4 больных полипы эндометрия, облитерирующие устья маточных труб, произведена полипэктомия; у 1 пациентки обнаружен субмукозный миоматозный узел диаметром 1,5 см — выполнена его резекция, у 3 выявлены внутриматочные синехии.

В одном случае трансцервикальная реканализация осложнилась перфорацией маточной трубы в ее истмическом отделе, что было сразу же обнаружено благодаря параллельной лапароскопии. Дальнейшее проведение катетера было остановлено, и после его извлечения кровотечения не наблюдалось. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Из 25 пациенток с восстановленной проходимость одной маточной трубы за время послеоперационного наблюдения не менее 6 мес беременность наступила у 12 (48,0%). Из них у 9 — маточная и у 3 — внематочная беременность в реканализированной трубе. Четыре беременности закончи-

лись срочными родами, 2 пациентки наблюдаются с ранними сроками гестации и в 3 случаях произошел самопроизвольный аборт при сроке беременности от 6 до 12 нед.

Частота реокклюзии оперированных маточных труб по данным гистеросальпингографии через 1 год после операции составила 46,2%.

Таким образом, трансцервикальная реканализация маточных труб является малоинвазивным и эффективным методом лечения трубной окклюзии в интрамуральном отделе, позволяющем восстановить проходимость маточных труб в 81,6% случаев. Данный метод является предпочтительным у пациенток с возможным сочетанным поражением дистального и проксимального отделов маточных труб, а также с внутриматочной патологией.

Заключение. Частота наступления беременности при использовании данной методики (48%) сравнима с частотой наступления беременности после проведения микрохирургических вмешательств (20–50,8%), а также вспомогательных репродуктивных технологий (19,2–65,4%), экономические затраты которых во много раз превосходят стоимость данного хирургического метода.

Неблагоприятными факторами, снижающими репродуктивный исход при проведении трансцервикальной реканализации маточных труб, являются сопутствующая патология дистального отдела маточных труб, спаечный процесс в перитубарной области, а также единственная маточная труба.

* * *

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТЯХ ПОСЛЕ ЭКО

Е.А. Кириллова, Н.В. Зарецкая, О.К. Никифорова, Е.А. Калинина, Е.Н. Лукаш, Н.М. Дышева, С.Г. Ворсанова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; Центр психического здоровья РАМН, Москва

Вопрос безопасности применения новых репродуктивных технологий не теряет своей актуальности. Пациентки, обратившиеся для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), испытывают повышенную тревогу по поводу возможности рождения ребенка с хромосомной патологией.

Проведено цитогенетическое исследование кариотипов по ткани хориона 64 абортусов при неразвивающихся беременностях и аномалиях развития эмбрионов I триместра беременности после ЭКО (основная группа) и 396 абортусов при спонтанно наступивших беременностях. Хромосомные препараты получали ускоренным прямым методом, а также с использованием ДНК-зондов на хромосомы 1, 9, 13, 14, 15, 16, 21, 22, X, Y (FISH-метод). Возраст пациенток основной группы составил 33,6 года, в контрольной группе — 31,5 года. Хромосомные aberrации абортусов при беременностях после ЭКО выявлены в 30 (46,9%) случаях, в контрольной группе — в 148 (37,4%). Специфических различий в структуре хромосомной патологии в группах не отмечено. Преобладали анеуплоидии по хромосомам 21, 18, 9, X, полиплоидия.

Также нами была проведена инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) у 30 женщин, имеющих беременность, наступившую в результате ЭКО (основная группа). Показаниями в большинстве случаев послужили возраст беременных и/или наличие ультразвуковых и биохимических маркеров хромосомной патологии плода. Методом выбора диагностической манипуляции послужил трансабдоминальный амниоцентез в 17–21 нед беременности, кариотип плода получен путем культивирования амниоцитов. Контрольную группу составили 80 женщин со спонтанно наступившей беременностью, которым ИПД проводили по аналогичным показаниям во II триместре. Средний возраст женщин в группе после ЭКО составил 37,2 года, в контрольной группе — 34,8 года. В основной группе хромосомной патологии плода не

выявлено. В контрольной группе диагностирован 1 (1,3%) случай синдрома Дауна.

Таким образом, частота хромосомных aberrаций у плодов после ЭКО, прошедших стадию естественного отбора в I триместре, не превышает общепопуляционного уровня.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ТАМОКСИФЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖЧИН С ОЛИГОАСТЕНОТЕРАТОЗОСПЕРМИЕЙ В ПРОГРАММЕ ИКСИ

В.И. Корнев, Е.А. Калинина, И.Г. Торганова, В.А. Лукин, Д.В. Широкова, Г.Д. Попов, И.И. Калинина, Т.А. Старостина

Тамоксифен является противоопухолевым препаратом. Основанием для использования в андрологии и при мужском бесплодии является его антиэстрогенная активность. В ответ повышается содержание гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), оказывающих стимулирующее действие на сперматогенез.

Цель — оценить влияние тамоксифена, применяемого в качестве предварительного лечения у мужчин с олигоастенотератозооспермией, на основные параметры эякулята и на исход ИКСИ.

Материал и методы. Проанализированы результаты 80 циклов ИКСИ, в которых пациенты с олигоастенотератозооспермией принимали (40 циклов — 1-я группа) и не принимали (40 циклов — 2-я группа) тамоксифен. Критерии для отбора мужчин в данные группы были следующие: сравнимые основные показатели спермы, нормальные уровни ФСГ и ЛГ, отсутствие варикоцеле, отсутствие *U. urealyticum* и *M. hominis*. Пациенты получали тамоксифен в суточной дозе 20 мг в течение 40—45 дней до момента получения ооцитов. В полость матки переносили не более трех эмбрионов хорошего и удовлетворительного качества. Статистический анализ проведен с помощью χ^2 теста.

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Основные показатели спермограммы до и после лечения

	До лечения	После лечения
Концентрация, млн/мл	19,9±4,4	27,0±5,2*
Подвижность, %	28,5±3,8	38,1±4,8*
Процент быстрых (a+b)	21,3±2,7	29,7±4,1*
Процент патологических форм	89,9±2,6	83,8±3,3*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительные показатели у женщин в группах и результаты ИКСИ

	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)
Возраст, лет	33,8±1,0	33,5±0,9*
Количество ампул FSH	40,5±3,6	37,3±3,0*
Количество полученных ооцитов	6,85±0,8	7,18±0,9*
Количество ооцитов МП	6,55±0,3	6,58±0,7*
Процент нормального оплодотворения	84 (218/259)	83* (221/265)
Эмбрионы А, %	34	31*
Эмбрионы В, %	38	42*
Эмбрионы С, %	26	27*
Клинические беременности, %	65 (26/40)	37,5** (15/40)
Неразвивающиеся беременности, %	15,4 (4/26)	14,3* (2/14)
Коэффициент имплантации	31,2 (35/112)	18,3** (21/115)

Примечание. * — NS; ** — $p < 0,05$.

Заключение. Тамоксифен у мужчин с олигоастенотератозооспермией повышает концентрацию, долю подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов. Предварительное назначение тамоксифена не влияет на процент оплодотворения ооцитов, на качество получаемых эмбрионов и частоту неразвивающейся беременности, но способствует повышению частоты наступления клинической беременности и имплантации.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ АСПИРАЦИОННЫХ БИОПСИЙ ОРГАНОВ МОШОНКИ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

И.А. Корнеев

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

Цель. Изучить результаты чрескожных аспирационных биопсий яичек (*testicular sperm aspiration* — ТЕЗА) и их придатков (*percutaneous sperm aspiration* — ПЕЗА) у мужчин с азооспермией, проанализировать частоту наступления беременности после инъекции полученных сперматозоидов в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ).

Материал и методы. Ретроспективно (1998—2003 гг.) проанализированы результаты ПЕЗА и ТЕЗА 112 операций: 88 (78,6%) — первичных, 19 (16,9%) — повторных и 5 (4,5%) — третичных у 88 мужчин с азооспермией (средний \pm SD возраст 34±6 лет). Повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови был выявлен у 33 (38%) пациентов; 31 (35%) пациент ранее получал лечение по поводу заболеваний, передающихся половым путем, а 2 (2%) и 7 (8%) пациентов ранее были оперированы по поводу варикоцеле и крипторхизма соответственно. Полученные сперматозоиды использовали для криоконсервации (21 пациент) и ИКСИ (средний \pm SD возраст женщин — 28±5 лет), которую производили в день операции (44 процедуры) или после криоконсервации сперматозоидов (10 процедур).

Результаты. При первичных операциях сперматозоиды были получены в 61 (69%) случае, при повторных и третичных операциях — у всех 24 (100%) пациентов. У 6 (11%) и 16 (49%) мужчин, имеющих соответственно нормальные и повышенные уровни ФСГ в крови, сперматозоиды обнаружены не были. ИКСИ в день операции и после криоконсервации привела к наступлению беременности в 22 (50%) и 5 (50%) случаях соответственно. Обнаружены тенденции к более высокой вероятности наступления беременности от мужчин, имеющих сперматозоиды в придатках яичек ($t=1,706$; $p=0,098$) и меньший объем эякулята ($t=1,706$; $p=0,098$). У 1 (1%) пациента в послеоперационном периоде диагностирована небольшая интрастестикулярная гематома, которая регрессировала спонтанно.

Заключение. У большинства обследованных мужчин с азооспермией были обнаружены сперматозоиды, пригодные для ИКСИ. Сочетание ПЕЗА и ТЕЗА с ИКСИ позволило примерно в половине случаев добиться наступления беременности от мужчин с азооспермией. ПЕЗА и ТЕЗА являются малоинвазивными вмешательствами с низким риском послеоперационных осложнений.

* * *

СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ БЕЗУСПЕШНЫХ ПОПЫТКАХ ЭКО

И.Е. Корнеева, М.А. Ольховская, В.Ю. Смольникова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Состояние эндометрия, по данным гистероскопии и патоморфологического исследования эндометрия, изучено у 135 пациенток с бесплодием, двумя и более безуспешными

попытками ЭКО. Средний возраст обследованных составлял $33,1 \pm 4,7$ года, при средней длительности бесплодия $5,6 \pm 3,2$ года и продолжительности предшествующего неэффективного лечения от 1 года до 5 лет. Частота первичного бесплодия составила 52,4%, вторичного — 47,6%. Оперативные вмешательства на органах малого таза ранее перенесли 24,5% больных. Регулярный ритм менструаций отмечен у 83,3% пациенток, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи — у 15,8%, аменореи — у 0,9%.

При эндоскопическом обследовании патологические изменения эндометрия и полости матки выявлены у 62,7% обследованных женщин. Из них ведущее место в структуре патологии эндометрия занимал эндометрит, диагностированный в 46,7% случаев. Доля больных с полипами эндометрия и эндочервика составила 34,7%, очаговой гиперплазией эндометрия — 16,3%. Неполная внутриматочная перегородка выявлена у 2,3% пациенток. Сочетанный характер изменений имели 8% женщин. В структуре сочетанной патологии преобладали эндометрит и железисто-фиброзные полипы, несколько реже диагностировали гиперплазии эндометрия в сочетании с полипами.

Сравнительный анализ различных методов диагностики внутриматочной патологии у женщин с бесплодием показал, что наиболее информативным методом является гистероскопия с патоморфологическим исследованием эндометрия. Точность выявления патологических изменений эндометрия и полости матки по данным УЗИ составляет 88,6%, по данным гистероскопии — лишь 62,4%.

Результаты исследования подчеркивают целесообразность оценки состояния эндометрия и полости матки при бесплодии. Перспективы дальнейших исследований по этой проблеме связаны с изучением особенностей состояния эндометрия в период «имплантационного окна» у женщин с безуспешными попытками ЭКО и отсутствием рутинной патологии эндометрия.

* * *

ЧАСТОТА НЕОБЪЯСНИМОГО «БЕДНОГО» ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ НА СТИМУЛЯТОРЫ ОВУЛЯЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКО И ТАКТИКА ЕГО ПРЕОДОЛЕНИЯ

К.В. Краснопольская, А.С. Калугина

Кафедра акушерства и гинекологии Российского государственного медицинского университета, Центр планирования семьи и репродукции, Москва

Цель исследования: провести анализ частоты энigmatического «бедного» ответа яичников на стандартные дозы гонадотропинов и сравнить эффективность наиболее часто используемых протоколов стимуляции в повторных попытках ЭКО у таких больных.

Методы: ретроспективный анализ результатов стимуляции в программах ЭКО у 1056 больных в возрасте до 35 лет и проспективная сравнительная оценка эффективности стимуляции в повторных попытках ЭКО трех протоколов у 84 больных с двукратно зарегистрированным «бедным» ответом на стандартные дозы гонадотропинов. С целью предупреждения «бедного» ответа в третьей попытке ЭКО использовались следующие схемы индуцируемого фолликулогенеза:

— 26 женщинам назначались агонисты ГнРГ (а-ГнРГ) в форме для ежедневных инъекций в стандартной «длинной» схеме (с 21-го дня цикла) в сочетании с гонадотропинами, используемыми после подтверждения десенситизации гипофиза в стартовой дозе 600 МЕД/сут в течение первых 3 дней и в последующем по 300 МЕД/сут с индивидуальной корректировкой режима стимуляции до дня введения ХГ;

— 28 женщинам назначались а-ГнРГ в «прерванном» режиме (с середины лютеиновой фазы до дня начала менструации) в сочетании с аналогичным использованием увеличенной дозы гонадотропинов;

— 30 женщинам назначались только гонадотропины со 2-го дня менструации в дозе 450 МЕД/сут с индивидуальной корректировкой режима стимуляции, осуществляемой с 8-го дня цикла.

Результаты. Установлено, что частота энigmatического «бедного» ответа среди относительно молодых (<35 лет) пациенток программ ЭКО при однократном проведении процедуры со стандартными дозами гонадотропинов в длинном протоколе составляет 20,7%. У женщин с однократно зарегистрированным «бедным» ответом частота этого осложнения при повторном использовании процедуры с применением того же протокола стимуляции составляет 84,5%.

У пациенток с энigmatическим «бедным» ответом в двух предшествующих лечебных циклах с использованием стандартного длинного протокола при проведении последующих попыток ЭКО более эффективными оказываются схемы с а-ГнРГ, применяемыми в длинном протоколе как в обычном, так и в «прерванном» режиме — ЧНБ_{пэ} в обоих случаях составляет 25%. При использовании схемы с гонадотропинами без а-ГнРГ эффективность ЭКО по показателю ЧНБ_{пэ} не превышает 15%.

Из двух протоколов с а-ГнРГ по показателю ЧНБ_{сц} более эффективным оказывается вариант контролируемой стимуляции, предусматривавший назначение а-ГнРГ в стандартном, а не в «прерванном» режиме — 23% против 21,4%, что связано с меньшей частотой прерывания лечебных циклов — 7,6% против 14,2%. При использовании только гонадотропинов без а-ГнРГ показатель ЧНБ_{сц} составляет лишь 10%, а частота прерывания лечебных циклов оказывается наиболее высокой — 33,3%.

Выводы. У пациенток репродуктивного возраста с нормальным овуляторным циклом после двукратного подтверждения «бедного» ответа яичников на стандартные дозы гонадотропинов (150—300 МЕД/сут) в последующих попытках ЭКО целесообразно использовать схему, предусматривающую обычное (как в стандартном «длинном» протоколе) применение препаратов а-ГнРГ в сочетании с повышенной стартовой дозой гонадотропинов.

* * *

ОПЕРАЦИИ НА ЯИЧНИКАХ И ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В.И. Кулаков, Н.И. Волков, Т.А. Назаренко, Н.Г. Соловьева, А.А. Смирнова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Цель исследования: оценить овариальный резерв и характер ответа на индукцию овуляции у женщин, перенесших операции на яичниках.

Материал и методы. Обследованы 43 женщины репродуктивного возраста (27 ± 5 лет), обратившиеся по поводу лечения бесплодия. В 1-ю группу вошли 14 больных, перенесших резекцию яичников по поводу эндометриозных или функциональных кист, 2-ю группу составили 7 пациенток, которым провели энуклеацию эндометриозных кист размером $2,5 \pm 1$ см. Длительность от момента операции до индукции овуляции составила $3,5 \pm 2$ года. В контрольную группу вошли 22 женщины этого же возраста с неоперированными яичниками. Индукцию овуляции проводили с применением а-ГнРГ и рФСГ по длинной или короткой схеме. Проведено 9 циклов ЭКО, 19 циклов естественной фертильности. В контрольной группе индукцию овуляции проводили по тем же схемам. Овариальный резерв оценивали по следующим критериям: на 2—3-й день менструального цикла определяли концентрацию ФСГ, ЛГ, E_2 в сыворотке крови, проводили УЗИ с оценкой объема яичников и числа антральных фолликулов, учитывали число преовуляторных фолликулов и ооцитов при ТУР яичников.

Результаты исследования. В 1-й группе по сравнению со 2-й и контрольной наблюдали меньший объем яичников ($3,9 \pm 2$, $10,6 \pm 3$, $7,6 \pm 2$ см³ соответственно), меньшее число антральных фолликулов ($3,2 \pm 1,5$, $5,6 \pm 2,5$, $6,7 \pm 2,8$), повышенный уровень ФСГ, меньшее количество преовуляторных фолликулов ($2,7 \pm 1,5$, $4,3 \pm 1,5$, $5,1 \pm 2$), меньшее число полученных ооцитов (≤ 6 , ≥ 7 и ≥ 12 соответственно). В 1-й группе у 7 женщин при УЗИ были зарегистрированы явления повышенной экзогенности, свидетельствующие о фиброзировании яичниковой ткани.

Выводы. Резекция яичников приводит к снижению овариального резерва, «бедному» ответу яичников при индукции овуляции и в конечном счете снижает эффективность вспомогательных репродуктивных технологий. Операции на яичниках, выполненные методом энуклеации кист, способствуют сохранению овариального резерва.

* * *

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ И БЕСПЛОДИЕМ

В.Н. Локшин

Городской центр репродукции человека, Алматы, Казахстан

Миома матки, несомненно, является одной из причин бесплодия. Восстановление фертильности у пациенток с множественными фиброматозными узлами различной локализации часто возможно только после их хирургического удаления. При лапаротомии или лапароскопии большое значение имеют технические условия для выполнения органосохраняющей операции. В связи с этим практическое значение имеет проведение предоперационной подготовки а-ГнРГ.

Целью исследования было усовершенствовать предоперационную подготовку больных с миомой матки и бесплодием путем применения препарата диферелин («Beaufour IPSEN») в депонированной форме.

Изучены результаты оперативного лечения в двух группах пациенток с миомой матки и бесплодием. В 1-ю группу (основную) вошли 22 пациентки в возрасте 26—38 лет с миомой матки и бесплодием, которым с целью предоперационной подготовки назначался диферелин 3,75 мг от 2 до 4 внутримышечных инъекций, каждые 28 дней. Спустя месяц после заключительной инъекции на фоне псевдоменопаузы производили операцию.

Вторую (контрольную) группу составили 17 женщин с миомой матки, которым оперативное лечение проводилось без предварительной медикаментозной подготовки. Всем пациенткам основной группы была проведена консервативная миомэктомия, заключающаяся в удалении 1—8 субсерозных и интерстициальных узлов, в 2 случаях с вскрытием полости матки.

В контрольной группе в 3 случаях была выполнена надвлагалищная ампутация матки, в 14 — консервативная миомэктомия. При этом объем операционной кровопотери в основной группе составил $160,0 \pm 30$ мл против $350,0 \pm 40$ мл в контрольной группе ($p < 0,05$), длительность операции $41,2 \pm 5,5$ и $70,0 \pm 6,1$ мин соответственно ($p < 0,05$). Пациентки основной группы находились в стационаре после операции $4,5 \pm 0,5$ сут, контрольной группы — $7,5 \pm 1,2$ дня. Наблюдение в течение 1 года за пациентками показало, что в основной группе у 27,2% женщин наступила беременность, тогда как в контрольной только у 17,6%.

Таким образом, применение диферелина в комплексном лечении больных с миомой матки позволяет расширить возможность для проведения органосохраняющих операций на матке с последующей реабилитацией репродуктивной функции.

* * *

ПРОГРАММА ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И БЕСПЛОДИЕМ

В.Н. Локшин

Городской центр репродукции человека, Алматы, Казахстан

В структуре причин бесплодия, являющихся показанием к проведению ЭКО, существенное место занимает эндометриоз как с нарушением, так и без нарушения проходимости маточных труб.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность различных схем применения а-ГнРГ в программе ЭКО у пациенток с эндометриозом.

В исследование были включены 62 пациентки с бесплодием и наружным эндометриозом, подтвержденным при лапароскопии. У обследованных женщин не было другой гинекологической патологии. Средний возраст больных составил $33,1 \pm 1,4$ года. У 60% женщин имелось вторичное бесплодие, у 40% — первичное.

Средняя продолжительность бесплодия составляла $5,6 \pm 1,4$ года. Всем пациенткам за 4—20 мес до включения в программу ЭКО проводилась лечебно-диагностическая лапароскопия. I степень распространенности эндометриоза была у 19,4% пациенток, II степень — у 51,6%, III степень — у 29%.

У всех больных, включенных в исследование, несмотря на проводимое консервативное лечение, фертильность не восстановилась, что и явилось показанием для проведения ЭКО.

Во всех случаях программа ЭКО проводилась с использованием а-ГнРГ диферелина («Beaufour IPSEN», Франция).

30 женщин (1-я группа) получили предварительно 3 инъекции диферелина 3,75 мг с интервалом 28 дней с последующим (14—30 дней после последней инъекции) началом стимуляции суперовуляции.

15 женщин (2-я группа) получили диферелин 3,75 мг на 2-й день цикла. После достижения уровня E_2 ниже 50 пг/мл начинали стимуляцию при помощи чМГ.

В 3-й группе женщин схема стимуляции суперовуляции включала диферелин 0,1 мг ежедневно с 21-го дня менструального цикла до дня введения овуляторной дозы ХГ. Стимуляцию суперовуляции начинали на 3—5-й день менструального цикла введением 2—4 ампул чМГ под контролем УЗИ и концентрации E_2 в плазме крови. Все группы пациенток были идентичны по возрастному составу, длительности бесплодия, степени распространенности эндометриоза.

Проведенные исследования показали, что исследованные группы существенно не различались по количеству полученных зрелых ооцитов, числу и качеству эмбрионов.

Однако частота наступления беременности в 1-й группе составила $23,1 \pm 1,1\%$, во 2-й группе — $20,3 \pm 0,9\%$, в 3-й группе — $18,1 \pm 0,7\%$.

При этом большая эффективность ЭКО имела место у пациенток с I и II степенью распространенности эндометриоза.

Таким образом, применение диферелина в программе ЭКО у пациенток с эндометриозом способствует росту частоты наступления беременности. При этом установлено, что более длительная блокада гонадотропной функции гипофиза повышает эффективность программы ЭКО.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ГИПОФУНКЦИЕЙ ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА

Е.С. Ляшко, Н.В. Перфильева, И.Н. Сандухадзе

Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Цель: изучение особенностей течения и тактики ведения гестационного периода у женщин с гипотиреозом

твидной железы после лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ).

Материал и методы. 30 беременным с гипофункцией щитовидной железы было проведено общеклиническое обследование акушерского статуса, клинико-лабораторные и функциональные методы исследования (ультразвуковое исследование, кардиотокография, доплерометрия).

Результаты. Среди различных форм эндокринной патологии, ведущих к нарушению репродуктивной функции у женщин (нарушение менструальной функции, бесплодие, невынашивание), одной из наиболее часто встречающихся причин является гипофункция щитовидной железы.

Обследованные пациентки были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 14 женщин с нормализованным тиреоидным статусом и самостоятельно наступившей беременностью, во 2-ю — 16 женщин с гипофункцией щитовидной железы, с бесплодием в анамнезе и беременностью, наступившей после систематического лечения тиреоидными гормонами и ЭКО и ПЭ.

В обеих группах в гестационном периоде проводилась заместительная гормональная терапия *L*-тироксином под контролем лабораторных показателей, совместно с эндокринологом.

При анализе течения беременности в обеих группах была отмечена одинаковая частота осложнений в отношении развития угрозы прерывания беременности во всех триместрах, анемии, гестоза и плацентарной недостаточности.

Все наблюдавшиеся нами пациентки были родоразрешены в срок. Родились живые, здоровые дети с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Выводы. Своевременно начатая терапия *L*-тироксином у женщин с гипофункцией щитовидной железы, правильное ведение беременности являются залогом благополучного ее исхода для матери и плода.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Е.С. Ляшко, М.Г. Сонич, Н.М. Побединский

Клиника акушерства и гинекологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

По данным литературы, до 74% бесплодия эндокринно-геноза обусловлено гиперандрогенией. После коррекции гормональных нарушений у этих пациенток в большинстве случаев (до 90%) наступает беременность, однако гестационный процесс протекает осложненно, что, несомненно, сказывается на состоянии плода и новорожденного.

Цель исследования: изучение состояния новорожденных и особенностей их адаптации у женщин с гиперандрогенией после лечения бесплодия.

Материал и методы. Группу обследования составили 97 пациенток с различными формами гиперандрогении, страдавших бесплодием длительностью от 3 до 26 лет. Первичное бесплодие выявлено у 60 (61,9%) пациенток, вторичное — у 37 (38,1%). Все пациентки до наступления беременности получали глюкокортикоидную терапию под контролем уровня андрогенов в сыворотке крови. У 40 (42%) женщин беременность наступила только на фоне лечения глюкокортикоидами, у 24 (23%) — при сочетании со стимуляцией овуляции клостебигитом, у 36 (35%) — после ЭКО и ПЭ.

Результаты. Всего родились 100 детей (3 двойни): 44 мальчика, 56 девочек. В исследуемой группе не было выявлено ни одного случая перинатальной смертности. Недоношенными родились 15 детей, что составило 15% и значительно превысило уровень рождения недоношенных детей в общей популяции — 5,6% (по статистике ВОЗ). С признаками переношенности родился 1 ребенок. Частота доношенных детей со-

ставляла 84%. В удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Апгар 8—9 баллов) родились 59 (59,7%) детей, в легкой асфиксии (6—7 баллов) — 20 (20,8%) детей, среднетяжелая асфиксия имела место у 14 (14,3%), с оценкой по шкале Апгар ниже 4 баллов (тяжелая асфиксия) родились 5 (5,2%) детей.

В периоде новорожденности у 4 из 100 родившихся были установлены пороки развития: врожденный дакриоцистит — у 1, множественные аномалии развития мочевыводящей системы — у 1, редуцированный порок кисти руки — у 1 и дисморфогенез лицевого черепа — у 1. Частота рождения детей с врожденными пороками развития в исследуемой группе составила 4%, что не превышает частоту врожденных аномалий в общей популяции (3—5%, ВОЗ). Масса доношенных детей колебалась от 2900 до 4200 г, в среднем составила 3259±340 г, длина 50,3±20 см. Масса недоношенных детей колебалась от 1800 до 2650 г, в среднем составила 2150±150 г. Более половины детей у пациенток исследуемой группы имели нарушения адаптационного периода. Только 44% новорожденных не имели осложнений в периоде ранней адаптации. Симптомов врожденной адреналовой недостаточности не отмечено. Однако обращала на себя внимание высокая частота рождения детей с перинатальными осложнениями: 27% детей имели признаки нарушения мозгового кровообращения гипоксического генеза, 16% родились с признаками внутриутробной гипотрофии и 8% — с морфофункциональной незрелостью при доношенном сроке беременности, у 11% имела место конъюгационная желтуха, у 3% — синдром дыхательных расстройств.

Заключение. Гормональные изменения, обусловленные гиперандрогенией, нарушая репродуктивную функцию пациенток, влияют на течение и определяют исход гестационного процесса у этого контингента женщин. Пациентки с гиперандрогенией относятся к группе высокого риска по развитию перинатальных осложнений.

* * *

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИН ПАТОЛОГИИ ПЛОДНОГО ЯЙЦА У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКЦИИ

А.Г. Маркдорф¹, Н.И. Фадеева², С.Г. Жабин³, А.А. Бесков¹

¹Российско-американский центр репродукции и генетики человека, Сочи; ²Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ³Зональный перинатальный центр, Новокузнецк

От 15 до 25% семейных пар страдают бесплодием либо уже имели опыт неудачной беременности или родов. Нами были обследованы 292 беременные женщины в возрасте от 15 до 37 лет, которые находились на лечении и обследовании в перинатальном центре Новокузнецка. Все пациентки были разделены на 4 группы: 3 основных и 1 контрольную. В 1-ю основную группу вошли 73 женщины, поступившие на прерывание беременности по поводу выявленной патологии плода (пороки центральной нервной системы, грудной клетки, почек и мочевыводящих путей, аномалии стенок брюшной полости и органов желудочно-кишечного тракта). Пороки развития плода были выявлены методом ультразвукового скрининга и определения α -фетопротеина в сыворотке крови в начале II триместра у большинства беременных женщин — жительниц Новокузнецка и юга Кемеровской области. Во 2-ю основную группу вошли 87 беременных, направленных на искусственный аборт по поводу замершей беременности в сроке 5—13 недель. В 3-ю группу вошли 84 пациентки, которым проводился диагностический амниоцентез при сроке беременности 15—24 нед. Показанием для проведения инвазивного обследования была принадлежность женщин к группе риска рождения детей с наследственными и врожденными заболеваниями в соответствии с приложением к приказу Минздрава РФ от 28 декабря 2000 г. №457

«О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей».

Четвертая, контрольная, группа была сформирована из 48 беременных женщин, не входящих в группу риска по рождению детей с наследственными и врожденными заболеваниями, а также не имевших анамнестических и клинических указаний на проблемы в реализации репродуктивной функции. Беременным этой группы цитогенетическое исследование элементов плодного яйца было проведено по желанию при прогрессирующей беременности в сроке 15–25 нед.

Выявлено, что основное число врожденных пороков развития в абсолютном числе приходится на относительно молодой репродуктивный возраст женщин — 23–27 лет (доверительный интервал по группе), при минимально выраженной соматической патологии, причем почти половина из них приходится на первую беременность. Одна треть женщин 1-й группы подвергалась вредным токсическим воздействиям в ранние сроки беременности. Это с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) доказывает, что данный фактор является одним из этиологических для формирования врожденных пороков развития. В группе женщин с замершей беременностью имеется высокодостоверная связь с привычным невынашиванием ($p < 0,01$), что уже требует проведения цитогенетического анализа для выяснения этиологии и поиска путей для коррекции данной патологии. Среди женщин этой группы обнаружено достоверно высокое количество (29,9%) женщин с патологией щитовидной железы, что можно рассматривать как один из основных этиологических факторов несостоявшегося выкидыша малого срока беременности. Обращает на себя внимание отсутствие различия в концентрации гормонов щитовидной железы между группами сравнения и малое количество патологических отклонений в их уровне, что говорит об эутиреоидном состоянии либо медикаментозно индуцированном эутиреозе у большинства женщин всех групп. Достоверное повышение числа пациенток с впервые выявленным гипотиреозом без анамнеза привычного невынашивания говорит о прямом поражающем плодное яйцо факторе у женщин без каких-либо других отягчающих вынашивание данной беременности обстоятельств, что предполагает довольно сложную роль патологии щитовидной железы в патогенезе замершей беременности. Патология кариотипа в группе с замершей беременностью встречалась в 75% случаев, причем какого-либо достоверного влияния возраста либо бактериально-вирусной инфекции не выявлено. Следует отметить и отсутствие статистического различия в частоте выявленной хромосомной патологии между группой повышенного риска по хромосомной патологии и контрольной группой, где цитогенетическое исследование проводилось без показаний.

* * *

ТРЕХМЕРНАЯ ЭХОГРАФИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Т.С. Мороз, Е.С. Мороз, И.Е. Палыга

Клиника репродуктологии «Интерсоно», Львов

Представлен опыт работы с новейшей технологией трехмерного ультразвукового сканирования в акушерстве, что обеспечивает новые возможности традиционной рутинной оценки плода и качественно новую визуализацию аномалий его развития. Трехмерное ультразвуковое сканирование повышает диагностическую уверенность, обеспечивая полную четкую визуализацию на поверхностном и транспарентном уровнях, отображая при этом абсолютно все плоскости сканирования без потери информации и без повторов, повышая точность определения объема и топографического расположения органов, отображая кровотоки в реальном времени, локализуя функциональные нарушения в соотношении к анатомическим изменениям. Диагностический потенциал

метода расширен также благодаря применению технологии 3D Real Time.

Вывод. Применение метода трехмерной эхографии в акушерстве — неотъемлемая составная часть пренатальной диагностики врожденных пороков развития.

* * *

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ И ЗДОРОВЬЕ ПОТОМСТВА

Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Г.В. Байбарина

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Цель: оценка состояния соматического и репродуктивного здоровья детей, рожденных в результате использования ВРТ, анализ биохимических параметров и кариотипов абортусов при индуцированной беременности.

Наблюдали 300 детей (от 0 до 22 лет), рожденных от матерей с различными формами эндокринного бесплодия. Пороки развития зарегистрированы у 10 (3,3%) детей, из них у одного — болезнь Дауна. У 5 детей, рожденных от матерей с АГС, выявлена вирильная форма АГС. Становление менструального цикла и репродуктивной функции проанализировано у 58 девочек: у 51 — своевременное менархе, регулярный менструальный цикл, у 10 — наступила беременность; 7 девушек, рожденных от матерей с СПКЯ, имели нарушения цикла, 2 — обратились по поводу бесплодия.

Обследованы 98 пациенток с неразвивающейся беременностью (6–11 нед): у 37 беременность наступила после ЭКО (1-я группа), у 61 — спонтанно (2-я группа).

Аномалии кариотипа абортусов обнаружены у 42 (43%) пациенток: у 10 (27%) в 1-й группе и у 32 (52,5%) во 2-й группе, преобладали трисомии (соответственно у 60 и 63%) у женщин 35 лет и старше.

Проанализированы фетальные сывороточные маркеры (E_3 , ХГ, альфа-фетопротеин) у 58 беременных: у 41 — с индуцированной беременностью и у 17 — со спонтанно наступившей. Риск синдрома Дауна, трисомии по хромосоме 18 и пороков нервной трубки определяли как комбинацию тройного теста и возраста матери и вычисляли с помощью программы «PRISCA». Пороговыми значениями считали 1:380. У 17 беременных результаты теста были ниже порогового значения, из них у 6 проведена пренатальная диагностика, у 1 пациентки 43 лет со спонтанно наступившей беременностью выявлен синдром Дауна у плода. Остальные родили здоровых детей.

Таким образом дети, рожденные от матерей с эндокринными формами бесплодия, являются соматически здоровыми. Репродуктивная функция у потомства 1-го поколения, вероятно, не страдает. Использование ВРТ не способствует формированию генетических дефектов у эмбрионов. Возраст женщины и АГС являются показанием для проведения пренатальной диагностики.

* * *

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПЛОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ВРТ

Н.Г. Павлова, В.С. Прохорова

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Широкое внедрение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) привело к практически двукратному увеличению числа многоплодных беременностей. Цель исследования — сопоставление динамики фетометрических и гемодинамических показателей в функциональной системе мать—плацента—плод при многоплодной беременности, наступившей спонтанно и в результате применения методов ВРТ.

Исследованы 106 плодов двоен у 53 пациенток, в том числе у 24 (45,3%) беременность наступила спонтанно (1-я группа), у 29 (54,7%) — в результате применения методов ВРТ (2-я группа). Ультразвуковые исследования выполнялись в динамике каждые 4 нед начиная с 16 нед беременности. При сопоставлении фетометрических показателей в обследованных группах выявлено, что в 23—27 нед беременности у плодов 2-й группы значения окружности головы (ОГ), окружности живота (ОЖ) и длины бедра (ДБ) были достоверно большими по сравнению с таковыми у плодов 1-й группы (на 3,4, 4,2 и 4,7% соответственно). Величина ОЖ у плодов 2-й группы оставалась большей (на 3,1%) и при сроке 33—37 нед.

Допплерометрические исследования показали, что в магистральных артериях плодово-плацентарной циркуляции (артерия пуповины, аорта и средняя мозговая артерия) достоверные различия между группами отмечались только в показателях сосудистой резистентности в средней мозговой артерии при сроке беременности 17—22 нед. В эти сроки беременности систолиодиастилическое отношение и индекс пульсации в средней мозговой артерии плодов 1-й группы были более высокими по сравнению с таковыми у плодов 2-й группы (на 13,8 и 8,9% соответственно).

Увеличение темпов роста плодов при многоплодной беременности, наступившей в результате применения методов ВРТ, может быть связано с широким применением в этих случаях препаратов гормональной поддержки. Обнаруженное нами снижение резистентности кровотоку в средней мозговой артерии плодов 2-й группы можно рассматривать как достаточно раннюю универсальную гемодинамическую реакцию, направленную на улучшение мозгового кровообращения плода.

* * *

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ ИЗ ООЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ДОЗРЕВАНИЯ *IN VITRO* У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

О.Н. Пашкова, В.А. Пекарев

Медицинская компания ИДК, Самара

Отсутствие ответа и риск развития синдрома гиперстимуляции яичников в результате лечения бесплодия методом ЭКО, особенно у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), обуславливают поиск новых решений. Одним из них является получение незрелых ооцитов в стимулируемых и нестимулируемых циклах ЭКО с целью их дозревания *in vitro*, оплодотворения и последующего переноса эмбрионов.

Цель настоящего сообщения — представить опыт дозревания *in vitro* ооцитов и дальнейшего успешного развития эмбрионов у женщин с СПКЯ.

Представлены два случая применения *in vitro* дозревания ооцитов, прошедших в клинике МК ИДК за истекший период 2003 г. В обоих случаях у пациенток наблюдалось отсутствие ответа на индукцию суперовуляции. Начальная доза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, пурегон) составила 50 и 100 МЕ в первом и втором случае соответственно. Пункция фолликулов проводилась на 14—15-й день стимуляции без предварительного введения хорионического гонадотропина (ХГ). Всего получено 14 ооцитов на стадии герминального везикула по 7 ооцитов на цикл. Незрелые ооциты культивировали в среде *HTF* с добавлением 10% сыворотки, 0,3 мМ пирувата, 0,075 МЕ/мл рекомбинантного ФСГ (пурегон) и 0,5 МЕ ХГ (прегнил). Через 30—48 ч культивирования проводилась оценка степени зрелости ооцитов. Ооциты, достигшие стадии МП, оплодотворяли методом ИКСИ. Из 12 дозревших ооцитов было получено 8 зигот с признаками нормального оплодотворения. Дальнейшее культивирование зигот и эмбрионов проводили в среде *HTF IVC-ONE*. Пере-

нос эмбрионов производили через 48—72 ч после оплодотворения. Всего получено 7 эмбрионов и перенесено 4 эмбриона (2 эмбриона на цикл).

Заключение. Дозревание ооцитов *in vitro* может с успехом применяться в случае плохого ответа на индукцию суперовуляции у женщин с СПКЯ в программе ЭКО-ИКСИ.

* * *

ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ МЕТОДАМИ ВРТ

Е.А. Пастухова, В.А. Пекарев, М.Т. Тугушев, А.А. Дубинин

Медицинская компания ИДК, Самара

К сожалению, лечение бесплодия методами ВРТ всегда сопровождается риском развития различных осложнений. Это:

- осложнения, возникающие при проведении КОГ (контролируемая овариальная гиперстимуляция);
- осложнения, связанные с проведением пункции фолликулов;
- осложнения, связанные с использованием культуральной среды;
- осложнения течения беременности.

Особенно опасны редко встречающиеся и сочетанные осложнения вследствие затрудненной диагностики.

Наиболее эффективное лечение осложнений ВРТ — точный прогноз и профилактика.

Профилактика осложнений ВРТ заключается в:

- формировании групп риска до начала лечения;
- адекватной подготовке к лечению;
- подборе оптимальной схемы КОГ;
- тщательном ультразвуковом и гормональном мониторинге;
- своевременной диагностике, профилактике и своевременном лечении СГЯ;
- оценке доступности яичников, соответственно правильном выборе доступа для пункции (ТВП или ЛС);
- контроле качества сред;
- регулярной проверке показаний CO_2 -инкубатора;
- профилактике наступления многоплодной беременности;
- отдаленном наблюдении за пациенткой;
- подготовке кадров.

Итак, при лечении методами ВРТ возможно развитие осложнений, которые в ряде случаев могут угрожать жизни и здоровью пациентки. Применение методов ВРТ предполагает наличие подготовленного специалиста, в противном случае риск осложнений возрастает. Большое значение имеют своевременная профилактика и диагностика осложнений. Кроме того, накоплению опыта в лечении осложнений способствуют регулярные представления и публикации сложных случаев.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ

Н.В. Перфильева

Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Цель: изучение особенностей течения одноплодной беременности после ВРТ.

Материал и методы. 45 пациенток с одноплодной беременностью после экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона были клинически обследованы с применением общепринятых методов акушерского обследования, ультразвуковой фетометрии, кардиотокографии, доплерометрии.

Результаты. Наиболее частым осложнением, отмеченным нами у 21 (46,6%) обследованной, является плацентарная

недостаточность. У 10 (22,2%) женщин диагностирована внутриутробная задержка роста плода. У 19 (42%) пациенток беременность протекала с клиникой угрозы прерывания беременности в разные сроки ее течения. У 17 (37,7%) беременных пациенток симптомы угрожающего выкидыша наблюдались в I триместре, у 16 (35,5%) — во II, а в 6 (13,3%) случаях были зарегистрированы симптомы угрожающих преждевременных родов. У 20 (44%) пациенток симптомы прерывания наблюдались на протяжении всей беременности. У 11 (24%) пациенток беременность осложнилась гестозом, у 1 беременной зарегистрирован гестоз II степени тяжести.

Сочетание различных осложнений наблюдалось у 28 (62%) беременных. Кесарево сечение было произведено 42 (93,3%) женщинам, у 3 (6,6%) пациенток роды прошли через естественные родовые пути. В 88% случаев кесарево сечение производилось в плановом порядке и в I (11,9%) — в экстренном порядке.

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения у 18 (40%) детей составила 8 баллов, у 22 (48,9%) — 7 баллов, у 4 (8,9%) — 6 баллов. Один ребенок родился в асфиксии и был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Выводы: У женщин после применения ВРТ увеличивается вероятность осложненного течения беременности и их следует отнести к группе высокого риска.

* * *

ВЫБОР МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ДЛЯ ИКСИ ПРИ АЗООСПЕРМИИ

В.С. Петрищев, Д.А. Казаков

Медицинская компания ИДК, Самара

Азооспермия относится к наиболее тяжелым причинам мужского бесплодия. По данным разных авторов, это состояние может быть выявлено у 10% бесплодных пациентов. Следует дифференцировать обструктивную (ОА) и необструктивную азооспермию (НА).

Внедрение в клиническую практику интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) позволило успешно достигать деторождения от мужчин с самыми тяжелыми формами бесплодия, в том числе с азооспермией. В последнем случае источником сперматозоидов для ИКСИ является биоптат, полученный в процессе биопсии яичка. Для получения тестикулярного материала применяют биопсию:

а) перкутанную — чрескожная игольчатая пункция головки придатка яичка (ПЕЗА) или яичка (ТЕЗА). Может осуществляться с использованием биопсийного пистолета или путем вакуум-аспирации;

б) открытую — путем вскрытия оболочек яичка и экстракции тестикулярной паренхимы через «окно» в белочной оболочке (ТЕЗЕ) или путем вскрытия стенки эпидидимального канальца и аспирации с использованием микрохирургической техники (МЕЗА).

Для успеха ИКСИ достаточно иметь единичные живые сперматозоиды. Однако если при ОА вероятность получения сперматозоидов приближается к 100% по определению, то при НА существует значительный риск не получить сперматозоиды. Это влечет за собой отмену цикла ИКСИ. Как при НА, так и при ОА важно выбрать рациональный метод получения сперматозоидов, который бы позволил получить необходимое количество сперматозоидов для осуществления успешного цикла ИКСИ при минимальной инвазивности. С 1999 г. по настоящее время на базе Медицинской компании ИДК выполняются диагностические тестикулярные биопсии у пациентов с азооспермией для выявления сперматозоидов, пригодных для последующего проведения ИКСИ. Цель настоящего исследования — изучить эффективность применяемого подхода для выбора метода биопсии у пациентов, а именно:

— определить, в каком проценте случаев выбранный метод биопсии приводил к успешному получению сперматозоидов во время последующего ИКСИ;

— определить возможные прогностические факторы неуспеха тестикулярной биопсии (неполучение сперматозоидов).

Материал и методы. Тестикулярная биопсия была выполнена у 72 пациентов. Предварительно пациенты были обследованы, согласно протоколу ВОЗ. В типичных случаях обследование включало сбор анамнеза, физикальное исследование, тестикулометрию, исследование эякулята дважды, исследование уровня ФСГ. Для постановки предварительного диагноза ОА необходимо было наличие двух критериев:

— суммарный тестикулярный объем не ниже 30 мл (или одного яичка не менее 15 мл, в случае крипторхизма, травмы и др.);

— уровень сывороточного ФСГ в пределах нормы для нашей лаборатории (1—11 МЕ/л).

Для постановки предварительного диагноза НА необходимо было наличие по крайней мере одного из критериев:

— суммарный тестикулярный объем менее 30 мл (при этом каждое из яичек менее 15 мл);

— уровень ФСГ более 11 МЕ/л.

Параллельно проводилось обследование партнерши пациента. При отсутствии некорректируемых нарушений и противопоказаний к беременности у партнерши проводилось консультирование супружеской пары на предмет дальнейшего лечения:

а) использование метода ИКСИ при выявлении живых сперматозоидов в биоптате;

б) использование микрохирургической пластики семявыносящих путей при соответствующих показаниях;

в) использование донорской спермы.

Показанием к диагностической тестикулярной биопсии являлось наличие азооспермии — обструктивной или необструктивной и информированный выбор бесплодной пары. В случае предполагаемой ОА выполнялась биопсия методом ПЕЗА или ТЕЗА. Интраоперационно выполнялось микроскопическое исследование биоптата. Процесс исследования последовательно предполагал микроскопию нативного препарата при увеличении $\times 200$ и $\times 400$, центрифугацию аспириата или предварительно измельченной тестикулярной ткани при 300g в течение 10 мин, с последующей микроскопией. При выявлении живых сперматозоидов при возможности они замораживались, операция заканчивалась. В случае отсутствия живых сперматозоидов выполнялась открытая биопсия — ТЕЗЕ. При НА выполнялась открытая мультифокальная биопсия (ТЕЗЕ). В большинстве случаев использовался комбинированный наркоз — внутривенная анестезия раствором пропофола и местная анестезия семенного канатика раствором лидокаина.

Для статистического анализа ретроспективно пациенты (72) были разделены на две группы. Одну группу составили пациенты с ОА ($n=44$), другую группу пациенты с НА ($n=28$).

Результаты. Средняя концентрация ФСГ в группе ОА составила 2,8 МЕ/л (диапазон 1,6—6,7 МЕ/л), в группе НА — 14,3 МЕ/л (5,3—25 МЕ/л), что достоверно выше, чем в группе ОА. Средний тестикулярный объем в группе ОА составил 33 мл (19—42 мл), в группе НА — 21 мл (17—38 мл), что достоверно ниже, чем в группе ОА.

В группе ОА были выполнены 44 биопсии: из них 29 биопсий методом ПЕЗА, 10 — методом ТЕЗА и 5 — методом ТЕЗЕ. Из 29 биопсий (ПЕЗА) в 25 были выявлены подвижные сперматозоиды. В 4 случаях сперматозоиды обнаружены не были, поэтому была выполнена ТЕЗА. Из 10 биопсий (ТЕЗА) в 8 были выявлены подвижные сперматозоиды, в 2 случаях сперматозоиды не обнаружены, вследствие чего была выполнена ТЕЗЕ. Из 5 биопсий ТЕЗЕ в 3 случаях были обнаружены сперматозоиды, в двух — сперматозоидов обнаружено не было. Всего в группе ОА биопсия оказалась успешной в 95% случаев.

В группе НА было выполнено 28 биопсий методом ТЕЗЕ. В 11 (39%) случаях были получены единичные подвижные и неподвижные сперматозоиды, пригодные для ИКСИ. Анализ группы пациентов с неуспешными результатами биопсии (18) не выявил достоверных различий с пациентами, где результат был успешный (11): средняя концентрация ФСГ составила 14,1 МЕ/л (7,5—24,8 МЕ/л) в сравнении с 12,8 МЕ/л (5,3—25 МЕ/л); средний тестикулярный объем составил 23 мл в сравнении с 22 мл.

Выводы.

— При азооспермии в сочетании с нормальными значениями ФСГ и тестикулярного объема тестикулярная биопсия методом ПЕЗА или ТЕЗА в большинстве случаев позволяет получить приемлемое количество сперматозоидов для ИКСИ.

— При азооспермии в сочетании с повышенным уровнем ФСГ и (или) сниженным тестикулярным объемом методом выбора является мультифокальная открытая биопсия (ТЕЗЕ).

— Точные прогностические факторы успеха или неуспеха биопсии отсутствуют; уровень ФСГ и тестикулярный объем не являются абсолютно надежными факторами для прогноза сперматогенеза.

— Целесообразно выполнять диагностическую тестикулярную биопсию перед циклом ИКСИ для снижения риска потери цикла вследствие ненахождения сперматозоидов.

* * *

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАТИВНЫХ И КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА

М.П. Петрушко, В.И. Грищенко, В.И. Пиняев, Н.Н. Ерогова

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков

Генетический анализ является необходимым этапом изучения влияния биотехнологических методов, криоконсервирования и культивирования на генетический аппарат преимплантационных эмбрионов человека.

Цель работы — морфофункциональный и цитогенетический анализ нативных и криоконсервированных эмбрионов человека. Материалом для данного исследования служили эмбрионы, не использованные для эмбриопереноса.

Через 48 ч после инсеминации в контрольной группе (нативные эмбрионы) 6 (30%) эмбрионов находились на стадии 2 бластомеров и 14 (70%) эмбрионов на стадии 4 бластомеров. В исследуемой группе 8 (36%) эмбрионов были двухклеточными и 14 (64%) — четырехклеточными.

После деконсервации (контрольная группа) в 2 (9%) эмбрионах наблюдали слияние бластомеров с образованием двуядерной клетки, в трех эмбрионах (13,6% — потемнение части бластомеров) одна клетка (4,5%) была полностью дегенерированной. После 24 ч культивирования с раствором колхицина результаты морфологического анализа были следующими. В контрольной группе все эмбрионы прошли следующий этап дробления, в исследуемой группе — только 9 (40,9%) эмбрионов. Цитогенетический анализ был возможен у 11 (55%) эмбрионов первой группы и 7 (31,8%) — второй. Из одиннадцати проанализированных эмбрионов контрольной группы семь имели нормальный диплоидный набор хромосом. Остальные характеризовались анеуплоидией числа хромосом. В исследуемой группе лишь 2 эмбриона характеризовались нормальным кариотипом. В 2 эмбрионах при морфологической оценке были обнаружены двуядерные бластомеры. Цитогенетический анализ подтвердил наличие тетраплоидного набора хромосом в этих эмбрионах. Анеуплоидиями оказались 3 эмбриона. Частота анеуплоидий бластомеров нативных и криоконсервированных преимплантационных эмбрионов человека достаточно высока. Возможно, это связано с влиянием факторов культивирования и криоконсервирования на микротрубочки веретена деления. Интересен

факт образования полиплоидизации бластомеров, поскольку данное явление было обнаружено только в деконсервированных эмбрионах.

* * *

КОНСЕРВАТИВНО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

А.А. Попов, О.В. Мачанските, Т.Н. Мананникова, Г.Г. Шагинян, М.Р. Рамазанов

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

За период с 1994 по 2002 г. в отделении хирургической эндоскопии МОНИИАГ лапароскопия при распространенных формах генитального эндометриоза выполнена 232 больным.

С целью оптимизации хирургического этапа и эффективности последующей противорецидивной гормонотерапии использовали различные а-ГнРГ: бусерелин, золадекс, люкрин-депо и диферелин.

Средний возраст пациенток колебался от 18 до 38 лет. Длительность анамнеза составила от 6 мес до 10 лет и более. У 121 (52%) пациентки ранее проводилось безуспешное гормональное лечение от 6 мес до 2 лет. У 46 (19,8%) пациенток заболевание протекало без клинических проявлений.

Лапароскопические операции при инфилтративном эндометриозе выполнялись в следующей последовательности: овариолизис, цистэктомия (при наличии эндометриом), отсечение ретроцервикального инфилтратата от тела матки, мобилизация передней стенки прямой кишки при вовлечении ее в патологический процесс, уретеролизис по показаниям, иссечение инфилтратата в пределах неизмененных тканей.

Интраоперационные осложнения отмечены у 2 (0,9%) больных. Это в одном случае ранение мочеточника при его выделении из инфилтратата, в другом случае при мобилизации тела матки вскрыт просвет ректосигмоидного отдела толстой кишки.

Отмечено 2 (0,9%) тяжелых послеоперационных осложнения. В одном случае в связи с термическим повреждением левого мочеточника сформировался мочеточниково-влагалищный свищ. Еще у одной больной поздно распознанные рубцовые изменения мочеточника привели к потере почки.

Отдаленные результаты изучены у 221 (95,3%) больной в сроки от 3 мес до 8 лет. Критериями служили восстановленные репродуктивной функции, отсутствие болей в малом тазу, дисменореи, «кишечных» жалоб. Хорошие результаты отмечены у 198 (85,3%) больных, рецидив эндометриоза наблюдался у 23 (9,9%).

У 147 больных основной жалобой при первичном обращении было бесплодие. Восстановление фертильности отмечено у 65,5% в сроки от 6 до 16 мес после операции.

Таким образом, необходимо проведение активной хирургической тактики у больных с распространенными формами генитального эндометриоза. Использование а-ГнРГ как с целью предоперационной подготовки, так и в качестве противорецидивного лечения в послеоперационном периоде позволяет оптимизировать технические условия операции и результаты лечения. Учитывая обширность раневых поверхностей после удаления инфилтратата, целесообразно применение современных противоспаечных препаратов (Interceed, Intergel и др.).

Частота уrogenитальных и «кишечных» осложнений в случаях вовлечения в патологический процесс мочеточников и толстой кишки выше (1,6%) при использовании лапароскопического доступа в сравнении с абдоминальным. В связи с этим оправдан переход от лапароскопии к лапаротомии, так как более важно радикальное удаление пораженных тканей, а не стремление хирурга закончить операцию лапароскопически.

* * *

ПРОТИВОСПАЕЧНЫЕ БАРЬЕРЫ В РЕПРОДУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)

А.А. Попов, Т.Н. Мананникова, О.В. Мачанските, Г.Г. Шагинян, Р.М. Рамазанов

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Образование спаек после операций на органах брюшной полости является основной причиной послеоперационной непроходимости кишечника, бесплодия и хронических тазовых болей (Miller, Winfield, 1959; Bronson, Wallach, 1977; Kresch и соавт., 1984; Steege и соавт., 1991; Howard, 1993; Strickler и соавт., 1994; Tulandi и соавт., 1998).

Известны два типа противоспаечных барьеров, применяемых в оперативной гинекологии. Это саморассасывающиеся мембраны (Interceed, Preclud, Seprafilm и др.) и жидкие среды (Intergel, Sepracoat, Hyskon и др.). В случае использования мембран хирург должен предвидеть потенциальные места образования спаек, чтобы определить место прикрепления мембраны и оптимизировать барьерный эффект, что возможно при ограниченном участке повреждения, не превышающем размеры самой мембраны. Более перспективными следует считать жидкие противоспаечные среды, теоретически способные предотвратить диффузный слипчивый процесс.

Целью нашего исследования послужило создание оценки эффективности противоспаечных барьеров Interceed и Intergel ("Этикон", США) и протокола использования. Мембрана Interceed стандартного размера использована при лапароскопии у 10 больных после выполнения консервативной миомэктомии при множественной локализации опухолей (7 больных), а также после удаления ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата (3 больных). Известно, что эти оперативные вмешательства имеют высокий риск формирования послеоперационных спаек. У 5 больных, перенесших ранее от 2 до 4 «открытых» операций на органах малого таза и брюшной полости, после адгезиолиза с целью профилактики повторного формирования спаек применен Intergel по стандартной методике.

Эффективность противоспаечных барьеров оценена у 6 больных при повторной лапароскопии. Повторное формирование спаек отмечено во всех случаях, однако их интенсивность была значительно ниже у 5 больных.

В одном случае на 7-е сутки после применения Intergel больная повторно была оперирована по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости. Наличие геля в брюшной полости не установлено.

* * *

ВЫБОР ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

А.А. Попов, О.В. Мачанските, Т.Н. Мананникова, Г.Г. Шагинян, М.Р. Рамазанов, Т.М. Кочет

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

С 1998 г. в отделении хирургической эндоскопии МОНИИАГ были оперированы 102 женщины с миомой матки, страдающие бесплодием: 64 (62,7%) с первичным бесплодием, 38 (37,3%) — с вторичным.

Консервативная миомэктомия методом лапароскопии была выполнена 72 (70,6%) больным, гистерорезектоскопия миоматозного узла — 30 (29,4%). Возраст больных колебался от 19 до 42 лет.

С целью предоперационной подготовки больным, которым предстояла консервативная миомэктомия лапароскопическим доступом, назначались а-ГнРГ (люкрин-депо, золадекс, декапептил, бусерелин). Операция выполнялась на фоне 3—4-месячного лечения данными препаратами. Прием препаратов продолжался и в послеоперационном периоде с це-

лью улучшения заживления послеоперационной раны. Общий курс применения гормональной терапии составлял 4—6 мес. При субсерозной локализации миоматозного узла на ножке, а также размерах опухоли до 5—6 см предоперационную подготовку не проводили.

Размеры удаленных миоматозных узлов были от 5 до 9 см в диаметре. В 7 (9,7%) случаях отмечалось атипичное расположение миоматозных узлов, у 5 (6,9%) пациенток были субсерозные миоматозные узлы на ножках. Вскрытие полости матки при консервативной миомэктомии отмечено в 10 (13,8%) случаях. У 16 (22%) женщин было удалено более 1 узла.

Переход на чревосечение был в 1 (1,3%) случае, когда возникла угроза кровотечения при вылушивании миоматозного узла, расположенного в зоне маточных сосудов.

Из 72 оперированных женщин у 49 (68%) наступила беременность. Наибольший процент наступления беременности отмечен в первый год после перенесенной операции.

У 27 (55%) женщин произошли роды в срок, у 22 (45%) беременность прогрессировала. У 4 (14%) беременных по акушерским показаниям было произведено кесарево сечение, во время которого ни в одном случае не было обнаружено рубца на матке после консервативной миомэктомии.

У 30 женщин, страдающих бесплодием, была выполнена трансцервикальная резекция миоматозных узлов при гистероскопии. Размеры узлов колебались от 5 до 40 мм в диаметре. При обнаружении узлов больших размеров с субмукозной локализацией нами проводилась предоперационная подготовка а-ГнРг, как и при лапароскопической консервативной миомэктомии. В дальнейшем определялся оптимальный хирургический доступ для миомэктомии в зависимости от изменений размеров опухоли.

Целесообразным считаем лапароскопический доступ при размерах миомы более 5 см даже при субмукозной ее локализации. Отказ от выполнения операции трансцервикальным доступом позволил избежать таких грозных осложнений, как массивная кровопотеря, экстравазация промывной жидкости, что зачастую подвергает неоправданному риску жизнь пациентки. Лапароскопический доступ при такой локализации опухоли сопряжен со вскрытием полости матки, однако послейное ушивание стенки матки современными шовными материалами, адекватная антибиотикотерапия создают условия для гладкого послеоперационного течения.

В 21 случае наступила беременность. Сроки наступления беременности от 5 мес до 1,5 лет с момента операции. У 15 женщин произошли самопроизвольные роды в срок, 6 беременных находятся на различных сроках гестации.

Основными критериями благополучного исхода оперативного лечения в плане сохранения генеративной функции является максимальное уменьшение травматичности операции за счет выбора оптимального хирургического доступа — лапароскопического или трансцервикального, медикаментозной подготовки больных к миомэктомии, использовании современных шовных материалов, полноценной реабилитации в послеоперационном периоде.

* * *

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛТОГО ТЕЛА ПРИ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЕ С ХОРИОНИЧЕСКИМ ГОНАДОТРОПИНОМ

Н.А. Ревизивили, Т.А. Назаренко, Э.В. Дуринян, Н.Г. Мишинева

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Цель исследования: изучить динамику гормональных и эхографических параметров желтого тела в ответ на введение хорионического гонадотропина (ХГ) в спонтанном менструальном цикле.

Объем и метод исследования. У 26 женщин с регулярным овуляторным циклом, подтвержденным тестом клиаплан, ультразвуковым исследованием, гормональным мониторингом исследовали содержание прогестерона (P) в раннюю, среднюю и позднюю лютеиновую фазу (ЛФ). Нагрузочную пробу с ХГ провели у 16 женщин на 7–8-й день ЛФ с определением уровня эстрадиола (E_2) и P до и через 24 ч после введения 5000 ЕД ХГ. Параллельно оценивали размеры желтого тела и толщину эндометрия.

Результаты. Уровень P в раннюю лютеиновую фазу составил $25,4 \pm 12,2$ нмоль/л (13,1–45,5), в среднюю — $44,7 \pm 31,6$ нмоль/л (25,4–104), в позднюю — $33,4 \pm 14,2$ нмоль/л (21–57,9). Размеры желтого тела колебались от $1,8 \times 2,0$ до $3,5 \times 5,5$ см, что не коррелировало с уровнем P . Прирост уровня P составил 20 ЕД, E_2 — 200 ЕД.

Заключение. Абсолютные значения P и размеры желтых тел в динамике ЛФ подвержены значительным индивидуальным колебаниям и не коррелируют друг с другом, в связи с чем не могут являться критериями функциональной активности желтого тела. Нагрузочная проба с ХГ позволяет оценивать функциональную возможность желтого тела по адекватности нарастания уровня гормонов. Прирост уровня P на 20 ЕД, а уровня E_2 на 200 ЕД в ответ на нагрузку свидетельствует о наличии полноценного желтого тела. Неполноценность ЛФ может быть обусловлена, по всей видимости, недостаточностью эндогенной стимуляции или дефектом самого желтого тела как анатомической структуры, что обуславливает два пути ведения ЛФ — стимуляцию или замещение.

* * *

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ГИПОФУНКЦИЕЙ ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НЕОБХОДИМОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ L-ТИРОКСИНА ЖЕНЩИНАМ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ ДИАГНОЗОМ ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА

И.Н. Сандухадзе

Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Цель: изучение показателей гипотирозарно-тиреоидной системы у женщин с гипотиреозом для разработки методов медикаментозной коррекции нарушенного гормонального баланса.

Материал и методы. У 40 беременных с первичным гипотиреозом проводилось общеклиническое обследование, клинико-лабораторные и функциональные методы исследования (ультразвуковое исследование, доплерометрия, кардиотокография).

Результаты. Наиболее частыми осложнениями в гестационном периоде у обследуемых были угроза прерывания беременности в I и II триместрах — у 29 (72,5%), угрожающие преждевременные роды — у 4 (10%), гестоз — у 11 (27,5%), анемия — у 15 (37,5%). При верификации первичного гипотиреоза следует начинать заместительную гормональную терапию L-тироксином с мониторингом адекватности дозы не реже 1 раза в месяц. В родах и послеродовом периоде терапию L-тироксином продолжали в дозах, подобранных совместно с эндокринологом. Все 40 беременных были родоразрешены в срок. Родились 40 живых, здоровых детей с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Выводы. Ранняя диагностика и своевременное лечение патологических изменений тиреоидной системы способствуют профилактике осложнений беременности, пролонгированию ее до срока физиологических родов.

* * *

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Г.В. Тер-Аванесов, М.А. Николаева, Н.В. Сперанская

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Цель исследования: изучить эффективность применения препарата спермактин (“VitaPharm”, Канада) (Proxeed) в терапии мужского бесплодия.

Материал и методы. Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с применением препарата спермактин, относящегося к биологически активным добавкам и содержащего L-карнитин, ацетилкарнитин, фруктозу и лимонную кислоту.

47 мужчин в возрасте от 20 лет до 41 года ($34,2 \pm 1,1$ года) с идиопатической астенозооспермией прошли обследование по специальному протоколу ВОЗ (№84914). Число подвижных форм сперматозоидов категории «a»+«b» составило $24,3 \pm 43,2\%$ ($30,2 \pm 14,7\%$). Пациенты были разделены на 2 группы: А — 24 мужчины, получавшие препарат в дозе 3 г/сут в течение 6 мес; Б — 23 мужчины, принимавшие плацебо.

Результаты. В группе А у 13 (54,2%) мужчин к концу лечения зафиксировано увеличение числа подвижных форм сперматозоидов категории «a»+«b» с $30,2 \pm 14,7$ до $48,7 \pm 11,1\%$ ($p < 0,05$), при этом нормальные значения данного показателя получены у 9 (37,5%) пациентов. На фоне лечения одновременно отмечено увеличение количества сперматозоидов с $47,6$ до $53,5$ млн/мл у 8 (33,3%) мужчин. В группе Б у 3 (13%) пациентов установлено увеличение числа подвижных форм сперматозоидов категории «a»+«b» с $31,4 \pm 13,3$ до $44,5 \pm 14,7\%$. У остальных пациентов по изучаемым параметрам спермы статистически значимых различий в сравнении с исходными не выявлено ($p > 0,05$).

Во время лечения каких-либо побочных действий или осложнений, связанных с приемом препарата, не зарегистрировано.

Заключение. Препарат спермактин (Proxeed) является биологически активным комплексом, который следует рекомендовать для коррекции нарушения репродуктивной функции мужчин, обусловленного идиопатической астенозооспермией.

* * *

РОЛЬ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ГИДРОЛАПАРОСКОПИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ МАТОЧНЫХ ТРУБ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ТУБОПЛАСТИКИ ПРИ БЕСПЛОДИИ

М.Т. Тугушев, А.А. Дубинин, А.Ю. Климанов, В.И. Карнаух, В.А. Пекарев

Медицинская компания ИДК, Самара

В настоящее время лапароскопия не может считаться заключительным этапом лечения бесплодия из-за возможности рецидива спаечного процесса и реокклюзии маточных труб.

Контроль эффективности лапароскопической тубопластики до недавнего времени осуществлялся путем выполнения метросальпингографии или *second-look* лапароскопии.

В 1998 г. S. Gordts и соавт. предложили метод трансвагинальной гидролапароскопии для оценки состояния органов малого таза при бесплодии.

Целью исследования явилась оценка возможности выполнения трансвагинальной гидролапароскопии после лапароскопической тубопластики, определение информативности метода и возможности выработки дифференцированной тактики ведения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 12 пациенток, которым 13 раз была выполнена трансвагинальная гидролапароскопия с целью уточнения состояния маточных труб после лапароскопической тубопластики.

Трансвагинальная гидролапароскопия выполнялась по модифицированной нами методике.

Результаты. При проведении трансвагинальной гидролапароскопии после лапароскопической тубопластики по поводу гидросальпинксов выявлено, что маточные трубы проходимы в 5 (71,4%) случаях при наличии минимального спаечного процесса в области придатков матки. В 1 (14,3%) случае имел место рецидив гидросальпинкса, в 1 (14,3%) — фимбриостеноз.

— При наличии минимального спаечного процесса в области придатков матки и проходимых маточных трубах была выбрана тактика режима ожидания беременности.

— При наличии фимбриостеноза и рецидива гидросальпинкса рекомендовано проведение экстракорпорального оплодотворения.

— Тактика ведения пациенток после наложения истмико-ампулярного анастомоза и после лапароскопической сальпинготомии с удалением плодного яйца при трубной беременности не зависела от состояния оперированной маточной трубы. При наличии проходимости хотя бы одной маточной трубы рекомендовалась тактика режима ожидания беременности.

Заключение. Применение трансвагинальной гидролапароскопии для контроля состояния маточных труб после лапароскопической тубопластики позволило с высокой точностью диагностировать минимальный спаечный процесс в области придатков матки, оценить состояние фимбриального отдела маточных труб, провести проверку проходимости маточных труб и оптимизировать тактику ведения пациентки после лапароскопических операций на маточных трубах.

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 Львович — 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

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

Продолжение на с. 56

Особенности эхографической картины у больных с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла

С.А. КУЗЬМИНА, С.И. ЗУДИКОВА

Саратовский центр планирования семьи и репродукции

Изучена эхографическая структура желтого тела яичников в норме и при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ). Предложено определять отношение объема желтого тела к объему яичника для диагностики НЛФ. Выделены два варианта эхографической структуры желтого тела при НЛФ.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, секреторная трансформация эндометрия, желтое тело.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла является функциональной патологией, характеризующейся гипофункцией желтого тела. Недостаточный синтез прогестерона (П) ведет к неполноценной секреторной трансформации эндометрия, изменению функции маточных труб, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием либо спонтанным выкидышем в I триместре беременности [1, 5, 7]. Согласно данным литературы, НЛФ отмечается у 46,6% женщин с бесплодием и регулярным менструальным циклом [5].

Диагностика НЛФ основана на клинических данных, результатах гормонального исследования и тестов функциональной диагностики, морфологического исследования эндометрия [1, 4]. Вместе с тем наиболее доступным, безвредным, информативным методом является эхография, которая достоверно отражает морфологические изменения, происходящие в эндометрии и яичниках при НЛФ [8–13].

В доступной литературе мы не обнаружили количественные и качественные показатели эхографической структуры желтого тела, характерные для НЛФ [9, 10]. Данные вопросы явились целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 51 женщина в возрасте от 18 до 32 лет с НЛФ менструального цикла и 60 здоровых фертильных женщин с регулярным менструальным циклом (контрольная группа). Использованы следующие методы исследования: общеклиническое, эхографическое, тесты функциональной диагностики, определение в плазме крови П, тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), ФСГ, ЛГ, морфологическое.

По базальной температуре признаком НЛФ считали длительность второй фазы цикла менее 12 дней и разность температур в первую и вторую половину менструального цикла $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ [5]. Исследование П в крови проводили в фазу расцвета желтого тела. Уровень П менее 15 пмоль/л расценивали как признак НЛФ.

Эхографическое исследование матки и яичников выполняли на 20–24-й день цикла на аппарате Esaote AU-3 (“Biomedica”, Италия) с помощью трансабдоминального (5 МГц) и трансвагинального (7,5 МГц) датчиков. В ходе исследования матки измерялась толщина эндометрия, оценивалась его структура.

Вычисляли объем яичника, объем желтого тела, отношение объема желтого тела к объему яичника; оценивали структуру и эхогенность желтого тела; измеряли толщину стенки желтого тела, определяли ее эхогенность.

С целью диагностики полноценности секреторных изменений эндометрия осуществлялось его морфологическое исследование методом аспирационной биопсии за 2–3 дня до менструации.

Результаты обследования статистически обработаны по общепринятым методикам. Определяли среднее значение показателя, среднеквадратичное отклонение, ошибку средней величины. Достоверность различий оценивали с помощью вычисления критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 38 (74,5%) пациенток с НЛФ наблюдался регулярный менструальный цикл; нарушения цикла по типу полиолигоменореи отмечали у 13 (25,5%). Нарушение репродуктивной функции было у всех женщин с НЛФ, в том числе у 22 (43%) — первичное бесплодие, у 29 (57%) — невынашивание беременности.

Базальная термометрия выявила гипотермический тип температурной кривой с максимальным подъемом температуры во II фазу цикла до $36,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ у 19 (37%) больных или кратковременный подъем базальной температуры выше $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ с укорочением лютеиновой фазы на 5–7 дней у 36 (63%) больных. Однократное исследование уровня П в секреторную фазу установило снижение его концентрации до $13\pm 2\text{ пмоль/л}$ у 19 (50%) пациенток.

Увеличение уровня Т ($3,51\pm 1,14\text{ нмоль/л}$; норма $1,8\pm 0,2\text{ нмоль/л}$), ДГЭА-С ($5,1\pm 1,1\text{ нмоль/л}$; норма $3,2\pm 0,6\text{ нмоль/л}$) наблюдалось у 4 пациенток с НЛФ, повышение уровня ЛГ ($8,14\pm 1,1\text{ МЕ/л}$; норма $6,5\pm 0,9\text{ МЕ/л}$) — у 3.

Патоморфологическое исследование, проведенное 33 (65%) пациенткам с НЛФ, обнаружило неполноценные секреторные изменения в эндометрии у всех обследованных.

В середине лютеиновой фазы менструального цикла у больных с НЛФ отмечалось уменьшение толщины эндометрия до 8 ± 1 мм при 13 ± 2 мм в контроле. Трехслойное строение эндометрия с гипоэхогенными функциональными слоями наблюдалось у 12% пациенток, повышение эхогенности только в периферических его отделах имело место у 88% женщин, что свидетельствовало о недостаточности секреторных преобразований. Известно, что повышенная эхогенность всего эндометрия является эхографическим признаком полноценной секреторной его трансформации, что наблюдалось в контрольной группе.

Изучение эхографической структуры яичников начиналось с оценки количественных показателей. При исследовании желтого тела яичников мы отказались от традиционного измерения его диаметра, что, на наш взгляд, малоинформативно, и определяли его объем, который у пациенток с НЛФ равнялся $1,9 \pm 0,7$ см³. В дальнейшем вычислялось отношение объема желтого тела к объему яичника, что составило $0,16 \pm 0,06$ при НЛФ. В контрольной группе объем желтого тела составил $3,3 \pm 0,6$ см³, а отношение объема желтого тела к объему яичника — $0,3 \pm 0,07$. Нижней границей нормы является значение отношения объема желтого тела к объему яичника 0,23. Согласно полученным данным, показатели отношения объема желтого тела к объему яичника 0,22 и менее соответствуют НЛФ.

В развитии желтого тела выделяются четыре стадии: пролиферации и васкуляризации, железистого метаморфоза, или собственно лютеинизации, расцвета, обратного развития, или регресса [2]. Желтое тело функционально активно в стадии расцвета и рассматривается в этот период как временно существующая железа внутренней секреции.

Наблюдение за эхографической картиной желтого тела в стадии расцвета показало, что у 88% здоровых женщин оно имело неоднородную структуру средней эхогенности с гипо- и гиперэхогенными включениями, у 12% определялась гипоэхогенная неоднородная структура желтого тела. Кроме того, у всех обследованных контрольной группы визуализировалась четко выраженная стенка желтого тела толщиной $2,5 \pm 0,5$ мм, которая имела повышенную эхогенность в 90,5% случаев (рис. 1).

Сравнение эхографического строения желтого тела больных с НЛФ и здоровых женщин обнаружило существенные различия, которые позволили выделить два варианта эхографического строения желтого тела при НЛФ.

Первый вариант наблюдался у 68,5% пациенток и характеризовался смешанным строением с эхопозитивной зоной в периферических отделах и центрально расположенной кистозной полостью, которая занимала от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ объема желтого тела (рис. 2).

При втором варианте, который имел место у 26,3% больных, желтое тело было представлено только кистозной полостью однородной анэхогенной внутренней структуры с высоким уровнем звукопроводности (рис. 3).

Стенка желтого тела визуализировалась у 60,5% пациенток с НЛФ и определялась повышенной эхогенности у 78% больных, пониженной — у 22%. Толщина стенки желтого тела составила $1,2 \pm 0,5$ мм.

Таким образом, эхографическое строение желтого тела у больных с НЛФ менструального цикла имеет специфические особенности, которые позволяют установить данную патологию на основании эхографических данных.



Рис. 1. Физиологическое желтое тело в яичнике.

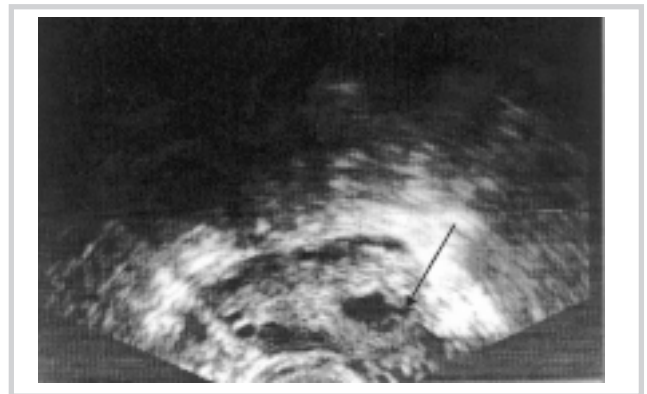


Рис. 2. Первый вариант эхографического изображения желтого тела при НЛФ.

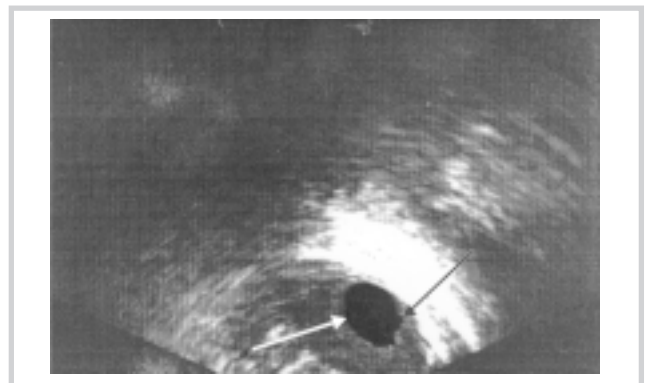


Рис. 3. Второй вариант эхографического строения желтого тела при НЛФ.

ВЫВОДЫ

1. Фактом, подтверждающим неполноценную функцию желтого тела, является уменьшение толщины эндометрия до 8 ± 1 мм с повышением экзогенности только в периферических его отделах в 88% случаев или трехслойным строением в 12% случаев.

2. При НЛФ отмечается уменьшение объема желтого тела и его составной доли в яичнике со снижени-

ем отношения объема желтого тела к объему яичника до 0,22 и менее.

3. Для эхографического изображения желтого тела при НЛФ характерно наличие кистозной полости, занимающей от $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ до всего объема желтого тела.

4. У больных с НЛФ происходит уменьшение толщины стенки желтого тела, а также снижение ее экзогенности в 22% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М: Медицина 1990; 151—205.
2. Гистология. Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. М 1989; 634—645.
3. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. М 1997; 3: 132—175.
4. Марченко Л.А. Желтое тело. Механизмы формирования и регресса. Гинекология 2001; Т. 2, 5: 136—139.
5. Овсянникова Т.В., Камилова Д.П., Корнеева И.Е. Этапы стимуляции овуляции при эндокринном бесплодии у женщин. Практическая гинекология 1999; 1: 2.
6. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С. Йена, Р.Б. Джаффе. М: Видар 1998; 629—653.
7. Серов В.Н., Прилепская В.Н. и др. Гинекологическая эндокринология. М 1994; 284—287.
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая трансвагинальная эхография. М 1997; 121—144.
9. Стыгар А.М., Пахомова И.А., Анашкин Г.А. Ультразвуковые и гормональные показатели овуляторного менструального цикла. Тез. докл. респ. конф. акуш.-гин. Литовской ССР. Клайпеда 1981.
10. Хачкурузов С.Г. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике. Ст-Петербург 1996; 135—145.
11. Curry R.A., Tempkin B.B. Ultrasonography: an introduction to normal structure and functional anatomy. W.B. Saunders Company Ltd., 1995.
12. Dobson M.G. Transvaginal ultrasound. Churchill Livingstone 1995.
13. Goldstein S.R., Timor-Tritsch I.E. Ultrasound in Gynecology. Churchill Livingstone Inc., 1995.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 53)

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

Продолжение на с. 68

Роль гистеро- и резектоскопии на современном этапе развития эндохирургии

В.В. ЛИТВИНОВ, М.М. АДАМОВ, Т.Г. ПОЖАРИШЕСКАЯ

Клиника «Евромедцентр», Симферополь

В клинике «Евромедцентр» (Симферополь) за 2002 г. проведены 301 гистероскопия с диагностической и 37 резектоскопий с лечебной целью. Гистероскопии проводились пациенткам репродуктивного возраста — 181 (63,3%), в перименопаузальном периоде — 109 (36,6%); резектоскопии — соответственно 26 (70,2%) и 11 (29,7%). Симультанно (во время лапароскопии) проведены 31 (10,3%) гистероскопия и 14 (37,8%) резектоскопий.

Показаниями для гистероскопии являлись: бесплодие — 41 (31,6%), гиперпластические процессы эндометрия — 145 (48,3%), миома матки — 45 (15%), синехии полости матки — 6 (2%), аномалии развития матки — 8 (2,6%), аденомиоз — 35 (11,6%), аденоматоз — 18 (6%), другие инородные тела полости матки: фрагмент ВМС и костной ткани после аборта — 2 (0,6%); для резектоскопии — субмукозные миомы матки — 11 (29,7%), фиброзные полипы эндометрия — 9 (24,3%), рецидивирующие полипозы эндометрия (проведена абляция эндометрия) — 11 (29,7%), аномалии развития матки — 6 (16,2%).

Частота совпадения клинического и гистологического диагноза при гистероскопии составила 88%. У 3 (1%) больных обнаружен рак эндометрия I стадии.

В нашей клинике подготовка к гистероскопии и резектоскопии заключается в 7-дневной санации влагалища местными противовоспалительными препаратами и стандартом обследования (согласно приказа Минздрава Украины №503 от 28.12.02). Пациенты получают памятку по проведению оперативных вмешательств, которая помогает им психологически подготовиться к манипуляции (см. Приложение). Всем больным, поступившим на резектоскопию, предварительно проводилась диагностическая гистероскопия и затем медикаментозная подготовка с целью атрофии эндометрия (данол 60 мг в сутки 2—3 мес или диферелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней).

Операции производятся в день поступления в дневной стационар офиса, после осмотра анестезиолога, под внутривенной анестезией. В нашей клинике используется рекофол 200 мг (“Schering”), который является гипнотиком и отличается гладким течением анестезии, быстрым выходом из нее, отсутствием тошноты, рвоты, неприятных субъективных ощущений, дополнительно вводятся атарактики и наркотические анальгетики в субдозах.

Проведение офисной гистеро- и резектоскопии с предварительной подготовкой и обследованием позволяет выписать пациентку через 2 ч после гистероскопии (общее пребывание в стационаре 3 ч) и через 6 ч после резектоскопии (общее пребывание в стационаре 7 ч). После резектоскопии прием данола или диферелина продолжали еще 1 мес.

ВЫВОДЫ

1. Гистеро- и резектоскопия — высокоэффективные и информативные малоинвазивные манипуляции.
2. Гистеро- и резектоскопия во многих случаях позволяют сохранить репродуктивную функцию женщин, используя консервативную терапию.
3. Резектоскопия во многих случаях может заменить традиционные хирургические вмешательства по поводу фиброзных полипов, субмукозных узлов, кровотечений при гиперпластических процессах (абляция эндометрия), синехий в полости матки, врожденных аномалий матки и т.д.
4. Гистеро- и резектоскопия, короткие по длительности малоинвазивные манипуляции (не более 5—10 мин при гистероскопии и 20—30 мин при резектоскопии), могут проводиться в условиях офиса.
5. Гистеро- и резектоскопия дают значительный экономический эффект за счет снижения времени нетрудоспособности и затрат лечебно-профилактических учреждений.

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика синдрома де ла Шапелля (синдром XX-male): обзор литературы и описание одного случая заболевания

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО¹, Ю.А. ТИШОВА¹, А.Ю. АСАНОВ², Л.Ф. КУРИЛО³, Т.М. СОРОКИНА

¹ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; ² кафедра медицинской генетики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; ³ лаборатория генетики нарушений репродукции Медико-генетического научного центра РАМН, Москва

Описан случай синдрома де ла Шапелля (кариотип 46,XX и мужской фенотип), представлены данные литературы о генетических механизмах развития и диагностики этого синдрома.

Ключевые слова: синдром де ла Шапелля, генетика.

Словарь

Ген — основная биологическая единица наследственности.

Пенетрантность — проявление признака под действием каких-либо факторов окружающей среды.

Мутация — процесс, в результате которого генотип потомков отличается от генотипа родителей так, что его нельзя объяснить регулярными процессами генетической трансмиссии.

Транслокация — перенос части одной хромосомы на другую.

Деления — нехватка фрагмента хромосомы.

Синдром XX-male (синдром XX-мужчина, синдром де ла Шапелля) определяется как синдром гипогонадизма у пациентов с мужским фенотипом и кариотипом 46,XX [40, 43, 44]. Синдрому де ла Шапелля присуща мужская психосоциальная ориентация; клинически и эндокринологически синдром XX-male напоминает синдром Клайнфельтера, за исключением некоторых клинических различий. В постпубертатном периоде у таких пациентов, как и у индивидуумов с синдромом Клайнфельтера, определяются разной степени недостаточность тестостерона, в $\frac{1}{3}$ случаев гинекомастия, уменьшенные размеры яичек и азооспермия. Продукция тестостерона и ответ на стимуляцию хорионическим гонадотропином снижены, базальный и стимулированный РГЛГ уровень ФСГ и ЛГ повышен. У 10% пациентов отмечают гипоспадию, обусловленную недостаточной выработкой тестостерона клетками Лейдига во внутриутробном периоде развития. По сравнению с мужчинами с кариотипом 47,XXY у мужчин с кариотипом 46,XX значительно реже встречаются интеллектуальные и психосоциальные нарушения. Для них характерен более низкий рост (средний рост 168 см), чем при кариотипе 47,XXY или у здоровых мужчин с кариотипом 46,XY. Одной из особенностей, отличающих пациентов с синдромом XX-male, является малый размер зубов (Y-цепленное наследование) [40]. В отличие от пациентов с кариотипом 47,XXY они обычно обладают нормальными пропорциями скелета.

В 2001 г. О. Оурцу, М. Palou, Н. Mayandon было проведено ретроспективное исследование 18 пациентов и были определены основные клинические, биологиче-

ские и гормональные особенности синдрома XX-male. У всех пациентов определяли кариотип и анализ гена SRY. Результаты сравнивали с контрольной группой здоровых мужчин и мужчин с синдромом Клайнфельтера. Результаты исследования показали, что у пациентов с синдромом де ла Шапелля в первые 20 лет жизни не определяется никаких пограничных расстройств и каких-либо генитальных аномалий. Большинство пациентов оказались носителями гена SRY на одной из хромосом X, что вполне объясняет наличие мужского фенотипа, однако у 20% обследованных пациентов с синдромом 46,XX-male этот ген не был обнаружен.

Предложены различные гипотезы патогенеза заболеваний, возникающих вследствие хромосомных мутаций, и, в частности, синдрома де ла Шапелля. В современных представлениях о строении половых хромосом и механизмах хромосомных нарушений наибольший интерес представляет хромосома Y. Ранее полагали, что функция хромосомы Y у млекопитающих ограничивается контролем дифференцировки пола [50]. Но в 1976 г. были представлены доказательства значенности хромосомы Y человека для сперматогенеза [58]. Анализируя терминальную делецию хромосомы Y у 6 стерильных мужчин с мужским фенотипом и азооспермией, было предположено существование генного комплекса мужской фертильности в дистальном участке эухроматиновой области длинного плеча хромосомы Y (Yq11). Этот локус назвали фактором азооспермии (AZF). Локализация AZF в районе Yq11 была подтверждена молекулярными исследованиями [82].

Хромосома Y делится на три участка: эухроматиновое короткое плечо Yp11, эухроматиновая проксимальная часть длинного плеча Yq11 и гетерохроматиновый дистальный участок Yq12 [64]. Эухроматиновые районы невариабельны в размерах [34]. Эти данные справедливы для короткого плеча хромосомы Y [63].

Хромосома Y человека включает около 50 млн нуклеотидных пар (н.п.), причем 60% ДНК находится в гетерохроматиновой области Yq12. На хромосоме Y локализовано более 100 генов и последовательностей ДНК, функции 16 из них определены [27].

В самом начале исследований роль тестисдетерминирующего фактора (ТДФ) приписывалась *H-Y*-антигену, затем был открыт ген *ZFY*. Позже была доказана ключевая роль гена *SRY* в контроле половой дифференцировки по мужскому типу.

H-Y-антиген

В 1955 г. Eichwald и Silmser впервые описали ген, кодирующий специфический для мужчин мембранный клеточный белок — *H-Y*-антиген [39], который долгое время считали первичным фактором регуляции пола [84]. *H-Y*-антиген является трансплантационным антигеном, относится к комплексу антигенов гистосовместимости и представляет собой гликопротеиновую составляющую клеточной мембраны.

Последующие исследования постепенно изменили представления о роли *H-Y*-антигена в детерминации пола. Было доказано, что *H-Y*-антиген находится на длинном плече хромосомы *Y*, расположен обособленно, и таким образом *H-Y*-антиген или ответственный за его проявление ген не тождественен индуктору яичка.

ZFY-ген

В 1987 г. D. Page и соавт. предположили, что детерминирующая функция хромосомы *Y* заключена в 140-*kb*-сегменте короткого плеча хромосомы *Y*. Данный ген был назван *ZFY* (zinc finger protein — белок цинковых пальцев). Также было высказано предположение о том, что этот ген является первичным «полоопределяющим» сигналом на хромосоме *Y*. Гомологичный участок был найден и на хромосоме *X* (*ZFX*) в *Xp21.2-p22.1* регионе. Дальнейшие исследования предположили, что в половой дифференцировке по мужскому типу определенную роль играет инактивация хромосомы *X*, однако участок, определенный как *ZFX*, инактивации не подвергается, на основании чего был сделан вывод о невозможности предоставления гену *ZFY* роли ТДФ. Позже в опытах на животных было показано, что половая дифференцировка, осуществляемая под контролем хромосомы *Y*, никак не зависит от отсутствия либо наличия гомологичных последовательностей *ZFY* как в случае с половыми хромосомами, так и относительно аутосом.

Кроме *ZFY*, в этом участке с помощью молекулярных методов был обнаружен ген *TSPY* (testis specific protein — тестисспецифический белок). Мутации этих генов у стерильных мужчин до сих пор не описаны, роль их в сперматогенезе не ясна. Ген *ZFY* ответствен за дифференцировку пола, однако обнаружен также у пациентов с женским фенотипом и кариотипом 46,*XY* (синдром Свайера) [27, 68]. Ген *TSPY* транскрибируется во время сперматогенеза, однако его роль в формировании морфологических структур половых желез и семявыводящих канальцев не изучена. Возможно, это специфический фактор, функционирующий в премейотических половых клетках мужчин [79].

SRY-ген

Долгие поиски тестисдетерминирующего фактора (ТДФ) увенчались успехом с открытием гена, локализованного на коротком плече хромосомы *Y* (*Yp11*),

который получил название *SRY* (определяющий пол участок — sex determining region). Он имеет консервативную структуру, ответствен за развитие яичек. Его фрагмент в 35 т.н.п. представляет минимальную последовательность ДНК хромосомы *Y*, достаточную для формирования мужского фенотипа [22, 70]. На данный момент предполагается полная идентичность этого локуса ТДФ [56, 79].

В 1989 г. M. Palmer и соавт. описали три случая синдрома *XX-male* и один случай истинного гермафродитизма, где гермафродит являлся сибсом одного из пациентов с синдромом *XX-male*. Все они были негативными в отношении гена *ZFY*; при этом был очевиден механизм хромосомной транслокации, явившийся причиной наличия у них кариотипа 46,*XX* при всех остальных признаках нормальной половой дифференцировки по мужскому типу. Фрагмент хромосомы *Y*, транслоцированный на хромосому *X*, был расположен довольно далеко от ранее определенного на коротком плече хромосомы *Y* локуса *ZFY*. Данный фрагмент, задействованный в *Y-X*-обмене, представлял собой определенные последовательности в пределах 35 *kb* на границе псевдоаутосомных регионов *PAR* на коротком плече хромосомы *Y*.

Ген, контролирующий гаметогенез у мужчин, расположен в эухроматиновой части длинного плеча хромосомы *Y* — фактор азооспермии (*AZF*) [58]. Хотя *AZF* присутствует во всех клетках, кроме эритроцитов, он активен только в клетках Сертоли [82, 87]. В 1996 г. с помощью молекулярных методов была установлена неоднородная структура этого гена. Микроделеции, вызывающие нарушения репродуктивной функции у мужчин, были картированы в трех различных субрегионах *Yq11*. Один из субрегионов, соответствующий локусу *AZF*, располагается в дистальной части *Yq11*, второй и третий картированы проксимальнее первого. У пациентов с микроделециями этих локусов выявлено нарушение сперматогенеза на различных стадиях. Можно предположить наличие, как минимум, трех локусов в *Yq11*, контролирующих сперматогенез, причем каждый из них ответствен за разные стадии этого процесса. Последствием нарушения в каждой из указанных последовательностей является азооспермия или олигозооспермия тяжелой степени, поэтому эти локусы получили названия *AZF_a*, *AZF_b* и *AZF_c*. Изучается их роль в процессе сперматогенеза [82].

Имеются и другие гены длинного плеча хромосомы *Y*, не участвующие в формировании и функционировании половых органов. Ген *GBY* (гонадобластома) рассматривается как онкоген, провоцирующий опухоли в дисгенетических гонадах, развивающихся при мозаичных формах с кариотипом 45,*X/46,XY* у индивидуумов с мужским и женским фенотипом. Поэтому необходимо определение маркерных хромосом, что может быть достигнуто исключительно с помощью молекулярно-цитогенетических методов [83—86]. При нормальном кариотипе ген *GBY* проявляет активность перед сперматогенезом [88, 89]. Другой ген — *GCY* контролирует рост, локализован в проксимальной части *Yq11* [30]. Его делеция или нарушение в нем последовательности ДНК обуславливает низкорослость. Существует мнение, что фактор, ответственный за рост, расположен в псевдоаутосомном регионе, в дис-

тальной части Yp [59, 60]. Предполагают, что на хромосоме Y локализован не один, а несколько генов, контролирующих рост [38, 82].

Известно, что дистальные участки коротких плеч хромосом X и Y человека конъюгируют в процессе мейотического деления, т.е. ведут себя подобно аутосомам [79]. В связи с этим данные участки определяются как псевдоаутосомные районы ($PAR I$). Известными гомологичными последовательностями хромосом X и Y человека являются: 1) дистальные участки коротких плеч хромосом X и Y , соответствующие псевдоаутосомному региону ($PAR I$); 2) X центромерные, $Xp22$ и $Yq11-12$ участки; 3) $Xq13$ и $Yp12$ участки; 4) Xq и Yq околотеломерные последовательности, иногда определяемые как псевдоаутосомный регион II ($PAR II$). Гомологичные последовательности расположены в коротких и длинных плечах хромосом X и Y [27, 53, 73, 80]. Хромосомы X и Y имеют от 10 до 14 высокогомологичных локусов [27, 67, 73, 74]. Такими гомологичными генами являются ZFX и ZFY , $AMELX$ и $AMELY$ (гены амелогенина), XG и $XGPY$ (гены, определяющие группу крови) и некоторые другие. В настоящее время на гоносомах человека локализовано около 3 Mb гомологичных последовательностей.

В процессе изучения синдрома XX -male наиболее вероятными причинами данной патологии были признаны следующие [4, 7, 18, 44, 50]:

- 1) потеря хромосомы Y в раннем эмбриогенезе;
- 2) скрытый мозаицизм половых хромосом с невыявленной и/или ограниченной клеточной линией, содержащей хромосому Y ;
- 3) транслокация между Y - и X -хромосомами или аутосомами, результатом чего является присутствие гена (или генов), ответственного(ых) за дифференцировку яичек, на хромосоме X или аутосоме;
- 4) мутация, вовлекающая и аутосомные, и X -сцепленные гены в процесс дифференцировки тестикулов.

Анализ литературных источников позволяет сделать два принципиально важных вывода:

- 1) у определяющего пол гена, транслоцированного на другую хромосому, нарушена экспрессия;
- 2) некоторый ген, отличный от SRY , ZFY и других известных генов, ответственных за формирование пола, может оказывать частичное влияние на дифференцировку гонад.

В случаях транслокации участка хромосомы Y на хромосому X пациенты чаще всего имеют мужской фенотип, характерны бесплодие, азооспермия. При этом наиболее распространены кариотипы $46, Y, der(X)t(X; Y)(p22.3q11)$ и $46, X, der(X)t(X; Y)(p22.3. q11)$ [53].

В ходе исследований, проводимых с помощью маркеров X - и Y -сцепленных генов, цитогенетических наблюдений, а также непосредственного молекулярного цитогенетического анализа было установлено, что от 80 до 90% случаев синдрома $46, XX$ -male являются результатом Y - X -хромосомной транслокации в процессе мейоза.

Как уже упоминалось, X - и Y -хромосомы обладают гомологичными участками на дистальном участке короткого плеча ($PAR I$). Гомологичность данных участков и правильное расхождение конъюгированных генов при редукционном мейотическом делении де-

терминированы облигатным кроссинговером в пределах определенного региона. Ген SRY расположен проксимальнее границы PAR . Кариотип $46, XX$ может возникнуть в результате сбалансированного абберрантного негомологичного обмена между Yp и Xp , включая локус, определяющий пол, или в результате абберрантного неравномерного негомологичного обмена, в результате чего на хромосоме X остается часть ее PAR , там же оказывается определяющий пол регион хромосомы Y и ее PAR . Такие пациенты с кариотипом $46, XX$ обладают тремя копиями псевдоаутосомного гена $MIC2$. В результате хромосома Y в обоих случаях аномального как сбалансированного, так и несбалансированного обмена теряет определяющий пол регион и, следовательно, может приводить к появлению особи с женским фенотипом и кариотипом $46, XY$. Y - X -транслокация в случае SRY -положительного синдрома XX -male является гетерогенной и приблизительно в 40% случаев вовлекает большую часть короткого плеча хромосомы или, как минимум, SRY -ген и PAR . Обобщая, можно сказать, что чем большее количество материала хромосомы Y присутствует, тем более вирилизированным оказывается фенотип. Аномальные Y - X рекомбинации могут также происходить в гомологичных сегментах хромосом X и Y , которые расположены за пределами PAR .

В подтверждение данных концепций были обследованы три пациента с кариотипом $47, XXU$ и с половой дифференцировкой по мужскому типу [53]. Все трое были положительными по хромосоме Y . У двоих из них были обнаружены две материнские хромосомы X , один из трех унаследовал обе хромосомы X от отца. Данное исследование позволяет предположить, что в случае с этими пациентами одновременно имели место как аномальный Y - X -обмен, так и нерасхождение материнских или отцовских половых хромосом.

Тем не менее приблизительно 20% пациентов с синдромом XX -male являются SRY -отрицательными, т.е. у них отсутствует ген SRY . У таких пациентов гораздо чаще встречается амбивалентное строение гониталий, чем у SRY -положительных. SRY -отрицательные (Y -ДНК-отрицательные) пациенты были обследованы в нескольких семейных когортах, связанных с истинным гермафродитизмом. Данные наблюдения показывают наличие небольшого (в пропорциональном соотношении) количества случаев синдрома XX -male, возникших в результате мутации аутосомного или X -сцепленного гена (или генов), вовлеченного(ых) в так называемый «тестисдетерминируемый каскад». Эти исследования также предполагают, что синдром $46, XX$ -male и истинный гермафродитизм с аналогичным кариотипом возникают по сходным патогенетическим механизмам.

Итак, мы можем предположить, что синдром XX -male возникает преимущественно в результате Y - X -транслокации; другие возможные механизмы включают мутацию на генах хромосомы X или аутосом, а также скрытый мозаицизм, в результате которого Y -несущая линия клеток включается как минимум в клетки Сертоли.

Заслуживает большого внимания упоминавшееся ранее предположение о тесной связи патогенетических механизмов развития истинного гермафродитиз-

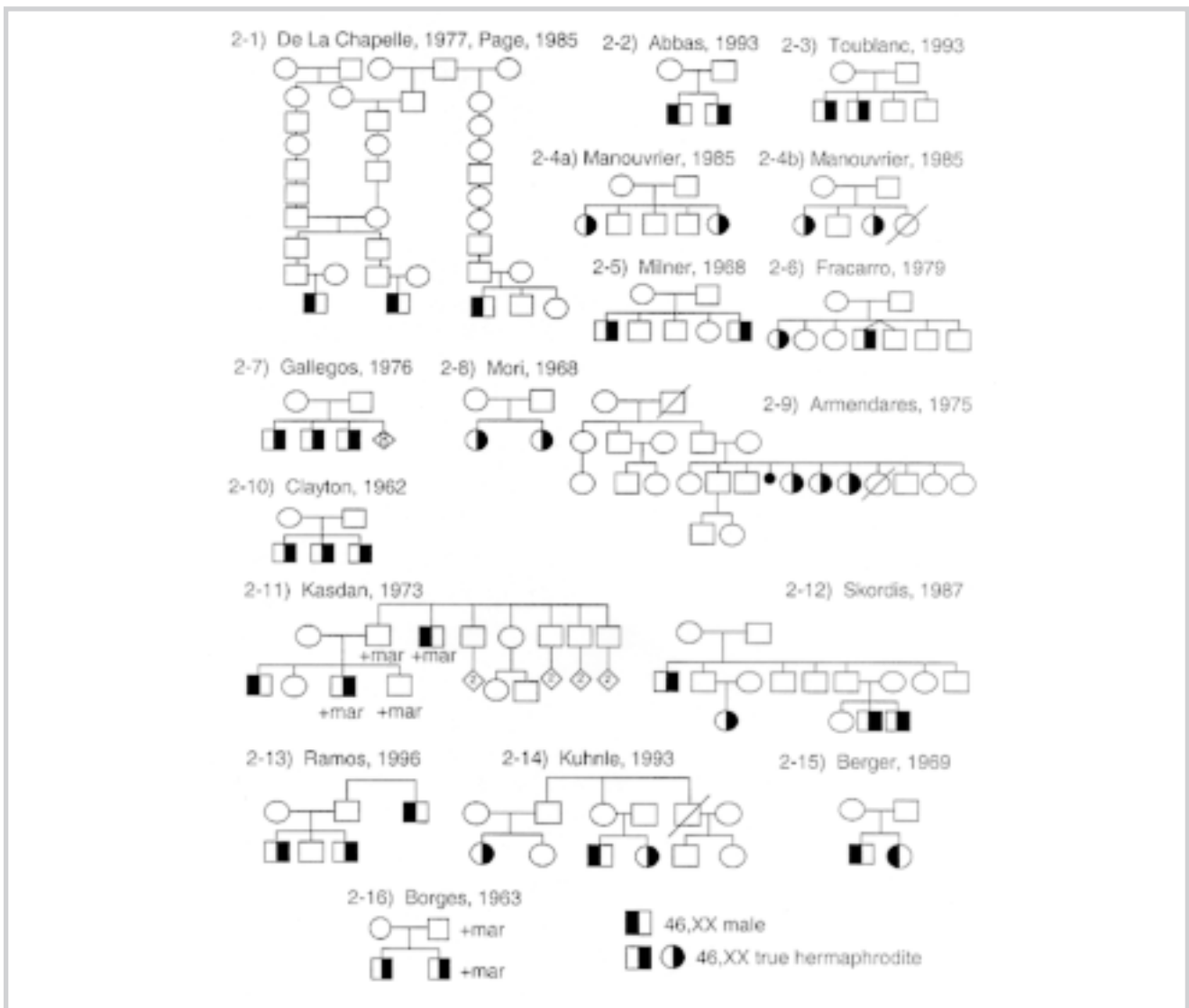
ма и синдрома *XX-male*. С этой точки зрения весьма интересно фундаментальное многолетнее исследование семейных родословных, в которых имели место случаи возникновения этих заболеваний, нередко одновременно в пределах одной семьи.

Как правило, большинство случаев синдрома *XX-male* и истинного гермафродитизма возникает спорадически. Однако имеются данные о сосуществовании этих двух форм патологии в пределах одной семьи, причем большинство семейных случаев является *SRY*-негативными. Механизм такого наследования еще до конца не выяснен, однако анализ нескольких родословных показывает возможность различных путей наследования данных признаков.

Родословная, где двое троюродных родственников имели синдром *XX-male*, предполагает возникновение *Y-X*-транслокации, так как оба родственника обладали *Yp* хромосомным маркером в геноме (родословная 2-1; см. рисунок). Следующая родословная также по-

казывает обмен между хромосомами *X* и *Y* путем транслокации участка хромосомы *X*, несущей ген *SRY* (родословная 2-2). Вариабельность фенотипа (один брат с синдромом *XX-male*, другой — истинный гермафродит с кариотипом 46,XX) была вызвана дифференциальной инактивацией хромосомы *X*, несущей *SRY*-ген.

Возможность аутосомно-рецессивного наследования предполагают следующие восемь родословных, сибсов — истинных гермафродитов с кариотипом 46,XX (родословные 2-3 — 2-10). При этом ни в одной из семей не наблюдали родственных браков. Альтернативной гипотезой является ограниченная полом аутосомно-доминантная трансмиссия от отцов-носителей, являющихся непенетрантными в отношении нормального мужского фенотипа. Родословная, где оба брата с кариотипом 46,XX обладали страбизмом и нистагмом, равно как и их отец, также свидетельствует в пользу данного предположения (родословная 2-3).



Семейные случаи наличия синдрома 46,XX-male и/или истинного гермафродитизма с кариотипом 46,XX.

2-1) De La Chapelle, 1977; Page, 1985; 2-2) Abbas, 1993; 2-3) Toublanc, 1993; 2-4a) Manouvrier, 1985; 2-4b) Manouvrier, 1985; 2-5) Milner, 1968; 2-6) Fracarro, 1979; 2-7) Gallegos, 1976; 2-8) Mori, 1968; 2-9) Armendaras, 1975; 2-10) Clayton, 1962; 2-11) Kasdan, 1973; 2-12) Skordis, 1987; 2-13) Ramos, 1996; 2-14) Kuhnle, 1993; 2-15) Berger, 1969; 2-16) Borges, 1963

В родословных 2-11 — 2-14 описано одновременное наличие синдрома *XX-male* и истинного гермафродитизма в одной и той же семье. Семейные случаи, когда обе эти патологии наблюдаются у сибсов, свидетельствуют в поддержку гипотезы, согласно которой данные нарушения являются различными проявлениями одного и того же генетического дефекта в связи с определенной вариабельностью в экспрессии и пенетрации мутантного гена. Аутосомно-доминантная мутация с неполной пенетрацией или *X*-сцепленная мутация, ограниченная наличием хромосомы *Y*, способны объяснить индукцию тестикулярной ткани в отсутствие гена *SRY*. В одной родословной истинный гермафродит с неопределенными («двуполыми») гениталиями и кариотипом 46,XX имел брата, страдающего таким же заболеванием, равно как сестру с кариотипом 46,XX и брата с кариотипом 46,XY, которые были совершенно здоровы и не имели никаких отклонений (родословная 2-11). Тем не менее дядя в данной семье имел нормальный мужской фенотип и кариотип 46,XX. В похожей родословной истинный гермафродит с кариотипом 46,XX и его аналогичный брат (кариотип 46,XX) имеют такого же дядю, все трое с неопределенным («двуполым») строением наружных гениталий (родословная 2-13). В другой родословной два брата (46,XX) имеют кузена — истинного гермафродита (46,XX) и такого же дядю; все — с неопределенными («двуполыми») гениталиями (родословная 2-12). При анализе этих двух родословных с использованием молекулярных маркеров не было выявлено никаких данных, свидетельствующих в пользу механизма *Y-X*-транслокации, равно как и в пользу какого-нибудь иного патогенетического механизма с вовлечением гена *SRY* (родословные 2-12 и 2-13).

Однако эти родословные поддерживают теорию, согласно которой *up-regulated* аутосомный или *X*-сцепленный ген, отвечающий за дифференцировку яичек (или *down-regulated* «молчащий ген»), передается через носителей-мужчин с кариотипом 46,XY и демонстрирует «пусковой» эффект. Те, у кого будет перестроировать пусковой ген, будут иметь синдром 46,XX-male, в то время как остальные носители с кариотипом 46,XX будут истинными гермафродитами. Но не все родословные демонстрируют такое ограниченное поло наследование через мужчин-носителей. Возможность наследования как по отцовской, так и по материнской линии можно проследить в родословной, где истинный гермафродит имел двух кузенов с патологией (родословная 2-14). Один кузен был истинным гермафродитом (кариотип 46,XX), а его сибс имел синдром 46,XX-male. Оба истинных гермафродита имели гениталии неопределенного («двуполого») строения. Отклонения какого-либо характера у родителей были исключены, тем не менее в каком-либо из поколений данной малазийской семьи подозревается возможность наличия аутосомно-рецессивного гена, ответственного за дифференцировку яичек, который был *up-regulated* у индивидов с кариотипом 46,XX и давал пусковой эффект.

Иную возможность сосуществования синдрома *XX-male* и истинного гермафродитизма в пределах одной семьи можно объяснить наследованием генов, predisposing к химеризму. Доказано, что многие

случаи спорадически возникающего истинного гермафродитизма имеют в своей основе химеризм 46,XX- или 46,XY-зигот. В одной из родословных мозаичный (46,XX/46,XY) гермафродит имел брата с кариотипом 46,XX (родословная 2-15). Пропорции клеток-носителей кариотипа 46,XY в гонадах могут быть столь велики, что у пациента с кариотипом 46,XX формируется яичко. Гонадный мозаицизм может служить объяснением для родословной, где оба брата являются истинными гермафродитами с кариотипом 46,XX и мужским фенотипом, причем один из них является носителем маркера, переданного ему от родителей, в то время как у другого данный маркер отсутствует (родословная 2-16).

Медико-генетическое консультирование пациентов с нарушением репродуктивной функции хромосомного генеза и современные методы диагностики позволяют в значительной степени изучить эту патологию и предупредить возможную малигнизацию половых желез. Своевременное эффективное цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое обследование пациентов с нарушением полового развития позволяет также осуществлять правильную коррекцию пола и дальнейшее ведение этих больных.

Следует отметить возрастающее значение новых методов в диагностике нарушений репродуктивной функции, обусловленных в первую очередь патологией хромосом. Методы молекулярно-цитогенетической идентификации хромосомных нарушений, основанные на использовании особого типа клонированных фрагментов ДНК человека — хромосомоспецифичных ДНК-проб, позволяют определить особенности хромосомного набора соматических и половых клеток без прямого цитогенетического анализа, при помощи гибридизации нуклеиновых кислот в условиях *in situ* [2—5, 78]. Используя молекулярно-цитогенетический метод, можно выявлять и анализировать нормальные или аномальные гомологичные хромосомы в клетках с различной степенью дифференцировки и практически на всех стадиях клеточного цикла, в том числе и в интерфазе, что особенно важно для обнаружения анеуплоидий в половых клетках человека [9, 80, 81, 85]. *FISH*-анализ (*fluorescent in situ hybridization*) в настоящее время становится одним из ведущих методов определения численных хромосомных нарушений в сперматозоидах и незрелых половых клетках человека [61, 76, 77, 83]. С целью повышения эффективности выявления аномалий хромосом в интерфазных клетках, особенно таких, как высококонденсированные сперматозоиды, предложены новые модификации протокола *FISH*, в том числе для двух- и трехцветовой флуоресцентной гибридизации *in situ*, а также метода праймированного мечения *in situ* (*PRINS* — *primed in situ labeling*) [33, 42, 63, 78, 82, 84]. Другим, более универсальным и простым подходом является метод быстрой *FISH*, позволяющий получить результаты в течение 5—15 мин [81, 83, 86].

В настоящее время проводятся интенсивные исследования по молекулярно-цитогенетическому картированию центромерных, теломерных и сайтспецифичных *PAC*-клонов, в том числе маркирующих определенных участки хромосомы *Y* [84, 85]. Эти ДНК-пробы в перспективе могут быть использованы для диагностики как численных, так и структурных мик-

Таблица 1. Результаты гормонального исследования пациента Д.

Показатель	Результат	Норма
ЛГ, ЕД/л	61	2,5—10,0
ФСГ, ЕД/л	43,1	1,2—5,0
Эстрадиол, пмоль/л	95	70—200
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	3	1,95—11,7
Тестостерон, нмоль/л	10	13,0—33,0

Таблица 2. Результаты ДНК-анализа пациента Д.

AMG	AMGL	SRY	ZFY	sY254	sY84	sY134	sY127	sY86	sY615	sY255
+	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—

роаномалий, затрагивающих хромосому Y, что позволит устанавливать корреляцию между нарушениями тонкой структуры хромосомы Y и фенотипическими последствиями таких аномалий. Достижения современной науки открывают принципиально новые возможности в разработке и усовершенствовании методов изучения репродуктивной функции у мужчин, различных форм аномалий гоносом и аутосом и внедрения их в практику.

Синдром XX-male может сочетаться с разнообразными патологиями. Так, был зафиксирован случай синдрома XX-male в сочетании с эпилепсией.

Предоставляем описание пациента Д., обратившегося 13.11.01 в Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) РАМН с жалобами на отсутствие полового влечения, семяизвержения при мастурбации. Одновременно пациент предъявлял жалобы на периодические (3 раза в месяц в течение 10 лет) приступы «слабости», сопровождающиеся неадекватным, «странным» поведением, онемением левой ноги, судорогами, иногда с потерей сознания и прикусом языка; после приступа часто возникала амнезия. Из анамнеза установлено, что впервые данные приступы возникли в 1992 г. Неоднократно проводились исследования методами РЭГ, ЭЭГ, эхоЭГ. На основании жалоб больного, характерной картины приступа и данных инструментальных исследований невропатологом был поставлен диагноз: эпилептиформный синдром. 26.01.01 была произведена компьютерная томография головного мозга с заключением о наличии кисты левого полушария мозжечка. Впоследствии при комплексном неврологическом обследовании (2002 г.) пациенту был поставлен диагноз: эпилепсия и назначена соответствующая терапия. В ЭНЦ РАМН пациенту определили кариотип, произвели семиологический анализ, количественный кариологический анализ незрелых половых клеток эякулята, ДНК-диагностика проводилась в лаборатории генетики нарушений репродукции Медико-генетического научного центра РАМН. При осмотре в ЭНЦ РАМН отмечено скудное оволосение на лице, в то время как лобковое оволосение, оволосение на животе и конечностях — обильное. Объективно: рост 165 см, масса 70 кг, penis 10 см, лобковое оволосение по мужскому типу, обильное. Объем правого яичка — 2 мл³, левого — 2 мл³. Гинекомастии нет. Половой жизнью на момент осмотра не живет, предыдущие половые акты характеризует как затяжные (до 10 мин) с отсутствием семяизвержения. Из на-

следственного анамнеза: у больного три сестры, здоровы. Сам он рожден в тройне, один из детей умер во время родов, второй погиб в результате несчастного случая.

При гормональном исследовании 15.11.01 установлены повышенный уровень ЛГ и ФСГ, пониженное содержание тестостерона (табл. 1).

27.11.01 при цитогенетическом обследовании был определен кариотип: 46,XX.

В табл. 2 представлены результаты ДНК-анализа (лаборатория ДНК-диагностики).

Заключение: проведен поиск делеций в локусах AMG (хромосома X), AMGL (центромерный район хромосомы Y), SRY, ZFY, sY84, sY86, sY615 (AZFa); sY127, sY134 (AZFb); sY254, sY255 (AZFc) хромосомы Y. Обнаружены делеции локусов AMGL, sY254, sY84, sY127, sY134, sY86, sY615, sY255 (локус AZF).

26.04.02 больному был проведен семиологический анализ с заключением об олигоастенозооспермии тяжелой степени, некротоспермии. Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток эякулята (30.04.02) выявил блок сперматогенеза на стадиях до пахитены профазы мейоза I. Данные этих исследований свидетельствуют о том, что половые клетки частично сохранены и сперматогенез протекает с формированием единичных сперматозоидов.

Больному Д. был поставлен диагноз: синдром XX-male. Назначен сустенон.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза (30.05.02.): определяется предстательная железа, размерами 3,3×3,2×2,0 см. Структура гомогенная, без объемных образований. Яички расположены в мошонке, правое размерами 1,7×1,4×0,7 см, левое — 1,6×1,3×0,9 см, гомогенной структуры, в левом верхнем сегменте визуализируется гиперэхогенное образование округлой формы диаметром до 0,4 см. Придатки не увеличены, в проекции хвоста правого придатка визуализируется жидкостное образование размерами 0,9×0,5×0,3 см (Спермацелле? Киста придатка?). Заключение: очаговые изменения левого яичка.

07.06.02. На фоне лечения сустенонотмечалось увеличение объема яичек до 8 мл³, появление семяизвержения. Первое семяизвержение появилось после 6 инъекций сустенона (1 раз в неделю), сопровождалось болезненностью.

В последующем планируется динамическое наблюдение пациента в ЭНЦ РАМН и Медико-генетическом научном центре РАМН.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабичев В.Н.* Нейроэндокринология пола. М: Наука 1981.
2. *Васильченко Г.С.* (ред.). Частная сексопатология. В 2-х томах. М: Медицина 1983.
3. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б.* Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных синдромов. Использование достижений генетики в охране здоровья матери и ребенка (опыт стран—членов СЭВ). М 1987; 88—94.
4. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Александров И.А. и др.* Молекулярно-цитогенетическая диагностика наследственных болезней, связанных с различными аномалиями хромосом X. Педиатрия 1989; 1: 76—80.
5. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Соловьев И.В.* Картирование генов и молекулярная диагностика наследственных болезней. Медицинская генетика (экспериментальная информация) 1989; 11: 1—16.
6. *Ворсанова С.Г., Казанцева Л.З., Демидова И.А., Юров Ю.Б.* Использование методов молекулярно-цитогенетической диагностики в практике генетического консультирования. Информационное письмо 1990.
7. *Ворсанова С.Г., Казанцева Л.З., Юров Ю.Б. и др.* Использование молекулярно-цитогенетических методов диагностики в генетической клинике. Вопр охр мат и дет 1991; 11: 71—76.
8. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Дерягин Г.В. и др.* Идентификация хромосом X в интерфазных ядрах с помощью гибридизации нуклеиновых кислот *in situ* для выявления анеуплоидий. Бюлл экспер биол мед 1991; 10: 72—77.
9. *Вундер П.А.* Эндокринология пола. М: Наука 1980.
10. *Голубева И.В.* Гермафродитизм. Клиника, диагностика, лечение. М: Медицина 1980.
11. *Голубева И.В., Зарубина Н.А., Добрачева А.Д.* Формы врожденной патологии полового развития, связанные с нарушением функции эмбриональных гонад (Метод. рекомендации). М: МЗ СССР 1986.
12. *Давиденкова Е.Ф., Верлинская Д.К., Тысячник С.Ф.* Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом. Л: Медицина 1973; 198.
13. *Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И.* Хромосомы человека. Атлас. М: Медицина 1972.
14. *Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М: Практика 1996; 305.
15. *Курило Л.Ф.* Возможности цитогенетического исследования мейоза при мужском бесплодии. Цитол и генет 1989; 23: 2: 63—70.
16. *Курило Л.Ф., Козлов Г.И., Федотов В.П. и др.* Клинико-цитогенетическое обследование пациента с кариотипом 46,XX, азооспермией и бесплодием. Пробл эндокринологии 1994; 40: 12: 50—51.
17. *Курило Л.Ф.* Некоторые этапы дифференцировки пола, развития половых клеток и органов половой системы. Пробл репрод 1996; 2: 62—70.
18. *Курило Л.Ф.* Генетически обусловленные нарушения мужской репродуктивной системы. В сб.: Сексология и андрология. Киев 1996; 28—46.
19. *Осипова Г.Р.* Исследование гена SRY при некоторых нарушениях детерминации пола (XY “чистой” дисгенезии гонад, синдроме Шерешевского—Тернера, XX-инверсии пола): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1997; 24.
20. *Прокофьева-Бельговская А.А.* Гетерохроматиновые районы хромосом. М: Наука 1986; 430.
21. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Пер. с англ. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М: Медицина 1998.
22. *Скородок Л.М., Савченко О.Н.* Нарушения полового развития у мальчиков. М: Медицина 1984.
23. *Старкова Н.Т., Голубева И.В., Зарубина Н.А.* Классификация клинических форм нарушений полового развития в аспекте эмбриогенеза половой системы. Пробл эндокринологии 1971; 17: 5: 38—43.
24. *Старкова Н.Т.* Основы клинической андрологии. М: Медицина 1973.
25. *Тетер Е.* Гормональные нарушения у мужчин и женщин. Пер. с польского. Варшава 1968.
26. *Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Бытенская Г.А. и др.* Молекулярно-интерфазная пост- и пренатальная диагностика синдромов, связанных с аномалиями половых хромосом. Сборник научных трудов. М: МОНИКИ 1995; 1: 141—150.
27. *Andersson M., Page D.C., de la Chapelle A.* Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. Science 1986; 233: 786—788.
28. *Alvesalo L., de la Chapelle A.* Tooth size in two males with deletions of the long arm of the Y chromosome. Ann Hum Genet 1981; 54: 49—54.
29. *Affara N., Bishop C., Brown W. et al.* Report of the international workshop on Y chromosome mapping 1995. Cytogenet Cell Genet 1996; 73: 33—76.
30. *Bandmann H.-J., Breit R., Perwein E.* Klinefelter's syndrome. Berlin — New York — Tokyo 1984.
31. *Barakat A.I., Seikaly M.G., Kaloustian V.M.* Urogenital abnormalities in genetic diseases. J Urol 1986; 136: 4: 778—785.
32. *Barboux S., Vilain E., Delafontaine D. et al.* Deletions of the long arm of the Y chromosome define regions involved in male growth, spermatogenesis and Turner's phenotype. European society of human genetics. 26th annual meeting. Paris 1994; 170.
33. *Batsone P.J., Faed M.J.W., Jung R.T., Gosden J.* 45,X/46,Xdic(Y) mosaicism in phenotypic male. Arch Dis Child 1991; 66: 252—253.
34. *Beverstock G.C., Macfarlane J.D., Veenema H. et al.* Y chromosome specific probes identify breakpoint in a 45,X/46,X,del(Y)(pter-q11.1:) karyotype of an infertile male. J Med Genet 1989; 26: 330—342.
35. *Bischoff F.Z., Nguyen D.D., Burt K.J., Shaffer L.G.* Estimates of aneuploidy using multicolor *in situ* hybridization on human sperm. Cytogenet Cell Genet 1994; 66: 237—243.
36. *Bobrow M., Pearson P.L., Pike M.C., El-Alfi O.S.* Length variation in the quinacrine-binding segment of human Y chromosome of different sizes. Cytogenetics 1971; 10: 190—198.
37. *Borgaonkar D.S.* Chromosomal variation in man. A catalog of chromosomal variants and anomalies. 5th edition, NY: Alan R.Liss, Inc. 1989.
38. *Buhler E.M.* Clinical and cytologic impact of Y chromosome abnormalities. The Y chromosome. Ed. A.A. Sandberg. Ptb.-New York: Alan R.Liss, 1985; 61—93.
39. *Cantrell M.A., Simpson E., Bicknell J.N. et al.* Absence of H-Y anigene expression in a patient with deletion of the long arm of the Y chromosome and isolation of a new DNA.
40. *de la Chapelle A.* The etiology of maleness in XX men. Hum Genet 1981; 58: 105—116.
41. *Cozzi J., Chevret E., Rousseaux S. et al.* Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet 1994; 93: 32—34.
42. *Daniel A.* Y isochromosomes and rings. In: The Y chromosome, Part B: Clinical aspects of Y chromosome abnormalities. A.A.Sandberg (ed). NY: Alan R. Liss, Inc. 1985; 105—135.
43. *de la Chapelle A., Koo G.C., Wachtel S.S.* Recessive sex-determining genes in human XX male syndrome. Cell 1978; 15: 837—842.
44. *de la Chapelle A., Simola K., Simola P. et al.* Heteromorphic X chromosomes in XX males? Hum Genet 1979; 52: 157—167.
45. *Evans H.J., Gosden J.R., Mitchell A.R., Buckland R.A.* Location of human satellite DNAs on the Y chromosome. Nature 1974; 251: 346—347.
46. *Farah S.B., Garmes H.M., Cavalacanti D.P. et al.* Use of Y-chromosome-specific DNA probes to evaluate an XX male. Brazil J Med Biol Res 1991; 24: 149—156.

47. *Ferguson-Smith M.A., Affara N.A., Maginis R.E.* Ordering of Y-specific sequences by deletion mapping and analysis of X-Y interchanges males and females. *Development* 1991; 149—156.
48. *Fuse H., Satomi S., Katayama T. et al.* DNA hybridization study using Y-specific probes in an XX-male. *Andrologia* 1991; 23: 237—239.
49. *Gabriel-Robez O., Rumpler Y., Ratomponirina C. et al.* Deletion of the pseudoautosomal region and lack of sex chromosome pairing at pachytene in two infertile men carrying an X; Y translocation. *Cytogenet Cell Genet* 1990; 54: 38—42.
50. *Harley N.R., Jackson D.I., Hextall P. et al.* DNA binding activity of recombinant SRY from normal males and XY females. *Science* 1992; 255: 453—455.
51. *Hartung M., Devictor M., Codaccioni J.L., Stahl A.* Yq deletion and failure of spermatogenesis. *Ann Genet* 1988; 31: 21—26.
52. *Henegariu O., Hirschmann P., Kilian K. et al.* Rapid screening of the Y chromosome in idiopathic sterile men, diagnostic for deletions in AZF, a genetic Y-factor expressed during spermatogenesis. *Andrologia* 1994; 26: 97—106.
53. *Henke A., Wapenaar M., van Ommen G.L. et al.* Deletions within the pseudoautosomal region help map three new markers and indicate a possible role of this region in linear growth. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 811—819.
54. *Henke A., Fischer C., Rappold G.* Genetic map of the human pseudoautosomal region. *European society of human genetics. 25th annual meeting. Barcelona* 1993; 92.
55. *Holmes J.M., Martin R.H.* Aneuploidy detection in human sperm nuclei using fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet* 1993; 94: 443—453.
56. *Ion R., Telvi L., Feingold J. et al.* Y chromosome abnormalities associated with mental retardation and dismorphia. *European society of human genetics. 26th annual meeting. Paris* 1994; 171.
57. *Mitelman F.* An international system for human cytogenetic nomenclature. *Basel* 1995; 5—115.
58. *Kleczkowska A., Fryns J., van den Berghe H.* X-chromosome polysomy in male: the Leuven experience 1966—1987. *Hum Genet* 1988; 80: 1: 16—22.
59. *Kosztolanyi G., Trixler M.* Yq deletion with short stature, abnormal male development, and schizoid character disorder. *J Med Genet* 1983; 20: 39—394.
60. *Kurilo L., Schapoval N., Dubinskaya V. et al.* Mitotic and meiotic chromosome studies in 140 infertile males with spermatogenesis disturbances. *Abstr. Int. ESHG, 26th ann. meet. Paris* 1995; 126.
61. *Kurilo L., Mchitarova E., Schilejko L. et al.* Chromosomal anomalies in patients with reproductive failures. *Abst. ESMG—28th ann meet. London* 1996.
62. *Maraschio P., Tupler R., Dainotti E. et al.* Molecular analysis of a Y/1 translocation in an azoospermic male. *European society of human genetics. 25th ann meet. Barcelona* 1993; 109.
63. *Margarit E., Ballesta F., Carrio A. et al.* Molecular characterization of Y sequences in XX males and localization of translocations by FISH. *Cytogenet Cell Genet* 1997; 77: 115.
64. *Muldal S., Ockey C.H.* The “double male”: a new chromosome constitution in Klinefelter’s syndrome. *Lancet* 1960; ii: 492—493.
65. *Muller U., Lalande M.* A physical map of the human chromosome Y short arm. *Genomics* 1990; 7: 517—523.
66. *Neu R.L., Barlow M.J., Gardner L.I.* A 46,XYq— male with aspermia. *Fertil Steril* 1973; 24: 811—813.
67. *Ogata T., Tyler-Smith C., Purvis-Smith S., Turner G.* Chromosomal localization of gene(s) for Turner stigmata on Yp. *J Med Genet* 1993; 30: 918—922.
68. *Page D.C., Harper M.E., Love J., Botstein D.* Occurrence of a transposition from the X-chromosome long arm to the Y-chromosome short arm during human evolution. *Nature* 1984; 311: 119—123.
69. *Page D.C.* Hypothesis: a Y chromosomal gene causes gonadoblastoma in disgenetic gonads. *Development* 1987; 101: 151—155.
70. *Palmer M.S., Sinclair A.H., Berta P. et al.* Genetic evidence that ZFY is not testis-determining factor. *Nature* 1989; 342: 937—939.
71. *Parker C.E., Mavalwala J., Melnyk J., Fish C.H.* The 48,XXYY syndrome. *Am J Med* 1970; 48: 777—781.
72. *Peterlin B., Kunej T., Zorn B. et al.* Sterility associated with Y chromosome abnormalities. *Cytogenet Cell Genet* 1997; 77: 83.
73. *Petit C., de la Chapelle A., Levillers J. et al.* An abnormal terminal X-Y interchange accounts for most but not all cases of human XX maleness. *Cell* 1987; 49: 595—602.
74. *Petit C., Levillers J., Rouyer F. et al.* Isolation of Sequences from Xp22.3 and deletion mapping using sex chromosomes rearrangements from human X-Y interchange sex reversal. *Genomics* 1990; 6: 651—658.
75. *Pinto C., Magalhaes R., Pinto Carvalho A.P.* XX male — molecular diagnosis resources with Y probes. *Eur J Hum Genet* 1996; 4S1: 136.
76. *Rappold G., Lehrach H.* A long range restriction map of the pseudoautosomal region by partial digest PFGE analysis from the telomere. *Nucl Acids Res* 1988; 16: 5361—5377.
77. *Rothwell N.Y.* Understanding genetics: sex chromosome anomalies in humans, 3rd edn. *NY: Oxford university press* 1983; 113—118.
78. *Rousseaux S., Chevret E.* In vitro decondensation of human spermatozoa for fluorescence in situ hybridization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2209—2213.
79. *Rouyer F., Simmler M.-C., Johnsson C. et al.* A gradient of sex linkage in the pseudoautosomal region of the human sex chromosomes. *Nature* 1986; 319: 291—295.
80. *Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P.* Microwave activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. *Focus* 1994; 16: 4: 115—116.
81. *Speleman F., Van der Auvera B., Mangelschots K. et al.* Identification and characterization of normal length nonfluorescent Y chromosomes: cytogenetic analysis, Southern hybridization and nonisotopic in situ hybridization. *Hum Genet* 1990; 85: 569—575.
82. *Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S. et al.* Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 7: 933—943.
83. *Vernole P., Terrinoni A., Didona B. et al.* *Clin Genet* 2000; 57 (1): 61—66.
84. *Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Passarge I. et al.* Identification of marker chromosomes by in situ hybridization technique using alpha and “classical” satellite DNA probes with relative chromosomal specificity. *Цитол и генет* 1994; 28: 3: 67—70.
85. *Wahlstrom J.* Y/Y translocations and their cytologic and clinical manifestation. In: *The Y chromosome, Part B: Clinical aspects of Y chromosome abnormalities.* A.A. Sandberg (ed). *NY* 1985; 207—212.
86. *Wu C.J., Song Y.M., Sheu W.H.* *South Med J* 1999; 92 (9): 921—923.
87. *Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G. et al.* High resolution multicolor fluorescence in situ hybridization using cyanine and fluorescein dyes: ultra rapid chromosome detection by directly fluorescently-labeled alphoid DNA probes. *Hum Genet* 1996; 97: 390—398.
88. *Zelante L., Dallapicola B., Calvano S. et al.* Two mosaic-YY males carrying asymmetric Y chromosomes. *Clin Genet* 1997; 51: 65—68.
89. *Zenzes M.T., Wolf U., Egel W.* Organization in vitro of ovarian cells in testicular structures. *Hum Genet* 1978; 44: 333—338.

Брачные расстояния и невынашивание беременности

Б.Г. ГИНЗБУРГ, Е.Б. ГИНЗБУРГ, А.Н. ПЕТРИН

Калужская областная больница, Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Проведен сравнительный анализ брачных расстояний между семьями, страдающими невынашиванием беременности (852), и семьями, не имеющими по невынашиванию отягощенного анамнеза (272). В результате не выявлено различий в структуре брачных расстояний между исследуемыми группами. Полученные данные в популяции Калужской области не показывают влияние отбора на уровне дифференциальной плодовитости (невынашивание беременности) за счет элиминации редких генотипических комбинаций на внутриутробных стадиях развития, или он присутствует в минимальных проявлениях.

Ключевые слова: невынашивание беременности, брачные расстояния, отбор.

Одним из основных факторов, систематически изменяющих равновесие генных частот в популяции, является естественный отбор. Последний рассматривается в теории популяционной генетики как важнейший фактор эволюции, вызывающий адаптивные изменения в генетической структуре популяций [8].

В связи с этим исследования по измерению интенсивности и структуры естественного отбора имеют важное медико-генетическое значение. Измерение интенсивности естественного отбора в популяциях человека осуществляется одним из подходов с использованием генетико-демографических параметров: дифференциальной смертности и дифференциальной плодовитости как элемента приспособленности. Данная методология, предложенная J.Crow [15] и названная им измерением индекса максимально возможного отбора, часто применяется в исследованиях по генетике человека для оценки интенсивности и структуры естественного отбора [13, 15, 17].

На основе популяционно-генетического изучения компонентов естественного отбора и, в частности, показателей невынашивания беременности Ю.П. Алтуховым и соавт. [2, 4, 5, 7, 9] были получены данные, подтверждающие влияние генетических процессов на естественный отбор, который приводит к накоплению «адаптивных» генотипов в существующей среде. Кроме того, в этих исследованиях было определено снижение гетерозиготности генотипов у женщин и мужчин в семьях с невынашиванием беременности и увеличением гомозиготности. Связывая возможность естественного отбора с гомозитизацией рецессивных генов, необходимо анализировать формально-генетические характеристики.

Биологические последствия различных систем браков можно оценивать по показателям неонатальной, постнатальной и ранней детской смертности, по числу бесплодных браков, частоте спонтанных аборт и мертворождений [1, 12]. Некоторую информацию о влиянии генетических факторов можно получить при анализе брачных дистанций. Повышение частоты бесплодия, спонтанного прерывания беременности, мертворождений в родственных браках отмечается мно-

гими исследователями [1, 14, 16, 18]. Так, было показано, что гибель эмбрионов до 32 нед беременности возрастает на 5% за счет кровнородственного брака (между двоюродными сибсами) [19].

Таким образом, целью настоящей работы явилось изучение влияния брачных расстояний, используемых как относительный показатель генетического родства или различия супругов, на невынашивание беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения типов браков в семьях с невынашиванием беременности проводилось сопоставление национальностей супругов и их мест рождения. Согласно схеме, предложенной в работе И.В. Наумчик [10], выделялось шесть типов браков:

- 1) явное кровное родство;
- 2) супруги одной национальности, выходцы из одной или рядом расположенных (до 10 км) деревень — симпатрические браки;
- 3) супруги одной национальности, выходцы из разных (более 10 км) деревень одного сельского района — внутрирайонные браки;
- 4) супруги одной национальности, выходцы из разных районов одной области — внутриобластные браки;
- 5) супруги одной национальности, выходцы из разных областей — межобластные браки;
- 6) межнациональные браки.

Выборка семей с невынашиванием беременности представлена следующим образом: семьи с одним выкидышем — невынашивание беременности составили 391 семью, с двумя выкидышами и более — привычное невынашивание беременности — 471 семью. Контроль (272 семьи) представлен семьями, обратившимися в медико-генетический кабинет по поводу возможного тератогенного воздействия во время беременности. Если у семьи при анализе родословной отмечался в предыдущих беременностях выкидыш, то данная семья в контроль не включалась.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа семей с невынашиванием и привычным невынашиванием семей представлены в табл. 1.

Представленные данные свидетельствуют, что структура брачных расстояний в семьях с невынашиванием и привычным невынашиванием беременности статистически не различается ($p < 0,002$). Данное обстоятельство позволяет объединить выборки и анализировать их в сравнении с контролем совместно.

Полученные данные показывают, что анализируемые выборки сопоставимы между собой ($p < 0,03$), несмотря на то, что в выборке контроля полностью отсутствуют кровнородственные браки. Кроме того, кровнородственные браки составляют примерно около 0,5%, что находится в рамках допустимой ошибки, следовательно, данным показателем можно пренебречь. Достаточно высокая сопоставимость структуры браков в семьях с невынашиванием беременности и в контроле позволяет предполагать, что брачные расстояния в исследуемой популяции не являются существенным фактором, влияющим на частоту невынашивания беременности. Этот результат вполне согласуется с данными, полученными в свое время при изучении аналогичной проблемы в группе 332 женщин с привычным невынашиванием беременности, у которых были исключены гинекологические причины спонтанных выкидышей. В частности, было обнаружено, что изменение степени экзогамии не оказывает влияния на вероятность невынашивания беременности [3]. С другой стороны, в одном из наиболее крупных исследований было показано, что закономерности исходов беременностей могут носить и биномиальный характер зависимости спонтанного прерывания беременности от брачных расстояний супругов. В частности, большая элиминация зигот обнаружена как при максимальном инбридинге, так и при минимальном (межрасовые браки) родстве супругов. По-видимому, этот процесс можно наблюдать в больших, сравнительно молодых популяциях, где интенсивность миграций и смешения не дает возможности для постепенной адаптации, что проявляется в повышении интенсивности давления естественного отбора на внутриутробных стадиях развития плода. Непременным ус-

Таблица 1. Выборки семей с невынашиванием (НБ) и привычным невынашиванием беременности (ПНБ)

Тип брака	НБ (n=391)		ПНБ (n=471)	
	абс.	%	абс.	%
Кровнородственный брак	2	0,51	3	0,64
Симпатрический	11	2,81	12	2,55
Внутрирайонный	37	9,46	46	9,77
Внутриобластной	138	35,29	166	35,24
Межобластной	164	41,94	191	40,55
Межнациональный	39	9,97	53	11,25
χ -тест	0,998			

Таблица 2. Семьи с невынашиванием беременности и без репродуктивных потерь

Тип брака	НБ+ПНБ (n=391)		Контроль (n=272)	
	абс.	%	абс.	%
Кровнородственный брак	5	0,58	—	—
Симпатрический	23	2,67	5	1,84
Внутрирайонный	83	9,63	31	11,40
Внутриобластной	304	35,27	95	34,93
Межобластной	355	41,18	118	43,38
Межнациональный	92	10,67	28	10,29
χ -тест	0,978			

ловием для выявления данного феномена является многонациональный и даже разнорасовый состав населения, ранее не подвергавшийся исторически длительному смешению [11].

Таким образом, данные, полученные в популяции Калужской области, не показывают влияние отбора на уровне дифференциальной плодовитости за счет элиминации редких генотипических комбинаций на внутриутробных стадиях развития, или он присутствует в минимальных проявлениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абанина Т.А. Популяционная структура лесных ненцев: демографические характеристики, структура браков, миграция, анализ смешения. Генетика 1982; 18:11:1884—1893.
2. Алтухов Ю.П., Дуброва Ю.Е., Икрамов К.М. и др. Популяционно-генетическое изучение дифференциальной плодовитости человека (на примере привычного невынашивания беременности). Сообщение I. Генетика 1986; 22: 7: 1207—1212.
3. Антипенская Л.В., Илюхина Т.А., Атраментова Л.А. О значении структуры брака в прогнозировании невынашивания беременности. Генетика 1986; 22: 1: 158—163.
4. Дуброва Ю.Е., Икрамов К.М., Алтухов Ю.П. Популяционно-генетическое изучение дифференциальной плодовитости человека. Сообщение III. Генетика 1986; 22: 8: 2202—2206.
5. Дуброва Ю.Е., Кучер А.Н., Алтухов Ю.П. Популяционно-генетическое изучение дифференциальной плодовитости человека. Сообщение V. Генетика 1987; 23: 9:1684—1691.
6. Икрамов К.М., Дуброва Ю.Е., Алтухов Ю.П. Популяционно-генетическое изучение дифференциальной плодовитости человека. Сообщение II. Генетика 1986; 22: 8: 2192.
7. Кучер А.Н., Дуброва Ю.Е., Курбатова О.Л., Алтухов Ю.П. Популяционно-генетическое изучение дифференциальной плодовитости человека. Сообщение IV. Генетика 1987; 23: 9: 1671—1683.
8. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М: Наука 1989; 327.
9. Алтухов Ю.П., Курбатова О.Л. Проблемы адаптивной нормы в популяциях человека. Генетика 1990; 26: 7: 583—597.

- 10 *Наумчик И.В.* Совершенствование медико-генетической помощи: Автореф. дис ... канд. мед. наук. М 1993.
- 11 *Святова Г.С.* Генетико-демографическая характеристика большого многонационального города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1989; 24.
- 12 *Bitlts A.N.* Inbreeding in human populations. J Sci Ord Ind Res 1980; 39: 12: 768—777.
- 13 *Cavalli-Sforza L., Bodmer W.F.* The genetics of populations. San Francisco: W.F.Freeman Co 1971; 965.
- 14 *Chahraborty R., Chahravarty A.* On Consanguineous Marriages and the Genetic Load. Hum Genet 1977; 36: 1: 47—54.
- 15 *Crow J.E.* Some possibilities for selection intensities in man. Hum Biol 1958; 39: 3: 1—13.
- 16 *Elisbao T., Freire-Maia N.* Inbreeding effect on morbidity II. Analyses of a third survey including and excluding infant-jvenile mortality among Brazilian whites and Negroes. Am J Med Genet 1984; 18: 3: 387—391.
- 17 *Jacquard A., Ward R.H.* The genetic consequences of changing reproductive behaviour. J Hum Evol 1976; 5: 139—154.
- 18 *Reddi V. Rami, Rao A. Rapa.* Effects of parental consanguinity on fertility, mortality and morbidity among the Patu-salis of Tirupate, South India. Hum Hered 1978; 28: 3: 226—234.
- 19 *Schull W.J., Nell J.V.* The effect of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. V. Summary and interpretation. Am J Hum Genet 1972: 239—262.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 53, 56)

- 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
- 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

Опыт применения геля Прожестожель у женщин с различными формами мастопатии

А.Е. МАЗУР, С.М. ДЕМИДОВ, С.А. ЛАН, М.А. ЗВЫЧАЙНЫЙ

Городской онкомаммологический центр, Городская клиническая больница №40, Екатеринбург

Большинство ведущих исследователей признают, что в основе мастопатий и мастодиний лежат гормональные изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [1–8]. Кроме того, для развития дисгормональных процессов имеет значение содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона. Считается, что именно активность рецепторного аппарата определяет развитие патологических процессов [1–3, 5, 6, 8]. Нарушения гормонального равновесия вызывают изменения в ткани молочных желез (МЖ), которые в одних случаях не выходит за рамки физиологических вариантов, а в других, при длительном дисгормональном воздействии, могут перейти в патологический процесс [2, 5–8].

Концентрация, достаточная для терапевтического воздействия на ткань МЖ, часто достигается при оральном приеме или парентеральном введении таких доз гестагенов, которые иногда приводят к атрофии эндометрия и метроррагии [2, 7, 8]. В связи с чем был разработан чрескожный путь введения прогестерона, что позволило добиться желаемого эффекта в отношении воздействия на МЖ без нежелательного побочного действия на эндометрий [8].

Прожестожель (лаборатория «Besins-Iscovesko», Франция) — гель для перкутанного применения на область МЖ. Основным ингредиентом препарата является натуральный прогестерон, в 100 г геля содержится 1 г прогестерона. Накожные аппликации препарата применяют с целью повышения концентрации натурального прогестерона в тканях МЖ и воздействия на состояние эпителия и сосудистой сети. Считается, что прожестожель не влияет на уровень прогестерона в плазме крови и оказывает преимущественно местное действие на железистую ткань МЖ. Локальное использование позволяет, с одной стороны, уменьшить применяемую по сравнению с перораль-

ным путем введения дозу препарата, а с другой — создать высокую концентрацию его в определенной зоне (концентрация гормона при этом в 10 раз больше, чем в системном кровотоке). Подкожное расположение молочной железы определяет преимущества использования такого рода терапии [6, 8].

Цель работы — выяснить эффективность использования геля прожестожель при различных формах мастопатии.

В поликлиническом отделении и стационаре Городского онкомаммологического центра мы наблюдали за 920 пациентками в возрасте от 16 до 65 лет с различными формами мастопатии. Из них: 260 женщин с диффузным фиброаденоматозом (ФАМ) и гиперплазией долькового аппарата (1-я группа); 300 — с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) (2-я группа); 220 — с очаговым ФАМ (3-я группа); 60 — с фиброаденомой (4-я группа); 40 — с очаговым фиброзом на фоне инволютивных изменений (5-я группа) и 40 — с инволютивными МЖ и болевым синдромом (6-я группа).

Во всех группах после сбора жалоб, анамнеза, осмотра и пальпации молочных желез, проведения УЗИ и (или) маммографии (после 40 лет), пункции с цитологическим исследованием очаговых образований, при исключении рака МЖ и подозрений на это заболевание назначался прожестожель по 2,5 г на кожу каждой молочной железы 1–2 раза в день непрерывно или с 16-го по 25-й день менструального цикла, как минимум в течение 3 мес. Контроль осуществлялся через 1, 3 мес и по завершении лечения.

В процессе наблюдения получены следующие результаты (см. таблицу).

В 1-й группе эффективность применения геля прожестожель составила 96,9% — у пациенток исчезли боли, неоднородность и напряженность МЖ.

Эффективность применения геля прожестожель у женщин при мастопатии (в %)

Контроль	Эффект	Группа					
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Через 1 мес	Положительный	24,6	21,0	1,8	0	0	10
	Отсутствует	73,5	73,7	98,2	100	100	90
	Отрицательный	1,9	5,3	0	0	0	0
Через 3 мес	Положительный	94,6	76,7	45,4	3,3	2,5	12,5
	Отсутствует	5,4	23,3	51,4	78,4	95	85
	Отрицательный	0	0	3,2	18,3	2,5	2,5
По окончании лечения	Положительный	96,9	79,3	45,9	5	2,5	12,5
	Отсутствует	3,1	20,7	50	63,3	90	7,5
	Отрицательный	0	0	4,1	31,7	7,5	0

Во 2-й группе эффективность использования геля напрямую зависела от степени выраженности железистого и фиброзного компонентов. В случаях преобладания железистой ткани эффективность лечения приближалась к 90%, а фиброзной — терапия практически не дала положительных результатов.

В 3-й группе эффективность прожестожеля зависела от выраженности фиброзной капсулы, окружающей железистую ткань, — чем менее была выражена капсула, тем более эффективен (до полного рассасывания очага) был прожестожель.

В 4—6-й клинической группе применение прожестожеля не дало выраженных положительных результатов или они были незначительны.

Хотелось бы подчеркнуть, что по окончании лечения у 93,2% пациенток с диффузной ФКМ и диффузным ФАМ не только уменьшилась масталгия, но и была отмечена положительная динамика по ультразвуковой и маммографической картинам в виде снижения плотности ткани МЖ. Кроме того, женщины с синдромом предменструального напряжения, а также принимавшие гормональные контрацептивы и заместительную гормонотерапию, указали на исчезновение масталгии и ощущения “нагрубания” в МЖ.

Таким образом, на основании нашего клинического опыта применения геля прожестожель у жен-

щин с различными формами мастопатии можно сделать следующие выводы.

1. Применение прожестожеля у женщин репродуктивного возраста является оптимальным во второй половине менструального цикла в условиях относительной гестагенной недостаточности, а у пациенток в постменопаузе предпочтительно назначение препарата в непрерывном режиме.

2. Использование прожестожеля особо эффективно для лечения мастопатии с преобладанием железистого компонента и купирования наиболее часто встречаемых при этом симптомов — мастодинии, масталгии и синдрома предменструального напряжения.

3. Применение прожестожеля неэффективно при выраженных нарушениях гормонального фона (значительные колебания менструального цикла), очаговых формах ФАМ и ФКМ, подлежащих оперативному лечению, особенно при наличии выраженной фиброзной капсулы очагового ФАМ или фиброаденомы.

4. Использование прожестожеля при инволюции МЖ и замещении железистой ткани жировой, т.е. естественной перестройке при физиологически протекающем климактерии, представляется нам нецелесообразным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов С.М., Берзин С.А., Лисьева С.Д. Активное выявление и лечение предрака молочных желез. Екатеринбург 2001; 20.
2. Ильин А.Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1998; 20.
3. Кира Е.Ф., Роман Л.Д., Кайдун С.П. Новые медицинские технологии в лечении больных дисгормональными гиперплазиями молочных желез. Малоинвазивная хирургия в гинекологии: Материалы научно-практической конференции. М 1988.
4. Кириллов В.С., Щербаков В.М., Курдяев М.М. и др. Дифференциальные подходы к лечению диффузной мастопатии. Маммология 1944; 1—2: 4—8.
5. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. 2-е изд. Л: Медицина 1991; 264.
6. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М. и др. Кистозная болезнь молочных желез. Екатеринбург 2002; 20.
7. Цвелев Ю.В., Ильин А.Б. Патология молочных желез в гинекологической практике. Журн акуш и жен бол 1999; 1: 63—71.
8. Швецова О.Б. Возможности применения препарата прожестожель у больных с масталгией. Гинекология 2001; 2: 1.

HUMAN REPRODUCTION 2003; 7

Перевод Н. Зыряевой

ДВУСТОРОННЯЯ ЧАСТИЧНАЯ ООФОРЭКТОМИЯ ПРИ СГЯ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ. КАЛЕЧАШАЯ ОПЕРАЦИЯ НА ЯИЧНИКАХ — НЕ МЕТОД ВЫБОРА ПРИ СГЯ*J. Bellver, E. Escudero u A. Pellicer, Испания*

Проведение операции на яичниках при СГЯ возможно только в случае явного некроза ткани после перекрута яичника. При развитии СГЯ тяжелой степени целью должно быть сохранение фертильности, поэтому консервативное ведение — единственно возможное, рекомендуемое в мировой литературе. Индивидуализация протоколов контролируемой стимуляции суперовуляции и ранняя активная терапия начинающегося СГЯ — наиболее эффективные меры снижения частоты и тяжести СГЯ. (1363—7)

НОВЫЕ ЭТИЧЕСКИЕ МОМЕНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (ПГД). СЛЕДУЕТ ЛИ РОДИТЕЛЯМ РАЗРЕШАТЬ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПГД ДЛЯ ВЫБОРА СЕКСУАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ ДЕТЕЙ?*E. Dahl, Германия*

Рассмотрена возможность использования ПГД для селекции сексуальной ориентации ребенка. После рассмотрения пяти потенциальных возражений, автор заключает, что родителям следует разрешить использовать ПГД для выбора сексуальной ориентации их детей. (1368—9)

БОЛЕЕ НИЗКАЯ ЧАСТОТА АНЕУПОЛОИДИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ СВЯЗАНА С ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММЕ ИКСИ*N. Burrello u соавт., Италия — США*

В программе ИКСИ у мужчин с частотой анеуплоидии сперматозоидов ниже верхней границы нормального порогового значения (1,55%) частота наступления клинической беременности и имплантации достоверно выше, чем у мужчин с частотой анеуплоидии сперматозоидов, превышающей верхнюю границу нормального порогового значения (75% против 34% и 34% против 13% соответственно), а частота невынашивания беременности ниже (11,1% против 38,9%). Частота оплодотворения и дробления одинаковы в обеих группах. Хромосомные аномалии сперматозоидов негативно влияют на исход ИКСИ. (1371—6)

ИКСИ И ТРАНСМИССИЯ X-АУТОСОМНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ: ОЦЕНКА ТРАНСЛОКАЦИИ X;20 В ТРЕХ ПОКОЛЕНИЯХ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ*S. Ma u соавт., Канада*

Пробанду, носителю хромосомной транслокации 46, Y,t(X;20)(q10;q10), по причине тяжелой олигоспер-

мии была проведена программа ИКСИ, в результате чего родилась здоровая девочка с такой же транслокацией. У брата пробанда выявлена такая же транслокация, они унаследовали ее от матери. Выявлена инактивация нормальной X-хромосомы у дочери пробанда, у ее бабки со стороны отца и у ее матери, имеющей нормальный кариотип. В нашем примере показано, что мужчина с определенным типом X-аутосомной транслокации может зачать ребенка путем ИКСИ при условии, что несколько сперматогоний способны завершить мейоз II. Обсуждается вопрос необходимости изучения инактивации X-хромосомы у детей женского пола. (1377—82)

«СИНДРОМ ДИСГЕНЕЗИИ ТЕСТИКУЛ» (СДТ) У ЧЕЛОВЕКА: ВОЗМОЖНАЯ МОДЕЛЬ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ IN UTERO ДИБУТИЛФТАЛАТА (ДБФ) У КРЫС*J. S. Fisher u соавт., Великобритания*

Аномальное развитие клеток Сертоли, ведущее к аномалиям в других типах клеток, — наше гипотетическое объяснение аномальных изменений у крыс, подвергнутых воздействию ДБФ *in utero*. Поскольку изменения в тестикулах и другие изменения у крыс, подвергнутых воздействию ДБФ, все присутствуют при СДТ у человека, воздействие ДБФ *in utero* может обеспечить модель для определения патогенеза СДТ на клеточном уровне. (1383—94)

НЕДОСТАТОЧНОЕ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ПРОГЕСТИНАМИ ПО ВЛИЯНИЮ НА АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА: ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРОЛИКАХ*P. Alexandersen u соавт., Нидерланды*

Исследовали в эксперименте влияние различных оральных контрацептивов на развитие атеросклероза и сосудистую реактивность. Изученные прогестины можно комбинировать с этинилэстрадиолом без ослабления антиатерогенного эффекта этинилэстрадиола. (1395—403)

КУЛЬТУРАЛЬНАЯ СИСТЕМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИБРОБЛАСТОВ КРАЙНЕЙ ПЛОТИ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА ПИТАНИЯ ПОЗВОЛЯЕТ ПРОДУЦИРОВАТЬ ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ СТЕЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА (ЭСКЧ)*O. Novatta u соавт., Швеция*

Успешно использовали фибробласты крайней плоти человека в качестве клеток — источников питания для продукции и поддержания недифференцированного роста ЭСКЧ. Эти клетки удобны для использования в лабораториях ЭКО, поскольку нет необходимости в получении тканей человека и тканей при операциях. (1404—9)

СОСТОЯНИЕ ГОНАД У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ТСК) ПО ПОВОДУ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

L. Tauchmanovagrace и соавт., Италия

Недостаточность яичников у реципиентов ТСК, вероятно, обусловлена воздействием антибластической терапии, но состояние гонад и андрогенная недостаточность могут усугубляться измененным иммунным ответом у реципиентов аллогенных трансплантатов. (1410—6)

РОЖДЕНИЕ ПЯТЕРЫХ ДЕТЕЙ В ИСПАНИИ ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ДОНОРСКИХ ООЦИТОВ

N. Fosas и соавт., Испания

Представлены результаты — рождение 5 детей от четырех беременностей после оплодотворения замороженных и оттаянных зрелых ооцитов (в метафазе II), полученных от доноров — молодых женщин, не являющихся пациентками. Выживаемость ооцитов высокая (90%). Частота наступления беременности при использовании замороженных ооцитов такая же, как при использовании свежих ооцитов от доноров (50%). (1417—21)

СРАВНЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ТЕСТОВ ПО ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ ДЛЯ ИСХОДА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММЕ ЭКО: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

J. Kwee и соавт., Нидерланды

Сравнивали эндокринные тесты — тест с кломифенцитратом (КЦ), тест на овариальный резерв с экзогенным ФСГ и базальные уровни ФСГ, эстрадиола и ингибина В как часть тестов с КЦ и экзогенным ФСГ — и анализировали результаты ЭКО. Наибольшим прогностическим значением в отношении возможностей яичников обладает тест с экзогенным ФСГ. (1422—7)

ОКСИТОЦИН — ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ РЕГУЛЯЦИИ ПРОДУКЦИИ ЛГ У НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

J.J. Evans и соавт., Новая Зеландия

Результаты исследования показывают, что ингибирование эндогенного окситоцина (при достижении фолликулом диаметра 15 мм в естественном цикле женщинам давали антагонист окситоцина атосибан) нарушает эндокринологию овуляторного цикла у женщин (снижает выброс ЛГ). (1428—31)

ИЗМЕНЕНИЕ КРОВОТОКА В СТРОМЕ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КАУТЕРИЗАЦИИ У ЖЕНЩИН С СПКЯ

M. E. Parsanezhad и соавт., Иран — Германия

Лапароскопическая диатермокоагуляция яичников у женщин с СПКЯ может привести к снижению скорости кровотока в строме яичников. Отмечена достоверная корреляция между гормональными изменения-

ми и изменениями кровотока в строме яичников. Изменения параметров при доплерометрии достоверно выражены у женщин, у которых восстановилась овуляция. Цветовая доплерометрия параметров кровотока в строме яичников может иметь прогностическое значение для оценки результатов лечения. (1432—7)

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ У ЖЕНЩИН С СПКЯ И В КОНТРОЛЕ У ЖЕНЩИН АНАЛОГИЧНОГО ВОЗРАСТА И ВЕСА

L. Naakova и соавт., Чехия

Не выявлено достоверных различий по преобладанию осложнений беременности, таких как гестационный сахарный диабет, гипертензия беременных и преждевременные роды, у женщин с СПКЯ и в контроле. При отсутствии различий по возрасту и массе тела у женщин с СПКЯ и здоровых, СПКЯ не связан с высоким риском осложнений беременности. (1438—41)

ЧАСТОТА РОЖДЕНИЯ ЖИВЫХ ДЕТЕЙ И РИСК МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОТТАЯННЫХ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ, США 1999—2000

A. Vahratian и соавт., США

Возраст пациентки и число перенесенных эмбрионов достоверно влияют на частоту рождения живых детей (ЧРЖД) и частоту возникновения многоплодной беременности (ЧМБ) при переносе оттаянных эмбрионов. Даже в молодом возрасте перенос большого количества эмбрионов увеличивает ЧРЖД. ЧМБ возрастает с увеличением числа перенесенных эмбрионов. Во всех возрастных группах до 40 лет при переносе только двух эмбрионов ЧМБ составляет 16—17%. (1442—8)

ВЛИЯНИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ДВОЙНЕЙ

A. Tiitinen и соавт., Финляндия

Избирательный перенос одного эмбриона следует применять в ежедневной практике, поскольку частота возникновения беременностей двойней снижается ниже 10%, а частота наступления клинической беременности остается той же (34%). (1449—53)

ЭЛЕКТРОАКУПНКТУРА (ЭА) В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ИМПЛАНТАЦИИ И КОНЦЕНТРАЦИЮ НЕЙРОПЕПТИДА Y (НПУ) В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ (ФЖ)

E. Stener-Victorin и соавт., Швеция

Сравнили эффективность двух методов анальгезии во время пункции ооцитов: ЭА+пресакральная блокада (ПСБ) и алфентанил+ПСБ. ЭА не повышает частоту наступления беременности. Тот факт, что выявлены более высокие концентрации НПУ в ФЖ при использовании ЭА, может иметь значение для изучения стероидогенеза в яичниках у человека. Анальгетический эффект ЭА также хорош, как эффект обыч-

ных анальгетиков, а опиатные анальгетики необходимы в меньшем количестве при ЭА, чем при использовании обычных анальгетиков. (1454—60)

РОЛЬ АДГЕЗИВНОЙ АМИНОКИСЛОТНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ Арг-Гли-Асп ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ С ЭНДОСАЛЬПИНКСОМ У ЧЕЛОВЕКА

L. Reeve, W.L. Ledger и A.A. Pacey, Великобритания

Наблюдения показывают, что распознавание аминокислотной последовательности Арг-Гли-Асп интегринных рецепторов может иметь значение при взаимодействии сперматозоидов и эндосальпинкса у человека в истмической, но не в ампулярной части маточной трубы. (1461—8)

МНОГООБРАЗИЕ ЭФФЕКТОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ, АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ (АСА), СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ С ПОВЕРХНОСТЬЮ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА В ЭЯКУЛЯТЕ

H. Shibahara и соавт., Япония

Всего у 3,54% бесплодных мужчин обнаружены АСА на поверхности сперматозоидов. Только некоторые антитела, связывающиеся со сперматозоидами, обладают эффектами, ингибирующими оплодотворение, что указывает на существующее разнообразие связывающихся со сперматозоидами антител у мужчин. Этот факт может быть одной из причин существования противоречий по поводу связи между АСА и мужским иммунологическим бесплодием. Основываясь на данном исследовании, у бесплодных мужчин с АСА для принятия правильного решения следует проводить анализ связывания сперматозоидов с *zona pellucida*. (1469—73)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЛИГОЗОСПЕРМИЕЙ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ *IN SITU* (FISH), АНАЛИЗА ОБРАТНОЙ РЕСТРИКЦИИ МЕСТА МУТАЦИИ, АНАЛИЗА СТРУКТУРЫ ХРОМАТИНА СПЕРМАТОЗОИДОВ И АНАЛИЗА «СОМЕТ»

T.E. Schmid и соавт., Великобритания — Германия

У бесплодных мужчин с олигозооспермией выявлен повышенный уровень анеуплоидии XY и диплоидии XY в клеточной линии гамет, а также повышенные уровни нарушений структуры хроматина сперматозоидов и поломок нити ДНК сперматозоидов. Данные показывают, что у бесплодных пациентов с олигозооспермией имеется несколько различных типов генетических дефектов сперматозоидов. То есть, такие мужчины, по-видимому, имеют дефекты на различных уровнях сперматогенеза, и их бесплодие может быть обусловлено не только олигозооспермией. (1474—80)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА SWIM-UP ДЛЯ ЭЛИМИНАЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ С НЕДОСТАТОЧНОЙ ЗРЕЛОСТЬЮ И АНЕУПЛОИДИЕЙ

A. Jakab и соавт., США — Венгрия

Метод *swim-up* снижает долю сперматозоидов с хромосомными aberrациями и сперматозоидов с не-

достаточной зрелостью. При сравнении с результатами предыдущего исследования, в котором проводили градиентное центрифугирование образцов спермы аналогичного качества, эффективность метода *swim-up* ниже для дисомий и выше для диплоидий, чем метода градиентного центрифугирования. (1481—8)

КЛЕТКИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕ *Oct-4*, В АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ЧЕЛОВЕКА: НОВЫЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК?

A.-R. Prusa и соавт., Австрия

Представленные результаты показывают, что амниотическая жидкость человека может служить новым источником для выделения *Oct-4*-позитивных стволовых клеток человека, не вызывая споров по этическим моментам, связанным с исследованием эмбриональных стволовых клеток. (1489—93)

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА НА СТАДИИ МЕТАФАЗЫ II ПОСЛЕ НЕУДАЧНОЙ ПОПЫТКИ ЭКО ПО ПОВОДУ БЕСПЛОДИЯ, ИСКЛЮЧАЯ МУЖСКОЕ

F. Miyara и соавт., Франция

Оценивали состояние материнского и отцовского хроматина, качество ооцитов на стадии метафазы II и распределение кортикальных гранул. Эти параметры в сумме дают информацию о возможных причинах неудачи программы ЭКО и представляют часть оценки качества ооцита для выбора метода ВРТ, наиболее подходящего для каждой пациентки. Например, когда большинство ооцитов при первой попытке оценивались как не способные к оплодотворению, в последующих попытках беременностей не было зарегистрировано. (1494—1503)

ВИТРИФИКАЦИЯ БЛАСТОЦИСТ ЧЕЛОВЕКА В КОНТЕЙНЕРЕ С ПОЛУСОЛОМКАМИ: ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ХЭТЧИНГА (VX) ПОСЛЕ ОТТАИВАНИЯ

P. Vanderzwalmen и соавт., Бельгия — Австрия

Искусственное вскрытие *zona pellucida* после нагревания витрифицированных бластоцист достоверно повышает частоту переносов бластоцист с насечками и частоту имплантации и наступления беременности. Доля бластоцист, выживших после процедуры витрификации в контейнере с полусоломками и подходящих для переноса, зависит от качества их предшествующего развития. (1504—11)

ВЫСОКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИ-(2-ЭТИЛГЕКСИЛ)-ФТАЛАТА (ДЭГФ) В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

L. Cobellis и соавт., Италия

Оценивали роль ДЭГФ — широко распространенного поллютанта, применяемого в производстве пластика из поливинилхлорида, и его основного метаболита — моноэтилгексилфталата в патогенезе эндометриоза. Впервые показана связь между концентрациями ДЭГФ в плазме крови и эндометриозом, что гово-

рит о возможной роли сложных эфиров фталата в патогенезе эндометриоза. (1512—5)

ЭКСПРЕССИЯ НЕСКОЛЬКИХ КОМПОНЕНТОВ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА (АП) И СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММП) ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

J. Gilabert-Estelles и соавт., Испания

Повышенные антигенные уровни АП типа урокиназы (уАП) и ММП-3 в эндометрии у женщин с эндометриозом могут вносить свою долю в инвазивный потенциал эндометриозидных клеток. При появлении эндометриозидной кисты яичника определяется увеличение ингибитора АП I типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ I типа и не наблюдается достоверной протеолитической активности. Такое увеличение ингибиторов и уменьшение протеолитической активности может объяснить частые клинические находки изолированной эндометриозидной кисты без инвазии окружающей ткани яичника. В перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом отмечено достоверное увеличение уровня уАП. (1516—22)

СНИЖЕНИЕ Т-ХЕЛПЕРОВ 2 ТИПА (Т-х2) И Т-ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ КЛЕТОК 2 ТИПА (Т-ц2) В МЕСТАХ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ НЕОБЪЯСНИМОМ ПРИВЫЧНОМ СПОНТАННОМ ВЫКИДЫШЕ (ПСВ) С НОРМАЛЬНЫМ НАБОРОМ ХРОМОСОМ

T. Michimata и соавт., Япония

Отмечено скопление клеток Т-х2 и Т-ц2 в *decidua basalis* при нормальной беременности. Скопление клеток Т-ц2 и обоих типов Т-х2 и Т-ц2 в *decidua basalis* снижено при ПСВ с аномальным (ПСВ-А) и при ПСВ с нормальным (ПСВ-Н) набором хромосом соответственно. Количество и доля клеток Т-х2 и Т-ц2 в *decidua parietalis* аналогичны при нормальной беременности, при ПСВ-А и ПСВ-Н. Снижение клеток Т-х2 и Т-ц2 в месте имплантации может обуславливать ПСВ-Н. (1523—8)

АНОМАЛЬНЫЕ УРОВНИ РЕЦЕПТОРА ИЛ-2 У НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

R. Wilson и соавт., Великобритания

У небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе выявлены повышенные уровни рецепторов ИЛ-2. Такое увеличение уровней рецепторов ИЛ-2 накануне беременности не

обязательно предсказывает выкидыш при последующей беременности. (1529—30)

СВЯЗЬ УРОВНЕЙ КОМПЛЕМЕНТА ПЛАЗМЫ КРОВИ (С3, С4) И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ (IgG, IgM) С ЗГТ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

M. Yilmazer и соавт., Турция

Средний уровень С3 в плазме крови достоверно выше у женщин, принимающих конъюгированные эстрогены (КЭ) перорально (0,625 мг/день) в сочетании с медроксипрогестерон ацетатом (МПА) перорально в непрерывном режиме (2,5 мг/день), чем у женщин, получающих 17-эстрадиол трансдермально (50 мкг/день) в сочетании с МПА перорально в непрерывном режиме (2,5 мг/день), и чем у женщин, не принимающих ЗГТ. Женщины, принимающие перорально КЭ+МПА, имеют достоверно более высокие средние уровни С4, чем женщины, не принимающие ЗГТ. Уровни IgG и IgM одинаковы у женщин, принимающих ЗГТ в обоих режимах, и у женщин без ЗГТ. (1531—5)

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (В ОТНОШЕНИИ ЗДОРОВЬЯ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА У ПАР, ПЛАНИРУЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ЭКО

M. Fekkes и соавт., Нидерланды

Пациенты с высоким уровнем нерациональных родительских знаний (например, «нужен ребенок для того, чтобы жить счастливой жизнью») подвержены риску иметь менее оптимальное качество жизни. Таким пациентам необходима краткосрочная консультативная терапия. (1536—43)

ПОВЫШЕННЫЙ РИСК РАННЕГО ВСТУПЛЕНИЯ В ПРЕМЕНОПАУЗУ И ЕСТЕСТВЕННАЯ МЕНОПАУЗА ПРИ ПЛОХОМ ОТВЕТЕ ЯИЧНИКОВ В ПЕРВОЙ ПОПЫТКЕ ЭКО

E. J. de Boer и соавт., Нидерланды

Показано, что малое количество оставшихся ооцитов, проявляющееся малым количеством полученных ооцитов в первой попытке ЭКО, — важный прогностический критерий риска раннего начала пременопаузы/естественной менопаузы. Качество ооцитов не влияет на риск раннего начала пременопаузы/естественной менопаузы, когда рассматривается количество полученных ооцитов. Наши результаты поддерживают концепцию, что количество остающихся фолликулов в яичниках — один из главных аспектов старения репродуктивной системы. (1544—52)

Перевод Я. Корниловой

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА В ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ

Michael Ludwig и соавт. (Германия, США)

Обзор проспективных рандомизированных исследований подтверждает, что в циклах ВРТ однократное введение 250 мкг рекомбинантного и 5000 МЕ мочевого чХГ сопровождается одинаковыми показателями зрелых яйцеклеток, оплодотворения и ЧНБ. Однократное введение 10 000 МЕ мочевого чХГ также приводит к результатам, сопоставимым с 250 мкг рекомбинантного чХГ. Уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы существенно выше после рекомбинантного чХГ против мочевого, местные побочные явления при этом встречаются реже. Увеличение дозы рекомбинантного чХГ до 500 мкг сопровождается более высоким риском СГСЯ против 250 мкг без существенного прироста ЧНБ. (1051—9)

КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫЕ ЭМБРИОНЫ В США И ИХ ДОСТУПНОСТЬ ДЛЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

David I. Hoffman и соавт. (США)

В настоящее время в США хранится около 400 000 эмбрионов, большинство из которых (88,2%) могут быть использованы только пациентами. Для научных целей доступны 2,8% криоконсервированных эмбрионов. (1063—9)

ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ УЛУЧШАЮТ ВЕНТИЛЯЦИЮ ЛЕГКИХ

Tomislav Strinic и соавт. (Хорватия)

В открытом исследовании у 36 здоровых некурящих женщин изучали влияние приема комбинированных оральных контрацептивов (этинилэстрадиол 35 мкг + норгестимат 250 мкг) на форсированную жизненную емкость; форсированный объем выдоха за 1 секунду, максимальную скорость выдоха; поток в большом, среднем и малом объемах легких. Через 6 мес отмечено значительное увеличение всех параметров. (1070—3)

ТРАНСВАГИНАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ НЕОТЛОЖНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Filiberto M. Severi и соавт. (Италия)

В проспективное исследование включены 163 женщины, обратившиеся по поводу посткоитальной контрацепции. Сравнивали вероятность зачатия по анамнестическим данным (менструальный цикл, время незащищенного коитуса) и ультразвуковым признакам (диаметр фолликула или желтого тела, картина и толщина эндометрия, объем перитонеальной жидкости). По анамнестическим данным прогнозировали 7,6

беременностей (7,9 в группе высокой вероятности и 0,31 в группе низкого риска), по УЗИ — 11,2 (10,9 и 0,3 соответственно). Наступило 7 беременностей, которые предполагали после УЗИ. Напротив, с учетом анамнеза, 4 из 7 беременностей были в группе высокого риска, а 3 — в группе низкого риска. (1074—7)

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТОЧНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИИ, ЯМР И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Pamela Stratton и соавт. (США)

В проспективное клиническое исследование включены 48 женщин с тазовыми болями. Методом ЯМР выявлено меньше очагов эндометриоза, чем при гистологическом исследовании и лапароскопии (78, 101 и 150 соответственно). Среди 42 женщин с хирургически подтвержденным эндометриозом у 28 был выявлен хотя бы один очаг по данным ЯМР, у 5 находки ЯМР не подтвердились, у 9 при ЯМР патологии не обнаружена. Чувствительность ЯМР для выявления гистологически подтвержденного эндометриоза составила 69% (25 из 36), специфичность — 75%. (1078—85)

СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ III—IV СТАДИИ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТАХ

Kevin D. Jones и соавт. (Великобритания)

В проспективное когортное исследование включены 73 больных эндометриозом III—IV стадии и 96 с эндометриомами > 2 см (в т.ч. 23 билатеральные кисты). Через 12 мес после операции отмечено уменьшение диспареунии (по шкале AFS на $2,14 \pm 0,41$); дисменореи (на $1,52 \pm 0,38$) и хронического внеменструального болевого синдрома (на $2,37 \pm 0,43$). (1086—90)

БАЗАЛЬНЫЙ ФСГ ДЛЯ ПРОГНОЗА ПЛОХОГО ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ И ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ИСХОДА ЭКО

László F.J.M.M. Bancsi и соавт. (Нидерланды)

Мета-анализ 21 исследования показал умеренное прогностическое значение базального ФСГ для прогноза плохого ответа яичников и низкое прогностическое значение для прогноза ненаступления беременности. (1091—100)

ИЗМЕНЕНИЕ ЧАСТОТЫ МАТОЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПОСЛЕ ОВУЛЯЦИИ В МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ И В ЦИКЛЕ ЭКО

Jean-Marc Ayoubi и соавт. (Франция, Швейцария)

В проспективном кроссоверном исследовании показано, что частота маточных сокращений через 4 дня после пика ЛГ в естественном цикле меньше, чем через 4 дня после введения чХГ в цикле ЭКО, а значе-

ния E_2 и P выше в цикле ЭКО. На шестой день после пика ЛГ/введения чХГ частота маточных сокращений была одинаково низкой. (1101—5)

ВЛИЯНИЕ ПОТЕРИ БЛАСТОМЕРОВ НА ИСХОДЫ ПЕРЕНОСА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ

Tarek El-Toukhy и соавт. (Великобритания)

Перспективно количество интактных blastomeres до криоконсервации и после оттаивания оценивали у 1687 эмбрионов. В группе А (184 цикла) количество blastomeres в перенесенных эмбрионах не отличалось от исходного; группа В ($n=193$) включала циклы с переносом не менее одного частично поврежденного эмбриона, утратившего до 50% исходных blastomeres. Среднее количество эмбрионов на перенос было больше в группе В ($2,4 \pm 0,6$) против А ($2,1 \pm 0,6$), ЧНБ и клинических беременностей — существенно выше в группе А против В (39,1 и 28,3% против 22,8 и 13,5%). (1106—11)

ВЛИЯНИЕ СОЕВЫХ ИЗОФЛАВОНОВ НА ПРИЛИВЫ, ТОЛЩИНУ ЭНДОМЕТРИИ И ИНДЕКС ПУЛЬСАЦИИ МАТОЧНЫХ И МОЗГОВЫХ АРТЕРИЙ

Mauro Penotti и соавт. (Италия)

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включены 62 постменопаузальные женщины 45—60 лет. В обеих группах (72 г соевых изофлавонов и плацебо) отмечено урежение приливов на 40%, различий по толщине эндометрия и показателям кровотока в маточных и мозговых артериях не было. (1112—7)

КРАТКОВРЕМЕННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У АФРОАМЕРИКАНОК И БЕЛОКОЖИХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН

Raymond W. Ke и соавт. (США)

В проспективном исследовании подтверждено, что ЗГТ в постменопаузе существенно снижает показатели окислительного стресса. (1118—22)

СНИЖЕНИЕ ИНГИБИНА А И ПРО- α С В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ ПОСЛЕ ТРИГГЕРА СОЗРЕВАНИЯ ФОЛЛИКУЛОВ АГОНИСТОМ ГнРГ ПРОТИВ чХГ

Ori Nevo и соавт. (Израиль)

В проспективном рандомизированном исследовании сравнивали последствия применения для триггера созревания фолликулов чХГ и агониста ГнРГ. Уровни ингибина А, про- α С, эстрогенов и прогестерона с 4-го по 14-й день после триггера были существенно ниже в группе агониста ГнРГ. Максимальные значения ингибина А и про- α С составили $91,5 \pm 23,6$ и $184,1 \pm 23,5$ пг/мл после агониста ГнРГ против $464,7 \pm 209,1$ и $7351,6 \pm 934,3$ пг/мл после чХГ. (1123—8)

ОЖИРЕНИЕ И РИСК СПОНТАННОГО АБОРТА ПОСЛЕ ДОНОРСТВА ЯЙЦЕКЛЕТОК

José Bellver и соавт. (Испания)

Ретроспективно проанализировано 712 циклов донорства яйцеклеток. В зависимости от ИМТ реципи-

енток разделили на группы: <20 ($n=92$; 12,9%) — дефицит массы; $20-24,9$ ($n=398$; 55,9%) — норма; $25-29,9$ ($n=172$; 24,2%) — избыток массы и ≥ 30 ($n=50$; 7%) — ожирение. Частота аборта в целом составила 15,8% (57 из 360). Выявлены существенные различия между группой ожирения (38,1%), нормального ИМТ (13,3%) и избытка массы тела (15,5%). (1136—40)

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ

Maria Hohlagschwandtner и соавт. (Австрия)

Перспективно сравнивали частоту единичных тромбофилических полиморфизмов и их комбинаций у 145 пациенток с анамнезом ≥ 3 прерываний беременностей до 20 нед и 101 здоровой постменопаузальной женщины, родившей ≥ 2 детей и не имевшей самопроизвольных абортов. Изучение шести общепризнанных факторов риска невынашивания (носительство *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, фактор V Лейден *G1691A*, фактор II протромбин *G20210A*, человеческий тромбоцитарный антиген 1 *C12548T*, апополипротеин В *R3500Q*) не выявило существенных различий по их встречаемости в исследованных группах. (1141—8)

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЛАЗМЕННОГО БЕЛКА, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ (PAPP-A), И ОСНОВНОГО БАЗОВОГО БЕЛКА (MBP) В ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ В ТЕЧЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Alice Rhoton-Vlasak и соавт. (Швейцария, США)

Выявлено присутствие MBP в примордиальных фолликулах и клетках теки зрелых фолликулов, PAPP-A — в ооплазме примордиальных фолликулов, наружной теке зрелых фолликулов и гранулезных клетках. (1149—53)

КОГОРТА ФОЛЛИКУЛОВ ПРИ РЕГУЛЯРНОМ И НЕРЕГУЛЯРНОМ ЦИКЛЕ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Mariet W. Elting и соавт. (Нидерланды)

В проспективном исследовании установлено, что утрата фолликулов с возрастом сопровождается установлением регулярного цикла при СПКЯ. В зависимости характера цикла пациентки с СПКЯ от 35,8 до 49,4 года были разделены на две группы. При регулярном среднем количестве фолликулов было меньше (8,5 против 18,0), базальный ФСГ — выше, уровень андрогенов — ниже, ФСГ-индуцированный пик ингибина В — менее выраженным. (1154—60)

РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА, КОЛЛАГЕНА III ТИПА И ФИБРОНЕКТИНА ДИХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ В ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ФИБРОБЛАСТАХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ НЕИЗМЕНЕННОЙ БРЮШИНЫ И СПАЕЧНОЙ ТКАНИ

Michael P. Diamond и соавт. (США)

Дихлоруксусная кислота угнетает синтез TGF- β 1, фибронектина и коллагена III типа. (1161—7)

МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА-9, ТКАНЕВОЙ ИНГИБИТОР МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 И ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА-БЕТА В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ying C. Cheong и соавт. (Великобритания)

В проспективном исследовании типа “случай-контроль” показано, что уровень ММР-9 в фолликулярную фазу цикла был ниже, чем в лютеиновую. Кроме того, содержание ММР-9 при спаечной болезни меньше, чем у здоровых женщин. (1168—75)

СЕКРЕЦИЯ ЦИТОКИНОВ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ ЗАВИСИТ ОТ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА

Ulrike von Rango и соавт. (Германия)

Ретроспективно сравнивали спектр цитокинов в *decidua basalis* (содержащей клетки трофобласта) и *decidua parietalis* (без клеток трофобласта) при беременности 5—12 нед. Обнаружена экспрессия интерлейкина-2, интерферона- γ (*Th-1*), интерлейкина-4 (*Th-2*) и интерлейкина-1 β . Показано, что источником *IL-2*, *Th-1* и *Th-2* являются лейкоциты децидуальной ткани, а *IL-1 β* — все децидуальные клетки. Преимущественным местом локализации *Th-1* является *decidua basalis*, содержащая клетки трофобласта. (1176—86)

ЭКСПРЕССИЯ мРНК РЕЦЕПТОРОВ ФСГ И ЛГ В ЯЙЦЕКЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА И ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫХ ЭМБРИОНАХ

Eleni Patsoula и соавт. (Греция)

В клинично-молекулярном исследовании обнаружена экспрессия рецепторов ФСГ в зрелых яйцеклетках, зиготах, эмбрионах на стадии двух клеток, морулы и бластоцисты, рецепторов ЛГ — в яйцеклетках, зиготах, эмбрионах на стадии морулы и бластоцисты. (1187—93)

ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-СОДЕРЖАЩАЯ ВНУТРИМАТОЧНАЯ СИСТЕМА В ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМНОЙ МИОМЫ МАТКИ

Vera Grigorieva и соавт. (США, Россия)

Проспективно изучали динамику кровопотери у 67 больных миомой после введения левоноргестрел-содержащей ВМС. Через 12 мес средняя пикториальная шкала кровопотери уменьшилась с 97 до 16 ($p < 0,001$), уровень гемоглобина и ферритина существенно повысился. (1194—8)

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ НЕОБСТРУКТИВНОГО УЗЛОВАТОГО ИСТМИЧЕСКОГО САЛЬПИНГИТА

Khalid Awartani и соавт. (Канада)

Проспективно изучали последствия микрохирургической резекции и тубокарнеального анастомоза при необструктивном узловатом истмическом сальпингите. Маточные беременности наступили у 12 (46%) женщин в среднем через 10,5 мес после операции, экстракорпоральные — у трех. (1199—203)

НОВАЯ ТЕХНИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ОВАРИОПЕКСИИ ПЕРЕД ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Dilip K. Visvanathan и соавт. (Великобритания)

Приведены два случая транспозиции яичников перед планируемой лучевой терапией органов таза в связи с мышечно-апоневротическим фиброматозом. (1204—6)

МИЗОПРОСТОЛ ПЕРЕД АБДОМИНАЛЬНОЙ МИОМЭКТОМИЕЙ

Husnu Celik и соавт. (Турция)

В плацебо-контролируемом рандомизированном проспективном исследовании ($n=25$) показано, что введение интравагинально 400 мкг мизопростола за час до миомэктомии существенно снижает кровопотерю, длительность операции и необходимость гемотрансфузий. (1207—10)

ПОВТОРНАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАТЕРМИЯ ЯИЧНИКОВ ЭФФЕКТИВНА В ЛЕЧЕНИИ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ СПКЯ

Saad Ali Kamel S. Amer и соавт. (Великобритания)

В исследование включены 20 женщин с СПКЯ, подвергнутых лапароскопической диатермии яичников 1—6 лет назад: 12 с положительным ответом на операцию (1-я группа) и 8 без него (2-я группа). В целом частота овуляций составила 60% (12 из 20), ЧНБ — 53% (10 из 19), в 1-й группе — 83 и 67% против 25 и 29% во 2-й группе ($p < 0,05$). Статистически достоверные гормональные изменения (снижение ЛГ, тестостерона и индекса свободных андрогенов) после повторной операции отмечены только в 1-й группе. (1211—5)

БЕЗОПАСНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ ПРИ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ

Jacques Donnez и соавт. (Бельгия)

Ретроспективно сравнивали исходы 59 радикальных и 16 консервативных операций при пограничных новообразованиях яичников. Частота рецидивов составила 0 и 18,7%, летальных исходов в группах не было. У 7 из 11 женщин, планировавших беременность после консервативного лечения, наступило 12 беременностей (ЧНБ 63,6%). (1216—21)

ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ- И ТРЕХМЕРНОЙ СОНОГИСТЕРОГРАФИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ПОЛОСТИ МАТКИ

Camille Sylvestre и соавт. (Канада)

В исследование включены 209 пациенток с бесплодием и подозрением на патологию полости матки по данным УЗИ или ГСГ. Чувствительность двух- и трехмерной соногистерографии составила 98 и 100%, положительная прогностическая значимость — 95 и 92% соответственно. (1222—5)

ГИСТЕРОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОЛОСТИ МАТКИ ПОСЛЕ ТЕРМОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ*Pui Ling Leung и соавт. (Китай)*

В наблюдательном исследовании ($n=22$) показана значительная вариабельность гистероскопической картины после термобаллонной абляции эндометрия. Обнаружена зависимость менструального цикла от выраженности постаблационных изменений. (1226—8)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЕ ВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ И БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ТРАНСПОЗИЦИИ ЯИЧНИКОВ*Foad Azem и соавт. (Израиль)*

Сообщается о наступлении беременности после транспозиции яичников, гистерэктомии Вертгейма и лучевой терапии. (1229—30)

УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ТРОЙНЕЙ ПОСЛЕ ДОНОРСТВА ЯЙЦЕКЛЕТКИ У ПАЦИЕНТКИ С МОЗАИЦИЗМОМ: МОНОСОМИЯ X, ЧАСТИЧНАЯ ТРИСОМИЯ X И ТЕРМИНАЛЬНАЯ ДЕЛЕЦИЯ Xp*Chih-Ping Chen и соавт. (Китай)*

Сообщается об успешном лечении пациентки 23 лет с кариотипом 45,X[10]/46,X,idic(X)(qter→p22,3::p22,3→qter)[40] и дисгенезией гонад. В программе донорства яйцеклеток наступила беременность тройней, успешно завершившаяся на 32-й неделе. (1231—3)

ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ КИСТА ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ*Jean-Jacques Tusch и соавт. (Франция)*

Приведен случай эндометриоидной кисты печени 22×24×30 см у нерожавшей пациентки 42 лет. Других очагов эндометриоза не выявлено. (1234—6)

* * *

FERTILITY AND STERILITY 2003; 6

*Перевод Я. Корниловой***ПОСМЕРТНОЕ ОТЦОВСТВО И НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОТОКОЛА С ПОСМЕРТНЫМ ПОЛУЧЕНИЕМ СПЕРМАТОЗОИДОВ***Frances R. Batzer (США)*

Обзор англоязычной литературы посвящен этическим проблемам и клиническим особенностям получения сперматозоидов сразу после гибели для криоконсервации и ВРТ. (1263—9)

ОКАЗЫВАЮТ ЛИ ВРТ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ПОТОМСТВО?*George Kovalevsky и соавт. (США)*

Комментарий методологических недостатков трех исследований, обнаруживших высокий риск рождения маловесных детей (Schieve и соавт.), крупных пороков развития (Hansen и соавт.) и неврологических нарушений (Stromberg и соавт.) после ВРТ. (1270—2)

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН*Joseph Debattista (Австралия)*

В обзоре литературы проанализирован патогенез перехода острой инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*, в хроническую. Определяющими факторами признаны HLA генотип, профиль цитокинов, инфекционная нагрузка, путь инфицирования и эндокринные заболевания. (1273—87)

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС — ЧАСТЬ ЗАГАДКИ ЭНДОМЕТРИОЗА?*Malgorzata Szczepanska и соавт. (Польша)*

Ретроспективно сравнивали антиоксидантный потенциал перитонеальной жидкости у 65 больных эн-

дометриозом, пациенток с бесплодием неясного генеза и фертильных женщин. При эндометриозе отмечена низкая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, высокая — липидпероксидазы. (1288—93)

ПЛОХОЙ ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ ДЛЯ ЭКО*Paul De Sutter (Бельгия)*

Ретроспективно проанализировано 9644 циклов ЭКО. ЧНБ в группе плохого ответа на стимуляцию была значительно ниже, чем у остальных (17% против 35%). Однако в циклах с переносом двух эмбрионов хорошего качества ЧНБ достоверно не различалась (33% против 42%). Частота невынашивания была сопоставимой. (1294—8)

УЛУЧШЕНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ZONA PELLUCIDA*Ladislava Jelinkova и соавт. (Германия)*

В проспективное рандомизированное контролируемое исследование включено 257 повторных циклов ЭКО после ≥2 неудач. Имплантационная частота и ЧНБ после химического удаления *zona pellucida* были существенно выше, чем в контроле (27,5% против 15,7% и 46,1% против 31,0%). Химический хэтчинг оказался наиболее эффективным у эмбрионов с медленным делением, достигавшим стадии морулы или ранней кавитации на пятые сутки культивирования (ИЧ 25,7% против 12,1%). (1299—303)

ХРОМОСОМНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЕДИНИЧНЫХ БЛАСТОМЕРОВ ПОСЛЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ IN VITRO*Magdalena Bielanska и соавт. (Канада)*

При сравнении потенциала пролиферации бластомеров отмечено, что культивирование сопровождается

ся высокой частотой дефектов ядер, полиплоидии и мозаицизма. *FISH* оказалась результативной только у 72% культивированных бластомеров против 90% некультивированных. (1304—11)

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОРОВ ЯЙЦЕКЛЕТОК

Susan Caruso Klock (США)

В кросс-секционном исследовании проанализирован психологический статус и факторы мотивации повторного участия в программе 115 доноров яйцеклеток. (1312—6)

ЛОКАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ УДВАИВАЕТ ЧАСТОТУ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПОСЛЕ ЭКО

Amihai Barash и соавт. (Израиль)

В проспективное рандомизированное исследование включены 134 пациентки с хорошим ответом на стимуляцию, имевшим ≥ 1 неудачной попытки ЭКО. В группе исследования проводили неоднократные биопсии эндометрия. Перенос сопоставимого числа эмбрионов ($3,4 \pm 1,0$ против $3,1 \pm 0,9$ в группе контроля) сопровождался значимым увеличением имплантационной частоты (27,7% против 14,2%, $p=0,00011$), ЧНБ (66,7% против 30,3%, $p=0,00009$) и рождения живых детей на перенос (48,9% против 22,5%, $p=0,016$). (1317—22)

РОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВИТРИФИКАЦИИ ЯЙЦЕКЛЕТОК

Tae Ki Yoon и соавт. (Южная Корея, США)

В клиническое исследование включены 34 пациентки, согласившиеся на использование витрифицированных яйцеклеток после неудачной попытки ЭКО. Выживаемость яйцеклеток составила 68,6% (325/474), доля оплодотворившихся — 71,7% (142/198), ЧНБ и имплантационная частота на перенос — 21,4% (6/28) и 6,4% (8/125). Все беременности (двойня и 5 одноплодных) завершились рождением здоровых детей. (1323—6)

ПРОФИЛЬ АНДРОГЕНОВ — ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Seija Korhonen и соавт. (Финляндия)

Проведен скрининг 543 женщин 34—53 лет на наличие признаков метаболического синдрома: талия >88 см, гипертензия $\geq 130/\geq 85$, гипертриглицеридемия $\geq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП $<1,3$ ммоль/л, глюкоза натощак $\geq 6,1$ ммоль/л. В группу исследования включены 63 обследованных, имевших ≥ 3 перечисленных признаков. По сравнению с контролем отмечен более низкий индекс чувствительности инсулина и высокий индекс свободных андрогенов. Обнаружена зависимость индекса свободных андрогенов с абдоминальным ожирением и повышенным диастолическим давлением. (1327—34)

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Janet R. Guthrie и соавт. (Австралия)

В проспективном исследовании показано, что основным гормональным фактором центрального ожирения в пременопаузе является возрастание индекса свободного тестостерона. (1335—40)

ВЛИЯНИЕ ЭСТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕНОВ С/БЕЗ МЕТИЛТЕСТОСТЕРОНА НА ЭНДОКРИННЫЙ ПРОФИЛЬ И СЕКСУАЛЬНОЕ ВЛЕЧЕНИЕ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Rogério A. Lobo (США)

В двойном слепом рандомизированном исследовании постменопаузальным женщинам со сниженным половым влечением назначали на 4 месяца эстерифицированные эстрогены 0,625 мг/сут ($n=111$) или их комбинацию с 1,25 мг метилтестостерона ($n=107$). В группе сочетанной терапии отмечено повышение свободного тестостерона, понижение СГСГ и увеличение сексуальной активности. (1341—52)

ЗАВИСИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МИКРОСОМАЛЬНОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ И СПКЯ

Seija Korhonen и соавт. (Финляндия)

(1353—7)

ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СПКЯ БЕЗ ОЖИРЕНИЯ

Vasak Yildirim (Турция)

Проспективно сравнивали распределение жира у 30 пациенток с СПКЯ и 30 здоровых женщин с ИМТ <25 кг/м². Толщина подкожной жировой клетчатки была сопоставимой, а преперитонеальной и висцеральной — существенно выше в группе СПКЯ. Выявлена зависимость уровня триглицеридов и ЛПВП с показателями интраабдоминальной жировой ткани. (1358—64)

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ 12, 13 И СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ СПКЯ

Andrea Gallinelli (Италия)

Содержание *IL-12* в фолликулярной жидкости преовуляторных фолликулов при СПКЯ существенно ниже, чем у здоровых женщин ($1,47 \pm 0,3$ пг/мл против $2,25 \pm 0,7$ пг/мл); а *IL-13* и активированных *T*-лимфоцитов — значительно выше ($32,5 \pm 3,7$ пг/мл против $19,6 \pm 2,5$ пг/мл и $11,5 \pm 1,5\%$ против $4,8 \pm 0,4\%$). Выявлена зависимость концентрации активированных *T*-клеток с уровнем *IL-12*, *IL-13*, тестостерона и андростендиона. (1365—72)

ЭНДОКРИННЫЙ ПРОФИЛЬ, ПЛАЦЕНТАРНЫЙ КАРИОТИП И ИНТЕРВИЛЛЕЗНЫЙ КРОВОТОК ПРИ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

Natalie Greenwold и соавт. (Великобритания)

В кросс-секционном исследовании 152 случаев прерывания беременности 7—13 нед не выявлено зависимости плацентарного кариотипа с показателями интервиллезного кровотока и уровнем гормонов. (1373—9)

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ДОЗИРОВКИ FULVESTRANT, СОПОСТАВИМОЙ С ГОЗЕРЕЛИНОМ, ДЛЯ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

Jacques Donnez и соавт. (Бельгия, Франция, Испания)

Новый антиэстроген Fulvestrant в дозировках, эквивалентных применяемым для лечения рака молочной

железы в постменопаузе, существенно не влияет на рост миомы и показатели костной резорбции. (1380—9)

ТЕРАПИЯ АГОНИСТОМ ГнРГ ПЕРЕД АБДОМИНАЛЬНОЙ МИОМЭТОМИЕЙ

Paolo Vercellini (Италия)

В рандомизированное контролируемое исследование включены 100 пременопаузальных женщин, подлежащих миомэктомии. Назначение трипторелина за 8 недель до вмешательства не сопровождалось значимым уменьшением кровопотери (265 ± 181 мл против 296 ± 204 мл в контроле). Через 6 мес в группе лечения отмечено 6 рецидивов против одного в контрольной. (1390—5)

ПОТРЕБНОСТИ В КАЛЬЦИИ ДЛЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ СПЕРМАТОЗОИДОВ *IN VITRO*

Clara I. Marin-Briggler и соавт. (Аргентина)

Различные стадии процесса оплодотворения характеризуются определенными потребностями в экстрацеллюлярном кальции. Для капацитации достаточно $0,22$ мМ Ca^{2+} , для индукции акросомальной реакции и эффективного взаимодействия с *zona pellucida* — $0,58$ мМ. (1396—403)

ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-2 ВЫРАБАТЫВАЕТСЯ ФИБРОБЛАСТАМИ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ АДГЕЗИЙ

Ghassan M. Saed (США)

В проспективном экспериментальном исследовании подтверждена выработка СОХ-2 фибробластами специфического адгезивного фенотипа. (1404—8)

ЭФФЕКТЫ РАЛОКСИФЕНА, 17β -ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА НА мРНК ИЗОФОРМ 121 И 165 ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ТРОМБОСПОНДИНА-1 В КЛЕТКАХ ISHIIKAWA

Francisco J. Navarro и соавт. (США)
(1409—15)

МЕСТО ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ

David Frankfurter (США)

По данным анализа видеозаписей 21 переноса эмбрионов авторы предлагают новый показатель — точку переноса, индивидуализированную с учетом длины полости матки. (1416—21)

КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ГИСТЕРОСКОПИИ С ПОМОЩЬЮ УСТРОЙСТВА ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

Carlo De Angelis (Италия)

В проспективном рандомизированном исследовании ($n=142$) подтверждена эффективность устройства чрескожной электронеуростимуляции для обезболивания гистероскопии. (1422—7)

УСПЕШНАЯ КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И ОТТАИВАНИЕ БЛАСТОЦИСТ, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ ПО ИЗМЕНЕННОЙ МЕТОДИКЕ

Irma Virant-Klun (Словения)

ЧНБ в 293 циклах переноса криоконсервированных blastocyst составила 29,5%: после переноса трех — 42,0%, двух — 28,0%, одной — 25,0%. Отмечена низкая частота прерывания беременностей (8,0%) вне зависимости от возраста женщин. (1428—33)

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА МОЖЕТ УСПЕШНО ЗАМЕНИТЬ АЛЬБУМИН В СРЕДЕ ДЛЯ ПЕРЕНОСА ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ЭМБРИОНОВ

Alex Simon (Израиль)

В проспективном рандомизированном исследовании оценивали эффективность добавления гиалуроновой кислоты $0,5$ мг/мл в среду P1 за 5—10 мин до переноса эмбрионов. ЧНБ составила 62,5% против 34% в контроле, имплантационная частота — 52% против 26,8%. (1434—8)

ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНА $F_{2\alpha}$ ПРИ ГИСТЕРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭТОМИИ

Takashi Murakami (Япония)

Однократная инъекция простагландина $F_{2\alpha}$ после резекции выступающей части субмукозного узла облегчает его последующее удаление. (1439—41)

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ, ГИПОТОНИЯ И ГЕМОЛИЗ ПОСЛЕ АМБУЛАТОРНОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ДЕФИЦИТОМ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Carlo De Angelis (Италия)

Приведен случай гемолитического криза на введение фенол-содержащего дезинфицирующего вещества при гистероскопии у пациентки с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. (1442—3)

Издательство МЕДИА СФЕРА

лицензия на издательскую деятельность ИД № 02132
127238 Москва, Дмитровское ш., 46, корп. 2, этаж 4.
Отдел подписки и распространения: Тел.: (095) 488-6637
Отдел рекламы: Тел.: (095) 488-6000 Факс: (095) 482-4312
E-mail: mediasph@mediasphera.ru; <http://www.mediasphera.ru>
Адрес для корреспонденции: 127238 Москва, а/я 54

Оригинал-макет журнала “Проблемы репродукции” изготовлен Издательством МЕДИА СФЕРА
Компьютерный набор и верстка: С.В. Олефир, М.Л. Калужнин
Редактор Л.П. Поленова. Корректоры Е.А. Папоян, В.Ю. Глазунова

“Проблемы репродукции” — научно-практический журнал. Основан в 1995 г.
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. 10,0 Заказ