

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

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

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

© Проблемы репродукции



МедиаСфера

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

Abstracts	Abstracts	3
Информация для авторов	Information for authors	5
Список сокращений	List of abbreviations	5
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ. ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ. ОБЗОРЫ	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF REPRODUCTION. DEBATES. REVIEWS	
<i>Л. Агаджанова</i> Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека (обзор литературы)	<i>L. Aghajanova</i> Endometrial pinopodes as markers of human implantation (a review)	6
<i>А.О. Назарова, А.В. Валькова, И.Ю. Шарабанова, Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров</i> Состояние клеточных компонентов перитонеального микроокружения у крыс с экспериментальным эндометриозом и эффективность хирургического лечения	<i>A.O. Nazarova, A.V. Valkova, I.Yu. Sharabanova, L.V. Posiseeva, S.B. Nazarov</i> Cellular components of a peritoneal microenvironment in rats with experimental endometriosis and efficiency of surgical treatment	12
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА	METHODS FOR RESTORATION OF NATURAL HUMAN FERTILITY	
<i>В.Н. Серов, Н.И. Кан</i> Ожирение и репродуктивное здоровье (обзор литературы)	<i>V.N. Serov, N.I. Kan</i> Obesity and reproductive health (a review)	16
<i>Г.В. Тагиева, Л.А. Марченко, М.Н. Болдырева, Л.П. Алексеев</i> Генетические маркеры преждевременного выключения функции яичников	<i>G.V. Tagieva, L.A. Marchenko, M.N. Boldyreva, L.P. Alekseev</i> Genetic markers of premature ovarian failure	21
МИОМА МАТКИ	UTERINE MYOMA	
<i>В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова</i> Синдром неадекватной продукции эритропоэтина у больных с миомой матки	<i>V.A. Burlev, E.N. Konovodova</i> Inadequate erythropoietin production syndrome in patients with uterine myoma	27
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>Д.И. Кабанова, К.В. Краснопольская, А.С. Калугина, С.М. Белобородов</i> Сравнение протоколов стимуляции суперовуляции рекомбинантным ФСГ с агонистами и антагонистами ГнРГ у пациенток с СПКЯ в зависимости от исходного состояния яичников	<i>D.I. Kabanova, K.V. Krasnopolskaya, A.S. Kalugina, S.M. Beloborodov</i> Comparison of superovulation induction protocols: r-FSH with GnRH agonists and antagonists in patients with PCOS	34
<i>С.Е. Василевская, А.В. Иванов, К.Ю. Боярский</i> Классификация и морфометрические показатели жизнеспособных бластоцист	<i>S.E. Vasilevskaya, A.V. Ivanov, K.Yu. Boyarsky</i> Classification and morphometric parameters of viable blastocysts	42
<i>Hwang W., Ryu Y., Park J. et al.</i> Доказательство плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток человека, полученных из клонированной бластоцисты (расширенный реферат, пер. с англ. А. Смирновой)	<i>Hwang W., Ryu Y., Park J. et al.</i> Evidence of pluripotent human stem cell lines derived from a cloned blastocyst (translated by A. Smirnova)	46
<i>М.Б. Анишина, Р.А. Нерсисян</i> Эффективность применения дюфастона в стимулированных циклах с естественным зачатием	<i>M.B. Anshina, R.A. Nersesyan</i> Efficacy of luteal phase support with the help of duphaston in stimulated cycles and natural conceiving	49
БЕРЕМЕННОСТЬ И НОВОРОЖДЕННЫЕ	PREGNANCY AND NEWBORNS	
<i>Н.В. Орджоникидзе, С.Ю. Потапова, Т.Б. Елохина</i> Аномалии развития почек у беременных (обзор литературы)	<i>N.V. Ordzhonikidze, S.Yu. Potapova, T.B. Elokhina</i> Renal anomalies in pregnant women (a review)	51
<i>Т.И. Цидаева</i> Современные подходы к профилактике невынашивания беременности	<i>T.I. Tsidaeva</i> Modern approaches to prevention spontaneous abortions	57
<i>А.В. Котельников</i> Состояние защитной функции гистогематических барьеров гонад в постнатальном онтогенезе	<i>A.V. Kotelnikov</i> Defensive role of gonadal blood-tissues barriers during postnatal ontogenesis	60

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Л.А. Ашрафян, С.В. Ивашина, Т.А. Прокопьева, С.В. Мухтаруллина, Н.Б. Аكوпова, И.О. Басова
Ливиял в качестве системной терапии у больных раком молочной железы

Д.А. Саймон

Микронизированный прогестерон: вагинальное и пероральное применение

Новости ЭКО

ПЕРЕВОДЫ

Human Reproduction 2004; 1
(Перевод Т. Чечуровой)

Human Reproduction 2004; 2
(Перевод Н. Зыряевой)

Адреса репродуктологов

HORMONOTHERAPY

L.A. Ashrafyan, S.V. Ivashina, T.A. Prokopieva, S.V. Mukhtarullina, N.B. Akopova, I.O. Basova
Livial for the system treatment in patients with breast cancer

J.A. Simon

Micronized progesterone: vaginal and oral administration

News of IVF

TRANSLATION

Human Reproduction 2004; 1
(Translated by T. Chechurova)

Human Reproduction 2004; 2
(Translated by N. Zyraeva)

List of e-mail addresses of reproductologists

* * *

ABSTRACTS (Russian Journal of Human Reproduction, 3, 2004)

ENDOMETRIAL PINOPODES AS MARKERS OF HUMAN IMPLANTATION (A REVIEW)

L. Aghajanova

Endometrial receptivity is required for blastocyst implantation. During implantation window morphological changes of endometrial epithelial cells occur. Scanning electron microscopy detects that hairy-like epithelial cells microvilli fuse to form a single smooth membrane projections called pinopodes. On the average, they occur on days 19–21 in natural cycles and earlier (days 18–20) in stimulated cycles. The abundance of pinopodes correlates with implantation rate and many patients with implantation failure fail to produce pinopodes. Pinopodes appearance, maximal expression of leukemia inhibitory factor and receptor, $\alpha_3\beta_1$ integrin, osteopontin and heparin-binding epidermal growth factor, loss of steroid receptors have been demonstrated in the same biopsies, showing a consistent association between pinopodes appearance and different molecules, responsible for normal implantation.

Key words: endometrium, implantation, pinopodes (page 6–11)

CELLULAR COMPONENTS OF A PERITONEAL MICROENVIRONMENT IN RATS WITH EXPERIMENTAL ENDOMETRIOSIS AND EFFICIENCY OF SURGICAL TREATMENT

A.O. Nazarova, A.V. Valkova, I.Yu. Sharabanova, L.V. Posiseeva, S.B. Nazarov

In endometriosis, the total count of peritoneal cells is increased due to macrophages, monocytes and lymphocytes. The activity of peritoneal macrophages is enhanced at all stages of phagocytosis. The activation of macrophages induces estrus, conception and pregnancy disorders. In experimental endometriosis, the population of newborn rats is decreased, their body mass is reduced, the development of nervous-muscle system is retarded. Recovery of the conception ability and pregnancy rate was observed after excision of endometriosis ectopies. Thus, surgery may be recommended for patients with endometriosis planning pregnancy.

Key words: endometriosis, peritoneal fluid, macrophages (page 12–15)

GENETIC MARKERS OF PREMATURE OVARIAN FAILURE

G.V. Tagieva, L.A. Marchenko, M.N. Boldyreva, L.P. Alekseev

The distribution of II HLA antigens in 43 patients (Russians) with idiopathic POF and in 97 blood-donors (Russians) was studied with the help of PCR. The results indicate increased incidence of gene DRB 1 and DQB 1 in patients with idiopathic POF. For DRB 1 incidence of 04 and 03 alleles are 35,6 and 28,9%, respectively (19,6 and 14,4% in healthy controls), RR — 1,82 and 2,00. The incidence of 0302 and 0501 alleles is 28,6% and 30,6% (11,3 and 17,5% in donors), RR — 2,74 и 1,90. For the DRB 1 incidence of 01 alleles is 26,7% in comparison with 13,4 in healthy controls ($p=0,0535$), (RR) 1,99. It was concluded that these alleles are markers of liability to POF in Russians.

Key words: premature ovarian failure, HLA gene alleles, polymerise chain reaction (page 21–26)

INADEQUATE ERYTHROPOIETIN PRODUCTION SYNDROME IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

V.A. Burlev, E.N. Konovodova

The inadequate erythropoietin response to anemia was revealed in patients with myoma of the uterus. Characteristic features of inadequate erythropoietin production syndrome are presented.

Key words: uterine myoma, blood loss, iron deficient anemia, erythropoietin, serum iron, transferrin saturation, ferritin (page 27–33)

COMPARISON OF SUPEROVULATION INDUCTION PROTOCOLS: r-FSH WITH GnRH AGONISTS AND ANTAGONISTS IN PATIENTS WITH PCOS

D.I. Kabanova, K.V. Krasnopolskaya, A.S. Kalugina, S.M. Beloborodov

The main objective of this prospective clinical study was to compare IVF outcome for two groups of women with polycystic ovarian syndrome using different protocols for controlled ovarian stimulation. The first

group consisted of 63 patients previously treated with the help of laparoscopic ovarian electrocautery, the second group — 61 women without surgery. The outcome varied significantly in both groups and depended on protocol of stimulation as well as baseline characteristics of patients. The merits and shortcomings of each protocol have been shown.

Key words: polycystic ovarian syndrome, IVF, laparoscopic ovarian electrocautery, gonadotrophin-releasing hormone antagonists, ganirelix (page 34–41)

CLASSIFICATION AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF VIABLE BLASTOCYSTS

S.E. Vasilevskaya, A.V. Ivanov, K.Yu. Boyarsky

In addition to blastocysts evaluation based on the Gardner classification, ICM sizes of embryos transferred in IVF cycles were determined. Maximal informative value of the average section square of ICM — 4461,88 sq. micrometers and average rotundity factor — 2,3 were shown. Additional parameters of blastocysts estimation help to increase implantation rate.

Key words: blastocyst, blastocyst classification, inner cell mass (page 42–45)

EFFICACY OF LUTEAL PHASE SUPPORT WITH THE HELP OF DUPHASTON IN STIMULATED CYCLES AND NATURAL CONCEIVING

M.B. Anshina, R.A. Nersesyan

The usage of duphaston in stimulated cycles and natural conceiving doesn't induce luteolysis and helps to achieve higher pregnancy rate.

Key words: infertility, luteal phase defect, pregnancy, duphaston (page 49–50)

DEFENSIVE ROLE OF GONADAL BLOOD-TISSUES BARRIERS DURING POSTNATAL ONTOGENESIS

A.V. Kotelnikov

In vivo staining with neutral red was used for investigation of a defensive role of blood-tissues barriers of gonads at different stages of postnatal ontogenesis (6 weeks, 6 months and 27 months). The essential weakening of such a function in aging population was revealed. The defensive function of a barrier in testis was much stronger than in ovaries. The sexual differences in blood-tissues barriers permeability were found for the groups of all ages, but particularly for the animals after sexual maturation.

Key words: blood-tissues barriers, gonads (page 60–62)

**XIV международная конференция
«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»
26–28 сентября, 2004
Москва**

Дорогие коллеги!

XIV ежегодная международная конференция «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» состоится 26 – 28 сентября 2004 года в Москве. Организаторы конференции: Российская Ассоциация Репродукции Человека, журнал «Проблемы Репродукции»

В программе Конференции:

- диагностика и лечение эндокринного бесплодия
- место хирургии в лечении бесплодия
- вспомогательные репродуктивные технологии: повышение эффективности, снижение частоты многоплодия и СГЯ
- донорство гамет и эмбрионов, суррогатное материнство
- от многоплодия к одноплодной беременности
- беременность после лечения бесплодия
- пренатальная диагностика
- преимплантационная генетическая диагностика
- стволовые клетки

28 сентября 2004 года состоится конференция РАРЧ.

Во время конференции будет проходить выставка с участием фирм, поставляющих оборудование, реагенты и препараты, используемые в репродуктивной медицине.

В научных сессиях конференции примут участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в области репродукции из Англии, Израиля, США, Италии, Турции, Швеции и др. стран.

Заявки на участие в конференции присылайте по факсу (095) 241-46-52, e-mail: rahr2004@cms-ivf.ru, заявки на выступление и тезисы — по адресу ansh@corbina.ru. Продолжительность выступления — 10 минут.

Тезисы докладов принимаются **только в электронном виде на e-mail: ansh@corbina.ru до 1 июля 2004 года.**

В графе «Тема» обязательно указывайте «Тезисы конференции РАРЧ» или «Доклад/ы на конференцию РАРЧ»

Глубокоуважаемые авторы!

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

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

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

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

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

Рисунки должны иметь номер и подпись под ним.

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

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

Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека (обзор литературы)

Л. АГАДЖАНОВА

Karolinska Institute, Department of Obstetrics and Gynecology, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

В обзоре рассматриваются современные данные об эндометриальных пиноподиях и обсуждается возможность их использования в качестве ультраструктурных маркеров имплантации у человека. Освещаются также вопросы одно-временной экспрессии некоторых биологически активных веществ и формирования пиноподий на поверхности эндометрия.

Ключевые слова: имплантация человека, эндометрий, пиноподии, цитокины, факторы роста.

С развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) многие пациентки, прежде считавшиеся безнадежно бесплодными вследствие ряда причин, получили возможность зачать. Завершающим этапом всех процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является имплантация бластоцисты после переноса женщине ее эмбриона. Сегодня хорошо известно, что успех имплантации зависит от временного соответствия между стадией развития эмбриона и периодом рецептивности эндометрия [10, 43]. Эндометрий подвергается постоянным изменениям в течение менструального цикла под воздействием эстрогенов и прогестерона в соответствии с изменениями их концентрации. Для успешного наступления имплантации развитие эндометрия должно быть синхронным развитию эмбриона. Можно предположить, что эмбрион в свою очередь также каким-то образом способствует созреванию эндометрия. Нарушения этого баланса могут изменить восприимчивость эндометрия и нарушить таким образом процесс имплантации.

Важной проблемой остается вопрос идентификации периода максимального соответствия развития эмбриона и восприимчивости эндометрия. Процесс имплантации различен у разных видов, и данные исследований на животных не всегда применимы к человеку. Существуют определенные практические и этические сложности изучения процесса имплантации человека в условиях *in vivo*. Поэтому данные об имплантации человека весьма ограничены. Доступная инфор-

мация основана на отдельном изучении эндометрия и бластоцисты на моделях *in vitro*.

Исследование эндометриальных пиноподий

Как показано многими исследователями, имплантация наступает только тогда, когда эндометрий, находящийся под определенным гормональным воздействием, вступает в фазу восприимчивости к имплантации бластоцисты [6, 21, 29]. Эта фаза достаточно короткая и должна совпадать с развитием эмбриона до стадии бластоцисты, определяя таким образом короткий интервал времени, когда возможна имплантация. Период, в течение которого эндометрий остается рецептивным для нидации эмбриона, получил название «окно имплантации». Предполагаемое окно имплантации человека теоретически совпадает с 20–22-м днем идеального 28-дневного менструального цикла [27]. Опыт работы в программе донорства яйцеклеток показал, что женщины, получающие заместительную гормональную терапию (ЗГТ) с последующим переносом эмбриона, имеют даже несколько выше шанс на успешную имплантацию, чем пациентки, проходящие стандартное ЭКО [37, 40], вероятно, за счет влияния гормонов и лучшей координации времени переноса эмбриона, что возможно в циклах ЗГТ. Важно учесть, что оптимальное время для переноса эмбриона в этих циклах ограничено и не превышает 3 дней. Так, для эмбриона 2-го дня благоприятный период находится между 3-м и 5-м днем приема прогестерона [27]. Перенос эмбриона вне этого времени не приводит к его имплантации. Логично предположить, что это связано с ограниченностью периода восприимчивости эндометрия. Таким образом, стала ясна настоятельная необходимость в идентификации какого-либо маркера восприимчиво-

Адрес для корреспонденции: Department of Obstetrics and Gynecology, K-57, Karolinska University Hospital Huddinge, 14186, Stockholm, Sweden
E-mail: lusine.aghajanova@klinvet.ki.se

сти эндометрия человека к имплантации бластоцисты.

Методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) поверхностного эпителия эндометрия мышей и крыс было выявлено наличие характерных выпячиваний апикальной части плазматической мембраны поверхностного эпителия в период имплантационного окна [33, 35, 38]. В это время мембраны теряют свои микроворсинки и формируют гладкие выпячивания. Эти образования, как было показано на грызунах, участвуют в абсорбции маточного секрета [11], и поэтому они были названы «пиноподии» (от греческого *pino* — пить, *podes* — нога).

В эндометрии человека также было показано наличие аналогичных пиноподиям структур, появляющихся в середине лютеиновой фазы [23, 29, 34]. Для их изучения было проведено значительное число исследований образцов эндометрия, полученных у здоровых добровольцев — женщин, получающих стимуляцию яичников в рамках программы ЭКО, а также у женщин с искусственным циклом, получающих эстрадиол и прогестерон. Контроль стадии цикла проводился методом ультразвукового исследования и определения пика ЛГ в моче и сыворотке крови. Дни цикла были скорректированы следующим образом: в естественном цикле отсчет дней в пролиферативной фазе велся с 1-го дня менструации (день 1), в ранней и в середине секреторной фазы — с пика ЛГ в моче (день 13), в конце секреторной фазы отсчет велся путем вычитания от последнего дня цикла (день 28). В протоколе стимуляции яичников введение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) начиналось в определенный день середины секреторной фазы предыдущего цикла.

Стимуляция фолликулов человеческим менопаузальным гонадотропином и ФСГ начиналась с 3-го дня менструального цикла и продолжалась до введения ХГ. В искусственных циклах гормональный протокол включал супрессию гипофиза аналогами ГнРГ у женщин с сохраненным циклом. Проллиферативная фаза индуцировалась введением определенной дозы эстрогенов в течение примерно 2 нед. Затем добавлялся препарат микронизированного прогестерона влагалитшно. Биоптаты фиксировали и подготавливали для СЭМ по описанной методике [29].

Эволюция морфологии клеток поверхностного эпителия следует определенной схеме, что дает возможность датировать биоптат секреторного эндометрия с точностью до 24—48 ч (рис. 1). Первые признаки формирования пиноподий представляют собой выраженное вздутие клеток, сочетающееся с исчезновением микроворсинок (МВ).

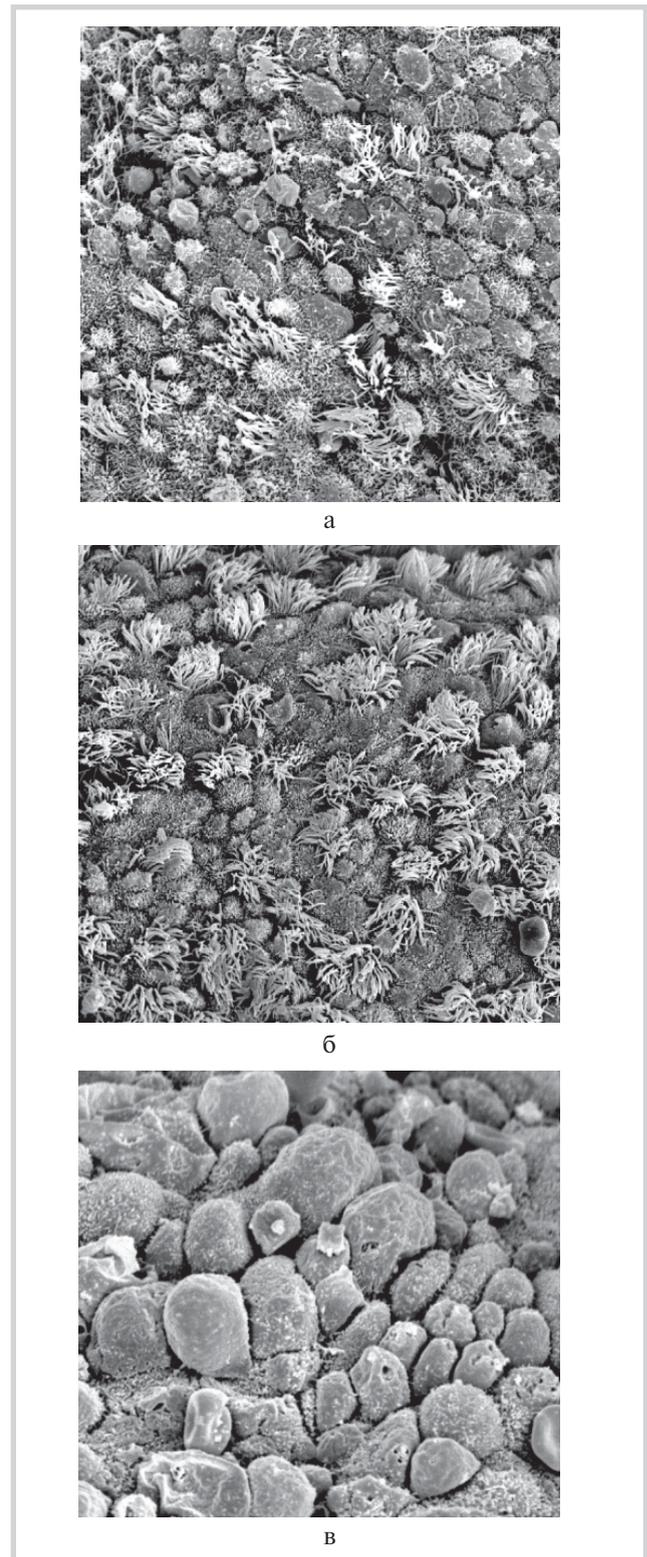


Рис. 1. СЭМ поверхности эндометрия.

a — за 2 дня до формирования пиноподий ($\times 2000$). Видны длинные компактные микроворсинки, кончики некоторых из них имеют тенденцию к слиянию. Имеются также реснитчатые клетки; *б* — стадия зрелых пиноподий ($\times 2000$). Гладкие выпячивания клеточных мембран поднимаются выше ресничек; *в* — через 2 дня после регресса пиноподий ($\times 1500$). Подавляющее большинство пиноподий подверглось регрессу, короткие микроворсинки появились вновь.

Затем формируются гладкие и тонкие выпячивающие мембраны, поднимающиеся со всей верхушки клетки («развивающиеся пиноподии»). Вскоре после того, как МВ полностью исчезают, выпячивания достигают своей максимальной величины и образуют складки, напоминая цветы или грибы («развитые пиноподии»). Эта стадия длится меньше 48 ч. Затем вздутие клеток уменьшается, и кончики МВ вновь появляются на поверхности мембран, которые становятся сморщенными, в то время как сама клетка начинает увеличиваться в размере (так называемый «регресс пиноподий»).

Как выяснилось, эти изменения клеток возникают в вышеописанной последовательности во всех типах изученных циклов, а продолжительность существования развитых пиноподий не превышает обычно 2 дня. Однако конкретный день их формирования может варьировать у разных женщин. В естественных циклах развитые пиноподии наблюдались в дни пик ЛГ+6–9 (дни 19–22) у различных индивидов, в среднем на 20-й и 21-й дни цикла [28, 29]. В циклах стимуляции яичников в программе ЭКО развитые пиноподии формировались на 18–22 дни цикла (получение яйцеклеток на 14-й день) у различных женщин, в зависимости от особенностей протокола стимуляции. В большинстве случаев зрелые пиноподии наблюдались уже на 19-й день, что являлось достоверной акселерацией развития примерно на 1–2 дня по сравнению с естественными циклами [30, 39]. В искусственных циклах день появления развитых пиноподий варьировал у женщин в промежутке до 3 дней (дни цикла 20–22, или П6–8) [28, 29]. В данном случае 1-й день назначения прогестерона считался днем П1. Примечательно, что у пациенток с диагнозом «эндометриоз» (средней и тяжелой степени) не было выявлено никаких отклонений в формировании пиноподий [13].

Взаимосвязь между наличием пиноподий и исходом имплантации была исследована в 17 искусственных циклах, предворяющих перенос донорских эмбрионов [32]. В исследовании были включены только случаи с эмбрионами хорошего качества. В зависимости от количества, пиноподии оценивались как избыточные, умеренные и немногочисленные в зависимости от процента занимаемой ими поверхности эндометрия (>50, 20–50 и <20 соответственно). У всех 5 пациенток с избыточными пиноподиями наступила беременность, 3 из 7 женщин с умеренным числом пиноподий также забеременели, в то время как ни у одной пациентки с малым количеством или с отсутствием пиноподий беременность не наступила [32].

Коэкспрессия пиноподий с другими маркерами восприимчивости эндометрия

Формирование пиноподий в эндометрии человека в периимплантационный период и одновременная выработка некоторых биологически активных веществ изучали в биоптатах, полученных от одних и тех же женщин.

Стероидные рецепторы эндометрия были досконально исследованы. Так, определено, что в середине секреторной фазы происходит уменьшение числа рецепторов прогестерона [36]. Появление же зрелых пиноподий совпадает с резким снижением степени иммуноокрашивания на рецепторы прогестерона в эпителии и с образованием плато концентрации прогестерона в крови. Раннее формирование пиноподий в стимулированных циклах сопровождалось ранним снижением уровня рецепторов прогестерона и четко соотносилось с преовуляторным повышением уровня прогестерона выше 6 нг к 13-му дню [8, 46].

Другой группой молекул, играющих важную роль в непосредственном процессе имплантации, являются интегрины [18]. Так, была показана повышенная экспрессия интегрин $\alpha_v\beta_3$ в клетках поверхностного и железистого эпителия эндометрия в середине секреторной фазы [20]. L. Nardo и соавт. [25] исследовали биоптаты эндометрия на наличие пиноподий и интегринов. Они обнаружили, что пик выработки интегрин $\alpha_v\beta_3$ четко совпадал с наличием развитых пиноподий. Ранее было показано, что снижение уровня рецепторов прогестерона на 20-й день менструального цикла тесно связано с повышенной экспрессией $\alpha_v\beta_3$ [21], а воздействие прогестерона и эстрогенов даже подавляет экспрессию этого интегрин [44]. Лиганд интегринов — остеопонтин, связываясь с интегрином $\alpha_v\beta_3$ в остеокластах (где впервые и был описан), опосредует адгезию этих клеток и активацию сигнальной системы клеток [12]. Сам протеин и информационная РНК остеопонтин вырабатываются также в некоторых других тканях человека. Они были обнаружены в железах секреторного эндометрия с максимальной экспрессией как в середине, так и в конце лютеиновой фазы [49]. В. Lessey [19] с помощью СЭМ продемонстрировал иммулокализацию остеопонтин на поверхности пиноподий.

Выявленный в эндометрии другой фактор *HB-EGF* (*heparin-binding epidermal growth factor* — гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста) стимулирует выработку интегринов в раковых клетках молочной железы и пищевода [26, 42]. Известно, что *HB-EGF* является потенциальным стимулятором клеточной пролиферации, миграции и подвижности и секретируется широ-

ким спектром клеток. S. Das и соавт. [7] показали экспрессию *HB-EGF* во время периода имплантации у мышей и его способность связываться с *EGF*-рецепторами [22]. У человека временная экспрессия *HB-EGF* в эндометрии наблюдается в период восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты [5]. В середине секреторной фазы *HB-EGF* присутствует на апикальной поверхности клеток поверхностного и железистого эпителия [50], в строме он более активен в конце фазы пролиферации, тогда как в начале беременности его максимальная экспрессия проявляется в децидуальных клетках и трофобласте [17]. A. Stavreus-Evers и соавт. [45] показали тесную взаимосвязь развития эндометриальных пиноподий и экспрессии *HB-EGF*.

Интересные данные были также получены при изучении ультраструктуры поверхностного эпителия человеческого эндометрия и экспрессии фактора, ингибирующего лейкемию — *LIF* (*leukemia inhibitory factor*), в одном и том же образце ткани [3]. Важность *LIF* для процесса имплантации была продемонстрирована еще в 1992 г. С. Stewart и соавт. [47]. Авторы определили, что у мышей с дефицитом *LIF* гена процесс имплантации был нарушен, несмотря на нормальное оплодотворение. Искусственное же введение таким мышам рекомбинантного цитокина восстанавливало процесс имплантации. У человека *LIF* был обнаружен практически во всех тканях и клетках репродуктивной системы [16]. Показано, что *LIF* продуцируется эндометрием в течение всего менструального цикла [15]. Обнаружено также, что уровень *LIF* значительно выше в секреторную фазу цикла, чем в пролиферативную [6]. С другой стороны, как было показано ранее, человеческие эмбрионы преимплантационной стадии (бластоцисты) имеют на своей поверхности специфические *LIF*-рецепторы — *LIF-R* и *gp130* [6, 41], что свидетельствует о возможном механизме взаимодействия эмбриона и материнских тканей. Обнаружено, что у женщин с бесплодием уровень *LIF* снижен [14], что еще раз указывает на возможную важную роль цитокина в процессе имплантации у человека.

В своих исследованиях мы выявили корреляцию экспрессии *LIF* и его рецептора и присутствия пиноподий на поверхности человеческого эндометрия [3] (рис. 2). Причем максимальная экспрессия цитокина и рецептора совпала со стадией расцвета пиноподий, что соответствовало предполагаемому периоду имплантации бластоцисты. Можно предположить, что *LIF* выделяется в виде своей трансмембранной формы в полость матки, где он взаимодействует с поверхностью бластоцисты.

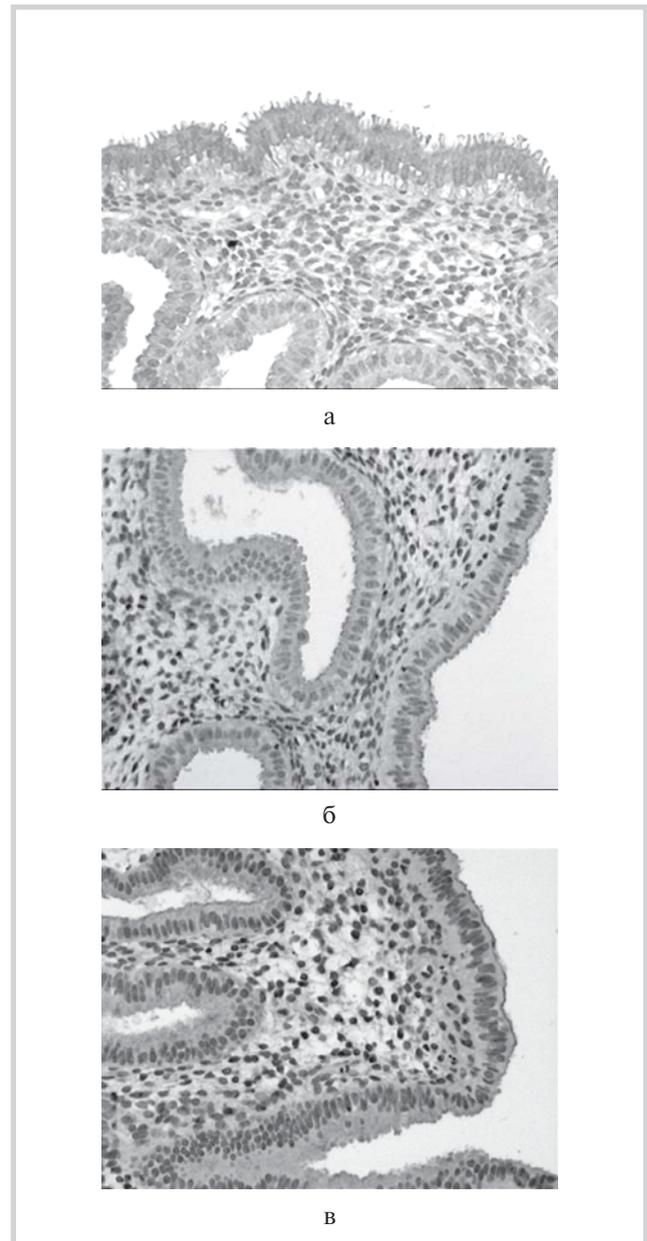


Рис. 2. Иммуноокрашивание эндометрия анти-*LIF*-антителом (x10).

a — эндометрий за 2 дня до формирования пиноподий. Поверхностный эпителий практически не окрашен, зато железы показывают умеренную экспрессию *LIF*; *б* — эндометрий на стадии зрелых пиноподий. Имеется интенсивное окрашивание клеток поверхностного эпителия эндометрия, имеющих апикальные выпячивания, которые соответствуют пиноподиям; *в* — эндометрий через 2 дня после регресса пиноподий. *LIF*-иммуноокрашивание практически исчезает из клеток поверхностного эпителия, но остается в железах. Клетки стромы на протяжении всей секреторной фазы остаются окрашены одинаково слабо.

Разногласия по поводу продолжительности жизни пиноподий

В литературе имеются несколько противоречивые сведения относительно появления и продолжительности периода существования пинопо-

дий. Как считают R. Usadi и соавт. [48], несмотря на то, что пиноподии, очевидно, представляют собой определенную модификацию поверхности эндометрия, важную для имплантации, время их формирования на клетках поверхностного эпителия отчетливо выходит за пределы предполагаемого окна имплантации. А. Acosta и соавт. [1] в своем обширном исследовании также показали несколько отличные результаты: истинные пиноподии появляются небольшими группами с 20-го дня цикла и остаются до конца секреторной фазы.

Мы полагаем, что эти разногласия могли объясняться следующим образом. В позднюю секреторную фазу клетки поверхностного эпителия эндометрия подготавливаются к отторжению во время менструации. Это проявляется в виде увеличения (набухания) клеток и может быть ошибочно принято за «долгоживущие» пиноподии. Эти клетки неодинаковы по размерам и кажутся потрескавшимися или сморщенными в результате апоптоза и некротических изменений, в чем заключается их отличие от истинных пиноподий. В наших исследованиях мы всегда наблюдали отсутствие истинных пиноподий уже после пика ЛГ+10 дней [3, 45], что подтверждают и предшествующие сообщения [29, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение особенностей функции и ультраструктуры эндометрия у человека в период имплантации занимало многих исследователей. Наш интерес привлекла идея использования эндометриальных пиноподий в качестве маркера восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты. В настоящее время единственным достоверным методом изучения пиноподий является СЭМ. Пиноподии могут быть визуализированы также под световым микроскопом как выпуклые апи-

кальные выпячивания клеток [3, 9], однако лимитирующими факторами являются низкое разрешение световой микроскопии и невозможность исследования больших участков тканевого среза.

Неясной остается роль пиноподий в процессе имплантации. В отличие от грызунов в эндометрии человека пиноподии не участвуют в абсорбции жидкости из полости матки [2]. Исходя именно из этого факта, С. Murphy [24] предложил именовать плазматические выпячивания эпителиальных клеток эндометрия человека не «пиноподиями», а «ютеродомами» (*uterodomes*), что, по его мнению, наиболее четко отражает происхождение и не затрагивает описание функциональных качеств клеточных образований. Тем не менее связь пиноподий (сегодня это название является общепринятым) с факторами роста и другими биологически активными веществами предполагает их возможное непосредственное участие в механизме имплантации. Со своей апикулярной поверхности они, например, могут стимулировать клеточную пролиферацию и инвазию эмбриона и способствовать децидуализации эндометрия.

Дальнейшие исследования факторов имплантации позволят углубить понимание процесса имплантации и идентифицировать маркеры периода имплантационного окна. В идеале они могли бы определяться неинвазивным методом, что позволило бы проводить перенос эмбриона в том же цикле. Сегодня клиническое исследование эндометрия на наличие пиноподий является эффективным, но инвазивным методом оценки эндометриального статуса. Обычно оно проводится в естественном цикле после нескольких неудачных циклов ЭКО. Проводить перенос в этом же цикле не представляется возможным, а состояние эндометрия в стимулированном цикле все же несколько отличается от такового в естественном цикле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acosta A.A., Elberger L., Borghi M. et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 788—798.
2. Adams S.M., Gayer N., Hosie M.J., Murphy C.R. Human uterodomes (pinopods) do not display pinocytotic function. *Hum Reprod* 2002; 17(8): 1980—1986.
3. Aghajanova L., Stavreus-Evers A., Nikas Y. et al. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. *Fertil Steril* 2003; 79: Suppl 1: 808—814.
4. Bentin-Ley U., Sjögren A., Nilson L. et al. Presence of uterine pinopodes at the embryo endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod* 1999; 14: 515—520.
5. Birdsall M.A., Hopkisson J.F., Grant K.E. et al. Expression of heparin-binding epidermal growth factor messenger RNA in the human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1996; 2(1): 31—34.
6. Charnock-Jones D.S., Sharkey A.M., Fenwick P., Smith S.K. Leukemia inhibitory factor mRNA concentration peaks in human endometrium at the time of implantation and the blastocyst contains mRNA for the receptor at this time. *J Reprod Fertil* 1994; 101: 421—426.
7. Das S.K., Wang X.N., Paria B.C., Damm D. et al. Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development* 1994; 120(5): 1071—1083.
8. Develioglu O.H., Hsiu J.-G., Nikas G. et al. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles in oocyte donation. *Fertil Steril* 1999; 71: 1040—1047.
9. Develioglu O.H., Nikas G., Hsiu J.-G. et al. Detection of endometrial pinopodes by light microscopy. *Fertil Steril* 2000; 74(4): 767—770.

10. Dominguez F., Pellicer A., Simon C. Paracrine dialogue in implantation. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 186(2): 175—181.
11. Enders A.C., Nelson D.M. Pinocytotic activity of the uterus of the rat. *Am J Anat* 1973; 138(3): 277—299.
12. Flores M.E., Heinegard D., Reinholt F.P., Andersson G. Bone sialoprotein coated on glass and plastic surfaces is recognized by different beta 3 integrins. *Exp Cell Res* 1996; 227(1): 40—46.
13. Garcia-Velasco J.A., Nikas G. *et al.* Endometrial receptivity in terms of pinopode expression is not impaired in women with endometriosis in artificially prepared cycles. *Fertil Steril* 2001; 75(6): 1231—1233.
14. Hambartsoumian E. Endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) as a possible cause of unexplained infertility and multiple failures of implantation. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 137—143.
15. Kojima K., Kanzaki H., Iwai M. *et al.* Expression of leukemia inhibitory factor in human endometrium and placenta. *Biol Reprod* 1994; 50: 882—887.
16. Lass A., Weiser W., Munafo A., Loumaye E. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *Fertil Steril* 2001; 76(6): 1091—1096.
17. Leach R.E., Khalifa R., Ramirez N.D. *et al.* Multiple roles for heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor are suggested by its cell-specific expression during the human endometrial cycle and early placentalation. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84: 3355—3363.
18. Lessey B.A. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. *Hum Reprod* 1998; 13: Suppl 3: 247—258.
19. Lessey B.A. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids* 2003; 68(10—13): 809—815.
20. Lessey B.A., Castelbaum A.J., Buck C.A. *et al.* Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62(3): 497—506.
21. Lessey B.A., Yeh I., Castelbaum A.J. *et al.* Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril* 1996; 65(3): 477—483.
22. Lim H., Das S.K., Dey S.K. erbB genes in the mouse uterus: cell-specific signaling by epidermal growth factor (EGF) family of growth factors during implantation. *Dev Biol* 1998; 204(1): 97—110.
23. Martel D., Malet C., Gautray J.P., Psychoyos A. Surface changes of the luminal uterine epithelium during the human menstrual cycle: a scanning electron microscopic study. *The Endometrium: Hormonal Impacts*. New York: Plenum Press 1981; 15—29.
24. Murphy C.R. Understanding the apical surface markers of uterine receptivity: pinopods or uterodomes? *Hum Reprod* 2000; 15(12): 2451—2454.
25. Nardo L.G., Sabatini L., Rai R., Nardo F. Pinopode expression during human implantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101(2): 104—108.
26. Narita T., Kawakami-Kimura N., Sato M. *et al.* Alteration of integrins by heparin-binding EGF-like growth factor in human breast cancer cells. *Oncology* 1996; 53(5): 374—381.
27. Navot D., Scott R.T., Drosch K. *et al.* The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril* 1991; 55(1): 114—118.
28. Nikas G. Cell-surface morphological events relevant to human implantation. *Hum Reprod* 1999; 14: 37—44.
29. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum Reprod* 1999; 14: Suppl 2: 99—106.
30. Nikas G., Develioglu O.H., Toner J.P., Jones H.W.Jr. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod* 1999; 14(3): 787—792.
31. Nikas G., Drakakis P., Loutradis D. *et al.* Uterine pinopodes as markers of the “nidation window” in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. *Hum Reprod* 1995; 10: 1208—1213.
32. Nikas G., Reddy N., Winston R.M.L. Implantation correlates highly with the expression of uterine pinopodes in ovum recipients under HRT: a preliminary study. Abstract FR21, IX World Congress in Human Reproduction. Philadelphia, May 29—June 1, 1996.
33. Nilsson O. Ultrastructure of mouse uterine surface epithelium under different estrogenic influences. Early effect of estrogen administered to spayed animals. *J Ultrastruct Res* 1958; 2: 73—95.
34. Nilsson O. Correlation of structure to function of the luminal cell surface in the uterine epithelium of mouse and man. *Z Zellforsch Microsk Anat* 1962; 56: 803—808.
35. Nilsson O. Structural differentiation of luminal membrane in rat uterus during normal and experimental implantations. *Z Anat Entwickl* 1966; 125: 152—159.
36. Oehler M.K., Rees M.C., Bicknell R. Steroids and the endometrium. *Curr Med Chem* 2000; 7(5): 543—560.
37. Paulson R.J., Sauer M.V., Lobo R.A. Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: a hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (6 Pt 1): 2020—2023.
38. Psychoyos A., Mandon P. Scanning electron microscopy of the surface of the rat uterine epithelium during delayed implantation. *J Reprod Fertil* 1971; 26: 137—138.
39. Psychoyos A., Nikas G. Uterine pinopodes as markers of uterine receptivity. *Assist Reprod Rev* 1994; 4: 26—32.
40. Remohi J., Vidal A., Pellicer A. Oocyte donation in low responders to conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993; 59(6): 1208—1215.
41. Sargent I.L., Martin K.L., Barlow D.H. The use of recombinant growth factors to promote human embryo development in serum-free medium. *Hum Reprod* 1998; 13: Suppl 4: 239—248.
42. Sato M., Narita T., Kawakami-Kimura N. *et al.* Increased expression of integrins by heparin-binding EGF like growth factor in human esophageal cancer cells. *Cancer Lett* 1996; 102(1—2): 183—191.
43. Simon C., Dominguez F., Remohi J., Pellicer A. Embryo effects in human implantation: embryonic regulation of endometrial molecules in human implantation. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943: 1—16.
44. Somkuti S.G., Yuan L., Fritz M.A., Lessey B.A. Epidermal growth factor and sex steroids dynamically regulate a marker of endometrial receptivity in Ishikawa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7): 2192—2197.
45. Stavreus-Evers A., Aghajanova L., Brismar H. *et al.* Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation. *Mol Hum Reprod* 2002; 8(8): 765—769.
46. Stavreus-Evers A., Nikas G., Sahlin L., Eriksson H., Landgren B.M. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptor. *Fertil Steril* 2001; 76: 782—791.
47. Stewart C.L., Kaspar P., Brunet L.J. *et al.* Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature* 1992; 359(6390): 76—79.
48. Usadi R.S., Murray M.J., Bagnell R.C. *et al.* Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 970—974.
49. von Wolff M., Strowitzki T., Becker V. *et al.* Endometrial osteopontin, a ligand of beta3-integrin, is maximally expressed around the time of the «implantation window». *Fertil Steril* 2001; 76(4): 775—781.
50. Yoo H.J., Barlow D.H., Mardon M.H. Temporal and spatial regulation of expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the human endometrium: a possible role in blastocyst implantation. *Dev Gen* 1997; 21: 102—108.

Состояние клеточных компонентов перитонеального микроокружения у крыс с экспериментальным эндометриозом и эффективность хирургического лечения

А.О. НАЗАРОВА, А.В. ВАЛЬКОВА, И.Ю. ШАРАБАНОВА, Л.В. ПОСИСЕЕВА, С.Б. НАЗАРОВ

Ивановский научно-исследовательский институт им. В.Н. Городкова Минздрава РФ, кафедра акушерства и гинекологии, кафедра нормальной физиологии с курсом физики, математики и информатики ГОУ ВПО Ивановской государственной академии Минздрава РФ

При эндометриозе увеличивается общее количество клеток перитонеальной полости за счет повышения количества макрофагов, моноцитов и лимфоцитов, усиливается фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов на всех этапах фагоцитоза. Активация макрофагов влечет за собой нарушения эстрального цикла, зачатия и течения беременности. При экспериментальном эндометриозе уменьшается число крысят в помете, снижается масса тела, нарушается развитие нервно-мышечной системы. После иссечения очагов эндометриоза происходит восстановление способности к зачатию и повышение частоты наступления беременности. Таким образом, перед планируемой беременностью целесообразно проведение хирургического лечения эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, перитонеальная жидкость, макрофаги, лечение.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию роли клеток перитонеальной полости в развитии эндометриоза. В 1998 г. нами сформирована концепция роли клеточных компонентов перитонеального микроокружения в нарушении репродуктивной функции [1]. Однако исследование функционального состояния клеток, прежде всего перитонеальных макрофагов, в клинике затруднено и детальное изучение этих факторов возможно только в экспериментальных условиях [5, 7, 9]. В наших предыдущих исследованиях показано, что при экспериментальном эндометриозе (ЭЭ) увеличивается общее число клеток в перитонеальной полости и повышается функциональная активность перитонеальных макрофагов [2, 3].

При сравнительном анализе разных способов лечения ЭЭ у крыс установлено, что оптимальным является иссечение эндометриоидных гетеротопий, поскольку именно при данном способе лечения происходит восстановление до исходного уровня показателей клеточного состава и функциональной активности макрофагов брюшной полости [2]. О состоянии репродуктивной функции после иссечения эндометриоидных очагов известно мало. Одни авторы отмечают, что репродуктивная функция у животных не изменяется. Другие исследователи [8, 9] выявили снижение фертильности, уменьшение числа и тенденцию к увеличению частоты уродств эмбрионов. По нашим данным, эстральный цикл у крыс с ЭЭ увеличивается, преимущественно за счет диэструса, что может привести к снижению репро-

дуктивной функции у крыс. Таким образом, имеющиеся в литературе данные о характере нарушения репродуктивной функции при ЭЭ и ее восстановлении под влиянием терапии противоречивы.

В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка эффективности хирургического лечения эндометриоза по показателям восстановления репродуктивной функции и состояния здоровья потомства крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Модель ЭЭ была воспроизведена на 24 крысах-самках, содержащихся в условиях вивария Ивановской государственной медицинской академии, путем аутотрансплантации фрагментов левого маточного рога на внутреннюю поверхность передней брюшной стенки таким образом, чтобы эндометрий был обращен в брюшную полость [2, 3].

Затем через 3 нед после операции животные были разделены на 2 группы: крысы с ЭЭ после иссечения эндометриоидного фрагмента ($n=12$) и ложноперированные крысы ($n=12$). В каждой группе проводилась оценка клеточного состава перитонеальной полости и функционального состояния перитонеальных макрофагов до воспроизведения ЭЭ и при повторной лапаротомии (через 3 нед). Все оперативные вмешательства проводились под наркозом этаминалом натрия в дозе 50 мг/кг. При хирургическом вмешательстве использовались нерассасывающиеся кетгуты

нити PROLENE фирмы ETHICON, содержащие Polypropylene Monofilament, Non-Absorbable Suture ("Jonson and Jonson", Belgium Manufacturer).

Для оценки клеточного состава перитонеальной полости и определения функциональной активности макрофагов крысам внутрибрюшинно вводили 10 мл стерильной среды 199 с последующим взятием содержимого и приготовлением мазков из клеточного осадка. В препаратах подсчитывали количество макрофагов, моноцитоподобных клеток, лимфоцитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, тучных клеток. Общую клеточность перитонеальной жидкости определяли путем подсчета числа ядросодержащих клеток в камере Горяева. Исследование фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов осуществляли путем их кратковременного культивирования в присутствии аутологичных эритроцитов [6]. При исследовании препаратов осуществляли дифференцированный подсчет макрофагов, выявляя неадгезирующие макрофаги; макрофаги, адгезирующие различное количество эритроцитов; нефагоцитирующие макрофаги; макрофаги с фагосомами; макрофаги с гемоглобинсодержащими включениями.

Через 6 нед после начала эксперимента была произведена подсадка самцов к крысам исследуемых групп в стандартном соотношении (1:6). В последующем мы оценивали частоту наступления беременности в каждой исследуемой группе и проводили обследование крысят на 2-й и 15-й дни жизни.

При оценке состояния развития нервно-мышечной системы у новорожденных крысят проводились специальные тесты: переворот со спины, наклонная плоскость, вращающая платформа, время удержания собственной массы [4].

Оценка характера переворота со спины — стандартный тест для изучения вестибулярной функции и двигательной активности новорожденных. Животное укладывали на ровную поверхность, слегка придерживая пальцем. Затем палец убирали и оценивали время и характер переворота в положение «ничком».

Тест «наклонная плоскость» позволяет оценить способность новорожденных крысят поворачиваться против вектора гравитации, проявляя реакцию, называемую «отрицательным геотаксисом». Этот тест позволяет, с одной стороны, оценить вестибулярную функцию, поскольку требует адекватного восприятия положения вниз головой; с другой стороны, он требует достаточной мышечной силы и координации движений. Животное располагали на наклонной платформе (-20°) головой вниз. Тест считался выполненным, если животное проявляло активные движения с

поворотом тела не менее чем на 45° от исходного положения вниз головой.

Тест «вращающая платформа» заключался в следующем: животное помещали в центр круглой арены, вращение осуществляли в течение 30 с со скоростью 33 об/мин, наблюдение проводили во время вращения и затем в течение 30 с после остановки. При этой пробе крысы демонстрируют безусловный компенсаторный рефлекс: поворот головы в направлении, противоположном направлению вращения.

Определяли физическую работоспособность крысят по времени удерживания на перекладине «турничка».

Полученные экспериментальные данные подвергали статистической обработке в электронных таблицах Microsoft Excel 2000 с использованием методов вариационного анализа. Сравнение средних производилось с использованием встроенных функций Microsoft Excel для расчета *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клеточном составе перитонеальной жидкости у крыс с ЭЭ обращает на себя внимание увеличение общего числа клеток в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). В 2,8 раза возрастает абсолютное количество макрофагов ($p < 0,001$). Наблюдается увеличение числа лимфоцитов и моноцитов в 2 раза ($p < 0,05$; табл. 1).

Таблица 1. Характеристика клеточного состава перитонеальной полости крыс при экспериментальном эндометриозе

Изучаемые показатели	Исходные данные	Через 3 нед после операции	<i>p</i>
Общая клеточность перитонеальной полости, $\cdot 10^6$	37,3 \pm 4,66	56,6 \pm 3,69	<0,01
Эозинофилы, %	0,67 \pm 0,16	0,86 \pm 0,16	<0,05
$\cdot 10^6$	0,24 \pm 0,07	0,49 \pm 0,09	
Тучные клетки, %	3,05 \pm 0,33	1,81 \pm 0,41	<0,01
$\cdot 10^6$	1,10 \pm 0,17	0,89 \pm 0,19	
Моноциты, %	21,3 \pm 1,49	21,5 \pm 1,45	<0,01
$\cdot 10^6$	7,9 \pm 1,13	12,5 \pm 1,4	
Лимфоциты, %	36,6 \pm 2,65	33,9 \pm 2,81	<0,05
$\cdot 10^6$	12,5 \pm 1,42	18,5 \pm 1,69	
Макрофаги, %	9,05 \pm 0,68	17,7 \pm 1,05	<0,001
$\cdot 10^6$	3,51 \pm 0,56	10,1 \pm 1,11	
Нейтрофилы, %	29,4 \pm 2,65	24,5 \pm 2,23	<0,001
$\cdot 10^6$	12,0 \pm 2,41	14,2 \pm 1,70	

Таблица 2. Показатели фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов крыс при экспериментальном эндометриозе

Изучаемые показатели	Исходные данные	Через 3 нед после операции	<i>p</i>
Макрофаги, неадгезирующие эритроциты	50,9±2,64	9,05±1,08	<0,001
Макрофаги, адгезирующие 1—2 эритроцита	30,6±1,37	19,9±1,75	<0,001
Макрофаги, адгезирующие 3—5 эритроцитов	16,4±2,14	46,6±1,46	<0,001
Макрофаги, адгезирующие 6—8 эритроцитов	1,81±0,47	18,5±1,76	<0,001
Макрофаги, адгезирующие 8 эритроцитов и более	0,33±0,19	6,0±1,51	<0,001
Макрофаги без признаков фагоцитарной активности	52,3±4,65	19,1±2,97	<0,001
Макрофаги с фагосомами	26,6±2,70	38,3±2,42	<0,01
Макрофаги с диффузными гемоглобинсодержащими включениями	21,1±2,79	42,6±2,59	<0,001

У животных с ЭЭ через 3 нед после операции наблюдается усиление способности перитонеальных макрофагов к адгезии эритроцитов и внутриклеточному перевариванию. Количество макрофагов без адгезии уменьшается в 5,6 раза ($p<0,001$). При экспериментальном эндометриозе адгезионная активность макрофагов возрастает в большей степени за счет увеличения количества макрофагов, адгезирующих 8 эритроцитов и более, — в 18,2 раза ($p<0,001$), адгезирующих 6—8 эритроцитов — в 10,3 раза ($p<0,001$), адгезирующих 3—5 эритроцитов — в 2,8 раза ($p<0,001$; табл. 2). Также увеличивается количество макрофагов с признаками внутриклеточного переваривания: число макрофагов, содержащих фагосомы, увеличивается в 2,7 раза, макрофагов с диффузными гемоглобинсодержащими включениями — в 2 раза (см. табл. 2).

Беременность в группе животных, которым проводилось иссечение эндометриоидного очага, наступила в 100% случаев, тогда как в группе сравнения — лишь в 80%. Время наступления беременности в группе животных после иссечения эндометриоидного очага сократилось до 10 дней по сравнению с группой животных с сохраненным эндометриозом, у которых беременность наступала в среднем на 33-й день, то есть на 7—8-й эстральный цикл. Количество плодов в поме-

те и средняя масса крысенка на 2-й день жизни были значительно больше в группе крыс с иссеченными эндометриоидными очагами.

При оценке состояния нервно-мышечной системы установлено, что на 2-й день жизни время переворота со спины в положение «ничком» у крысят в группе с эндометриозом больше в 1,9 раза, чем в группе потомства матерей после иссечения эндометриоидного очага (табл. 3). При проведении тестов «наклонная плоскость» и «вра-

Таблица 3. Состояние репродуктивной функции крыс с эндометриозом и показатели развития новорожденных крысят на 2-й и 15-й дни жизни

Изучаемые показатели	Эндометриоз с иссечением	Эндометриоз без иссечения	<i>p</i>
	Время до наступления беременности, дни	9,90±1,23	
Число эстральных циклов до наступления беременности	2,30±0,26	7,25±0,49	<0,001
Число крысят в помете	4,70±0,54	3,63±0,49	
2-й день жизни			
Средняя масса помета, г	38,0±4,40	25,2±3,55	<0,05
Средняя масса 1 животного, г	8,10±0,12	6,94±0,16	<0,001
Переворот со спины:			
среднее время выполнения, с	10,1±0,72	18,9±2,36	<0,001
частота выполнения, %	100	86	<0,01
Антигравитационная реакция:			
среднее время, с	6,41±0,53	30,2±5,88	<0,001
частота выполнения за 30 с, %	91,5	62,5	<0,01
Реакция на вращение (частота выполнения за 30 с), %	86	65	<0,05
15-й день жизни			
Средняя масса помета, г	80,1±18,4	46,1±9,13	
Средняя масса 1 животного, г	20,6±0,53	17,5±0,83	<0,01
Переворот со спины:			
среднее время выполнения, с	0,78±0,07	1,23±0,11	<0,01
частота выполнения, %	100	100	
Антигравитационная реакция:			
среднее время, с	0,97±0,21	1,88±0,35	<0,05
частота выполнения за 30 с, %	100	100	
Время удержания собственной массы, с	21,6±1,48	18,5±4,48	

шающаяся платформа» отмечено, что среди потомства животных с эндометриозом количество крысят, успешно выполнивших тест, больше в 1,3—1,5 раза ($p < 0,05$).

На 15-й день жизни крысята обеих групп справились с тестами «переворот со спины» и «наклонная плоскость» в 100% случаев, однако время выполнения тестов заметно больше у ложноподоперированных животных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате исследования установлено, что у крыс с ЭЭ возрастает общая клеточность перитонеальной полости за счет увеличения числа перитонеальных макрофагов, моноцитов и лимфоцитов.

При эндометриозе обнаружено существенное увеличение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов на всех этапах фагоцитоза: адгезия, поглощение и внутриклеточное переваривание.

При исследовании эффективности хирургического лечения ЭЭ установлено увеличение на 20% частоты наступления беременности при ле-

чении заболевания, что можно объяснить изменением функциональных свойств клеток брюшной полости, составляющих перитонеальное микроокружение, участвующее в процессах оплодотворения. Таким образом, после иссечения эндометриоидных гетеротопий происходит восстановление способности к зачатию.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что гетеротопически расположенная ткань эндометрия оказывает стимулирующее влияние на функциональную активность перитонеальных макрофагов, являющихся основным клеточным компонентом перитонеального микроокружения, обеспечивающего нормальную миграцию гамет и оплодотворение. Активация макрофагов влечет за собой нарушение эстрального цикла, зачатия и течения беременности. Так, при экспериментальном эндометриозе уменьшается число крысят в помете, снижается масса тела, нарушается развитие нервно-мышечной системы.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о целесообразности проведения хирургического лечения экстрагенитального эндометриоза перед планируемой беременностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назарова А.О. Плацентарные белки, показатели перекисного окисления липидов и макрофагов перитонеальной жидкости у женщин с нормальной репродуктивной функцией и бесплодием в супружеских парах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново 1998; 24.
2. Назарова А.О., Алексинская Е.С., Шарабанова И.Ю. и др. Функциональная активность перитонеальных макрофагов при разных способах лечения экспериментального эндометриоза у крыс. Пробл репрод 2003; 9: 2: 19—21.
3. Посисеева Л.В., Назарова А.О., Шарабанова И.Ю. и др. Эндометриоз: клинико-экспериментальные сопоставления. Пробл репрод 2001; 8: 4: 27—31.
4. Серова Л.В., Денисова А.А., Чельина Н.А. и др. Онтогенез млекопитающих в невесомости. Отв. ред. О.Г. Газенко. М: Наука 1988; 180.
5. Cummings A.M., Metcalf J.L. Induction of endometriosis in mice: a new model sensitive to estrogen. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 3: 233—238.
6. Mantovani B. Phagocytosis of in vitro-aged erythrocytes — a sharp distinction between activated and normal macrophages. *Exp Cell Res* 1987; 173: 1: 282—286.
7. Matsubayashi H., Makino T., Iwasaki K. et al. Leukocyte subpopulation changes in rats with autotransplanted endometrium and the effect of danazol. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33: 4: 301—314.
8. Rajkumar K., Schott P.W., Simpson C.W. The rat as an animal model for endometriosis to examine recurrence of ectopic endometrial tissue after regression. *Fertil Steril* 1990; 53: 5: 921—925.
9. Vernon M.W., Wilson E.A. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril* 1985; 44: 5: 684—694.

Ожирение и репродуктивное здоровье (обзор литературы)

В.Н. СЕРОВ, Н.И. КАН

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

В обзоре обсуждаются аспекты адапционно-компенсаторных изменений в организме на мембранно-клеточном уровне при формировании ожирения, а также их влияние на репродуктивное здоровье женщин.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, мембранорецепция, репродукция.

ВОЗ рассматривает ожирение как эпидемию, охватившую миллионы людей: в 1998 г. зарегистрировано 250 млн больных ожирением. В настоящее время в большинстве стран Западной Европы ожирением [индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²] страдает от 10 до 25% населения, в США — от 20 до 25%. В России ожирение наблюдается в среднем у 30% трудоспособного населения [8, 13].

Ожирение оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье девочек-подростков, а в репродуктивном возрасте, независимо от формы патологии, снижена возможность последующих беременностей [1, 6, 8, 14, 24]. Развитие нерегулярных менструальных циклов, гипоменструальный синдром, вторичная аменорея и ациклические кровотечения сопутствуют ожирению [16].

Согласно современным представлениям, ключевым фактором ожирения является энергетический дисбаланс, чрезмерная энергетическая насыщенность пищи с нарушением режима питания и генетически детерминированное изменение соотношения окислительного фосфолирования и свободного окисления.

Ожирение — метаболическое заболевание, и в 80% случаев детерминантой его является энергетическая насыщенность пищи, но имеет значение генетически детерминированное состояние «баростата-аппетата» как энергетического банка, регулирующего эффективный с энергетической точки зрения тип метаболизма [39, 47].

При анализе наследственного анамнеза у женщин с ожирением семейная предрасположенность к ожирению по материнской линии выявлена у 64% женщин. Склонность к повышению экспрессивности нейроэндокринных нарушений при аутосомно-доминантном типе наследования обусловлена мутацией генов; а М. Kurabayashi и соавт. [41] указывают на плеiotропное действие β -

3-адренергического рецептора-гена на поддержание популяции полных женщин и его влияние на репродуктивную функцию.

Увеличение массы тела обусловлено определенным полиморфизмом: сочетание полиморфизма ген- β -3-адренергического рецептора и *Trp-64-Arg* снижает основной обмен и влияет на объем пищи и энергетический баланс [49].

Накопление жира на туловище и в брюшной полости характеризует андронидный фенотип, маркером которого является отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) $>0,85$ [1].

Андронидный (абдоминальный) тип ожирения с эндокринными или без эндокринных расстройств сопровождается метаболическими расстройствами, зависящими от эндокринных изменений, отношения ОТ/ОБ, ИМТ, содержания жира в висцеральных складках. В то же время некоторые авторы не исключают, что метаболические и гемодинамические изменения обусловлены повышением активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [21, 23, 38, 52]. На распределение жира могут влиять и негенетические факторы: половые гормоны, кортизол, инсулин [48].

Компонентами метаболического синдрома, впервые описанного G. Reaven, являются артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, триглицеридемия и абдоминальный тип ожирения [10].

При андронидном типе ожирения нарушение функции яичников наблюдается у 46—96% женщин. Г.Е. Чернуха [19] указывает на роль андронидного типа ожирения в патогенезе хронической ановуляции и развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

У женщин в 2 раза чаще (61,7%) по сравнению с мужчинами ожирение формируется в более молодом возрасте (38,5 года). Однако уже среди девушек в возрасте 16—19 лет ожирение встреча-

ется у 28,5%, а длительность ожирения, несмотря на молодой возраст, у 50% превышает 10 лет. Наибольшая частота симптомов метаболического синдрома у женщин выявляется в возрасте 45—55 лет, а у мужчин — в возрасте 35—45 лет.

Висцеральное ожирение также является ключевым фактором развития метаболического синдрома, а ассоциированные с ним гормональные и обменные нарушения усугубляют инсулинорезистентное состояние. Распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета, метаболического сердечно-сосудистого синдрома преобладает при абдоминальном типе ожирения. Патогенетическим фактором их развития являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия. Показатель инсулинорезистентности ($ИР = \text{инсулин} \times \text{глюкоза} / 25$) повышен в 2 раза при глютеофеморальном (гиноидном) типе ожирения, составляя 2,67, и в 3 раза при абдоминальном типе ожирения, составляя 4,67.

Патогенез метаболического синдрома может быть представлен как последовательность изменений в жировой ткани, печени и мышцах в отличие от существовавшей ранее концепции, отводившей основную роль интраабдоминальной жировой ткани.

Абдоминальное ожирение сопровождается усилением деятельности симпатической нервной системы, изменением венозного кровотока и микроциркуляции, а уровень норадреналина (100 нг/мин) в сосудистом кровотоке коррелирует с массой тела, ИМТ, ОТ, увеличивает сосудистое сопротивление [45], ухудшает барорефлекс, способствует развитию синдрома апноэ. Физиологическая гиперинсулинемия вызывает острую гипосенсибилизацию деятельности синусового узла к симпатическому влиянию и смещение симпатического автономного баланса [51].

Симпатическая нервная система оказывает влияние на уровень холестерина [13]. Степень нарастания уровня липидных фракций коррелирует со степенью ожирения, и нормальная липидограмма наблюдается у 35—51% лиц.

Липолиз в висцеральном и абдоминальном адипоците стимулируется адренорецептор-агонист-катехоламиномическим воздействием вследствие повышения содержания β -адренорецепторов и снижения их уровня в глютеофеморальном адипоците [14].

Нарушение процессов обмена и транспорта липидов является патогенетическим звеном возникновения дефекта мембранных структур [3, 28, 36].

Установлено, что характер распределения отдельных классов липидов на наружной и внутренней мембране предопределяет активность мем-

бранотранспортных ферментов. Снижается активность ферментов: жиромобилизующей липазы в 5 раз, липопротеинлипазы в 2,6 раза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в 3,7 раза [44]. При ожирении размер адипоцита не изменяется, а липолиз обеспечивается пятью ключевыми ферментами метаболизма энергии: липопротеинлипазой, ацетилтрансферазой, лактатдегидрогеназой, β -гидроокситацил-*CoA* дегидрогеназой, цитратсинтетазой — маркерами аэробного окисления [46, 50].

Активность липосинтетических ферментов способствует развитию триглицеридемии. В экспериментальных работах доказана роль нарушенной глюкозо-6-фосфатазной деятельности на уровне гипоталамуса как одного из патогенетических механизмов развития [40].

При ожирении существенно изменяется не только липидный спектр крови, но и углеводный обмен. Доминирующая роль принадлежит неферментативному аутоокислительному гликолизированию и окислительному стрессу. Окислительный стресс вызывает повреждение биологических мембран, разрушает фосфолипиды мембран, активизируя перекисное окисление липидов. Нарушается баланс между окислительной и антиоксидантной системами вследствие проникновения супероксидного радикала в гидрофобные области мембраны [3—5].

У тучных женщин наиболее значительным изменениям в липидном обмене подвергается фракция холестерина [46] как регулятора жидкости биослоя клеток, усиливается микровязкость биослоя [50]. Метаболизм компонентов фосфолипидов С. Wijeyaratne и соавт. [51] считают ключевым в поддержании структуры и функции плазматических мембран. Встраивание холестерина в мембраны клеток вызывает изменение их структуры и активности ферментов.

В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании роли эндокринной системы в патогенезе ожирения.

Одним из ведущих факторов патогенеза ожирения является гиперинсулинемия [27, 29, 32, 34, 43, 53]. На секрецию инсулина влияет и повышение тонуса переднего гипоталамуса (действие на парасимпатическую функцию) и снижение тонуса заднего гипоталамуса (действие на симпатическую функцию) [9, 45]. Считается, что стимуляция липогенеза инсулином осуществляется тремя путями: 1) активацией ферментов липопротеинлипазы; 2) возрастанием содержания свободных жирных кислот; 3) окислением по пентозофосфатному пути, необходимым для липогенеза, ингибирования гидролиза триацилглицеролов вследствие подавления гормончувствительной липазы [10].

Несмотря на неизменный исходный уровень инсулина при I степени ожирения после приема глюкозы возникает стимулированная гиперинсулинемия, при которой содержание инсулина возрастает в 5 раз, а у здоровых людей лишь в 2,5 раза. При ожирении IV степени уровень инсулина почти в 3 раза превышает таковой у здоровых людей (Е.В. Эпштейн, 1980).

Инсулинорезистентность следует признать следствием первичной гиперинсулинемии, несмотря на существование альтернативной теории пострецепторного дефекта [8, 21].

Инсулинорезистентность является причиной развития сахарного диабета, гипертензии, поскольку однозначно наличие прямой зависимости между уровнем инсулина, величиной артериального давления при ожирении [7].

Инсулин регулирует концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны. Гонадотропная активность инсулина проявляется в изменении количества ЛГ-рецепторов, гормонсекретирующих клеток и активности стероидогенных ферментов.

R. Andrew и соавт. [21] указывают на непосредственное воздействие инсулина на яичники, В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович [17] — на повышение внутрифолликулярного содержания андрогенов, нарушающего рост фолликулов.

Нарушение стероидогенеза и изменение уровня ЛГ и ПССГ (половые стероиды связывающий глобулин) способствуют формированию у $2/3$ больных СПКЯ с повышением уровня андрогенов при нормальной секреции кортизола и АКТГ у женщин с абдоминальным типом ожирения [22]. Активное участие в липогенезе принимает СТГ, воздействуя на активность гормончувствительной липазы в жировой ткани.

Исследования, выполненные за последние годы, позволили идентифицировать инсулинзависимый гормон — лептин, динамика его уровня в значительной степени коррелирует с тяжестью ожирения у женщин [34, 48], а также с концентрацией в организме СТГ, что позволяет предположить влияние СТГ через лептиновые рецепторы на репаративные функции организма. Yu Clin Chend и соавт. [53] не исключают возможность влияния лептина (через белковые онкорасполагающие посредники) на формирование гиперпластических изменений в репродуктивной системе, что приводит к развитию поликистоза яичников, гиперплазии эндометрия.

Многие аспекты влияния ожирения на репродуктивное здоровье у женщин остаются дискуссионными. Возможно, что такой неблагоприятный фактор, как ожирение, более всего затрагивает центральные механизмы регуляции репродукции [1, 16, 48, 53]. В настоящее время уста-

новлено, что жировая клетчатка, воздействуя на центральные механизмы регуляции функции репродуктивной системы, ускоряет появление менархе. При избыточной массе тела менархе начинается на $1,4 \pm 0,2$ года раньше, чем у девочек с оптимальной массой тела [6]. Причем ускорение темпов полового созревания не соответствует темпам развития генитального аппарата [15]. Преобладающим типом нарушения менструальной функции при нейрообменно-эндокринной форме ожирения является олигоменорея у 60% (аменорея — у 29%). Нерегулярные менструальные циклы, гипоменструальный синдром, вторичная аменорея, ациклические кровотечения неоднократно описываются авторами у женщин с ожирением [1, 16]. Увеличение частоты нарушений менструальной функции в 6,1 раза при прогрессировании ожирения обусловлено изменением экстрагандулярного образования эстрогена из андрогенов и ингибированием циклической секреции ЛГ [15, 17].

Патогенез взаимоисключающих нарушений менструальной функции обусловлен гиперпродукцией ФСГ, в связи с чем возникают кровотечения, а снижение уровня ФСГ в последующие годы способствует развитию гипоменструального синдрома и аменореи при длительном ожирении. Более выраженное повышение уровня ФСГ в сравнении с концентрацией ЛГ может быть обусловлено особенностями метаболического клиренса ФСГ и ЛГ либо снижением секреции ингибина [46]. Многими исследователями отмечаются повышение секреции тестостерона, особенно выраженное при андронидном типе ожирения, хроническая ановуляция [17, 18].

При андронидном типе ожирения у одной трети и более женщин наблюдается СПКЯ. Одной из причин нарушения репродуктивной функции — воздействие инсулина на яичники [21]. Также повышается внутрифолликулярное содержание андрогенов, что нарушает рост фолликулов [17].

В.Н. Серов и соавт. [16] указывают, что при нейроэндокринном ожирении чаще формируются «вторичные» поликистозные яичники и уровень ЛГ достигает 13 МЕ/л, ФСГ 4,4 МЕ/л, а уровень пролактина и тестостерона не изменяется.

Возможно, что СПКЯ является также следствием ферментных дефектов [6]. Механизмы развития поликистозных яичников при нейроэндокринном ожирении изучены в работах В.Н. Серова при метаболическом синдроме (2000). Повышение синтеза β -эндорфинов в ЦНС и нарушение дофаминергической регуляции кортиколиберина и гонадолиберина при стрессе являются основополагающими в патогенезе как гиперплазии эндометрия, так и СПКЯ, а также андронидного

ожирения. Ведущая роль принадлежит хронической ановуляции, андройдному типу ожирения, сопровождающимся нарушением стероидогенеза и гиперинсулинемией [17, 26, 31]. Ожирение и гиперинсулинемия являются важными патогенетическими факторами развития гиперандрогении у женщин с СПКЯ.

Более выраженная продукция тестостерона в текаклетках поликистозных яичников обусловлена влиянием гиперинсулинемии на ЛГ-зависимый синтез гормона. Степень выраженности гиперинсулинизма зависит от активности 5α -редуктазы, метаболизирующей тестостерон в активную форму — дигидротестостерон. Снижение уровня андрогенов на фоне лечения у пациенток с СПКЯ не уменьшает инсулинорезистентность, а гиперинсулинемия при ожирении, по мнению Н. Ortmeyer и соавт. [44], является вторичным нарушением.

Более выраженная продукция андрогенов может быть обусловлена усиленным влиянием инсулина на ЛГ-зависимый синтез тестостерона в текаклетках поликистозных яичников, а повышение внутрифолликулярного содержания андрогенов нарушает рост фолликулов, способствует развитию хронической гиперандрогенной ановуляции и патологии эндометрия [17, 19].

Развитие гиперпластических процессов в яичниках осуществляется на генетически детерминированном фоне в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии и снижения уровня ТЭСГ [33].

Риск развития миомы матки при ожирении возрастает, а миома матки в пре- и постменопаузе служит маркером рака эндометрия. Онкологический риск развития рака при миоме матки в сочетании с ожирением, диабетом и гипертензией во много раз выше, нежели только при сочетании с ожирением.

При ожирении формируется также высокий риск развития гиперплазии эндометрия, что обусловлено пролонгированной секрецией эстрадиола и повышением чувствительности к гормону в эстроген-рецепторных комплексах клеточных мембран [18, 32, 35].

При ожирении снижается средняя частота беременностей и родов [41]. Существует другая точка зрения, что при ожирении более длительно сохраняется репродуктивная функция, и среднее число беременностей составляет 4,4, родов — 3,8, что поддерживает популяцию полных женщин [42].

Представленные данные убедительно свидетельствуют об отсутствии единых подходов к решению мировой проблемы современной репродуктологии — состоянию репродуктивного здоровья женщин с ожирением. До настоящего времени не систематизированы сведения о многочисленных нарушениях в становлении репродуктивной системы, ее функции, особенностях гинекологических заболеваний, течения беременности и родов и перименопаузального периода указанного контингента женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева В.В. Коррекция метформином метаболических нарушений у больных туловищным ожирением на ранних стадиях синдрома инсулинорезистентности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2001; 20.
2. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Кузнецова Т.А. и др. Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии. Пробл эндокр 2000; 5: 33—35.
3. Балаболкин М.Н., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. Пробл эндокр 2000; 46: 6: 29—34.
4. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление липидов и стресс. Ст-Петербург: Наука 1992; 148.
5. Биологические мембраны. Методы. Под ред. Дж. Финдлея, У. Эванза. М: Мир 1990; 424.
6. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М 2002; 295.
7. Бутрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация). В кн.: «Ожирение» Метаболический синдром, сахарный диабет II типа. Под ред. акад РАМН И.И. Дедова. М 2000; 111.
8. Дедов В.И., Бутрова С.А., Мищенко Б.Н. Применение метформина у больных с абдоминальным типом ожирения. Пробл эндокр 2000; 46: 5: 25—29.
9. Дедов В.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М 2000; 320.
10. Казека Г.Р., Никитин Ю.П., Симонова Г.И. Эпидемиологические аспекты профилактики метаболического синдрома Х (популяционное исследование). Актуальные проблемы современной эндокринологии. Ст-Петербург 2001; 672.
11. Казеннов А.М., Маслова М.Н., Шалабодов А.Д. Исследование активности Na-K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих. Биохимия 1984; 49: 7: 1089.
12. Мокацян Р.Г., Акунц Н.С., Агаджанов М.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантный статус в системе мать—плод при ожирении рожениц. Ж эксперим и клин мед 1990; 30: 4: 397—402.
13. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет II го типа. Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. М 2000; 111.
14. Светлаков А.В., Яманова М.В., Михалова Н.А., Филиппов О.С. Особенности гормонального статуса у женщин с абдоминально-висцеральным и глотеофеморальным ожирением. Пробл репрод 2001; 3: 16—18.
15. Серов В.Н. Послеродовые нейроэндокринные заболевания. М 1978; 144.
16. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М 1995; 418.

17. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. М: Мед информ агентство 2003.
18. *Старкова Н.Т.* Руководство по клинической эндокринологии. М 1996; 230.
19. *Чернуха Г.Е.* Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1999; 39.
20. *Ahmad F., Azevedo J.L., Cortright R. et al.* Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *J Clin Invest* 1997; 100: 2: 449—458.
21. *Andrew R., Phillips D.I., Walker B.R.* Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 5: 1806—1809.
22. *Asayama K., Hayashi K., Hayashibe H. et al.* Relationships between an index of body fat distribution (based on waist and hip circumferences) and stature, and biochemical complications in obese children. *International J of Obesity & Related Metabolic Disorders* 1998; 22: 12: 1209—1216.
23. *Baczowska T., Gaciong Z.* [The role of leptin in pathogenesis of obesity]. [Review] [20 refs] [Polish] Rola leptyny w patogenezie otylosci. *Przegląd Lekarski* 1997; 54: 5: 344—347.
24. *Balen A.H.* Polycystic ovary syndrome — a systemic disorder. *Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 2: 263—274.
25. *Burdge G.C., Postle A.D.* Effect of maternal ethanol consumption during pregnancy on the phospholipid molecular species composition of fetal guinea-pig brain, liver and plasma. *Biochem Biophys Acta* 1995; 1256: 3: 346—352.
26. *Carmina E., Lobo R.A.* Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1999; 71: 319—322.
27. *Carr P., Taub N.A., Watts G.F., Poston L.* Human lymphocyte sodium-hydrogen exchange. The influences of lipids, membrane fluidity, and insulin. *Hypertension* 1993; 21: 3: 344—352.
28. *Caruso A., Fulghesu A.M., Cucinelli F. et al.* Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 3: 611—617.
29. *Coata G., Frusca T., Baranzelli D. et al.* Abnormal platelet lipid membrane composition in pregnancy induced hypertension. *J Perinat Med* 1992; 20: 2: 123—127.
30. *De Nigris, Awabbeht, Tomassini A., Bottin F.* Pregnancy and obesity. *11 Eur Congr Perinatal Med Rome* 1989; 2: 289—292.
31. *Dunaif A.* Hyperandrogenemia is necessary, but not sufficient for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 2: 262—263.
32. *Egger C., Swinburn B.* An ecological approach to the obesity pandemic. *Brit Med J* 1997; 315: 477—480.
33. *Foreyt J. P., Poston W.S.* Obesity: a never-ending cycl. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43: 2: 111—116.
34. *Fulghesu A.M., Ciampelli M., Guido M. et al.* Role of opioid tone in the pathophysiology of hyperinsulinemia and insulin-resistance in polycystic ovarian disease. *Metabolism* 1998; 47: 2: 158—162.
35. *Garzetti G.G., Tranquilli A.L., Cugini A.M. et al.* Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preclampsia. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 3: 337—340.
36. *Grandi A.M., Gaudio G., Fachinetti A. et al.* Insulin sensitivity in obese normotensive adults influence of family history of hypertension. *Int J Obesity & Rel Metab Dis* 1998; 22: 9: 910—914.
37. *Heard M.J., Pierce A., Carson S.A., Buster J.E.* Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 669—673.
38. *James W.P.* What are the health risks? The medical consequences of obesity and its health risks. [Review] [17 refs]. *Experimental & Clin Endocr & Diabetes* 1998; 106: 2: 1—6.
39. *Karhunen L., Haffner S., Lappalainen R. et al.* Serum leptin and short-term regulation of eating in obese women. *Clinical Science* 1997; 92: 6: 573—578.
40. *Khan A., Zong-Chao L., Efendic S., Landau B.R.* Glucose-6-phosphatase activity in the hypothalamus of the ob/ob mouse. *Metabolism: Clinical & Experimental* 1998; 47: 6: 627—629.
41. *Kurabayashi M., Garey D.G., Morrison N.A.* The beta-3-adrenergic receptor gene Frp 64 Arg mutation is overrepresented in obese women. *Diabetes* 1996; 45: 10: 1358—1363.
42. *Miklos J., Rockenbauer M., Czeizel E.* Euphenic prevention of obesity at the Optimal Family Planning Service in Hungary. *Heril* 1996; 10: 137(45): 2517—2522.
43. *Nestler J.E., Jakubowicz D.J. et al.* In the polycystic ovary syndrome insulin stimulate human theca testosterone production via its own receptor by using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 80: 2001—2005.
44. *Ortmeyer H.K.* Relationship of glycogen synthase and glycogen phosphorylase to protein phosphatase 2C and cAMP-dependent protein kinase in liver of obese rhesus monkeys. *Obesity Research* 1997; 5: 6: 613—621.
45. *Pandolfi C., Pellegrini L., Mercantini F. et al.* Dyslipidemia in obesity: pathogenetic considerations and our experience. *Minerva Med* 1993; 84: 3: 113—117.
46. *Ronnemaa T., Marniemi J., Savolainen M.J. et al.* Serum lipids, lipoproteins, and lipid metabolizing enzymes in identical twins discordant for obesity. *J Clin Endocr & Metab* 1998; 83: 8: 2792—2799.
47. *Samaras K., Campbell L.V.* The non-genetic determinants of central adiposity. *J Obesity & Relat Metab Dis* 1997; 21: 10: 839—845.
48. *Sanz Paris A.A., Gullar Laborador A.M., Albero Gamboa R.* Leptin in the endocrinology of obesity. *J An Med Interna* 1999; 16: 10: 530—540.
49. *Valve R., Heikkinen S., Rissanen A. et al.* Synergistic effect of polymorphinisms in uncoupling protein 1 and beta-3-adrenergic receptor genes on basal metabolic rate in obese Finns. *Diabetologia* 1998; 41: 3: 357—361.
50. *Wang H., Dudley A.W.Jr., Dupont J. et al.* The duration of medium-clain triglyceride feeding determines brush border membrane lipid composition and hydrolase activity in newly weaned rats. *J Nutr* 1996; 126: 5: 1455—1462.
51. *Wijayaratne C.N., Balen A.H., Bartn J.H., Belchetz P.E.* Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrin* 2002; 57: 343—350.
52. *Youdas V.T., Dumesic D.A.* Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metal Clin North Am* 1997; 26: 4: 893—912.
53. *Yu Clin Chend, Hua Hsu Ai, Qin A., Tong Chin.* Neuroendocrine mechanisms in the pathophysiology of obesity. *J Phychiatr biol et their* 1990; 36: 26—33.

Генетические маркеры преждевременного выключения функции яичников

Г.В. ТАГИЕВА, Л.А. МАРЧЕНКО, М.Н. БОЛДЫРЕВА, Л.П. АЛЕКСЕЕВ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Изучены особенности распределения *HLA*-антигенов II класса у 43 больных русской национальности с идиопатической формой преждевременного выключения функции яичников (ПВФЯ) и 97 женщин-доноров русской национальности (контрольная группа) с помощью полимеразной цепной реакции. Установлено достоверное повышение частоты встречаемости аллелей генов *DRB1* и *DQB1* в группе больных с идиопатической формой ПВФЯ по сравнению с контрольной группой. Для гена *DRB1* частоты аллелей 04 и 03 составили соответственно 35,6 и 28,9% в сравнении с 19,6 и 14,4% в контрольной группе ($p < 0,05$), показатели отношения шансов (*RR*) равны 1,82 и 2,00. Для гена *DQB1* частоты аллелей 0302 и 0501 составили соответственно 28,6 и 30,6% в сравнении с 11,3 и 17,5% в контрольной группе ($p < 0,05$), показатели *RR* равны 2,74 и 1,90. Для гена *DRB1* частота аллеля 01 составила 26,7% в сравнении с 13,4% в контрольной группе ($p = 0,0535$), показатель *RR* равен 1,99. Полученные результаты позволяют заключить, что эти аллели являются маркерами предрасположенности к развитию ПВФЯ в русской популяции.

Ключевые слова: преждевременное выключение функции яичников, аллели генов *HLA*, полимеразная цепная реакция.

Под термином «преждевременное выключение функции яичников» (ПВФЯ) принято подразумевать симптомокомплекс, формирующийся у женщин моложе 40 лет и проявляющийся аменореей, выраженной гипоэстрогенией, бесплодием на фоне повышенного уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) [1, 2]. В литературе широко дискутируется возрастной диапазон, который определяет правомерность постановки диагноза ПВФЯ. Критический возраст формирования ПВФЯ колеблется от 35 до 43 лет [3–6]. Однако большинство исследователей указывают на возраст от 40 лет [7–9].

В структуре первичной аменореи ПВФЯ составляет 10–28%. Согласно современной концепции, при дисгенезии гонад, которая традиционно сопряжена с первичной аменореей, первая фаза мультпликации зародышевых ооцитов протекает нормально, а затем внутриутробно происходит усиленная атрезия фолликулов, в связи с чем к моменту рождения девочки ее яичники практически не содержат ни одного фолликула. Согласно другой точки зрения, отсутствие одной *X*-хромосомы способствует тому, что примордиальный пул фолликулов в связи с ускоренным процессом апоптоза в течение первой декады жизни девочки теряется. У женщин с вторичной аменореей ПВФЯ встречается с частотой 4–18% [2].

Причины ПВФЯ до настоящего времени окончательно не установлены, в связи с чем это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать

участие генетические, иммунные, инфекционные, психогенные и другие факторы [10]. Однако, согласно точке зрения большинства исследователей, более чем в 50% случаев встречается так называемая идиопатическая форма заболевания, в генезе которой, по-видимому, ведущая роль принадлежит развитию аутоиммунных реакций, обусловленных нарушением толерантности к собственным яичниковым тканям, приводящих к формированию иммунного ответа против яичников [11].

В последние годы возникновение аутоиммунных процессов расценивают не только как вариант патологических реакций организма, но и как важное звено гомеостатических реакций [12]. При этом регуляция гомеостаза осуществляется нейрообменно-эндокринной системой, в которой интегральным и во многом самостоятельным звеном является иммунная система. В связи с тем, что роль иммунной системы заключается не только в защите от возбудителей инфекционных заболеваний и противоопухолевой защите, но и в обеспечении пролиферации и дифференцировки различных тканей и органов, элиминации отмирающих тканевых структур, нарушения ее деятельности в плане избыточного реагирования способствуют развитию аутоиммунных заболеваний [13].

В настоящее время высказывается предположение о том, что у пациенток с ПВФЯ встречается сочетание ведущих признаков, свидетельствующих о формировании аутоиммунной патологии. Данная точка зрения подтверждается обна-

ружением у этой категории больных аутоантител к стероидпродуцирующим клеткам, наличием патологических изменений в клеточном звене иммунитета, характерных для другой аутопатологии (инсулинзависимого сахарного диабета, болезнью Аддисона и Грейвса). Также у них часто выявляются другие виды патологии эндокринной системы аутоиммунной природы (преимущественно поражение щитовидной железы и надпочечников). Особую теоретическую значимость имеет возможность воспроизводства данного патологического состояния в эксперименте: при иммунизации белками яичника у животных можно добиться истощения фолликулярного аппарата и развития фиброза стромы подобно преждевременному истощению пула примордиальных фолликулов у женщин. Все вышепредставленные признаки соответствуют критериям, разработанным в 1961 г. E. Witebsky [7a], на основе которых доказывается формирование аутоиммунной патологии.

Под термином «аутоиммунитет» подразумевают нарушение толерантности к собственным антигенам, приводящее к развитию иммунного ответа против нормальных тканей, как если бы они были чужеродны для организма. Иммунный ответ против небольшого числа (ауто)-антигенов, присутствующих в определенных тканях, приводит к локальному (органоспецифическому) воспалению, особенно характерному для аутоиммунных эндокринопатий [14].

Перспективным подходом при изучении факторов предрасположенности к ПВФЯ является исследование у этих больных ассоциаций с отдельными антигенами системы главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*), активно участвующей в формировании иммунного ответа. Известно, что у больных с другой эндокринной патологией аутоиммунного генеза — сахарным диабетом, болезнями Аддисона и Грейвса, — ранее была доказана определенная генетическая основа данной патологии. Так, аутоиммунные поражения надпочечников ассоциированы с гомозиготностью по *HLA B8/DR3* [15], аутоиммунное поражение щитовидной железы ассоциировано с *HLA B8*, *HLA DR3* [17]. При сахарном диабете наблюдается ассоциация с *HLA DRB1*04* и *HLA DRB1*03* [16].

Как известно, существует ряд гипотез в отношении механизмов связи *HLA* с заболеваниями. Среди них гипотеза молекулярной мимикрии, рецепторная гипотеза, гипотеза модификации *HLA* антигенов, гипотеза о роли ассоциированных с *HLA* генов иммунного ответа и др. [18]. В развитии тех или иных патологий могут, по-видимому, играть роль несколько механизмов. Возможно, существует и общий, «универсальный»

механизм, который может проявлять свое действие в предрасположенности к весьма широкому спектру заболеваний, включая и инфекционные, и аутоиммунные, и онкологические. Таким механизмом может явиться ассоциированный с *HLA* генетический контроль функциональной активности субпопуляций иммунокомпетентных клеток [18].

Выявление генетических маркеров (вариантов генов или их комбинаций) предрасположенности к различным заболеваниям является одним из быстро развивающихся направлений медицинской науки.

Перспективной областью генома человека для поиска таких генетических маркеров является главный комплекс тканевой совместимости (*HLA*) [16].

Система *HLA*, помимо участия в отторжении трансплантата, выполняет в организме ряд других функций, важнейшими из которых являются генетический контроль иммунного ответа и поддержание «нормального» иммунного гомеостаза. Помимо этого, она способствует распознаванию своих и чужеродных, в том числе и измененных собственных клеток, запуску и реализации иммунного ответа и в целом обеспечивает в условиях экзогенной и эндогенной агрессии выживание человека как вида [19]. Так, в частности, реализуемое через систему *HLA* нарушение иммунологического гомеостаза лежит в основе ряда патологических процессов, включая аутоиммунные заболевания и развитие опухолей [20, 21].

J. Amiel впервые опубликовал данные о связи системы *HLA* с болезнью Ходжкина, и эта работа явилась началом развития направления «*HLA* и болезни» [22].

Огромные возможности изучения полиморфизма генов *HLA*, а также их роли в развитии заболеваний появились в результате перехода с серологического типирования антигенов *HLA* на новые молекулярно-генетические методы типирования на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) [23].

Внедрение данной методики позволяет анализировать необходимые для исследования участки ДНК, что в свою очередь открывает широкие возможности для быстрого и точного анализа молекулярного полиморфизма *HLA* [24].

Антигены *HLA* класса II обеспечивают взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с Т-хелперами, причем помогают им в этом рецепторы — *CD4*⁺. Распознавание пептидов в контексте молекулы *HLA* класса II ведет к формированию популяции *Th-1* и *Th-2* клеток, одни из которых индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а другие являются необходимым компонентом в индукции Т-киллеров [25].

Как известно, основные болезни, для которых установлена ассоциация с системой *HLA*, «сцеплены» с генами II класса [26], что объясняется в первую очередь связью этих генов с генами иммунного ответа, непосредственным образом участвующих в развитии иммунопатологий. ПВФЯ как составляющая входит во II тип аутоиммунного полигландулярного синдрома, для которого, помимо изменений клеточного звена иммунитета, характерна ассоциация с гаплотипами *HLA B8, DR3, DR4, DR5* [27].

Поскольку выявлена связь развития ПВФЯ с экспрессией только определенных антигенов системы *HLA*, а именно *DR3* и *DR4* [29], что в 3,8—5,7 раза повышает риск развития этой патологии [30], мы сочли возможным изучить взаимосвязь антигенов *HLA DRB1* и *HLA DQB1* у данной группы больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 43 женщины русской национальности с идиопатической формой ПВФЯ. Все больные находились под наблюдением в отделении гинекологической эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Средний возраст обследованных женщин составил $37,9 \pm 2,32$ года, средний уровень ФСГ $101,7 \pm 12,3$ МЕ/л, ЛГ — $86,2 \pm 14,3$ МЕ/л. В контрольную группу вошли 97 здоровых женщин-доноров русской национальности.

ДНК-типирование специфичностей генов *DRB1*, *DQB1* проводили методом ПЦР. Образцы ДНК выделяли из 1 мл периферической крови

путем последовательной обработки клеток лизирующим буфером и протеиназой *K* в соответствии с рекомендациями XI Международного рабочего совещания по исследованию *HLA*. Выделенную ДНК использовали для постановки двухстадийной ПЦР. На первом этапе в 2 пробирках амплифицируют соответственно участки генов *DRB1*, *DQB1* без детального определения разнообразия специфичностей. На втором этапе проводят собственное типирование в пробирках со смесями праймеров, т.е. амплифицируют специфические фрагменты ДНК. Режим амплификации выполняли в соответствии с рекомендациями производителя набора (АО «ДНК-технология», Москва). Учет результатов амплификации проводили в процессе электрофореза в 3,2% агарозном геле, содержащем бромидия этидий [31].

Статистическую значимость различий между частотой встречаемости антигена у больных и здоровых определяли по критерию χ^2 с поправкой на общее число тестируемых антигенов (p_c), различия в частоте гаплотипов — по угловому преобразованию Фишера. Для вычисления силы ассоциации с заболеванием использовали показатель относительного риска (*RR*), который вычисляется по формуле Woolf [32]. При $RR < 1$ вместо этой величины использовали показатель превентивной фракции *PE* [33].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о том, что наиболее выраженные различия в распределении аллелей гена *DRB1* у больных с идиопати-

Таблица 1. Распределение частот аллелей генов *DRB1* у больных с идиопатической формой ПВФЯ и у здоровых лиц

<i>DRB1</i>	Больные ($n=43$)			Контроль ($n=97$)			p	Относительный риск <i>RR</i>
	абс.	%	частота аллеля	абс.	%	частота аллеля		
1	12	26,7	0,13	13	13,4	0,07	0,0535	1,99
4	16	35,6	0,18	19	19,6	0,10	0,0400	1,82
7	7	15,6	0,08	24	24,7	0,12	>0,05	0,63
8	4	8,9	0,04	5	5,2	0,03	>0,05	1,72
9	0	0,0	0,00	2	2,1	0,01	>0,05	0,00
10	1	2,2	0,01	4	4,1	0,02	>0,05	0,54
11	9	20,0	0,10	29	29,9	0,15	>0,05	0,67
12	2	4,4	0,02	8	8,2	0,04	>0,05	0,54
13	7	15,6	0,08	28	28,9	0,14	0,0868	0,54
14	2	4,4	0,02	6	6,2	0,03	>0,05	0,72
15	13	28,9	0,14	26	26,8	0,13	>0,05	1,08
16	4	8,9	0,04	16	16,5	0,08	>0,05	0,54
03	13	28,9	0,14	14	14,4	0,07	0,0411	2,00

Таблица 2. Распределение частот аллелей генов *DQB1* у больных с идиопатической формой ПФФЯ и у здоровых лиц

<i>DQB1</i>	Больные (n=43)			Контроль (n=97)			<i>p</i>	Относительный риск <i>RR</i>
	абс.	%	частота аллеля	абс.	%	частота аллеля		
201	20	40,8	0,22	36	37,1	0,19	>0,05	1,20
301	15	30,6	0,17	53	54,6	0,27	0,0290	0,61
302	14	28,6	0,16	11	11,3	0,06	0,0083	2,74
303	1	2,0	0,01	4	4,1	0,02	>0,05	0,54
304	1	2,0	0,01	0	0,0	0,00	>0,05	—
401/2	2	4,1	0,02	5	5,2	0,03	>0,05	0,86
501	15	30,6	0,17	17	17,5	0,09	0,0359	1,90
502/4	6	12,2	0,07	16	16,5	0,08	>0,05	0,81
503	0	0,0	0,00	6	6,2	0,03	0,0882	0,00
601	1	2,0	0,01	5	5,2	0,03	>0,05	0,43
602-8	23	46,9	0,26	41	42,3	0,21	>0,05	1,21

ческой формой ПФФЯ обнаружены для аллелей *DRB1*04* и *DRB1*03*, при этом частота аллеля *DRB1*04* у больных с ПФФЯ составляет 35,6%, что достоверно выше, чем у здоровых лиц (19,6%; $p < 0,04$). Показатель *RR* равен 1,82. Частота аллеля *DRB1*03* у больных с ПФФЯ составила 28,9%, что также достоверно выше, чем у здоровых лиц (14,4%; $p < 0,04$). Показатель *RR* равен 2,0.

Также нами выявлена лишь тенденция к увеличению частоты аллеля *DRB1*01*. У больных с ПФФЯ частота данного аллеля составила 26,7%, в контрольной группе 13,4% ($p = 0,0535$). Показатель *RR* равен 1,99.

При изучении распределения аллелей гена *DQB1* (табл. 2) также выявлены различия. С наибольшей частотой у больных с ПФФЯ встречались аллели *DQB1*0302* (28,6%) и *DQB1*0501* (30,6%) по сравнению с контролем (соответственно 11,3 и 17,5%). Различие в частоте этих аллелей было достоверно ($p < 0,05$). Для аллеля 0302 показатель *RR* составил 2,74, для аллеля 0501 он равен 1,9.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с идиопатической формой ПФФЯ наблюдаются определенные особенности в распределении ряда аллелей генов II класса *HLA*.

Как известно, система *HLA* осуществляет регуляцию иммунного ответа на его начальных и продуктивных этапах. Она также обеспечивает и такой «терминальный этап регуляции», как апоптоз различных типов антигенпрезентирующих клеток. Причем этот эффект касается как профессиональных антигенпрезентирующих клеток

(макрофаги, *CD34+* клетки, дифференцировавшиеся из моноцитов в культуре клеток, и дендритные клетки), так и *B*-лимфоцитов [25].

Ранее была установлена повышенная частота встречаемости при гипергонадотропной аменорее антигенов *DRB1*03* [35, 36]. Подобные данные получены и нами. Однако в работах J. Anasti [34] относительный риск выключения функции яичников при наличии этих антигенов возрастал в 3,8 раза, в то время как в нашем случае эта величина составила 2,0.

Ассоциация с *HLA DRB1*03* также была обнаружена в работах P. Walfish и соавт. [35]. В исследованиях P. Fenichel анализировались результаты *HLA* генотипирования у 42 пациенток, страдающих ПФФЯ, при этом было подтверждено наличие достоверной взаимосвязи с антигенами *HLA DRB1*03* [36]. Слабая взаимосвязь с *HLA DRB1*04* была выявлена в работах K. Jarondi [37]. В то время как J. Anasti и соавт. не выявили какой-либо взаимосвязи с фенотипами *HLA DRB1*04* [34].

В нашем исследовании в отличие от данных литературы также обнаружена тенденция к увеличению частоты встречаемости аллеля *DRB1*01* ($p = 0,0535$) у больных с идиопатической формой ПФФЯ.

Нами впервые выявлено повышение в 2,7 раза величины *RR* у носителей аллеля *DQB1*0302* и положительная ассоциация *HLA DQB1*0501*. Однако эти данные не нашли подтверждения в доступной нам литературе. Ранее проведенные исследования показали, что многие заболевания, встречающиеся в рамках АПС-II (аутоиммунные полигландулярные синдромы), ассоциированы с гаплотипами *HLA B8, DR*3, DR*4, DR*5* [27].

Преждевременное истощение функции яичников в ряде случаев является составляющей АПС-II, однако чаще встречается как изолированная патология. В связи с тем, что у обследованных нами больных также выявлены различные ассоциации со специфичностями *DRB1*04*, *DRB1*03* и *DQB1*0501*, *DQB1*0302*, можно судить о некоем схожем патогенетическом механизме развития патологии как при АПС-II, так и при изолированной форме ПВФЯ.

Ранее было установлено, что болезнь Аддисона и инсулинзависимый сахарный диабет в рамках АПС-II строго ассоциированы с *HLA DR3*, *DR4* [38—40]. Риск развития вышепредставленной патологии при обнаружении *HLA DR3* возрастает в 3,4 раза для болезни Аддисона и в 10 раз, если болезнь Аддисона встречается в рамках АПС-II [39].

В рамках нашего исследования ПВФЯ в основном было представлено в виде изолированной патологии, и риск его развития при выявлении *DRB1*04* возрастал в 1,8 раза.

Известно, что у больных с аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с одними и теми же антигенами *HLA DR3* и *B8*, вырабатыва-

ются различные виды аутоантител: антитела к ацетилхолиновым рецепторам при миастении, антитела к *B*-клеткам поджелудочной железы при ювенильном диабете и др. Ввиду такого разнообразия антител, имеющих важное значение в патогенезе заболеваний, ассоциированных с антигенами *HLA DR3*, было высказано предположение, что гены, сцепленные с *HLA DR3*, контролируют генерализованное увеличение иммунорективности, что дает основу для формирования специфического иммунного ответа [41—43].

Сниженный уровень *T*-супрессоров у больных с идиопатической формой ПВФЯ ассоциировался с более частой встречаемостью антигенов *HLA DR3* и одновременными признаками аутоиммунной патологии [44].

В связи с достаточно частой представленностью в нашем исследовании специфичностей *HLA DRB1*04*, *DRB1*03*, *DQB1*0302* и *DQB1*0501* можно предположить, что они могут определять способность связывать собственные пептиды и вызывать посредством этого специфические аутоиммунные расстройства, на основании чего идиопатическую форму ПВФЯ можно отнести в ряд аутоиммунной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М 2003.
2. Laml T., Schulz-Lobmeyr L., Obruca A. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292—302.
3. Bjoro K. Amenorrhea: a study with particular attention to the problems of ovarian failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45 (suppl): 69.
4. Jones G.S., Rcuhsen M. A new syndrome of amenorrhea in hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus. *Fertil Steril* 1967; 18: 440.
5. Luisetto G., Zangari M., Bottega F. Different rates of forearm bone loss in healthy women with early or late menopause. *Osteoporosis International* 1995; 5(1): 54—62.
6. Fenichel P., Sosset C. et al. Premature ovarian failure: An autoimmune disease. *Advances in Endocrinological Gynecology* 1999; 143—149.
7. Aubard et al. Early menopause. *J Clin Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26: 231—237.
- 7а. Witebsky E. БМЭ. т. II. изд. 3. 1975; 374.
8. Conway G.S. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 202—206.
9. Sung L. et al. Sisters of women with premature ovarian failure may be ideal ovum donors. *Fertil Steril* 1997; 67(5): 912—916.
10. Tulandi T., Kinch R.A.H. Premature Ovarian Failure. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36(9): Suppl: 521—527.
11. Singer D., Hunter M. The experience of premature menopause; a thematic discourse analysis. *J Reprod Infant Psychol* 1999; 17(1): 63—81.
12. Серов В.В., Зайратьянц О.В. Аутоиммунизация и аутоиммунные болезни. *Арх патол* 1992; 92: 3: 5—11.
13. Петров Р.В. Иммунология. М 1987.
14. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. *Тер арх* 2001; 8: 43—46.
15. Bottazzo G.F. et al. Adrenalitis, ooforitis and autoimmune polyglandular disease. In: Rich R.R. et al. (eds). *Clinical Immunology, Principles and Practica*. St. Louis: Mosby 1996; chapter 100: 1523—1536.
16. Алексеев Л.П., Дедов И.И. Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с HLA генетической предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету. *Сахарный диабет* 1998; 1: 19—21.
17. Пищулин А., Александрова Г. Взаимосвязь этиологии и патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и некоторых нарушений функции яичников. *Пробл репрод* 1996; 4.
18. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Ассоциированный с HLA генетический контроль некоторых показателей иммунорективности в норме и при патологии. *Иммунология* 1998; 2: 117—129.
19. Bodmer W. HLA 1997. Eds P. Terasaki, D. Gjertson. 1998; 1—7.
20. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. *Intern Immunol* 1998; 10: 30—38.
21. March B., Steimle V., Martinez-Sofia E. et al. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 302—310.
22. Mattiuz P.L., Tosi R.M. *Copenhagen* 1967; 2003.
23. Millis K., Faloona F.A. *Mem Enzymol* 1987; 155: 335—350.
24. Middieton D., Williams F. HLA 1997. Eds P. Terasaki, D. Gjertson. 1998; 1—7.
25. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости. *Иммунология* 2001; 3: 4—12.

26. *Zmiewski C.M.* Crit Rev Lab Sci 1984; 20: 285–370.
27. *Фадеев В.В., Шевченко И.В.* Аутоиммунные полигландулярные синдромы. Пробл эндокринол 1999; 1: 47–54.
28. *Walfish P.O., Shemchuk A.B., Bain J. et al.* Association of premature ovarian failure with HLA antigens. Tissue Antigens 1993; 21: 168–169.
29. *Arif S. et al.* Identification of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase as a novel target of steroid cell autoantibodies: association of autoantibodies with andocrine autoimmune disease III. Clin Endocrinol Metab 1996 Dec; 81: 12: 4439–4445.
30. *Иоселиани Т.Г.* Антигены системы HLA при аутоиммунном оофорите. Вестник ассоциации эндокринологов (СПб-Петербург) 2000; 1(8): 4.
31. *Трофимов Д.Ю.* Разработка метода мультипраймерной ПУР для типирования генов HLA II класса: Дис. ... канд. биол. наук. М 1996.
32. *Svejgaard A., Jersild C. et al.* Tissue antigens 1974; 4: 95–105.
33. *Bengtsoen B.O., Thomson G.* Tissue antigens 1981; 18: 356–363.
34. *Anasti J.N., Adams, Kemzay L.M., Defensor R.A. et al.* Karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure: evaluation of association with the class II major histocompatibility complex. Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 3: 722–723.
35. *Walfish P.O., Critesman I.S. et al.* Association of premature ovarian failure with HLA antigens. Tissue Antigens 1983; 2: 168–173.
36. *Fenichel P., Sosset C. et al.* Prevalence, specificity and significance. Antiovarian antibodies during spontaneous. Premature ovarian failure. Hum Reprod 1997; 12: 2623–2628.
37. *Jarondi K.A., Arora M.* Human leucocyte antigen typing and associated in premature ovarian failure. Hum Reprod 1994; 9: 2006–2009.
38. *Boehin B.O., Mamfras B., Siedl et al.* Tissue antigens 1991; 37: 130–132.
39. *Latigne P. et al.* Tissue antigens 1987; 41: 1022–1027.
40. *Maclaren N.K. Riley W.S.* J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 455–459.
41. *Bodmer W.F.* J Exp Med 1980; 152: 353–357.
42. *Gonwa T.A., Petriin B.M.* Advanc Immun 1983; 34: 71–96.
43. *Stobo J.D.* J Lab Clin Med 1982; 100: 822–828.
44. *Robertson D.A.F., Billen A., Field H. et al.* J Clin Lab Immunol 1982; 9: 133–138.

VI Международный симпозиум по преимплантационной генетике

состоится 19–22 мая 2005 г. в Лондоне, конференц-центре королевы Елизаветы II. Событие приурочено к празднику, который посвящен миллионам детей, родившимся после ЭКО, и тысячам детей, родившимся после ПГД.

Контактный тел.: +1 (773) 472 4900, +1 (773) 871 5221, e-mail: rgi@flash.net

На праздник, который будет проходить под патронажем королевы Елизаветы II, приглашаются дети, родившиеся после ЭКО, и их родители.



В санатории:
— Сколько вас здесь работает?
— С главврачом — тридцать.
— А без него?
— Без него никто не работает.

Синдром неадекватной продукции эритропоэтина у больных с миомой матки

В.А. БУРЛЕВ, Е.Н. КОНОВОДОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Впервые показано, что у больных с миомой матки развивается синдром неадекватной продукции эритропоэтина в ответ на анемию и представлена клинико-лабораторная характеристика этого синдрома.

Ключевые слова: миома матки, кровотечение, железодефицитная анемия, эритропоэтин, адекватная и неадекватная продукция эритропоэтина, сывороточное железо, коэффициент насыщения трансферрина железом, ферритин.

Миома матки — наиболее часто встречающаяся опухоль, которая диагностируется у 20—30% женщин в возрасте 15—45 лет [9, 11].

Одним из показаний к оперативному лечению больных с миомой матки является наличие у женщин нарушенного менструального цикла по типу менометроррагий, приводящих к железодефицитной анемии (ЖДА) различной степени тяжести [11].

Не вызывает сомнений то, что анемия у больных с миомой матки часто является патологическим фоном, на котором возникают осложнения при оперативном лечении: увеличиваются объем кровопотери во время операции, частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и длительность заживления раны, что сказывается на результате лечения. Кроме того, метаболические нарушения, развивающиеся при анемии, отрицательно влияют на качество жизни пациенток и способность переносить нагрузки, связанные с социальной и семейной жизнью [19]. Поэтому лечение анемии у больных с миомой матки является важной задачей, которая бывает трудновыполнимой на фоне рецидивирующих менометроррагий.

В таких случаях применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (РЭПО) позволяет устранить анемию за короткий срок и провести операцию в оптимальных условиях и с минимальным риском развития осложнений во время и после операции [3, 4, 17].

Обоснованием к проведению настоящего исследования послужило успешное лечение анемии у больных с миомой матки препаратами РЭПО и убедительные данные о роли нарушения продукции эритропоэтина (ЭПО) в развитии анемии у больных с миомой [12].

Понятие об адекватной и неадекватной продукции ЭПО при анемии возникло в результате

эритрокинетических исследований, которые показали, что в норме уровень ЭПО в сыворотке (с-ЭПО) должен повышаться экспоненциально уменьшению содержания гемоглобина (*Hb*) или величины гематокрита (*Ht*). Описано много клинических синдромов с неадекватной продукцией ЭПО (СНЭП) при анемии. Среди них, однако, по данным литературы, нет сведений при миоме матки, сочетающейся с анемией [10, 16, 18].

Цель исследования: на основании клинико-лабораторных исследований представить характеристику синдрома неадекватной продукции эритропоэтина у больных с миомой матки и анемией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 50 женщин в возрасте от 24 до 57 лет с диагнозом миомы матки и ЖДА легкой, средней и тяжелой степени, готовящихся к удалению матки путем лапароскопии или лапаротомии. Средний возраст пациенток составил $42,5 \pm 0,7$ года. Всем пациенткам до начала лечения было проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее определение гематологических (ретикулоциты, эритроциты, *Hb*, *Ht*, тромбоциты) и феррокинетических (сывороточное железо, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом — КНТ, ферритин) показателей; содержания ЭПО в сыворотке. Критериями включения пациенток в исследование явились наличие миомы матки, концентрация *Hb* 110 г/л и ниже, сывороточного железа 15,0 мкмоль/л и ниже, КНТ < 17%. Степень тяжести анемии оценивали по А.А. Митереву [1].

Определение гематологических параметров проводилось на приборе Дигисел-800 (Швейцария). Количество ретикулоцитов подсчитывалось

по стандартной методике. Концентрацию сывороточного железа и трансферрина определяли на биохимическом анализаторе Kone Ultra (Финляндия) с использованием стандартных реактивов. Концентрацию с-ЭПО у больных определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате FP-901 (фирмы «Labsystems», Финляндия) с использованием набора Pro Con EPO (Санкт-Петербург). КНТ, отражающий процент насыщения трансферрина железом, высчитывался по стандартной формуле [1].

У каждой из 50 больных с миомой и анемией оценивалась адекватность продукции ЭПО для данного уровня *Hb*. Степень неадекватности продукции ЭПО позволяет оценить отношение логарифма наблюдаемого с-ЭПО ($\log_{\text{нс-эпо}}$) к логарифму предполагаемого с-ЭПО ($\log_{\text{нс-эпо}}$): $\log_{\text{нс-эпо}}/\log_{\text{нс-эпо}}$. Отношение $\log_{\text{нс-эпо}}/\log_{\text{нс-эпо}}$ в нормативных пределах 0,8—1,2 свидетельствует об адекватной продукции ЭПО [10].

Согласно указанному выше критерию адекватности продукции ЭПО, все 50 больных были разделены на 2 группы. В 1-ю (основную) группу были включены 25 больных СНЭП, у которых отношение $\log_{\text{нс-эпо}}/\log_{\text{нс-эпо}}$ было менее 0,8. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 25 больных, у которых это отношение находилось в пределах 0,8—1,2. В группе обследованных не оказалось больных, у которых отношение было бы выше 1,2.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Excel версия 7.0. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе анамнестических данных у больных со СНЭП и группы сравнения были получены следующие результаты. Средний возраст больных в 1-й и 2-й группах достоверно не различался и составил соответственно $43,1 \pm 1,2$ и $42,1 \pm 1,3$ года.

Выявлено различие между группами по длительности заболевания миомой матки с момента первого выявления до направления на оперативное лечение. Средняя длительность заболевания была в 2 раза больше у больных основной группы и составила $6,28 \pm 1,0$ года, а в группе сравнения — $3,25 \pm 0,5$ года.

Сравнительный анализ возраста менархе, особенностей становления менструальной функции не выявил достоверных различий между группами.

В 1-й группе обильные и длительные кровотечения ≥ 1 года имели 59% женщин, менее 1 года

— 41%. Во 2-й группе обильные длительные метrorрагии в течение 1 года и более имели 39% женщин, менее 1 года — 54%, отсутствие метrorрагий отмечали 7% женщин.

У больных со СНЭП чаще, чем у больных группы сравнения, миома матки сочеталась с эндометриозом и аденомиозом — у 36 и 24% соответственно, с опухолями и опухолевидными образованиями яичников — у 32 и 8% соответственно. Эктопия шейки матки в анамнезе чаще наблюдалась у больных группы сравнения — у 36% в отличие от больных со СНЭП — у 12%.

При сопоставлении встречаемости экстрагенитальных заболеваний у больных двух групп оказалось, что частота детских инфекционных заболеваний у больных со СНЭП была в 2 раза чаще, чем у больных группы сравнения (56 и 28% соответственно), также они чаще болели респираторно-вирусными заболеваниями (60 и 40% соответственно). Заболевания щитовидной железы, которые, как известно, могут влиять на эндогенную продукцию ЭПО (А.Г. Румянцев, 2002), встречались у 12% больных со СНЭП и отсутствовали во 2-й группе.

Величина миомы матки у обследованных больных колебалась от 5 до 25 нед беременности. Группы не различались по числу женщин с различной величиной миомы.

Оказалось, что число больных с анемией легкой, средней и тяжелой степени было различным в 2 группах. Установлено, что у больных основной группы анемия легкой степени встречалась в 2 раза реже, чем у больных группы сравнения (у 40 и 80% соответственно). Больных с анемией средней и тяжелой степенью было в 3 раза больше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (60 и 20% соответственно).

Для больных обеих групп до начала лечения было характерно наличие анемического синдрома, который проявляется неспецифическими симптомами. Основные жалобы больных сводились к слабости, повышенной утомляемости, головокружению, шуму в ушах, мельканию мушек перед глазами, сердцебиению, одышке при физической нагрузке [8].

Частота обнаружения признаков анемического синдрома, зависящая от степени тяжести, представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, одышка, головокружение, сердцебиение, мелькание мушек перед глазами чаще встречались у больных, имевших СНЭП, что, по-видимому, связано с большей частотой встречаемости анемии средней и тяжелой степени в этой группе.

В табл. 2 приведены данные об уровне ЭПО, значениях коэффициента адекватности продукции ЭПО, гематологические и феррокинетиче-

Таблица 1. Сравнительная частота обнаружения признаков анемического синдрома у больных с миомой матки 1-й и 2-й группы

Признак	1-я (основная) группа			2-я группа (сравнения)		
	степень анемии					
	легкая (n=10)	средняя +тяжелая (n=15)	всего (n=25)	легкая (n=20)	средняя +тяжелая (n=5)	всего (n=25)
Симптомы	4	5	6	1	2	3
Слабость	10 (100)	15 (100)	25 (100)	20 (100)	5 (100)	25 (100)
Быстрая утомляемость	10 (100)	15 (100)	25 (100)	20 (100)	5 (100)	25 (100)
Одышка при легкой физической нагрузке	5 (50)	15 (100)	20 (80)	10 (50)	5 (100)	15 (60)
«Мушки» в глазах	3 (30)	10 (66)	13 (52)	7 (35)	3 (60)	10 (40)
Головокружение	4 (40)	12 (80)	16 (64)	7 (35)	4 (80)	11 (44)
Сердцебиение	6 (60)	15 (100)	21 (84)	11 (55)	5 (100)	16 (64)

Примечание. В скобках — процент.

Таблица 2. Эритрокинетические, гематологические и феррокинетические показатели у больных с миомой матки 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)	<i>p</i>
ЭПО, мМЕ/мл	26,2±3,7	47,5±3,5	<0,0001
$\log_{\text{нс-эпо}}/\log_{\text{нс-эпо}}$	0,62±0,03	0,88±0,03	<0,0001
<i>Hb</i> , г/л	83,9±2,8	97,1±2	<0,0005
Ретикулоциты,	6,1±0,3	7±0,4	>0,05
Эритроциты · 10 ¹² /л	2,9±0,07	3,1±0,06	<0,03
<i>Ht</i>	27,3±0,9	29,5±0,4	<0,04
Тромбоциты · 10 ⁹ /л	203±7	185±6	>0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	11±0,8	12,1±0,9	>0,05
Ферритин	20±2,0	12±1,2	<0,05
Трансферрин, г/л	2,9±0,2	3,1±0,2	>0,05
КНТ, %	16,8±1,6	15,2±1,4	>0,05

ские показатели у больных с миомой матки и СНЭП и в группе сравнения до начала лечения. Согласно полученным результатам (см. табл. 2), больные с миомой матки, ЖДА и СНЭП отличаются от больных группы сравнения достоверно более низким уровнем в крови с-ЭПО ($p < 0,0001$), коэффициентом адекватности продукции ЭПО ($p < 0,0001$), содержанием *Hb* ($p < 0,0005$), количеством эритроцитов ($p < 0,03$) и величиной *Ht* ($p < 0,04$), повышенным содержанием ферритина ($p < 0,05$).

Как известно, степень тяжести анемии характеризуется такими гематологическими показателями, как содержание *Hb*, количество эритроцитов и показатель *Ht*.

Поскольку в группе со СНЭП оказалось 60% больных с анемией средней и тяжелой степени,

а в группе без СНЭП — таких больных было только 20%, проведено сравнение гематологических и феррокинетических показателей в 2 группах с учетом степени тяжести анемии. Эти данные представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, при неадекватной продукции ЭПО его уровень достоверно ниже ($p < 0,002$) при легкой степени ЖДА по сравнению со средней и тяжелой, а также ниже, чем у больных с адекватной продукцией ЭПО и ЖДА легкой степени ($p < 0,01$).

Также достоверно различается уровень ЭПО при средней и тяжелой формах анемии у больных 1-й и 2-й групп ($p < 0,01$) (см. табл. 3).

Среднее значение коэффициента адекватности продукции ЭПО в группе, где отсутствовал СНЭП, было достоверно выше у больных с легкой степенью ЖДА по сравнению со средней и тяжелой формой ЖДА ($p < 0,001$).

Обращают на себя внимание данные о том, что уровень общего *Hb* у больных 1-й и 2-й групп с легкой формой ЖДА достоверно различается (96,0±1,6 и 101,2±1,6 г/л соответственно; $p < 0,001$). Аналогичные достоверные различия ($p < 0,001$) имеются между уровнем *Hb* у больных 1-й и 2-й групп и со средней и тяжелой степенью анемии (77,7±3,4 и 83,5±2 г/л соответственно).

Достоверных различий между группами (см. табл. 3) по уровню сывороточного железа, трансферрина, значению КНТ, а также по количеству тромбоцитов и ретикулоцитов не выявлено. По количеству эритроцитов и значению *Ht* внутри каждой группы имели место достоверные различия, связанные со степенью тяжести анемии.

Таким образом, проведенное исследование позволило выделить у больных с анемией и неадекватной продукцией ЭПО следующие призна-

Таблица 3. Эритрокинетические, гематологические и феррокинетические показатели у больных с миомой матки 1-й и 2-й групп с учетом степени тяжести анемии ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=25)		p
	степень тяжести анемии				
	легкая (n=10) – 1	средняя+тяжелая (n=15) – 2	легкая (n=20) – 3	средняя+тяжелая (n=5) – 4	
ЭПО, мМЕ/мл	12,8±2,3	30,1±4,8	44,8±3,4	53,6±7,7	1–2<0,002 1–3; 2–4<0,01
$\log_{\text{ис-эпо}}/\log_{\text{ис-эпо}}$	0,56±0,03	0,63±0,04	0,92±0,01	0,85±0,01	1–2>0,05 1–3; 3–4<0,001
Hb, г/л	96,0±1,6	77,7±3,4	101,2±1,6	83,5±2	1–2<0,0001 3–4<0,0001 2–4; 1–3<0,001
Ретикулоциты, %	5,7±0,4	6,4±0,4	7±0,4	7±0,9	>0,05
Эритроциты · 10 ¹² /л	3,1±0,1	2,7±0,09	3,2±0,07	3±0,01	1–2<0,01 3–4<0,05
Ht	29,2±0,9	25,5±1,3	30,0±0,4	27,2±1,5	1–2<0,05 3–4<0,05
Тромбоциты · 10 ⁹ /л	194±12	210±7	186±7	188±2,5	>0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,0±0,8	11,4±0,9	11,4±1,3	11,5±1,5	>0,05
Трансферрин, г/л	3,1±0,2	2,9±0,2	3,04±0,2	2,8±0,5	>0,05
КНТ, %	13,9±1,6	18,3±2,1	15,2±1,3	15,8±1,9	>0,05

ки, отличающие их от больных с миомой матки и ЖДА с адекватной продукцией ЭПО:

- высокая частота в анамнезе детских инфекций (56%) и респираторно-вирусных заболеваний (60%) — соответственно в 2 и 3 раза больше, чем у больных группы сравнения;

- более частая встречаемость эндометриоза и опухолевидных образований яичников;

- в 2 раза большая длительность заболевания с момента выявления до направления на оперативное лечение;

- наличие обильных и продолжительных кровотечений в течение более 1 года у 59% больных (без синдрома таких больных было 39%);

- преобладание анемии средней и тяжелой степени (60%);

- достоверно более низкий уровень ЭПО, Hb, эритроцитов и Ht.

- достоверно более высокий уровень ферритина в сыворотке.

ОБСУЖДЕНИЕ

По своему биологическому эффекту ЭПО соответствует факторам роста — он вырабатывается в почках и оказывает стимулирующее действие на отдаленный орган — костный мозг. ЭПО является уникальным пептидом. Он способствует пролиферации ранних эритроидных предшественников, поддерживает выживание (препятствует

апоптозу) поздних стадий до их созревания, оказывает стимулирующее действие на синтез Hb и на включение железа клетками костного мозга [10].

При наличии нормальной ЭПО-образующей функции в почках уровень с-ЭПО должен повышаться экспоненциально уменьшению величины Hb (или Ht). 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 содержания с-ЭПО от концентрации Hb (Ht) относительно эталонных величин с-ЭПО и уровня Hb (Ht) у пациентов с адекватной реакцией ЭПО [10].

Клинические СНЭП многочисленны. Уменьшение почечной продукции ЭПО связано с рядом различных механизмов. Все нарушения продукции ЭПО с гипозритропоэтиемией можно разделить на 2 группы в зависимости от поврежденной или интактной почечной функции. К 1-й

группе относится анемия при хронической почечной недостаточности, ко 2-й — анемия при хронических заболеваниях, злокачественных новообразованиях, СПИД, хронических инфекционных заболеваниях, воспалительных процессах неинфекционной природы [10, 16, 18].

Учитывая, что под синдромом понимается группа или сочетание симптомов (признаков), связанных с некоторым болезненным процессом и составляющих определенную клиническую картину болезни или части ее, считали целесообразным выделить наиболее характерные признаки для СНЭП у больных с миомой матки [2].

Были установлены 2 группы симптомов. Первая группа, это признаки, которые имеют «общие», или «обязательные» свойства, так как они присутствуют во всех клинических СНЭП. Вторую группу признаков составляют «частные», или «дополнительные», так как они присущи лишь данному контингенту больных — больным с миомой матки.

В результате проведенного обследования 50 больных с миомой матки и ЖДА удалось выявить наличие у них следующих *общих (обязательных) признаков СНЭП*:

- 1) анемия (сниженный уровень *Hb*, *Ht*, эритроцитов);
- 2) низкий уровень ЭПО (не соответствующий уровню *Hb* или показателю *Ht*);
- 3) значение коэффициента $\log_{\text{нс-ЭПО}} / \log_{\text{нс-ЭПО}} < 0,8$.

Частные (дополнительные) признаки у больных с миомой матки и ЖДА или признаки, наличие которых указывает на возможность наличия СНЭП у больной:

- 1) степень тяжести анемии (средняя или тяжелая);
- 2) длительность заболевания миомой матки более $6,28 \pm 1,0$ года;
- 3) наличие обильных и длительных кровотечений более 1 года;
- 4) опухоли и опухолевидные образования яичников;
- 5) эндометриоз, аденомиоз;
- 6) заболевания щитовидной железы в настоящее время или в анамнезе;
- 7) перенесенные детские инфекции и частые ОРВИ в анамнезе.

Итак, нам впервые удалось обнаружить и описать СНЭП у больных с миомой матки и ЖДА.

На наш взгляд, недостаточная продукция ЭПО при миоме матки может быть обусловлена несколькими факторами. Влияние этих факторов, скорее всего, опосредовано через эндокринную систему, которая, как давно известно, играет не последнюю роль в патобиологии миомы матки и

оказывает определенное влияние на эритропоэз [6]. В большинстве случаев это влияние осуществляется или путем модулирования почечной продукции ЭПО, или путем потенцирования действия ЭПО на эритропоэтинчувствительные клетки [10]. В частности, доказано, что эстрогены ингибируют эритропоэз. Влияние гестагенов на продукцию ЭПО трудно отрицать, однако до настоящего времени остается неизученным характер этого воздействия. При дефиците тиреоидных гормонов также происходит снижение эритропоэза [10]. Следовательно, с точки зрения состояния эндокринной системы можно объяснить нарушение продукции ЭПО и развитие СНЭП в тех случаях, где миома матки сочетается с опухольями и опухолевидными образованиями яичников, эндометриозом, заболеваниями щитовидной железы.

Известно, что любой стресс приводит к активации симпатической нервной системы и повышению концентрации ряда гормонов в сыроворотке [7]. В эксперименте доказано, что активация симпатической нервной системы в условиях стресса может вызвать значительное увеличение уровня с-ЭПО [10]. Ранее нами было показано, что в результате родового стресса и стресса, вызванного кесаревым сечением, у родильниц в норме происходит повышение уровня с-ЭПО [5].

Однако больные с миомой матки, страдающие повторяющимися менометроррагиями, многие годы живут в условиях хронического стресса. Вследствие чего у них, на наш взгляд, может утрачиваться физиологическая способность эритропоэтинообразующего аппарата почек реагировать усиленной продукцией ЭПО в ответ на стимуляцию. Последнее подтверждается данными литературы, из которых следует, что введение больших доз адреноблокаторов на протяжении нескольких месяцев не вызывало у пациентов сколько-нибудь выраженных изменений эритропоэза [10]. Таким образом, такие признаки СНЭП у больных с миомой, как длительность заболевания миомой матки $6,28 \pm 1,0$ года и более и наличие обильных и продолжительных кровотечений в течение 1 года и более, могут быть факторами, вносящими вклад в подавление выработки ЭПО через влияние нервной системы.

Если принять во внимание тот факт, что при инфекционных и воспалительных процессах, вероятно, увеличивается выработка провоспалительных цитокинов, которые являются антагонистами ЭПО, то становится объяснима большая частота заболеваемости инфекциями у больных со СНЭП по сравнению с больными, имеющими адекватную продукцию.

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждаются успешным применением

ем РЭПО в лечении больных с миомой матки и ЖДА в пред- и послеоперационном периоде [3, 4].

Механизмы неадекватной продукции ЭПО могут быть разные. Первоначальным стимулом для синтеза ЭПО на молекулярном уровне у больных с миомой матки служит гипоксия, в результате которой осуществляется воздействие на эритропоэтинчувствительные клетки костного мозга и происходит образование новых эритроцитов. Неадекватное образование ЭПО приводит к изменению кроветворения и снижению числа эритроцитов в периферической крови.

Современные научные данные о молекулярных механизмах образования и воздействия ЭПО свидетельствуют о том, что они состоят из нескольких уровней регуляции.

Первый уровень связан с фактором, индуцируемым гипоксией (ГИФ), который включает в себя целое семейство разных факторов — ГИФ-1, ГИФ-2, ГИФ-3. Наиболее изученным является ГИФ-1. Снижение парциального давления кислорода (гипоксия) и активация клеточного кислородного сенсора приводят к экспрессии гена ГИФ [15].

Второй уровень обусловлен тем, что кислородзависимая регуляция экспрессии гена ЭПО контролируется ГИФ-1. Последний связывается с гипоксичувствительным элементом, локализованным в гене ЭПО, и происходит активация гена ЭПО [22]. Продукция ЭПО эпителиальными клетками почечных канальцев связана со следующими этапами — генной транскрипцией, процессингом РНК, транспортом РНК из ядра в цитоплазму, трансляцией ЭПО мРНК во время синтеза. Главная регуляция гена ЭПО осуществляется на уровне транскрипции, однако на конечную продукцию ЭПО могут влиять и эффективность процессинга ЭПО мРНК или трансляция ЭПО мРНК [10].

Третий уровень связан с состоянием рецепторов ЭПО и процессом рецепции. Как всякий гемопоэтический фактор роста ЭПО соединяется со специфическими рецепторами на наруж-

ной мембране эритропоэтинчувствительных клеток (ЭПО-Р). Это взаимодействие ЭПО и ЭПО-Р является абсолютно необходимым для действия ЭПО на молекулярном уровне и в конечном итоге — для эритропоэза. В настоящее время известно 2 типа мутаций ЭПО-Р, которые могут приводить к нарушению функционирования ЭПО [10].

Следовательно, нарушенная продукция ЭПО у больных с миомой матки, которая проявляется СНЭП, может быть связана с одним или несколькими вышеизложенными уровнями молекулярной регуляции, образования и рецепции ЭПО. Эти механизмы регуляции требуют дальнейшего изучения.

В заключение следует подчеркнуть, что определение с-ЭПО и адекватности его уровня относительно степени анемии является необходимой процедурой для планирования терапии РЭПО. Только больным с неадекватной продукцией с-ЭПО при анемии следует проводить заместительную терапию с помощью стандартных доз РЭПО.

В последние годы ЭПО широко используется у больных с анемиями различного генеза: нефрогенной; анемии при хронических болезнях; при ВИЧ-инфекции; анемии при злокачественных новообразованиях. Накоплен опыт применения РЭПО с достижением хороших результатов при подготовке пациентов с анемией к обширным хирургическим вмешательствам (ортопедия, онкология), для стимуляции эритропоэза в послеоперационном периоде, при термических ожогах, в онкогематологии [13, 14, 20, 21]. Применяют РЭПО для лечения анемии недоношенных новорожденных, беременных и родильниц, а также в гинекологии в основном для подготовки пациенток с анемией для операции [3, 13, 17].

Имея собственный успешный опыт применения ЭПО в лечении ЖДА у больных миомой матки, считаем, что настоящее исследование позволяет проводить отбор больных, нуждающихся в лечении препаратами РЭПО, путем индивидуального определения адекватности продукции ЭПО, что повышает качество и эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аркадьева Г.В.* Диагностика и лечение железодефицитных анемий. М 1999; 58.
2. *Арнаутов Г.Д.* Медицинская терминология. София 1979; 943.
3. *Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Гаспаров А.С., Барабанова О.Э., Коробицын Л.П.* Рекомбинантный эритропоэтин в предоперационном лечении анемии у больных миомой матки. Пробл репрод 2003; 5: 23—27.
4. *Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Коноводова Е.Н., Барабанова О.Э., Коробицын Л.П.* Эпокрин в лечении железодефицитной анемии у больных миомой матки после гистерэктомии. Пробл репрод 2003; 6: 59—64.
5. *Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Нерсисян Р.А., Торчинов А.М., Коробицын Л.П.* Эритропоэтин у родильниц с анемией. Пробл репрод 2002; 5: 53—56.
6. *Вихляева Е.М.* Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснования современной стратегии при лейомиоме матки. Вopr онкол 2001; 47: 2—3.
7. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Антистрессорные реакции и активационная теория. М 1998; 655.

8. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. М 1998; 37.
9. Кулаков В.И., Голубев В.А. Реконструктивная хирургия в современной гинекологии. В сб.: Реконструктивная хирургия и реабилитация репродуктивной функции у гинекологических больных. М 1992; 11—17.
10. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М 2003; 447.
11. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. Ст-Петербург 2000.
12. Синюхин В.Н., Стецюк Е.А., Ловчинский Е.В. и др. Фармакокинетика рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Тер арх 1994; 66: 8: 60—62.
13. Beguin Y., Lipscei G., Oris R. et al. Serum immunoreactive erythropoietin during pregnancy and in the early postpartum. Br J Haematol Oncol Cl North Am 1994; 72: 6: 3—10.
14. Besarab A., Ross R.P., Nasca T.J. The use of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995 Mar; 4(2): 155—161.
15. Bracken C.P., Whitelaw M.L., Peet D.J. The hypoxia-inducible factors: key transcriptional regulators of hypoxic responses. Cell Mol Life Sci 2003; 60: 7: 1376—1393.
16. Controneo P., Maria Riverca B., Torado L., Pitocco D. et al. Blunted erythropoietin response to anemia in patients with Type I diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16: 3: 172—176.
17. Larson B., Bremme K., Clyne N., Nurdstrom L. Preoperative treatment of anemic women with epoetin beta. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 559—562.
18. Lee S.J., Kwon J.H., Jung C.W. Erythropoietin response is inadequate in cancer patients receiving chemotherapy. Int J Hematol 2001; 74: 4: 416—420.
19. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol 2001; 28: (2 Suppl 8): 7—14.
20. Mercuriali F. The role of human recombinant erythropoietin in oncologic surgery. Tumori 1997 Jul; 83:(4 Suppl 2): S16—S19.
21. 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.
22. Wenger R.H., Kvietikova I, Rolfs A. et al. Oxygen-regulated erythropoietin gene expression is dependent on a CpG methylation-free hypoxia-inducible factor-1 DNA-binding site. Eur J Biochem 1998; 253: 3: 771—777.

ЦЕНТР ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ “ЭКЗОН”

Проводит генетическое тестирование, целью которого является выявление мутаций, отвечающих за развитие наследственных болезней и предрасположенность к заболеваниям с поздним началом, таким как рак молочной железы, легких, толстой и прямой кишки, щитовидной железы, а также бронхиальная астма, болезнь Альцгеймера, алкоголизм и др.

Прием пациентов ведет онколог-генетик и специалисты соответствующих специальностей.

У пациентов с выявленными мутациями будет возможность постоянно наблюдаться у специалистов соответствующего профиля с целью ранней диагностики опухолевых заболеваний. В некоторых случаях им предлагается профилактическая хирургия.

Пациентам репродуктивного возраста в случае выявления мутаций предлагается преимплантационная генетическая диагностика с целью гарантировать рождение потомства, свободного от данной наследственной патологии.

Наконец, будет категория пациентов, которые узнают, что им не передалась болезненная наследственность родителей. Для них это будет означать избавление от страха, в котором они живут и еще могут прожить многие годы.

Тел.: (095) 582 3781
www.GenScreen.ru

Сравнение протоколов стимуляции суперовуляции рекомбинантным ФСГ с агонистами и антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона у пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от исходного состояния яичников

Д.И. КАБАНОВА, К.В. КРАСНОПОЛЬСКАЯ, А.С. КАЛУГИНА, С.М. БЕЛОБОРОДОВ

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

Проведено сравнение протоколов стимуляции суперовуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в программе ЭКО/ИКСИ. Проспективным рандомизированным исследованием охвачены 124 пациентки, в том числе 63 — после каутеризации яичников и 61 — с интактными яичниками. В первой группе проводилась стимуляция с трипторелином по длинному протоколу (у 23), ганиреликсом по фиксированному (6-й день) протоколу (у 21) и ганиреликсом по гибкому протоколу (у 19). Во второй группе эти протоколы применялись у 19, 22 и 20 пациенток соответственно. У пациенток с СПКЯ и интактными яичниками наиболее эффективным и безопасным является гибкий протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. У пациенток, ранее оперированных по поводу СПКЯ, предпочтительно назначение стандартного длинного протокола с агонистами ГнРГ. Вывод: результаты ЭКО у пациенток с СПКЯ зависят как от протокола стимуляции суперовуляции, так и от исходного состояния яичников.

Ключевые слова: бесплодие, СПКЯ, ЭКО, ИКСИ, индукция суперовуляции.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) диагностируется у 30–40% пациенток, страдающих эндокринным бесплодием [1, 3–5, 8–11, 16, 17, 20–22].

Согласно современным представлениям [5, 9, 11, 12], СПКЯ не является показанием к ЭКО. Методы вспомогательной репродукции применяются при неэффективности индукции овуляции и (или) хирургического лечения, а также при бесперспективности достижения беременности путем естественного зачатия, например, при сочетании СПКЯ с трубным или мужским фактором [4–6, 11, 13]. В рамках программы ЭКО пациентки с СПКЯ встречаются в 5–20% случаев [5, 6, 26], и это состояние учитывается при проведении стимуляции суперовуляции.

Особенности этапа стимуляции суперовуляции при поликистозных яичниках определяются мерами, направленными на минимизацию отклонений в процессе индуцируемого фолликулогенеза. К таким отклонениям [17] можно отнести:

- 1) высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ);
- 2) повышенный риск преждевременного (до введения триггеров овуляции) выброса ЛГ и преждевременной лютеинизации;
- 3) возможный «бедный» ответ на овариальную стимуляцию, особенно у пациенток с оперированными яичниками.

В настоящее время нет единого мнения о выборе оптимального протокола стимуляции, который позволил бы, с одной стороны, обеспечить адекватный фолликулогенез и получение зрелых эмбрионов, а с другой — характеризовался бы минимальной вероятностью осложнений в виде СГЯ. До последнего времени относительным стандартом было применение препаратов рекомбинантного (р)ФСГ в длинных протоколах стимуляции с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ).

Появление в последние годы антагонистов (ант)ГнРГ (ганиреликс, цетрореликс) в протоколах индукции овуляции поставило вопрос о сравнении их с а-ГнРГ. Проведенные исследования показывают сходную эффективность с длинным протоколом стимуляции [14, 18, 22], но этот вопрос не изучен в отношении пациенток с СПКЯ. Во всех предрегистрационных исследованиях пациентки с СПКЯ исключались из групп сравнения [14, 18, 22, 26]. Также стоит вопрос об оптимальных протоколах с антагонистами, так как существует разновидность фиксированного и гибкого подходов ко дню начала введения антагониста [15, 26].

Еще один вопрос, который остается открытым, — это особенности проведения стимуляции суперовуляции у пациенток с наличием или отсутствием хирургического лечения СПКЯ в анамнезе.

Цель настоящей работы заключалась в определении эффективности и безопасности трех протоколов стимуляции (длинного с а-ГнРГ, фиксированного и гибкого с ант-ГнРГ) у пациенток с СПКЯ в зависимости от исходного состояния яичников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное рандомизированное исследование были включены 124 пациентки репродуктивного возраста ($30,5 \pm 3,6$ года) с СПКЯ, впервые обратившиеся для лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции в специализированный центр репродукции. Исследование проводилось в одной клинике.

Диагноз СПКЯ был установлен на основании сочетания ановуляции, бесплодия, олиго- или аменореи и ультразвуковых критериев: двустороннее увеличение объема яичников ($>9\text{см}^3$), более 8 периферически расположенных кистообразных структур диаметром до 10 мм и увеличенные центральной стромы [4, 8]. Оценка уровня свободных андрогенов не входила в диагностику СПКЯ.

В исследование не включали женщин с гиперпролактинемией, нарушениями функции щитовидной железы, гипергонадотропной недостаточностью яичников и мужским фактором бесплодия, а также перенесших одностороннюю овариэктомию или имевших попытки ЭКО/ИКСИ в анамнезе. Показаниями к проведению ЭКО служили: неэффективность предшествующей терапии в течение 2 лет, направленной на восстановление естественной фертильности, или сочетание с тяжелым трубным фактором бесплодия.

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от того, проводилась или не проводилась каутеризация яичников в анамнезе в течение 2 лет перед ЭКО. Число больных в группах оперированных и неоперированных пациенток составило 63 и 61 соответственно. В каждой группе были использованы три протокола стимуляции суперовуляции: длинный протокол (трипторелин) — у 23 пациенток, перенесших операцию, и у 19 неоперированных; фиксированный протокол (ганиреликс) соответственно у 21 и 22; гибкий протокол (ганиреликс) — соответственно у 19 и 20.

Во всех группах использовали рФСГ (пурегон, органон). В начале стимуляции применялась стартовая доза ФСГ 150 МЕ. Коррекция стартовой дозы осуществлялась через 5—6 дней стимуляции.

Гормональный (по уровню E_2) и ультразвуковой мониторинг ответа яичников на рФСГ

проводился в день начала его применения, на 5—6-е сутки стимуляции и далее — ежедневно или через день до дня назначения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ).

В качестве триггера овуляции использовались препараты человеческого ХГ 10 000 МЕ (прегнил, компания “Органон Н.В.”). Овуляторная доза ХГ (профази или прегнил) назначалась после достижения лидирующим фолликулом диаметра 18 мм при уровне E_2 не менее 1000 пмоль/л (300 пг/мл) в расчете на каждый фолликул диаметром более 15 мм и при толщине эндометрия не менее 9 мм.

1. Длинный протокол с а-ГнРГ и рФСГ.

Для десенситизации гипофиза использовались а-ГнРГ в форме для ежедневного введения (декапептил 0,1 мг, “Ферринг”), которые вводили подкожно в дозе 0,1 мг ежедневно с 21-го дня цикла до дня введения овуляторной дозы ХГ. Стимуляции овуляции осуществляли с помощью рФСГ после подтверждения снижения концентрации E_2 в крови до 20—30% от исходного уровня через 10 дней после начала введения трипторелина.

2. Протокол с ант-ГнРГ в фиксированном режиме.

Препарат рФСГ пурегон вводили со 2-го дня цикла. Ант-ГнРГ ганиреликс (оргалутран, “Органон”) вводили подкожно в суточной дозе 0,25 мг с 6-го дня стимуляции.

3. Протокол с ант-ГнРГ в индивидуальном режиме.

Отличался от протокола с ант-ГнРГ в фиксированном режиме назначением ганиреликса после достижения лидирующим фолликулом диаметра 14 мм.

Пациентки были разделены на группы случайным (рандомизированным) образом.

Процедура ЭКО проводилась по стандартной методике. Перенос эмбрионов осуществлялся на 2—3-й день культивирования. Более 3 эмбрионов одной пациентке не переносили. Оставшиеся эмбрионы хорошего качества криоконсервировали.

Оценивали наступление биохимической и клинической беременности, а также течение беременности. В исходах лечения не учитывалась судьба криоконсервированных эмбрионов.

Ответ на стимуляцию оценивался как «бедный» при созревании менее 3 фолликулов диаметром более 15 мм к моменту введения разрешающей дозы ХГ. За преждевременный пик ЛГ принимали уровень более 10 МЕ/л до введения преовуляторной дозы чХГ. Преждевременная лютеинизация фолликулов диагностировалась на основании повышения уровня ЛГ, достижении уровня прогестерона более 1 нг/мл и наличия клинических признаков лютеинизации (овуляция,

отсутствие ооцита при пункции, отсутствие оплодотворения ооцита).

Статистическая обработка результатов проводилась следующим образом: переменные количественные показатели представлены в тексте, таблицах и на рисунках в виде их средних значений (M) и ошибки средней ($\pm m$). При сравнении средних двух групп количественных показателей использовался критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при критическом значении t , соответствовавшем 95% доверительному интервалу ($p < 0,05$).

При оценке достоверности различий между сопоставляемыми группами по качественным признакам использовался непараметрический критерий χ^2 (Пирсона), рассчитываемый на основе анализа сопряженности наблюдаемых и ожидаемых чисел. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$, что соответствовало значениям $\chi^2 > 3,841$ при числе степеней свободы $\nu = 1$. При компьютерных расчетах использовалась программа Биостат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Благодаря рандомизации, группы пациенток были сопоставимы по возрасту, длительности лечения бесплодия, числу попыток ЭКО в анамнезе. В табл. 1 приведены данные о возрасте пациенток и длительности лечения бесплодия. Все пациентки прошли 1 попытку ЭКО.

Полная характеристика параметров стимулированных циклов и результатов ЭКО при использовании каждого из трех применявшихся в нашей работе протоколов индуцируемого фолликулогенеза представлена в табл. 2 и на рис. 1, 2.

Анализ экономичности (по количеству расходуемого рФСГ) протоколов с а- и ант-ГнРГ у оперированных и неоперированных пациенток с СПКЯ (см. табл. 2) показывает, что в группе пациенток с оперированными яичниками продолжительность периода применения рФСГ и его курсовая доза на цикл стимуляции были достоверно выше. Эта закономерность характерна для

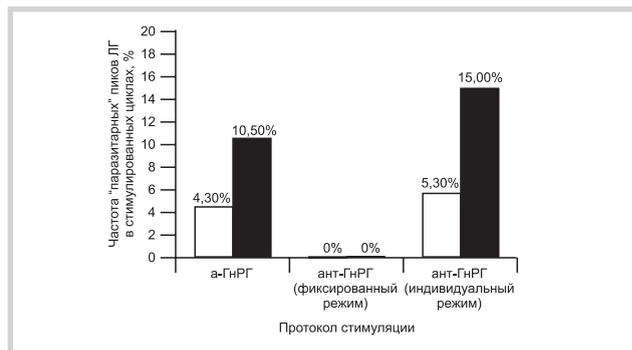


Рис. 1. Частота «паразитарных» пиков ЛГ у пациенток с СПКЯ в циклах стимуляции с применением а- и ант-ГнРГ.

Здесь и на рис. 2 и 3: светлые столбики — оперированные больные; темные — неоперированные больные.

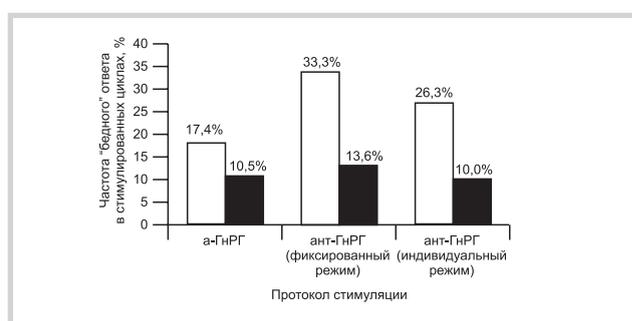


Рис. 2. Частота «бедного» ответа у пациенток с СПКЯ в стимулированных циклах с применением а- и ант-ГнРГ.

всех протоколов стимуляции как с трипторелином, так и с ганиреликсом. При сравнении экономичности трех использованных протоколов в одних и тех же группах (т.е. только у оперированных или только у неоперированных пациенток с СПКЯ) установлено, что наименьшее количество рФСГ и наиболее короткое время его применения требовались при применении протокола с ганиреликсом в индивидуальном режиме, тогда как наиболее «затратным» оказывалось применение рФСГ с а-ГнРГ в длинном протоколе (1695 МЕ в индивидуальном протоколе с ганиреликсом и 2650 МЕ при применении трипторели-

Таблица 1. Сопоставимость групп сравнения

Характеристика пациенток с СПКЯ	Пациентки, оперированные по поводу СПКЯ (n=63)			Пациентки, не оперированные по поводу СПКЯ (n=61)		
	а-ГнРГ в длинном протоколе +рФСГ	ант-ГнРГ в фиксированном режиме +рФСГ	ант-ГнРГ в индивидуальном режиме +рФСГ	а-ГнРГ в длинном протоколе +рФСГ	ант-ГнРГ в фиксированном режиме +рФСГ	ант-ГнРГ в индивидуальном режиме +рФСГ
Средний возраст, годы	32±2,5	31,8±2,9	30,9±3,7	31,4±2,7	30,8±3,4	30,2±3,3
Длительность бесплодия, годы	7,2±1,6	7,4±2,1	6,3±1,9	6,6±2,2	6,4±2,5	5,8±2,8

Таблица 2. Результаты ЭКО и параметры стимулированных циклов при использовании а- и ант-ГнРГ у пациенток с СПКЯ (n=124)

Параметр	Оперированные по поводу СПКЯ пациентки (n=63)			Не оперированные по поводу СПКЯ пациентки (n=61)		
	а-ГнРГ в длинном протоколе +рФСГ	ант-ГнРГ в фиксированном режиме +рФСГ	ант-ГнРГ в индивидуальном режиме +рФСГ	а-ГнРГ в длинном протоколе +рФСГ	ант-ГнРГ в фиксированном режиме +рФСГ	ант-ГнРГ в индивидуальном режиме +рФСГ
Число пациенток	23	21	19	19	22	20
Длительность стимуляции до введения чХГ, дни	12,6±0,6	11,1±0,8	10,4±0,7	12,1±0,5	10,5±0,9	9,0±0,6
Количество рФСГ на цикл, МЕ	2650±112	2215±135	1695±114	2124±95	1880±124	1552±108
Количество аспирированных фолликулов диаметром ≥15 мм	11,5±1,5	7,3±0,9	8,9±1,2	15,6±1,6	8,6±0,8	10,1±1,1
Количество ооцитов	9,8±0,8	5,7±0,4	7,3±1,1	12,7±1,3	6,8±0,6	8,3±0,3
Количество эмбрионов высокого качества	6,2±0,3	2,5±0,5	3,6±0,8	9,3±0,6	3,1±0,6	4,5±0,4
Количество циклов с переносом эмбрионов, %	87	85,7	89,5	84,2	81,8	85
Беременность клиническая:						
абс.	6	3	4	5	5	6
ЧНБ _{сц} , %	26,1	15,0	21,1	26,3	22,7	30,0
ЧНБ _{пэ} , %	30	17,6	23,5	31	27,7	35,3
Многоплодие:						
абс.	1	0	1	1	1	1
% от числа беременностей	16,7	0	25,0	20,0	20,0	16,7
Прерывание беременности:						
абс.	1	0	1	1	1	1
% от числа беременностей	16,7	0	25,0	20,0	20,0	16,7
Роды:						
абс.	5	3	3	4	4	5
ЧР _{сц} , %	21,7	14,3	15,8	21,1	18,2	25,0
ЧР _{пэ} , %	25	16,7	17,6	25	22,2	29,4

на; $p < 0,05$). Разница в расходе ФСГ на циклы стимуляции между протоколами с трипторелином и ганиреликсом составила 1045 МЕ у оперированных пациенток и 570 МЕ у неоперированных больных.

Такая же закономерность прослеживалась и при анализе длительности стимуляции, которая была максимальной у оперированных пациенток, получавших трипторелин, и минимальной у неоперированных пациенток, получавших ганиреликс в индивидуальном режиме (12,6 дня против

10,4 дня в оперированной группе и 12,1 дня против 9 дней в неоперированной; $p < 0,05$). Различия не были достоверными при сравнении с группой ганиреликса в фиксированном режиме.

В табл. 2 приведены ключевые параметры фолликуло- и эмбриогенеза при применении каждого из трех использованных протоколов. При применении любого из протоколов количество созревающих фолликулов, достигающих преовуляторной стадии, а также количество получаемых ооцитов и эмбрионов хорошего качества у опе-

рированных больных оказывалось в 1,2—1,3 раза (на 20—30%) меньше, чем у пациенток с интактными яичниками ($p < 0,05$). Наибольшее же количество фолликулов диаметром более 15 мм, ооцитов и эмбрионов хорошего качества удавалось получить при использовании стандартного длинного протокола с а-ГнРГ ($p < 0,05$). В сравнении с длинным протоколом использование ганиреликса в индивидуальном и фиксированном режимах приводило к меньшим — соответственно в 1,1—1,2 раза (на 10—20%) и 1,3—1,4 раза (на 30—40%) — показателям фолликуло- и эмбриогенеза.

Наиболее высокие показатели частоты наступления беременности на цикл ($\text{ЧНБ}_{\text{ЦК}}$) и на перенос эмбрионов ($\text{ЧНБ}_{\text{ПЭ}}$) у больных, перенесших ранее оперативные вмешательства по поводу СПКЯ, были достигнуты при применении стандартного длинного протокола с а-ГнРГ. Этот же протокол обеспечил у данной группы больных и наиболее высокие показатели $\text{ЧР}_{\text{ЦК}}$ и $\text{ЧР}_{\text{ПЭ}}$ ($p < 0,05$ в сравнении с другими схемами).

На рис. 1 показана частота «паразитарных» пиков ЛГ, зафиксированных по данным гормонального мониторинга. Частота «паразитарных» пиков ЛГ оказывается более высокой у пациенток с СПКЯ с интактными яичниками ($p < 0,05$) и наименьшей (отсутствие) — при применении ант-ГнРГ в фиксированном режиме ($p < 0,05$).

На рис. 2 приводится частота случаев «бедного» ответа (созревание менее 3 фолликулов диаметром ≥ 15 мм к моменту введения чХГ) в стимулированных циклах с а- и ант-ГнРГ у оперированных и неоперированных пациенток с СПКЯ. Частота «бедного» ответа при применении любого из использованных протоколов оказывалась достоверно более высокой у оперированных больных. У больных с СПКЯ с интактными яичниками частота «бедного» ответа была заметно меньшей и при этом практически не зависела от типа использованного протокола.

Нами также была проанализирована частота осложнений в группах сравнения. Данные, представленные на рис. 3, свидетельствуют о том, что при применении любого из протоколов частота развития СГЯ средней и тяжелой степени оказывалась в 1,4—1,9 раза более высокой у пациенток с СПКЯ с интактными яичниками ($p < 0,05$). Наиболее редко СГЯ регистрировался на фоне использования ганиреликса в фиксированном режиме. Выявленное увеличение частоты СГЯ отмечалось на фоне использования длинного протокола с а-ГнРГ ($p < 0,05$).

Следует также дополнить, что при применении ганиреликса в фиксированном режиме отмечались лишь случаи СГЯ легкой степени — 3 (7%) на 43 стимулированных цикла. При ис-

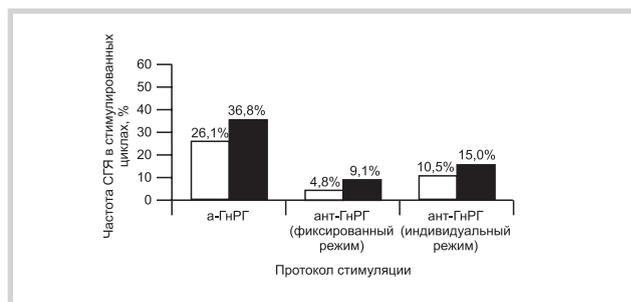


Рис. 3. Частота СГЯ у пациенток с СПКЯ в стимулированных циклах с применением а- и ант-ГнРГ.

пользовании ганиреликса в индивидуальном режиме из пяти случаев СГЯ (12,8% от числа стимулированных циклов) четыре были легкими и лишь один — средней тяжести. На фоне длинного протокола с а-ГнРГ из 13 случаев СГЯ (31% от числа стимулированных циклов) восемь были легкими, четыре — средней тяжести и один — тяжелой степени, потребовавший госпитализации и проведения интенсивной терапии.

Многоплодие и прерывание беременности на ранних сроках несколько реже наблюдалось при использовании протоколов с ганиреликсом в фиксированном режиме, однако достоверных различий мы не получили.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что на эффективность ЭКО у пациенток с СПКЯ оказывают влияние как применение различных аналогов ГнРГ, так и выполнение в прошлом хирургических вмешательств по поводу СПКЯ.

В то время как большинство исследователей указывают на равную эффективность протоколов стимуляции с агонистами и антагонистами [14, 18, 22], в наших исследованиях были получены различия между группами пациенток с СПКЯ. По нашим наблюдениям, только у оперированных по поводу СПКЯ больных проявлялось преимущество а-ГнРГ перед ант-ГнРГ по результатам оценки конечных результатов ЭКО (т.е. показателей ЧНБ и ЧР на перенос эмбрионов и стимулированный цикл). Та же закономерность отмечалась в этой группе и при сопоставлении других показателей.

В то же время у пациенток с СПКЯ и интактными яичниками более эффективным оказывалось применение ант-ГнРГ, причем это достигалось только при их назначении в индивидуальном ($\text{ЧНБ}_{\text{ПЭ}} = 35,3\%$), а не фиксированном ($\text{ЧНБ}_{\text{ПЭ}} = 23,5\%$) режиме. а-ГнРГ по эффективности ($\text{ЧНБ}_{\text{ПЭ}} = 31,3\%$) превосходили схему с фиксированным использованием ганиреликса, но

уступали протоколу с индивидуальным режимом его применения.

По показателям числа ооцитов и эмбрионов стандартный длинный протокол с а-ГнРГ позволяет обеспечить более активный фолликулогенез и получить большее количество эмбрионов. Больше (на 1—2) число ооцитов и эмбрионов отмечалось и в других исследованиях [14], но, как и в нашей работе, это не приводит к изменению общей эффективности лечения и не снижает частоту наступления беременности и родов. Возможно, что у оперированных пациенток при большой вероятности «бедного» ответа и получении небольшого числа ооцитов снижение числа эмбрионов на 1—2 в результате применения ганиреликса оказывает критическое влияние и приводит к уменьшению ЧНБ.

Таким образом, по критериям конечной эффективности ЭКО наилучшие результаты у оперированных пациенток с СПКЯ были достигнуты при применении стандартного длинного протокола с а-ГнРГ, тогда как у пациенток с интактными яичниками — при использовании ант-ГнРГ в индивидуальном режиме.

Мы провели анализ некоторых параметров стимулированных циклов — частоты «паразитарных» пиков ЛГ и «бедного» ответа на фоне применявшихся протоколов стимуляции. Вероятным объяснением успеха использования длинного протокола с а-ГнРГ у оперированных больных являлось то, что эта схема значительно чаще обеспечивала адекватный фолликулогенез (т.е. предупреждала «бедный» ответ), чем оба протокола с ганиреликсом. Есть мнение, что это связано с более синхронным ответом на стимуляцию при использовании длинного протокола. Негативное влияние на результаты ЭКО «бедного» ответа яичников состояло в затруднении или даже невозможности обеспечения этапа переноса эмбрионов в нескольких случаях. При малом числе (<3) созревающих фолликулов количество ооцитов и получаемых эмбрионов было еще меньшим, так как часть фолликулов оказывалась пустыми, т.е. без ооцитов, а фертильность получаемых яйцеклеток составляла не более 50—70%. В результате у больных с «бедным» ответом либо происходила отмена переноса эмбрионов, либо переносился 1 или (редко) 2 эмбриона. Это же объясняет причину менее высокой эффективности у оперированных больных протокола с ганиреликсом в фиксированном режиме, поскольку именно на его фоне отмечалась наибольшая частота случаев «бедного» ответа.

Относительно большая эффективность по показателям ЧНБ и ЧР у пациенток с интактными яичниками при применении протокола с ганиреликсом в индивидуальном режиме может

быть объяснена тем, что созревание фолликулов на фоне укороченного применения ант-ГнРГ происходит более полноценно, чем при его фиксированном (т.е. удлинённом) применении, а также на фоне десенсилизации гипофиза при использовании а-ГнРГ в длинном протоколе [14, 24, 25]. Вероятность же «бедного» ответа, всегда ухудшающего результаты ЭКО [2, 7, 18, 26], у пациенток с СПКЯ с интактными яичниками сама по себе являлась клинически малозначимой.

В группе пациенток с интактными яичниками, получавших ганиреликс в индивидуальном режиме, отмечалась более высокая частота «паразитарных» пиков ЛГ, но несмотря на это, в данной группе использование антагонистов в индивидуальном режиме оказалось наиболее эффективным. У всех больных с «паразитарным» пиком ЛГ лечебные циклы были прерваны.

К недостатку длинного протокола с а-ГнРГ в сравнении со схемами с ганиреликсом можно отнести большую частоту развития СГЯ, в особенности у пациенток с СПКЯ с интактными яичниками (36,8% против 15 и 9,1% на фоне ант-ГнРГ в индивидуальном и фиксированном режимах). У оперированных пациенток отмечалась та же закономерность, с той однако разницей, что частота СГЯ у них оказывалась меньшей в 1,5—2 раза в сравнении с неоперированными больными, причем при применении любого протокола стимуляции (26,1% на фоне а-ГнРГ и 10,5 и 4,8% при использовании ганиреликса в индивидуальном и фиксированном режимах).

Таким образом, по критерию безопасности (наименьшей вероятности индукции СГЯ) большим преимуществом обладал протокол с ант-ГнРГ в фиксированном режиме. Меньшую частоту СГЯ у оперированных по поводу СПКЯ больных в сравнении с пациентками с интактными яичниками мы объясняем тем, что хирургическое удаление или разрушение части яичниковой ткани снижает фолликулярный резерв. Эта закономерность проявляется независимо от того, в каком протоколе (с а- или ант-ГнРГ) осуществляется использование гонадотропинов.

Частота многоплодия при использовании а- и ант-ГнРГ практически не различалась, поскольку мы переносили не более 3 эмбрионов. Лишь у пациенток с «бедным» ответом приходилось (из-за отсутствия достаточного количества эмбрионов) переносить 2 или, чаще, 1 эмбрион, что негативно влияло на исходы ЭКО. Перенос 1—2 эмбрионов, хотя и является, по мнению некоторых специалистов [6, 9], очевидной предпосылкой для уменьшения частоты многоплодия, но одновременно [15, 19, 23] снижает конечную эффективность ЭКО (прежде всего ЧНБ_{пэ}, а за счет этого — и показатели ЧНБ_{сц}, ЧР_{сц} и ЧР_{пэ}).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом исследовании впервые прослежены сравнительные результаты применения современных аналогов ГнРГ у пациенток с СПКЯ вплоть до срока родов. Установлено:

— у пациенток с СПКЯ и интактными яичниками наиболее предпочтительным является гибкий протокол с ант-ГнРГ, что обеспечивает высокую эффективность при меньшем риске СГЯ;

— у пациенток, ранее оперированных по поводу СПКЯ, наиболее эффективно назначение стандартного длинного протокола с а-ГнРГ;

— в случаях высокого риска СГЯ, а также в повторных попытках ЭКО у пациенток, у которых отмечались «паразитарные» пики ЛГ на фоне использования других схем стимуляции, мы рекомендуем применение протокола с ант-ГнРГ в фиксированном режиме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Э.А. Синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста: Дис. ... д-ра мед. наук. М 1991; 366.
2. Боярский К.Ю. Клиническое значение тестов определения овариального резерва в лечении бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2000; 26.
3. Гивенс Д. Нарушения половой функции у женщин. В кн.: «Эндокринология» под ред. Н. Лавина (пер. с англ.). М: Практика 1999; 323—340.
4. Калинина Е.А., Торганова Г.И., Лукин В.А. Поликистозные яичники и программа экстракорпорального оплодотворения. Акуш и гин 1998; 1: 14—16.
5. Калинина Е.А., Старостина Т.А., Торганова Г.И. и др. Проблемы поликистозных яичников при экстракорпоральном оплодотворении. В кн.: Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия. Московское информационное агентство 2000; 497—515.
6. Калинина Е.А. Программа оптимизации экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки у пациенток с синдромом поликистозных яичников (клинические и эмбриологические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2002; 42.
7. Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А. и др. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв. Пробл репрод 1996; 4: 63—67.
8. Кулаков В.И., Гаспаров А.С. Болезнь поликистозных яичников: сравнительное изучение эффективности различных видов эндоскопических операций. Пробл репрод 1995; 2: 32—33.
9. Кулаков В.И., Калинина Е.А. Синдром поликистозных яичников при экстракорпоральном оплодотворении и переносе эмбриона в полость матки. Синдром гиперстимуляции и другие осложнения программы ЭКО. В кн.: Практическая гинекология. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2001; 452—458.
10. Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушениями процесса овуляции: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1998; 42.
11. Назаренко Т.А., Гаспаров А.С., Кузьмичев Л.Н. и др. Особенности лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников, в том числе с помощью ЭКО. В кн.: Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия. М Московское Информационное Агентство 2000; 470—496.
12. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М: Медицинское информационное агентство 1998; 522.
13. Торганова И.Г., Калинина Е.А., Лукин В.А. и др. Стимуляция суперовуляции при синдроме поликистозных яичников: ретроспективный анализ. Пробл репрод 2002; 8: 3: 75—77.
14. Albano C., Felberbaum R.E., Smitz J. et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist busorelin. European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod 2000 Mar; 15(3): 526—531.
15. Al-Habib A., Zosmer A., Tozetr A. et al. GnRH antagonist on alternate days in an IVF/ICSI programme can suppress premature ovulation. Hum Reprod 2002; 17: Abstract Book 1: O-101: 35.
16. Azem F., Yaron Y., Amit A. et al. How many embryos to transfer in patients undergoing IVF? Hum Reprod 1996; 11: 229—230.
17. Balen A.H., Mac Dougall J., Jacobs H.S. Polycystic ovaries and their relevance to assisted conception. In: A textbook of in vitro fertilisation and assisted reproduction, ed. P.R. Brinsted, Parthenon Publishing 1999; 109—130.
18. Borm G., Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. Hum Reprod 2000 Jul; 15(7): 1490-8. Erratum in: Hum Reprod 2000 Aug; 15(8): 1877.
19. Dewaily D. Definition and significance of polycystic ovaries. Baillier Clin Obstet Gynecol 1997; 11: 2: 349—368.
20. El-Danasouri I., De Santo M., Montanaro N. et al. Correlation between number of embryos transferred, pregnancy and multiple pregnancy rates in relation to patient age. Hum Reprod 1999; 14: Abstract Book 1: P-050: 155.
21. Elsner C.W., Tucker M.J., Sweitzer C.L. et al. Multiple pregnancy rate and embryo number transferred during in vitro fertilisation. Am J Obst Gynecol 1997; 177: 350—357.
22. European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001 Apr; 16(4): 644—651.
23. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 853—861.
24. Goldzieher J.W., Green G.A. The polycystic ovary. I. Clinical and histological features. J Clin Endocrinol Metab 1962; 22: 325—338.
25. Hull M.G.P. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. Gynecol Endocrinol 1987; 1: 235—245.
26. de Jong D., Macklon N.S., Eijkemans M.J. et al. Ganirelix Dose-Finding Study Group. Dynamics of the development of multiple follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization using recombinant follicle-stimulating hormone (Purigon) and various doses of the gonadotropin-releasing hor-

- mone antagonist ganirelix (Orgalutran/Antagon). Fertil Steril 2001 Apr; 75(4): 688—693.
27. *Martin M., Welch H.G.* Probabilities for singleton and multiple pregnancies after in vitro fertilisation. Fertil Steril 1998; 70: 3: 478—481.
28. *Othman H., Subeih M., Hawwa I. et al.* Flexible GnRH antagonist protocol compared with fixed GnRH antagonist protocol for pituitary gland down regulation in ICSI cases. Hum Reprod 2003; 18: Suppl 1: P-301: 104.
29. *Serafini P., Yadid I., Alegretti J. et al.* A prospective, randomized trial of three ovulation induction protocols for IVF including a novel approach with low-dose HCG and GnRH antagonist in the mid-late follicular phase. Hum reprod 2003; 18: Suppl 1: O-003: 1.
30. *Yoeli R., Orvieto R., Ashkenazi J. et al.* Defining the most influential factors for success in assisted reproductive technology cycles. Hum Reprod 2002; 17: Abstract Book 1 (July): P-336: 116.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Продолжение на с. 62

Классификация и морфометрические показатели жизнеспособных бластоцист

С.Е. ВАСИЛЕВСКАЯ, А.В. ИВАНОВ, К.Ю. БОЯРСКИЙ

Центр планирования семьи Пушкинского района Санкт-Петербурга

В дополнение к системе классификации бластоцист по Гарднеру определяли размеры внутренней клеточной массы (ВКМ) эмбрионов, перенесенных в циклах IVF. Оптимальными и значимыми оказались средняя площадь сечения ВКМ, равная 4461,88 мкм², и средний коэффициент округлости 2,3. Использование дополнительных данных в оценке качества бластоцист увеличивает частоту успешной имплантации.

Ключевые слова: бластоциста, классификация бластоцист, внутренняя клеточная масса.

Впервые развитие человеческого эмбриона до стадии бластоцисты в условиях *in vitro* было описано группой R. Steptoe и R. Edwards в начале 70-х годов прошлого столетия. Исследователи выяснили, что образование бластоцист происходит на 5–6-й день после оплодотворения [11]. Первая попытка переноса бластоцист в матку женщины для получения беременности была сделана в начале 80-х годов XX века. Высокие результаты наступления беременности показали, что перенос эмбрионов на этой стадии развития приводит к повышению процента имплантации [3].

В начале 90-х годов исследовались энергетические и метаболические потребности эмбрионов на разных преимплантационных стадиях развития. Стало известно, что зиготы используют в качестве основного энергетического источника пируват и демонстрируют низкий уровень потребления кислорода. Использование глюкозы лимитировано ранними эмбрионами, и только с активизацией генома и с увеличением синтеза белка повышается потребление глюкозы и кислорода. Пик этого процесса приходится на стадию развития бластоцисты [7].

На основании полученных данных были созданы последовательные культуральные среды для продолжительного культивирования преимплантационных эмбрионов. Состав культуральных сред совершенствуется, и на сегодняшний день имеются системы, которые включают в себя среды не только для культивирования, но и для переноса эмбрионов в матку, например, ISM I, ISM II, UTM (производство «MediCult», Дания).

Следующий вопрос, на который необходимо ответить, это вопрос о критериях жизнеспособности бластоцист.

В 1993 г. А. Докрасом была предложена трехступенчатая классификация бластоцист. Она построена на оценке бластоцист в зависимости от

скорости их формирования и морфологии. Бластоцисты классифицируются как:

BG I — типичные бластоцисты, которые характеризуются ранней кавитацией, приводящей к формированию отчетливой внутренней клеточной массы (ВКМ) и четкого трофэктодермального слоя.

BG II — бластоцисты, задерживающиеся в развитии. Четко оформленная ВКМ и трофэктодермальные клетки появляются позже на 1–2 дня.

BG III — бластоцисты, у которых наблюдается дегенерация тех или иных структур. Некроз клеток ВКМ или коллапс бластоцеля.

В дополнение к этому различают «вакуолизованные морулы». Это морулы, которые имеют одну или две вакуоли, похожие на бластоцель, но не имеют трофэктодермального слоя и ВКМ. Они похожи на бластоцисты на ранней стадии кавитации [6].

В 1999 г. Гарднером и Скулкрафтом была предложена другая классификация бластоцист, которая позволила определить зрелые и жизнеспособные формы (рис. 1). Позднее предложенная схема была детализирована, что позволило лучше ориентироваться в оценке качества эмбрионов [10].

В соответствии с этой классификацией различают следующие степени зрелости бластоцисты:

I степень зрелости — ранняя бластоциста, бластоцель меньше половины объема эмбриона.

II степень зрелости — бластоцель больше половины объема эмбриона.

III степень зрелости — полная бластоциста. Бластоцель полностью занимает объем эмбриона.

IV степень зрелости — расширенная, разросшаяся бластоциста. Бластоцель становится больше и начинает истончаться ZP (рис. 2).

V степень зрелости — трофэктодерма начинает проникать через ZP (рис. 3).

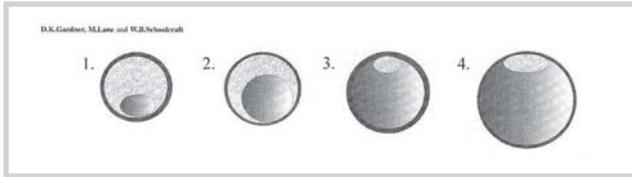


Рис. 1. Классификация бластоцист по D. Gardner (In Vitro Fertilization, 1999).

VI степень зрелости — вылупившаяся бластоциста, покинувшая ZP (рис. 4).

Качество ВКМ оценивается как:

- A** — плотно упакованная с большим количеством клеток.
- B** — более свободная группировка среднего количества клеток.
- C** — незначительное число клеток.

Качество трофэктодермального слоя оценивается как:

- A** — много клеток, формирующих трофэктодермальный слой.
- B** — немного клеток.
- C** — незначительное количество больших клеток.

С учетом сказанного выше, для подсадки в полость матки женщины рекомендуется качественная бластоциста, оцененная как III, IV, V или VI степень зрелости.

Приведенные классификации носят описательный характер. Начиная работать с бластоцистами, при выборе эмбрионов для переноса мы руководствовались только классификацией Гарднера. Однако нередко создавались ситуации, когда мы имели более 4 качественных бластоцист, отобранных в пределах упомянутой системы. Мы нуждались в более точной оценке, чтобы отобрать 1—2 эмбриона с высоким жизненным потенциалом для переноса в полость матки женщины.

С целью определения оптимальных параметров жизнеспособных бластоцист в нашем центре была проведена работа по изучению их морфометрических показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано 33 цикла *IVF*, отобранных по критерию Раковски. Через 72 ч от момента оплодотворения яйцеклеток *in vitro* должны были развиваться не менее 3 восьмиклеточных эмбрионов с допустимой фрагментацией 10% [9]. Перенос эмбрионов был выполнен на 5-й день культивирования. Пациентки были разделены на 2 группы (см. таблицу). В 1-ю группу вошли женщины, бластоцисты которых оценивали только по системе Гарднера, во 2-ю — женщины, бластоцисты которых перед переносом измеряли при

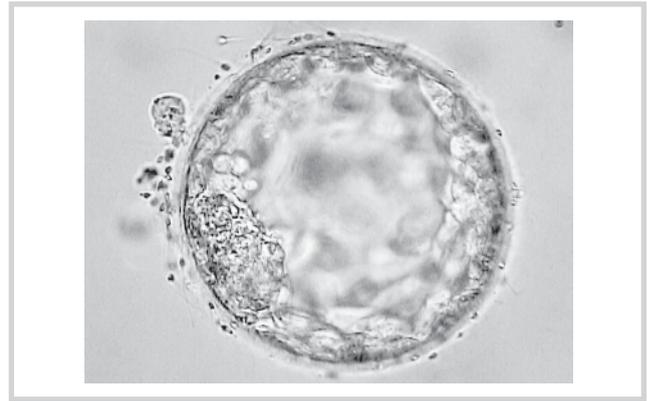


Рис. 2. IV степень зрелости бластоцисты.

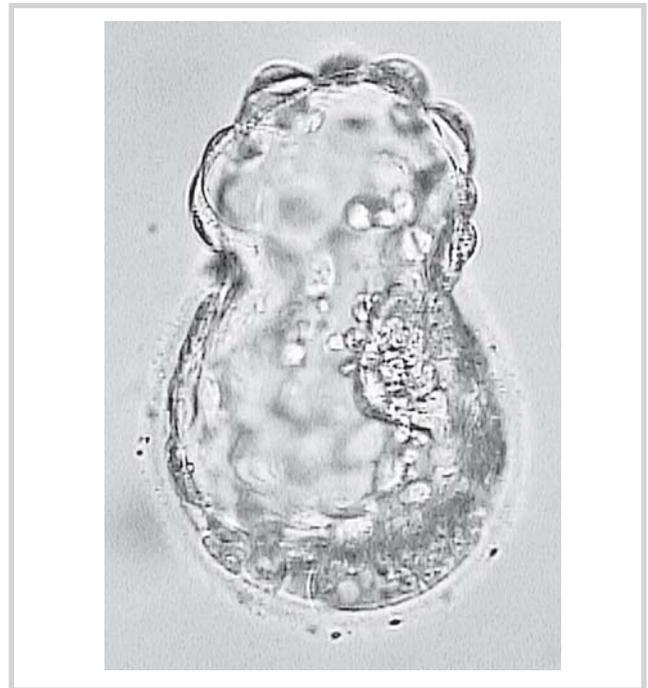


Рис. 3. V степень зрелости бластоцисты. (Василевская С.Е., 2002)

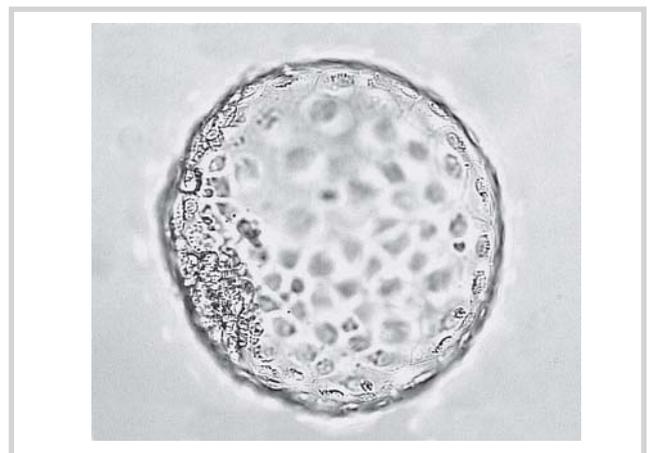


Рис. 4. VI степень зрелости бластоцисты. (Василевская С.Е., 2002)

помощи окулярмикрометра на лупе МБС-10 при 56-кратном увеличении, и также применяли классификацию Гарднера. Обе группы были одинаковы по структуре бесплодия.

В обеих группах женщины проходили стимуляцию по традиционному длинному протоколу.

Эмбрионы культивировали в средах производства «MediCult» (Дания). Оплодотворение и развитие зиготы происходило в среде Universal IVF Medium. Затем зиготы помещали на сутки в среду M-1 Blast-Assist System, после чего переносили в среду M-2 Blast-Assist System для дальнейшего развития до стадии бластоцисты.

Оценку статистической значимости полученных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Средний возраст пациенток 1-й группы, которая включала 20 человек, составил 31,2 года. 2-я группа состояла из 13 женщин, средний возраст которых был 33,3 года (различия по годам статистически недостоверны). В 1-й группе среднее количество перенесенных эмбрионов составило 2,3, во 2-й — 2,2. (Статистически достоверных различий также не наблюдалось.)

В 1-й группе перенесенные бластоцисты соответствовали III (10 бластоцист), IV (34 бластоцисты), V (2 бластоцисты) степени зрелости по классификации Гарднера.

Во 2-й группе перенесенные бластоцисты также соответствовали III, IV, V степени зрелости, кроме того было произведено три замера: диаметр бластоцисты, максимальная длина ВКМ, максимальная ширина ВКМ. Для отбора бластоцист использовали такие величины, как площадь сечения ВКМ ($S = a \cdot b$) и коэффициент округлости ($K_{окр} = a/b$) [8] (рис. 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний диаметр перенесенных бластоцист, давших беременность, был равен 198,47 мкм, средняя площадь сечения ВКМ — 4461,88 мкм², средний коэффициент округлости — 2,3.

Процент имплантации в 1-й группе был равен 36,95, во 2-й группе — 65,51 (разница статистически достоверна).

Процент наступления беременности в 1-й группе составил 70, во 2-й группе — 92,3 (разница статистически недостоверна).

Если сравнивать показатель имплантации, выраженный в процентах, в обеих группах, то видно, что детализация отбора бластоцист повышает число имплантировавшихся эмбрионов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Размеры и форма ВКМ имеют значение для имплантации и дальнейшего развития эмбрио-

Характеристика сравниваемых групп пациенток

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число пациенток	20	13
Возраст, годы	31,2±1,7	33,3±1,4
Продолжительность бесплодия, годы	5,9	5,4
Причина бесплодия	Трубно-перитонеальный фактор 94%	Идиопатическое 85%
	Эндокринное — 6%	— 15%
Количество подсаженных эмбрионов	2,3±0,17	2,2±0,18

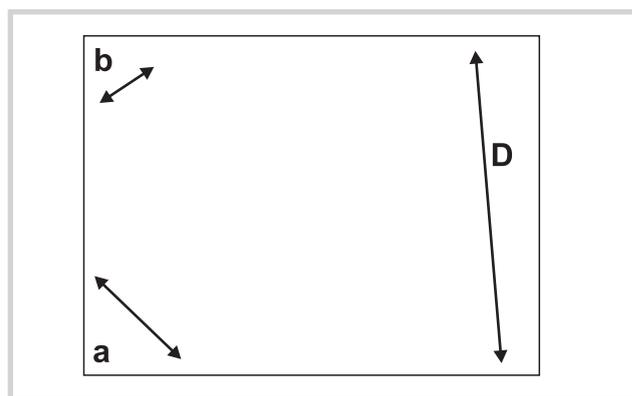


Рис. 5. Измерение диаметра и ВКМ бластоцисты.

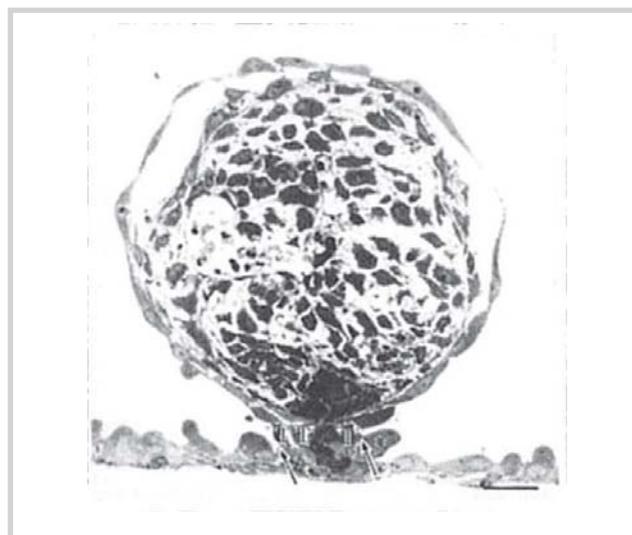


Рис. 6. Имплантация бластоцист.
(U. Bentin-Ley. Human Reproduction, 2000).

на, так как слияние бластоцисты с эпителием эндометрия начинается с полюса, который располагается над ВКМ [4, 5] (рис. 6).

Клетки трофобласта, которые контактируют с клетками ВКМ, начинают быстро пролиферировать. Трофобласт, разрастаясь, разделяется на два слоя — цитотрофобласт и синцитиотрофобласт. Происходит инвазия синцитиотрофобласта

в эндометрий матки [1]. Поэтому чем больше ВКМ, тем большее количество клеток трофэктодермы вовлекается в процесс имплантации, что важно на первых ее этапах.

Следует отметить, что локализация эмбриобласта по отношению к эндометрию матки в момент прикрепления бластоцисты имеет значение для дальнейшего развития плода [2], и, возможно, морфометрические показатели ВКМ играют не последнюю роль в этом процессе.

Кроме того, большая площадь соприкосновения ВКМ с внутренней средой бластоцисты соответствует лучшему развитию гипобласта, так как жидкость, наполняющая бластоцель, является средой культивирования.

И наконец, если число клеток зародыша не достигает какого-то критического уровня, то становится невозможным нормальное осуществление морфометрических перемещений составляющих основу гастрюляции, стадии дальнейшего развития эмбриона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Петтену. М: Мир 1983.
2. Лазюк Г.И. Тератология человека: Руководство для врачей. М: Медицина 1991.
3. Baster J., Bastillo M., Rodi A. et al. Biologic and morphologic development of donated human ova by nonsurgical uterin lavage. Am J Obstet Gynec 1985; 153: 211—217.
4. Bentin-Ley U. Relevans of endometrial pinopodes for human blastocyst implantation. Hum Reprod 2000; 15: 67—73.
5. Carver J., Martin K., Spyropoulou I. et al. An in-vitro model for stromal invasion during implantation of the human blastocyst. Hum Reprod 2003; 18: 283—290.
6. Dokras A., Sargent I.L., Barlow D.H. Human blastocyst grading: an indicator of developmental potential? Hum Reprod 1993; 8: 2119—2127.
7. Gardner D., Lane M., Calderon I., Leeton J. Environment of preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterin fluids and metabolism of cumulus cells. Fertil Steril 1996; 65: 349—353.
8. Kevin S.R., Dee C.H., Said T.D., Bruce S.S. Quantitative grading of a human blastocyst: optimal inner cell mass size and shape. Fertil Steril 2001; 76: 1157—1167.
9. Racovsky C., Jackson K.V., Cekleniak N.A. et al. The number of eight — cell embryos is a key determinant for selecting day 3 or day 5 transfear. Fertil Steril 2000; 73: 558—564.
10. Schoolcraft W., Gardner D., Lane M. et al. Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parametrs affecting outcome in two IVF programs. Fertil Steril 1999; 72: 604—609.
11. Steptoe P., Edwards R., Purdy J. Human blastocysts grown in culture. Nature 1971; 13: 132—133.

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



В аптеке:
 — Вот вам аспирин. Особый, из Америки.
 — Ах, вот вы где, оказывается, были!

Доказательство плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток человека, полученных из клонированной бластоцисты*

W.S. HWANG, Y.J. RYU, J.H. PARK, E.S. PARK, E.G. LEE, J.M. KOO, H.Y. CHUN, B.C. LEE, S.K. KANG, S.J. KIM, C. AHN, J.H. HWANG, K.Y. PARK, J.B. CIBELLI, S.Y. MOON

Сеульский национальный университет, Сеул, Республика Корея

Выделение плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) человека [1] и достижения, связанные с переносом ядер соматических клеток у млекопитающих (ПЯСК) [2], расширили возможности ПЯСК у человека в плане получения неограниченных ресурсов недифференцированных клеток в исследовательских целях, а также для возможного применения в восстановительной медицине и трансплантологии. Эта концепция, известная как «терапевтическое клонирование», относится к переносу ядер соматических клеток в энуклеированные донорские ооциты [3]. Теоретически, цитоплазма ооцита способна перепрограммировать перенесенное ядро, подавляя все гены соматической клетки и активируя эмбриональные гены. ЭСК могут быть выделены из внутренней клеточной массы (ВКМ) клонированных эмбрионов на преимплантационной стадии. При использовании в терапевтических целях такие клетки несут в себе ядерный геном пациента, следовательно, предполагается, что после прямой дифференцировки эти клетки могут быть трансплантированы без риска иммунного отторжения с целью лечения таких заболеваний, как сахарный диабет, остеоартрит, болезнь Паркинсона и др. Предыдущие публикации описывали получение бычьих ЭС-подобных клеток [4] из мышинных ЭСК из ВКМ клонированных бластоцист [5–7] и развитие клонированных эмбрионов человека до стадии 8–10 клеток [8, 9]. В настоящей статье приводятся доказательства получения ЭСК человека после ПЯСК [10].

Свежие ооциты и клетки кумулюса были получены от здоровых женщин с целью проведения ПЯСК стволовых клеток в рамках исследования возможностей терапевтического клонирования. Перед началом эксперимента мы получили одобрение на проведение исследования со стороны Institutional Review Board on Human Subjects Research and Ethics Committees (Hanyang University Hospital, Seoul, Korea). Доноры были полностью осведомлены о рамках нашего исследования и подписали протокол информированного согласия о добровольной донации ооцитов и клеток кумулюса (включая ДНК) исключительно

но для исследований в области терапевтического клонирования; донорство не оплачивалось. Всего после стимуляции яичников у 16 добровольцев было получено 242 ооцита, из них 176 в стадии метафазы II (МII) были использованы для ПЯСК. Проводили аутологичный ПЯСК, т.е. собственные клетки кумулюса донора, изолированные из комплекса кумулюс-ооцит, переносили в энуклеированные ооциты того же донора. Перед энуклеацией ооциты дозревали *in vitro* в среде G1.2 (Vitro Life, Швеция) в течение 1–2 ч. Энуклеацию, ПЯСК и электрослияние выполняли по описанной методике [11]. Чтобы убедиться в том, что ДНК ооцита полностью удалена во время энуклеации, проводили окрашивание комплексов веретен ДНК-МII, полученных из каждого ооцита, флюоресцентным ДНК-красителем Hoechst 33342.

В отсутствие каких-либо сообщений об эффективных протоколах ПЯСК у человека необходимо было оптимизировать несколько важных этапов [2], в том числе время репрограммирования, метод активации и условия культивирования *in vitro*. Время репрограммирования или промежуток времени между слиянием клетки и активацией ооцита необходимо для экспрессии генов соматической клетки до состояния, достаточного для нормального развития эмбриона. Сначала мы изучали влияние синхронного слияния и активации, как в случаях ПЯСК у свиней [12, 13], однако обнаружили низкую частоту слияния и низкую частоту дробления и не получили ни одной бластоцисты. Тогда была применена процедура ПЯСК у коров, т.е. с выжиданием нескольких часов между слиянием и активацией. После 2 часов, отведенных на репрограммирование, стадии бластоцисты смогли достичь около 25% эмбрионов.

Поскольку при ПЯСК отсутствует опосредованная сперматозоидом активация, для инициации развития необходим искусственный стимул. Известны различные химические, физические и механические агенты, индуцирующие партеногенетическое развитие у мышей [14], однако для человека эти сведения ограничены. Активация

ооцита с помощью ионофора кальция A23187 (кальцимицин) или иономицина и ингибитора белкового синтеза пурамицина с разной эффективностью вызывает партеногенетическое развитие ооцитов человека [15]. Мы обнаружили, что инкубация в 10 μM A23187 в течение 5 мин с последующей инкубацией в 2,0 мМ 6-диметиламинопурина (ДМАП) в течение 4 ч вызывает эффективную химическую активацию ооцитов человека при ПЯСК. Опубликованы обнадеживающие сведения о повышении эффективности активации при добавлении в эмбриональную культуру различных энергетических субстратов [16]. Кроме того, недавнее появление бессывороточных последовательных сред привело к существенному повышению частоты наступления клинической беременности [17]. В нашем исследовании модифицированная синтетическая трубная жидкость человека (СТЖ) с аминокислотами (чмСТЖак) была приготовлена путем добавления к мСТЖак [18] сывороточного альбумина человека (10 мг/мл) и фруктозы (1,5 мМ) вместо бычьего сывороточного альбумина (8 мг/мл) и глюкозы (1,5 мМ) соответственно. Замещение глюкозы на фруктозу приводит к улучшению потенциала развития бычьих эмбрионов после ПЯСК [11, 19]. Культивирование эмбрионов человека, полученных после ПЯСК, в среде G1.2 в течение первых 48 ч, а затем в среде чмСТЖак приводит к развитию большего числа бластоцист по сравнению с культивированием только в среде G1.2 или чмСТЖак.

J. Cibelli и соавт. [8] показали, что добавление к ооцитам человека 5 μM иономицина кальция и 2 мМ ДМАП с дальнейшим культивированием в среде G1.2 приводит к формированию пронуклеусов, дроблению эмбрионов и образованию бластоцелле при партеногенезе. Однако при использовании данного протокола они не получили бластоцист после ПЯСК. Ограничения, связанные с использованием ооцитов, не позволяют полностью оптимизировать все параметры при ПЯСК у человека; тем не менее описанный здесь протокол позволяет получить клонированные бластоцисты с частотой 19—29% (по отношению ко всем реконструированным ооцитам), которая сравнима с таковой при ПЯСК у крупного рогатого скота (около 25%) [11] и свиней (около 26%) [12, 13].

Всего культивировали 30 бластоцист, полученных после ПЯСК, путем иммунохирургического удаления трофобласта выделено 20 ВКМ, получена одна линия ЭСК (ПЯСК-чЭС-1). Полученные клетки имели высокое ядерно-цитоплазматическое отношение и выделяющиеся ядрышки. Морфология клеточных колоний была аналогична описанным ранее ЭСК человека, полученным после ЭКО.

При культивировании в определенных условиях, необходимых для дифференцировки нервных клеток [20], клетки ПЯСК-чЭС-1 дифференцировались в нестин-позитивные клетки — показатель дифференцировки в примитивную нейроэктодерму. Клетки линии ПЯСК-чЭС-1 механически перемещали путем диссоциации каждые 5—7 дней, при этом после длительной пролиферации более (70 переносов) полностью сохранялась их недифференцированная морфология и нормальный женский (XX) кариотип [21]. Более того, клетки ПЯСК-чЭС-1 экспрессировали маркеры ЭСК, такие как щелочная фосфатаза, *SSEA-3*, *SSEA-4*, *TRA-1-60*, *TRA-1-81* и *Oct-4*, но не *SSEA-1*. Так же, как и ЭСК обезьян [22] и человека [1, 23, 24], а также ПЯСК-ЭСК мышей, клетки ПЯСК-чЭС-1 не отвечали на лейкемия-ингибирующий фактор (ЛИФ), в связи с чем предположили, что плюрипотентное состояние поддерживается *gp130*-независимым путем. Плюрипотентность клеток ПЯСК-чЭС-1 исследовали *in vitro* и *in vivo*. Группы клеток культивировали *in vitro* в суспензии с целью формирования эмбрионных телец. Полученные эмбрионные тельца окрашивали тремя дермальными маркерами и обнаружили, что они дифференцировались в различные типы клеток, включая производные эндодермы, мезодермы и эктодермы. Через 6—8 нед после введения недифференцированных клеток ПЯСК-чЭС-1 в яички мышей *SCID* в них обнаруживали тератомы, содержащие все три зародышевых слоя клеток. Дифференцированные ткани включают нейроэпителлиальные розетки, пигментный эпителий сетчатки, гладкомышечные клетки, кость, хрящ, соединительные ткани и железистый эпителий. Анализ отпечатков ДНК с применением маркеров коротких повторов показал, что клеточная линия, полученная из клонированной бластоцисты, реконструированной из донорских клеток, не является результатом партеногенетической активации. Вероятность того, что клетки получены от другого донора, составляет $8,8 \cdot 10^{-16}$. ПЦР-амплификация отцовских (*hSNRPN* и *ARH1*) и материнских (*UBE3A* и *H19*) генов также подтвердила, что клеточная линия получена из клеток донора.

C. Simerly и соавт. [26] недавно доложили о наличии дефектных митотических веретен после ПЯСК у эмбрионов приматов, возможно, явившихся результатом деплеции микротрубочек и потери протеинов центросомы мейотических веретен после энуклеации. В нашем исследовании показано, что клетки ПЯСК-чЭС-1 имеют нормальный кариотип. Мы предполагаем, что другие бластоцисты после ПЯСК, из которых не удалось получить линии ЭСК, могли быть анеуплоидными. Важно отметить, что

наше исследование отличалось от работы С. Simerly и соавт. в плане использованных сред, протоколов культивирования и метода энуклеации.

В данной работе мы трижды приводим доказательства трансъядерного происхождения ПЯСК-чЭС-1: (1) экстракция ДНК была верифицирована для каждого из 242 энуклеированных ооцитов; (2) анализ отпечатков ДНК показал наличие гетерозиготных, а не гомозиготных хромосом; (3) выявлена экспрессия и материнских, и отцовских генов, а не только материнских. Известно, что клетки, полученные путем партеногенеза, сохраняют строго материнские отпечатки, хотя это наблюдение было выполнено на линии клеток обезьян. Принимая во внимание искаженную экспрессию отпечатанных генов после ПЯСК у мышей [28], можно предположить, что двуродительская экспрессия отпечатанных генов клеток ПЯСК-чЭС-1 связана с ПЯСК или последующим культивированием. Гетерологичный, так же как и аутологичный, ПЯСК в будущем позволит получить более определенные молекулярные доказательства. Несмотря на то что несметные этические ограничения мешают любым попыткам проведения репродуктивного клонирования, дополнительные исследования на приматах могли бы обеспечить необходимую уточняющую информацию.

Таким образом, поскольку мы не можем исключить возможность партеногенетического про-

исхождения на основании проведенного исследования, мы делаем заключение, что клетки линии ПЯСК-чЭС-1 были получены из донорских диплоидных соматических клеток кумулюса после ПЯСК. Успешное получение иммуносовместимых ЭСК человека от живого донора позволяет разработать эффективный метод для получения клонированных эмбрионов и выделения ЭСК. J. Thomson и соавт. [1], В. Reubinoff и соавт. [23] и S. Lanzendorf и соавт. [29] получали линии ЭСК человека в 5 из 14 ВКМ, 2 из 4 ВКМ и 3 из 18 ВКМ соответственно, в то время как в нашем исследовании только 1 линия клеток была получена из 20 ВКМ. Возможно, такая низкая эффективность связана с неправильным репрограммированием соматических клеток или тонкими отличиями в условиях экспериментальных процедур. Мы не можем исключить возможность влияния генетического состояния клеток донора на общую эффективность процедуры. Дальнейшее усовершенствование протоколов ПЯСК и систем культивирования *in vitro* необходимо перед обсуждением возможности использования этой техники для клеточной терапии. Кроме того, следует прояснить механизмы регуляции дифференцировки тканей человека для выработки популяции тканеспецифических клеток из недифференцированных ЭСК.

Расширенный реферат. Перевод с англ. А.А.Смирновой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thomson J.A. et al. Science 1998; 282: 1145.
2. Solter D. Nat Rev Genet 2000; 1: 199.
3. Lanza R.P., Cibelli J.B., West M.D. Nat Med 1999; 5: 975.
4. Cibelli J.B. et al. Nat Biotechnol 1998; 16: 642.
5. Munsie M.J. et al. Curr Biol 2000; 10: 989.
6. Kawase E., Yamazaki Y., Yagi T. et al. Genesis 2000; 28: 156.
7. Wakayama T. et al. Science 2001; 292: 740.
8. Cibelli J.B. et al. J Reg Med 2001; 26: 25.
9. Shu Y., Zhuang G. Fertil Steril 2002; 78: S286.
10. Materials and methods are available as supporting material on Science Online.
11. Kwun J. et al. Mol Reprod Dev 2003; 65: 167.
12. Hyun S.H. et al. Biol Reprod 2003; 69: 1060.
13. Kuhholz B., Hawley R.J., Lai L. et al. Biol Reprod 2004; 64: 1635.
14. Kaufman M.H. Nature 1973; 242: 475.
15. Nakagawa K. et al. Zygote 2001; 9: 83.
16. Gardner D.K., Lane M., Schoolcraft W.B. J Reprod Immunol 2002; 55: 85.
17. Langendonck A., Demylle D., Wyns C. et al. Fertil Steril 2001; 76: 1023.
18. Choi Y.H., Lee B.C., Lim J.M. et al. Theriogenology 2002; 58: 1187.
19. Barnett D.K., Bavister B.D. Mol Reprod Dev 1996; 43: 105.
20. Lee S.H., Lumelsky N., Studer L. et al. Nat Biotech 2000; 18: 675.
21. Mitelman F. An International System For Human Cytogenetic Nomenclature. S. Karger Publisher, Basel, Switzerland, 1995.
22. Thomson J.A. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 7844.
23. Reubinoff B.E., Pera F.P., Fong C.-Y. et al. Nat Biotech 2000; 18: 399.
24. John S.R. Trends Biotech 2002; 20: 417.
25. Vrana K.E. et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: Suppl 1: 1911.
26. Simerly C. et al. Science 2003; 300: 297.
27. Wilmut I. et al. Nature 1997; 385: 810.
28. Humphreys D. et al. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 12889.
29. Lanzendorf S.E. et al. Fertil Steril 2001; 76: 132.

Эффективность применения дюфастона в стимулированных циклах с естественным зачатием

М.Б. АНШИНА, Р.А. ПЕРСЕСЯН

Центр генетической диагностики, Центр планирования семьи ВО, Москва

Применение препарата дюфастон в стимулированных циклах с естественным зачатием не приводит к лютеолизу и способствует большей частоте наступления беременности.

Ключевые слова: бесплодие, лютеиновая фаза, беременность, дюфастон.

В настоящей статье приведены данные по использованию аналога натурального прогестерона — дидрогестерона (Дюфастон, “Солвей Фарма”) для поддержания лютеиновой фазы у пациенток, подвергшихся индукции суперовуляции с последующим естественным зачатием. Одной из задач исследования явилась оценка функции желтого тела на фоне приема дюфастона, поскольку, по некоторым данным, введение экзогенных гестагенов стимулирует лютеолиз и снижает продукцию эндогенного прогестерона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 26 женщин в возрасте 23—36 лет, получавших индукцию суперовуляции препаратом меногон с 1-го по 10—14-й день менструального цикла. После эхографического подтверждения овуляции всем пациенткам этой группы назначали дюфастон в дозе 20 мг/сут. Контрольную группу составили 23 женщины в возрасте 25—34 года, получавших индукцию суперовуляции по той же схеме. Поддержку лютеиновой фазы не назначали. Критерием включения женщин как в исследуемую, так и контрольную группы была фертильная сперма их партнеров, отсутствие анатомических препятствий для естественного зачатия по данным лапароскопии, наличие овуляции в стимулированных циклах. Было установлено ограничение на максимальное число попыток/циклов для одной пациентки — 3. Через неделю после овуляции у всех пациенток однократно брали кровь для определения уровня прогестерона в сыворотке крови.

В табл. 1 представлены данные по числу стимулированных циклов для женщин обеих групп.

В качестве критерия для оценки целесообразности применения препарата дюфастон был выбран показатель частоты наступления беремен-

ности в расчете на пациентку по сумме 3 попыток естественного зачатия в стимулированных циклах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены результаты определения прогестерона в 48 циклах у женщин исследуемой группы и 44 циклах у женщин контрольной группы.

Как видно из табл. 2, содержание прогестерона в сыворотке крови в группе женщин, принимавших и не принимавших дюфастон, практически не различалось, из чего можно сделать вывод о том, что препарат не оказывает отрицательного действия на функцию желтых тел в стимулированных циклах.

Таблица 1. Число циклов стимуляции, которые прошли пациентки обеих групп

	Исследуемая группа	Контрольная группа
Всего женщин	26	23
Всего женщин, прошедших 1 попытку	11	9
Всего женщин, прошедших 2 попытки	8	7
Всего женщин, прошедших 3 попытки	7	7
Всего циклов	48	44

Таблица 2. Уровень сывороточного прогестерона у пациенток исследуемой и контрольной групп

	Прогестерон, нг/мл
Исследуемая группа	59,88±11,26
Контрольная группа	62,12±9,03

Таблица 3. Частота наступления беременности у женщин, не принимавших и принимавших дюфастон с целью поддержки лютеиновой фазы

	Всего женщин	Число беременностей	Частота наступления беременности по сумме трех попыток
Исследуемая группа	26	8	30,8%
1-я попытка		4	
2-я попытка		2	
3-я попытка		2	
Контрольная группа	23	5	21,7%
1-я попытка		1	
2-я попытка		3	
3-я попытка		1	

Известно, что в стимулированных менструальных циклах нефизиологичное соотношение высоких концентраций эстрогенов до овуляции и относительно невысоких концентраций прогестерона после нее является фактором, неблагоприятным для имплантации. Назначение препаратов, нивелирующих сложившийся гормональный дисбаланс, должно привести к повышению частоты наступления беременности. В табл. 3 представлены результаты лечения бесплодия у пациенток обеих групп, подтверждающие этот теоретический вывод.

Как видно из табл. 3, в группе женщин, получавших поддержку лютеиновой фазы, частота наступления беременности в расчете на одну попытку и по сумме трех попыток была существенно выше, чем в контрольной группе.

Ни у одной из женщин, принимавших дюфастон, не наблюдалось побочных эффектов.

Таким образом, приведенные данные подтверждают целесообразность гормональной поддержки лютеиновой фазы в стимулированных циклах и позволяют считать препарат дюфастон адекватным и безопасным средством такой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fujii S., Sato S., Fukui A., Kimura H. et al. Continuous administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist during the luteal phase in IVF. *Hum Reprod* 2001; 16(8): 1671–1675.
2. Suganuma N., Furuhashi M., Ando T. et al. Successful pregnancy and delivery after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with primary hypopituitarism. *Fertil Steril* 2000; 73: 1057–1058.
3. Zayed F. Follow-up of patients with unexplained infertility who previously underwent natural cycle in vitro fertilization. *Gynecol and Obstet Invest* 2000; 49: 127–131.
4. Fukui A., Fuji S., Yamaguchi E., Kimura H. et al. Natural killer cell subpopulations and cytotoxicity for infertile patients undergoing in vitro fertilization. *AJRI* 1999; 41: 413–422.
5. Bassil S., Godin P.A., Donnez J. Outcome of in-vitro fertilization through natural cycles in poor responders. *Hum Reprod* 1999; 14: 1262–1265.
6. Domitrz J., Wolczynski S., Syrewicz M. et al. Dydrogesteron versus progesterone in an IVF-ET program. *Gin Pol* 1999; 70: 8–12.
7. Viniker D.A. Late luteal phase dydrogesterone in combination with clomiphene or tamoxifen in the treatment of infertility associated with irregular and infrequent menstruation: enhancing patient compliance. *Hum Reprod* 1996; 11: 1435–1437.
8. Soliman S., Daya S., Collins J., Hughes E.G. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61: 1068–1076.
9. Zayed F.F., El-Jallad M.F., Al-Chalabi H.A. Luteal phase support in ovarian induction cycles using human chorionic gonadotropin or oral progestagens. *Saudi Medical Journal* 2003; 24: 1: 34–36.

Аномалии развития почек у беременных (обзор литературы)

Н.В. ОРДЖОНИКИДЗЕ, С.Ю. ПОТАПОВА, Т.Б. ЕЛОХИНА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Городская клиническая больница №20, Москва

Аномалии развития почек у беременных способствуют возникновению вторичных инфекционно-воспалительных осложнений, повышению частоты гипотрофии плода и других перинатальных осложнений.

Ключевые слова: почки, аномалии развития.

Одной из важнейших причин присоединения мочевой инфекции и нарушения уродинамики у беременных являются аномалии развития почек. Эта патология занимает первое место среди всех пороков развития человека и составляет от 12,9 до 40% [10]. В современной литературе имеются разрозненные сведения о частоте встречаемости пороков развития почек у беременных, тактике ведения беременности и родов у таких женщин.

В основе биомеханизма аномалий развития почек лежит дуалистический нефроэмбриогенез, основоположником учения о котором был Kupffer (1885—1886). Согласно данной теории, секреторный аппарат почки (клубочки, извитые канальцы) развивается из мезонефритической бластемы, а экскреторный аппарат (прямые канальцы, чашечки, лоханка и мочеточники) — из отростка вольфого тела [3]. При этом многообразие компонентов и многоэтапность эмбрионального развития почки создают почву для многочисленных пороков развития. Вследствие тесной эмбриогенетической связи мочевой и половой систем сочетание аномалий их развития отмечено в 33% случаев [8]. У беременных пороки развития мочевыводящей системы сочетаются с аномалиями половых органов в 14,1% [10].

Среди разнообразных аномалий развития почек выделяют следующие группы: изменение числа почек, аномалии их величины, расположения и формы, нарушение взаимоотношения, или сращение почек, аномалии структуры, врожденные изменения почечных сосудов.

К часто встречающимся порокам развития верхних мочевыводящих путей относится удвоенная почка, представляющая собой единый орган, состоящий из верхнего и нижнего сегментов, и имеющая две лоханки и два мочеточника (при полном удвоении). Мочеточник верхнего сегмента может впасть в лоханку нижнего сегмента, сливаться в общий ствол в местах физиологических сужений или же располагаться обособленно на всем протяжении и заканчиваться

собственным устьем в мочевом пузыре. У 27,5% больных с удвоенной почкой ее кровоснабжение осуществляется неадекватно, что способствует развитию патологических процессов в ней: гидронефротической трансформации, гнойно-воспалительных заболеваний, нефролитиаза, тяжелых склеротических изменений [3].

К аномалиям числа относится добавочная (третья) почка. Этот дефект составляет 1,4% от всех пороков развития органов мочевого выделения [4]. Добавочная почка располагается ниже нормальной, имеет значительно меньшие размеры и собственное кровоснабжение за счет сосудов, отходящих непосредственно от аорты. Мочеточник добавочной почки либо открывается самостоятельным устьем в мочевой пузырь, либо впадает в мочеточник, дренирующий основную почку. Клинически данная аномалия проявляет себя только при присоединении осложнений (гидронефроза, пиелонефрита), поэтому диагностируется у беременных случайно при обследовании по другому поводу [10].

К аномалиям числа относится также односторонняя аплазия почки. Встречается этот порок с частотой 1 на 1800—2000 урологических больных [5, 10, 11]. При отсутствии патологических процессов в такой почке данная аномалия может быть случайно выявлена лишь во время беременности.

К аномалиям величины, расположения и формы почек относятся гипоплазия и дистопии почек. Гипоплазия почки — чаще односторонняя патология, при которой масса почки уменьшена более чем наполовину [4]. Контралатеральная почка, как правило, компенсаторно увеличена. Гипоплазированная почка может иметь нормальное гистологическое строение (нормонефротическая гипоплазия), либо — при олигомеганефротической гипоплазии — количество нефронов на единицу площади может быть снижено, но объем их увеличен [4]. Отмечается также снижение количества чашечек (меньше 5).

Аномалии расположения почек являются следствием дефекта перемещения первичной почки в поясничную область в процессе эмбриогенеза, могут быть одно- или двусторонними и составляют $\frac{1}{5}$ всех аномалий развития почек вне беременности [10]. В зависимости от того, на каком этапе в эмбриональном периоде произошла остановка, различают поясничную, подвздошную, тазовую, а также редко встречающиеся торакальную и перекрестную дистопии почек. Диагностируются данные виды пороков достаточно часто (1 на 800—1000 новорожденных) [8]. Влияние на течение беременности и родов дистопированные почки оказывают при присоединении воспалительных осложнений, а также при наличии тазовой дистопии. В этом случае чаще развивается поперечное или косое положение плода, а при расположении почки ниже безымянной линии возникает препятствие для родов через естественные родовые пути. Частота кесарева сечения при тазовой дистопии достигает 28% [10]. Известно также, что чем ниже дистопия, тем чаще развиваются вторичные заболевания почек.

Из всех пороков развития почек 14—16,5% составляют аномалии взаимоотношения [4, 8]. Существуют различные варианты сращения почек. При L-образной форме между собой срастаются полюса перпендикулярно расположенных друг к другу почек. При S-образном сращении верхний полюс одной почки соединен с нижним полюсом другой, лоханки при этом открываются в противоположные стороны. При I-образной форме происходит аналогичное сращение, только лоханки расположены с внутренней стороны. При галетообразной почке они сращиваются между собой боковыми поверхностями. Подковообразная почка образуется в результате слияния между верхними или — чаще — нижними полюсами почек до периода их ротации в процессе эмбриогенеза. В связи с этим лоханки и мочеточники расположены спереди перешейка. Частота встречаемости подковообразной почки в популяции равна 0,25% [4]. Заболевания подковообразной почки связаны с нарушением пассажа мочи из лоханки в связи с высоким расположением мочеточника и перегибом его через перешеек. Помимо этого, аномальная сосудистая архитектура подковообразной почки (в зоне перешейка выявляются сосудистая недостаточность и локальные ишемические изменения — так называемый *locus minoris resistentia*) также создает условия для возникновения патологического процесса [3]. Такие почки подвержены воспалительным изменениям, могут быть причиной нефрогенной артериальной гипертензии. Галетообразная почка часто располагается в полости таза или на уровне лобковой кости и может создавать

препятствие для нормального родоразрешения [4, 10].

Из группы аномалий структуры наиболее часто встречаются поликистозы и простые кисты почек. Поликистоз — двустороннее заболевание, характеризующееся замещением паренхимы почек множественными кистами различного размера. В процессе эмбриогенеза в результате неправильного и несвоевременного соединения секреторного и экскреторного сегментов нефрона, т.е. прямых и извитых канальцев, нарушается отток провизорной мочи из проксимальных отделов нефрона, происходит расширение слепо заканчивающихся канальцев и образование в них кист [8]. Различают три типа поликистоза: инфантильный, ювенильный и взрослый типа. Поликистоз почек взрослого типа — заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается чаще у женщин. Для клинической картины характерно наличие артериальной гипертензии, могут присоединяться гематурия, боли в поясничной области, при инфицировании кист развивается картина пиелонефрита, имеющего упорное течение. Поликистоз почек может сопровождаться образованием кист и в других органах (в печени, поджелудочной железе, легких, головном мозге). По мере прогрессирования заболевания нарушается функция почек, нарастают явления почечной недостаточности.

Простая (солитарная) киста почки — одиночное округлое или овальное образование, локализующееся в различных отделах почки. При врожденном варианте киста развивается из зародышевых канальцев, утративших связь с мочевыми путями. Приобретенная солитарная киста почки может быть следствием ретенционных процессов, развившихся вследствие перенесенного пиелонефрита, мочекаменной болезни, туберкулеза, опухоли или инфаркта почки [8]. В патогенезе выделяют два основных звена — канальцевую окклюзию (врожденную или приобретенную) с последующими ретенционными процессами и ишемию почечной ткани. Это в свою очередь вызывает нарушение гемодинамики почки и может стать причиной артериальной гипертензии. Крупная киста легко подвержена травматизации с возможным разрывом ее стенки. Клиническое значение имеют инфицированные кисты, а также вызывающие вторичную артериальную гипертензию.

Для диагностики пороков развития почек у беременных используют прежде всего данные анамнеза (наличие аномалий развития, подтвержденное рентгенологическим, радиоизотопным, ультразвуковым и другими методами исследования, проведенными до наступления беременности). В клинической картине некоторых видов

аномалий основное значение играет болевой синдром (боли в животе, обусловленные давлением на соседние органы и нервные сплетения, связанные с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта при наличии дистопии почки, малоподвижной подковообразной почки; боли в поясничной области при поликистозе, поясничной дистопии, крупных кистах почек). Артериальная гипертензия часто является симптомом поликистоза, гипоплазии и других пороков развития почек.

При осмотре возможна пальпация дистопированных почек (при тазовой дистопии нижний полюс почки пальпируется при бимануальном исследовании, при поясничной дистопии почка прощупывается в области подреберья, при подвздошной — в животе в виде опухолевидного образования), при наличии крупных кист и поликистозе возможна пальпация плотных, бугристых, увеличенных почек. Лабораторные исследования не имеют большой диагностической ценности в диагностике аномалий развития почек. Поликистоз, кисты иногда сопровождаются наличием гематурии.

Решающее значение для диагностики аномалий развития почек в акушерской практике в настоящее время имеет ультразвуковое исследование (УЗИ). Рентгенологические и радиоизотопные методы используются в акушерской практике лишь по жизненным показаниям перед возможным оперативным вмешательством, а также в послеродовом периоде.

При УЗИ удвоенной почки отмечается увеличение линейного размера органа в длину более чем на 15%, отчетливо выявляются две почечные лоханки. Части почки разделены либо соединительнотканной прослойкой, либо тонким слоем паренхимы. Отличительным ультразвуковым признаком односторонней арии является увеличение размеров и площади контралатеральной почки вследствие компенсаторной гипертрофии [4].

При наличии гипоплазии определяется выраженное уменьшение размеров одной из почек. Контуры ее при этом ровные, соотношение паренхимы и чашечно-лоханочной системы не изменяется. Дифференциальную диагностику проводят с вторично сморщенной почкой, для которой характерны неровные контуры, деформация чашечно-лоханочной системы [10].

Дистопированная почка не визуализируется в типичном месте. При поясничной дистопии верхний полюс почки определяется над гребнем подвздошной кости. Подвздошная дистопия выявляется через переднюю брюшную стенку, почка при этом определяется справа и слева от пупка, а при тазовой дистопии — у мочевого пузыря.

Дифференциальная диагностика проводится с нефроптозом. Для последнего характерно расположение почек в горизонтальном положении большой на обычном месте и выраженная подвижность их при дыхании.

Ультразвуковая диагностика сращения почек затруднена. Как правило, приходится ориентироваться на рентгенограммы, сделанные до беременности. Косвенным признаком подковообразной почки является обнаружение каждой из ее половин ближе к позвоночнику, чем в норме; можно также определить ротированные чашечно-лоханочные системы, перешеек визуализируется с трудом.

При поликистозе в паренхиме почек определяется множество кист различного размера с характерной тенденцией к кровоизлияниям в кисты с последующим обызвествлением их стенок. Чашечно-лоханочная система обычно не визуализируется [10].

Простая киста почки выглядит как тонкостенное округлое или овальное анэхогенное образование, лишенное внутренних структур. Непосредственно за дистальной стенкой кисты лоцируется отраженный сигнал. В инфицированных кистах определяется неомогенное внутреннее содержание, могут встречаться гематомы в полость кисты, кальцификаты.

Вторичные заболевания аномальных почек встречаются часто. Так, при наличии удвоенной почки, по данным М.Д. Джавад-заде, Э.М. Шимкуса (1977), они отмечаются в 84,3% всех наблюдений. Самыми частыми из них являются пиелонефрит (21,8%), гидронефроз (21,3%), нефролитиаз (20%).

Развитию воспалительных заболеваний мочевыводящих путей в период гестации способствуют анатомо-функциональные особенности женских мочеполовых органов, нарушение уродинамики, бессимптомная бактериурия у беременной и бактериоспермия у мужа, а также инфекционные заболевания в анамнезе и при беременности [5, 20, 26].

Особенности строения мочеиспускательного канала (женская уретра значительно короче и шире: длина — от 3 до 5 см, ширина — около 1 см), более низкое, почти горизонтальное положение мочевого пузыря у женщин, а также тенденция к увеличению его объема с прогрессированием беременности предрасполагают к инфицированию органов мочевыводящей системы восходящим путем [5]. Далее в развитии процесса важную роль играет пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс [10, 24, 25].

Изменения уродинамики в I триместре гестации обусловлены в основном особенностями гормонального статуса. Значительное увеличение

содержания эстрадиола, снижающее α -рецепторную активность мочевыводящих путей, а также увеличение концентрации прогестерона, повышающего их β -рецепторную активность, приводят к гипотонии, гипокинезии мочевыводящих путей. Кроме того, изменяется и гемодинамика, что сопровождается гипоксией чашечно-лоханочной системы и мочеточников [5].

Немаловажную роль в возникновении клинически выраженных нарушений уродинамики у беременных играет механический фактор, связанный с топографическими взаимоотношениями между передней брюшной стенкой, тазовым кольцом, беременной маткой и мочеточниками. Сдавление мочеточников растущей и ротированной вправо маткой присоединяется к уже имеющимся уро- и гемодинамическим нарушениям во II и III триместрах беременности. К факторам, также способствующим механическому давлению матки на мочеточники, относятся многоводие, многоплодие, узкий таз, крупный плод [5, 24].

Кроме того, учащение воспалительных заболеваний органов мочевого выделения в сроке 22—28 нед происходит на фоне возникающей во время беременности иммунодепрессии со снижением содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов G [5]. Помимо этого, происходящее увеличение объема циркулирующей плазмы, приводящее к снижению относительной плотности мочи, а также развивающиеся у 70% беременных глюкозурия и аминокацидурия дополнительно способствуют размножению патогенных бактерий [7]. Существенную роль играют также перенесенные ранее экстрагенитальные заболевания (хронический тонзиллит, сахарный диабет). Важным источником инфицирования мочевыводящих путей являются воспалительные заболевания женских половых органов и окружающей тазовой клетчатки.

Важное значение в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений имеет бессимптомная бактериурия. По данным литературы, она встречается у 2—11% беременных [5, 7, 10, 16, 20] и представляет собой наличие более чем 100 000 бактерий одного вида в 1 мл мочи при отсутствии других симптомов поражения мочевыводящих путей. У 30% больных бессимптомная бактериурия при отсутствии адекватной терапии приводит к развитию клинической картины острого цистита, у 30—50% — к развитию острого пиелонефрита [5, 10, 14, 28, 29]. Среди беременных, которым было проведено лечение бессимптомной бактериурии, острый пиелонефрит развивается у 3—4% [7].

Возбудителями воспалительного процесса в мочевыводящих путях являются, как правило, условно-патогенные микроорганизмы, преимущественно семейства *Enterobacteriaceae* (от 57—

65 до 90% инфекций органов мочевого выделения), а также *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*. Наиболее частыми возбудителями являются *E. coli* — в 80—90%, *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae* — в 10—20% случаев, что связано с анатомической близостью и общностью кровообращения органов мочевого выделения, кишечника и гениталий [10, 14, 15, 17, 18, 28, 29, 30]. Однако, по данным И.И. Деревянко (2003), при осложненных инфекциях мочевыводящих путей доля кишечной палочки значительно уменьшается (до 21%). Вместе с тем увеличивается содержание других представителей семейства *Enterobacteriaceae*: *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri*, *Morganella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

У родильниц возбудителем пиелонефрита чаще являются энтерококк, реже — стафилококк, синегнойная палочка [10]. В то же время такие микроорганизмы, как *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, дифтероиды, лактобациллы, анаэробы, практически не вызывают эти инфекции, хотя тоже колонизируют прямую кишку, влагалище и кожу [12]. Уропатогенность различных групп микроорганизмов определяется их тропизмом к паренхиме почек, феноменом «прилипания» грамотрицательных бактерий к эпителию мочевых путей. По данным J. Delzell, M. Lefevre, определенное значение в этиологии урогенитальных инфекций имеют и атипичные микроорганизмы — *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, что необходимо учитывать при выборе антибактериального препарата [12, 14, 26].

Число беременных, больных пиелонефритом, в последние годы имеет четкую тенденцию к росту. Так, если в 20—30-х годах прошлого столетия он встречался у 5—7% женщин, то в 80—90-е годы минувшего века — уже у 18—20% беременных, а по некоторым данным — примерно у 40% [5]. При наличии аномалии развития почек этот процент значительно выше. Установлено, что до 80% беременных с единственной почкой страдают хроническим пиелонефритом [5, 11].

Как известно, у большинства беременных (около 80%) атаки пиелонефрита отмечаются во II триместре гестации. При наличии хронического пиелонефрита в I триместре его обострение отмечается в 9,6% случаев, в III триместре — в 43%, причем при наличии аномалий развития почек или другой патологии мочевыводящих путей данное осложнение отмечается в 2 раза чаще [10]. Послеродовой пиелонефрит встречается у 19,2% пациенток с данной патологией и развивается, как правило, на 4, 6, 12-е сутки после родов [2, 10].

Клиническая картина пиелонефрита обусловлена степенью нарушения уродинамики, а также морфологической стадией процесса: серозное или гнойное воспаление. У большинства беременных (у 95—97%) острый пиелонефрит протекает как неструктурный [10]. Однако в ряде случаев пиелонефрит может осложняться развитием бактериального шока, транзиторным нарушением функции почек, развитием острого респираторного дистресс-синдрома [7, 30]. От формы пиелонефрита в значительной степени зависят лечебная тактика — акушерская и урологическая, а также акушерские и перинатальные исходы заболевания.

Аномальные почки также подвержены гидронефротической трансформации, которая возникает главным образом вследствие сужения лоханочно-мочеточникового сегмента из-за перекрещивания его с добавочными нижнеполярными почечными сосудами. Вышеописанные анатомо-функциональные особенности органов мочевого выделения в процессе гестации (гипотония и гипокнезия мочевыводящих путей, механическое сдавление мочеточников растущей беременной маткой) также способствуют нарушению уродинамики. Нарушение оттока мочи постепенно приводит к расширению лоханки, увеличению давления в ней. Постепенно нарушается внутрипочечное крово- и лимфообращение, происходит разрушение и атрофия паренхимы почек.

Основными симптомами гидронефроза являются боли в поясничной области и пальпируемая увеличенная почка (в далеко зашедших случаях). Иногда гидронефроз проявляется макро- или микрогематурией вследствие венозного застоя в почке [10]. Нарушение уро- и гемодинамики при гидронефрозе аномальных почек способствует развитию пиелонефрита, камнеобразования, артериальной гипертензии.

Мочекаменная болезнь осложняет аномалии развития почек в 19,1% случаев [10]. Камнеобразование при этом обусловлено изменениями водно-солевого обмена, нарушениями оттока мочи и вторичной инфекцией. Камни в свою очередь, травмируя мочевые пути и нарушая уродинамику, облегчают распространение инфекции и развитие пиелонефрита. Клиническая картина мочекаменной болезни характеризуется классической триадой: боль, гематурия, отхождение камней. Уретеролитиаз чаще всего проявляется почечной коликой. Расширение и атония лоханок и мочеточников предрасполагают к продвижению и иногда к спонтанному отхождению камней.

Акушерская тактика при аномалиях развития почек зависит от наличия или отсутствия вторичных воспалительных заболеваний, гестоза, функции почек. При развитии почечной недос-

таточности, тяжелых форм гестоза беременность прерывается в любом сроке.

Наличие у беременных воспалительного процесса в почках всегда связывается с высоким риском возникновения акушерской и перинатальной патологии [5, 9, 14, 22, 23, 28, 29]. При этом степень риска зависит от давности заболевания, выраженности поражения почек, наличия гипертензионного синдрома. Так, по данным М.М. Шехтмана, острый пиелонефрит, впервые возникший во время беременности, оказывает меньшее неблагоприятное влияние на ее течение [10, 11]. При наличии же хронического пиелонефрита даже без обострений в 2 раза чаще выявляются гестозы, наступают преждевременные роды. По данным Г.В. Чижовой и соавт. [9], изучение течения и исходов беременности у женщин с острым воспалением показало отсутствие различий при гестационном пиелонефрите и обострении хронического. У беременных с обострением пиелонефрита достоверно чаще (в 20% случаев) возникает сочетанный гестоз, причем с тяжелым течением, выраженными отеками и артериальной гипертензией. В 2,5 раза чаще наблюдается угроза прерывания беременности. У 25% беременных с пиелонефритом выявлена плацентарная недостаточность, что связано, по-видимому, с гематогенным или каналикулярным инфицированием плаценты при обострении хронического или возникновении гестационного пиелонефрита [9]. Это подтверждено гистоморфологическим изучением плацент: воспалительные изменения послед (хориоамнионит, децидуит, тотальный плацентит) обнаружены у каждой четвертой пациентки с хроническим пиелонефритом, при остром воспалении — у каждой второй, причем с более массивным вовлечением составляющих послед в инфекционный процесс. В 8,3% случаев плацентарная недостаточность осложняется задержкой внутриутробного развития плода [9]. Приблизительно в 15% случаев острого пиелонефрита во время беременности масса новорожденных не превышает 2500 г [7].

Анализ заболеваний новорожденных от матерей, перенесших острый или обострение хронического пиелонефрита во время беременности, проведенный Г.В. Чижовой и соавт. [9], показал, что гипотрофия плода в этих случаях развивается в 2,4 раза чаще, разнообразнее перинатальная заболеваемость. Достоверно чаще встречаются перинатальные поражения центральной нервной системы гипоксически-инфекционного генеза. Кроме того, такие дети более подвержены гнойно-септическим заболеваниям в постнатальном периоде жизни [10].

Таким образом, большое разнообразие аномалий развития почек, высокая частота их у бе-

ременных, наличие частых воспалительных осложнений в период гестации формируют важную проблему современного акушерства и пе-

ринатологии, которая требует тщательного изучения и решения с применением новых технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимирова Н.Ю., Холодок Г.Н.* Акуш и гин 2001; 2: 11—14.
2. *Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д.* Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М 1996; 49—57.
3. *Казимиров В.Г., Бутрин С.В.* Оперативное лечение заболеваний подковообразной и удвоенной почки. Волгоград 2001; 5—14.
4. Клиническая визуальная диагностика. Под ред. проф. д.м.н. Демидова В.Н., проф. д.м.н. Затилян Е.П. М 2001; 2: 6—17.
5. *Петрова С.Б.* Врачебная тактика у беременных с единственной почкой: Дис. ... канд. мед. наук. М 2000.
6. *Сафронова Л.А.* Рус мед журн 2000; 8: 18.
7. *Тускаев К.С.* Вестн Рос асс акуш-гин 2001; 2: 87—90.
8. Урология. Под ред. Н.А. Лопаткина. М 2002; 87—107, 168—196.
9. *Чиждова Г.В., Владимирова Н.Ю., Бессмертная Н.Г., Козум Е.П.* Вестн Рос асс акуш-гин 2000; 2: 41—44.
10. *Шехтман М.М.* Акушерская нефрология. М 2000.
11. *Шехтман М.М., Петрова С.Б.* Тер арх 2000; 72: 6: 39—42.
12. *Яковлев С.В.* Consilium Med 2002; 4: 7: 370—377.
13. *Christensen B.J.* Antimicrob Chemother 2000; 46: 29—34.
14. *Delzell J.E. Jr., Lefevre M.L.* Am Fam Physician 2000; 61: 713—721.
15. *Foxman B.* Am J Med 2002; 113: 5—13.
16. *Gilstrap L.C. 3rd, Ramin S.M.* Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28: 581—591.
17. *Goluszko P., Niesel D., Nowicki B. et al.* Infect Immun 2001; 69: 4678—4680.
18. *Hart A., Nowicki B.J., Reisner B. et al.* J Infect Dis 2001; 183: 1526—1529.
19. *Krcmery S., Hromec J., Demesova D.* Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 279—282.
20. *Meiland R., Geerlings S.E., Hoes A.W., Hoepelman I.M.* Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 659—662.
21. *Nassar N.T.* J Med Liban 2000; 48: 278—282.
22. *Ovalle A., Levancini M.* Curr Opin Urol 2001; 11: 55—59.
23. *Pastore L.M., Savitz D.A., Thorp J.M. Jr. et al.* J Perinatol 1999; 19: 488—493.
24. *Puskar D., Balagovic I., Filipovic A. et al.* Eur Urol 2001; 39: 260—263.
25. *Seidman D.S., Soriano D., Dulitzki M. et al.* J Perinatol 1998; 18: 98—101.
26. *Sulser T., John H., Zimmermann R.* Ther Umsch 1999; 56: 583—588.
27. *Wing D.A., Hendershott C.M., Debuque L., Millar L.K.* Obstet Gynecol 1999; 94: 683—688.
28. *Wing D.A., Park A.S., Debuque L., Millar L.K.* Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 6: 1437—1440.
29. *Wing D.A.* Drugs 2001; 61: 14: 2087—2096.
30. *Wing D.A.* Clin Obstet Gynecol 1998; 41: 3: 515—526.

В аптеке:
 — У вас черная икра есть?
 — Есть.
 — А красная?
 — Есть?
 — А крабы?
 — Есть.
 — Балык? Угорь копченый? Раки?
 — Все есть.
 — Отпустите!
 — Давайте рецепт.



Современные подходы к профилактике невынашивания беременности

Т.И. ЦИДАЕВА

Министерство здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания, Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Представлены результаты внедрения организационной модели профилактики невынашивания беременности, основанной на современных информационных технологиях и немедикаментозных методах лечения в реабилитации и предгестационной подготовке больных, страдающих невынашиванием беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, профилактика, реабилитация, предгестационная подготовка, информационные технологии, немедикаментозные методы лечения.

В условиях снижения воспроизводства, ухудшения показателей соматического и репродуктивного здоровья населения сохранение каждого жизнеспособного плода и новорожденного становится одной из самых актуальных задач [1].

Для решения этой проблемы необходима четко отработанная система организации специализированной помощи женщинам с невынашиванием беременности [2].

Хорошо зарекомендовавшая себя тактика активной диспансеризации и предгестационной подготовки супружеских пар с невынашиванием беременности [3], позволяющая снизить показатели перинатальной смертности при плановой беременности, в настоящее время трудно выполняема. В первую очередь это связано с выраженной миграцией населения, проживанием без регистрации, особенно в приграничных регионах, значительного числа жительниц ближнего и дальнего зарубежья, которые не проходят реабилитации после самопроизвольного прерывания беременности, а каждая последующая беременность, наступающая у них без соответствующей подготовки, вновь имеет неблагоприятный исход.

Отсутствие должной преемственности между лечебно-профилактическими учреждениями, законодательно закрепленная возможность свободного выбора пациентами врача и лечебного учреждения, высокая стоимость лекарственных препаратов и некоторых методов обследования также не способствуют улучшению качества специализированной помощи больным с невынашиванием беременности.

Все вышеперечисленное определило цель настоящего исследования — разработать комплексную программу оздоровления женщин, страдающих невынашиванием беременности, с использованием информационных технологий и немедикаментозных методов воздействия для сниже-

ния частоты невынашивания беременности и улучшения перинатальных исходов.

В Республике Северная Осетия-Алания в рамках программ по охране материнства и детства создана локальная вычислительная сеть, состоящая из сервера, рабочих станций администратора, куратора проекта и лечебно-профилактических учреждений. По радиоканалу осуществляется обмен данными между абонентами локальной сети.

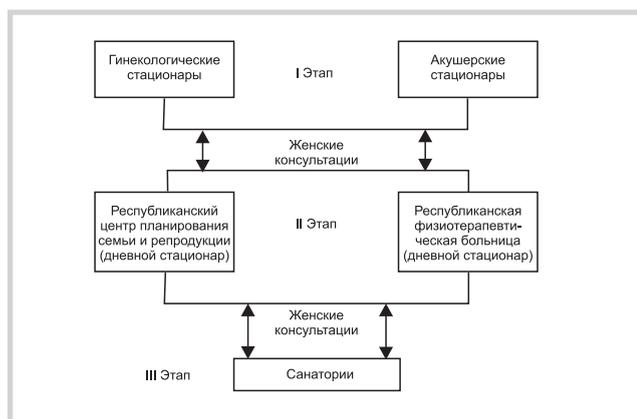
Создается регистр женщин, страдающих невынашиванием беременности, содержащий наряду с паспортными данными, сведениями о гинекологической и соматической заболеваемости, информацию о сроках и характере самопроизвольного прерывания беременности, осложнениях, результатах дополнительных методов исследования, проведенной реабилитации, предгестационной подготовке, течении запланированных в последующем беременностей и их исходах.

С помощью компьютерной базы данных осуществляется постоянный контроль качества наблюдения и лечения больных, проводится оценка частоты невынашивания беременности на территории республики в целом, анализируются особенности течения беременности, родов и исходов их для матери и плода. При этом достигается интеграция информации, получаемой в различных учреждениях.

Разработана организационная модель оказания медицинской помощи женщинам с невынашиванием беременности. В основу ее положена дифференцированная этапная реабилитация больных после самопроизвольного прерывания беременности (см. схему) и предгестационная подготовка их к планируемой в последующем беременности.

I этап реабилитации проводится в акушерско-гинекологических стационарах, оказывающих

Схема. Этапная реабилитация больных после самопроизвольного прерывания беременности



экстренную помощь при самопроизвольном прерывании беременности. Возможная причина выкидыша или преждевременных родов устанавливается с помощью алгоритма обследования, включающего бактериоскопическое, бактериологическое, иммунологическое исследование, цитогенетическое исследование абортуса и др. Ведущее место в реабилитационной терапии отводится физиотерапевтическим методам, оказывающим благоприятное влияние на функциональное состояние различных органов и систем [4].

При подтвержденном инфекционном генезе невынашивания и воспалительных изменениях в гениталиях в программу лечения включаются антибактериальные средства, иммуномодуляторы, преформированные и физические факторы, игло-рефлексотерапия. При умеренно выраженной воспалительной реакции (экссудативный компонент незначительный) проводится низкочастотная магнитотерапия, электрофорез димексида, цинка, ацетилсалициловой кислоты. При выраженной экссудативной реакции назначается ультрафиолетовое облучение зоны «трусов», микроволновая терапия, электрическое поле ультравысокой частоты. При наличии фибромиомы матки, эндометриоза основным компонентом лечения является низкочастотная магнитотерапия, электрофорез лекарственных веществ.

С целью уменьшения воспалительных изменений, десенсибилизации, повышения защитных сил организма проводится игло-рефлексотерапия.

В качестве иммуномодулирующей терапии, особенно при сенсibilизации по *Rh*- и *ABO*-системам, проводится ультрафиолетовое облучение аутокрови.

Больным с воспалительными процессами внутренних половых органов, нарушениями эндокринной функции яичников, гипоплазией, пороками развития, миомой матки проводят II этап реабилитации, начиная с 5—7-го дня оче-

реднего менструального цикла. Лечение проводится с учетом стадии воспалительного процесса.

С целью повышения качества и доступности медицинской помощи женщинам после самопроизвольного прерывания беременности II этап реабилитации осуществляется в дневных стационарах Республиканского центра планирования семьи и Республиканской физиотерапевтической больницы.

За 7 лет в числе больных после самопроизвольного прерывания беременности доля женщин, прошедших II этап реабилитации, увеличилась с 21,3 до 56,5%.

При сохранении у женщин остаточных явлений воспалительного процесса половых органов, спаечном процессе в малом тазу, гипоплазии матки, гипофункции яичников проводится III этап реабилитации в санаторно-курортных учреждениях республики. На этом этапе используются бальнеолечение и глинолечение (аппликации и влагалитные тампоны) древней осадочной глиной — тереклитом, гинекологический массаж, игло-рефлексотерапия, центральная электроанальгезия.

За период с 1996 по 2002 г. санаторно-курортную реабилитацию прошли более 500 женщин.

Несмотря на проведение этапной реабилитации больных после самопроизвольного прерывания беременности, не у всех женщин удается полностью устранить обнаруженную патологию репродуктивной системы. У части больных возможно периодическое обострение хронического воспалительного процесса, повторное заражение инфекциями, передающимися половым путем, сохраняются гормональные и аутоиммунные нарушения. Указанной категории женщин в обязательном порядке проводится предгестационная подготовка с использованием широкого диапазона немедикаментозных методов воздействия (игло-рефлексотерапия, плазмаферез, фотомодификация и озонирование крови), а также природных факторов местных курортов.

Основным лечебно-профилактическим учреждением, обеспечивающим своевременное оказание медицинской помощи больным с невынашиванием беременности на всех этапах, является женская консультация. В женской консультации выделяются группы риска по невынашиванию беременности, осуществляется диспансерное динамическое наблюдение за небеременными и беременными с привычным невынашиванием беременности, разработка индивидуального комплекса оздоровительных мероприятий, определение тактики ведения беременной с учетом степени риска.

Республиканская клиническая больница и Республиканский центр планирования семьи и ре-

продукции в системе оказания медицинской помощи женщинам, страдающим невынашиванием беременности, функционируют не только как лечебные учреждения самого высокого уровня, но и как методические центры, формирующие структуру и политику деятельности медицинских организаций на территориальном уровне. Они контролируют внедрение и распространение новых методических разработок во всех женских консультациях и акушерско-гинекологических стационарах, обеспечивают условия для повышения квалификации медицинских кадров на своих базах.

Исходя из значительных различий в оказании медицинской помощи больным, страдающим невынашиванием беременности, в лечебно-профилактических учреждениях клинического, городского и районного уровней, большое внимание в нашей работе было уделено внедрению определенных стандартов или протоколов лечения. Протокол ведения больных при невынашивании беременности регулярно обновляется в соответствии с последними методическими рекомендациями.

В целях повышения качества медицинской помощи при невынашивании беременности еже-

годно в учебный план кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного и дополнительного образования Северо-Осетинской государственной медицинской академии включается цикл тематического усовершенствования «Невынашивание беременности». Вопросы профилактики и лечения этого осложнения беременности регулярно обсуждаются на занятиях прерывистых курсов для акушеров-гинекологов республики.

Внедрение современных организационных форм медицинского обеспечения больных, страдающих невынашиванием беременности, с использованием компьютерных технологий в Республике Северная Осетия-Алания способствовало снижению частоты невынашивания беременности с 1997 г. на 54,6%, показателя перинатальной смертности недоношенных — на 42%.

Предгестационная подготовка женщин, страдающих невынашиванием беременности, с использованием широкого спектра немедикаментозных методов воздействия и природных факторов республики у 97,3% женщин способствовала благоприятному исходу запланированной беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шарпова О.В. О мерах по улучшению охраны здоровья детей. Педиатрия 2002; 3: 18—20.
2. Ковтунова Л.Г., Блуштейн Л.Я. Организация специализированной помощи при невынашивании беременности. Акуш и гин 1980; 5: 13—16.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2002; 304.
4. Аккер Л.В., Немцова Г.В., Таранина Т.С. и др. Применение преформированных физических факторов в комплексном лечении у женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков. Вестн Рос асс акуш-гин 2000; 4: 33—36.



В магазине:

- Любезный, я на диете, поэтому найдите для меня кусочек мяса без костей, без сала и без жира.
- В таком случае, вам подойдут яйца, мадам.

Состояние защитной функции гистогематических барьеров гонад в постнатальном онтогенезе

А.В. КОТЕЛЬНИКОВ

Астраханский государственный технический университет

Методом витального окрашивания нейтральным красным исследовано состояние защитной функции гистогематических барьеров гонад на разных этапах постнатального онтогенеза (6 нед, 6 и 27 мес). Полученные результаты выявили существенное ослабление защитной функции гистогематических барьеров гонад при старении организма. Защитные свойства барьера в семенниках были выражены значительно сильнее, чем в яичниках. Половые различия проницаемости гистогематических барьеров гонад были обнаружены у животных всех возрастных групп, но особенно сильно проявились после полового созревания.

Ключевые слова: гистогематический барьер, гонады, возрастные изменения.

Для нормального функционирования клеток, тканей и органов необходимо постоянное поступление в них веществ из крови и выведение продуктов метаболизма, постоянная защита от действия вредных и токсичных веществ. Эти процессы ограничиваются и регулируются целым комплексом структур, образующих своего рода барьер между кровью и тканью. Эти барьеры называются тканевыми, или гистогематическими [1–5]. Изменение проницаемости гистогематических барьеров гонад может стать фактором патогенеза и причиной некоторых заболеваний половой системы [5]. При старении в гонадах уменьшается число клеток, участвующих в выработке гамет и половых гормонов [6, 7]. Угасание функций гонад и степень их инволюции могут быть тесно связаны с функциональным состоянием их гистогематических барьеров, возрастные особенности которых в полной мере еще не изучены. В связи с исключительной ролью гонад для сохранения вида вопросы проницаемости их гистогематических барьеров приобретают особо важное значение и требуют всестороннего изучения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 60 беспородных белых крысах обоего пола. В эксперимент были взяты животные трех возрастных групп: 1-я — неполовозрелые животные в возрасте 6 нед со средней массой тела 45 г; 2-я — молодые половозрелые животные в возрасте 6 мес со средней массой тела 250 г; 3-я — старые животные в возрасте 27 мес со средней массой тела 340 г. Половозрелых самок в эксперимент брали в период метаэструса и диэструса. Исследование выполнено в летний период. Защитную функцию гистогемати-

ческих барьеров изучали по отношению к красителю нейтральный красный.

Краситель вводили животным, находящимся под хлоралгидратным наркозом (25 мг на 100 г массы тела), через бедренную вену в виде 0,5% раствора, приготовленного на растворе Рингера без соды (во избежание выпадения кристаллов красителя в щелочной среде), из расчета 1 мл на 100 г массы тела. Спустя 30 мин через нижнюю полую вену сосудистое русло перфузировали физиологическим раствором, подогретым до 37 °С, до появления светло-розовой окраски перфузата. Затем железы извлекали и помещали в подкисленный 70% этиловый спирт из расчета 2,5 мл на 100 мг сырой массы ткани. Элюирование красителя проводили в течение суток в темноте (во избежание фотодинамического эффекта), после чего на фотоколориметре КФК-3 при длине волны 540 нм измеряли оптическую плотность элюатов, а органы высушивали при 105 °С до постоянной сухой массы. Рассчитывали количество проникшего в ткани красителя в пересчете на 1 мг сухой массы ткани по формуле:

$$\gamma = \frac{D \cdot V \cdot K}{m},$$

где γ — количество нейтрального красного, проникшего в ткани (в мкг);

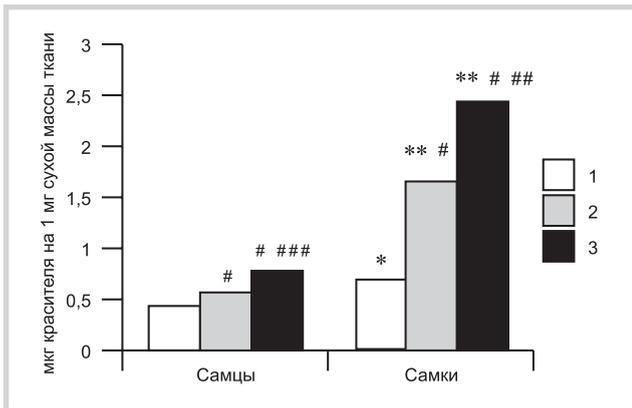
D — оптическая плотность элюатов;

K — концентрационный коэффициент 1 мл исходного раствора красителя;

m — масса высушенной ткани (в мг);

$$K = \frac{C_0}{D_0},$$

где C_0 — количество красителя (в мкг) в 1 мл исходного раствора;



Возрастные изменения проницаемости гистогематических барьеров гонад.

1 — животные в возрасте 6 нед; 2 — в возрасте 6 мес; 3 — в возрасте 27 мес.

Сравнение по полу: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$. Сравнение по возрасту: относительно 6-недельных животных: # — $p < 0,001$; относительно 6-месячных животных: ## — $p < 0,05$; ### — $p < 0,01$.

D_0 — оптическая плотность этого раствора.

В наших опытах $K=12,5$.

Полученные результаты статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты представлены в виде рисунка.

Половые различия в проницаемости гистогематических барьеров гонад наблюдались у животных всех возрастных групп. При этом наибольшей проницаемостью обладали барьеры яичников. У 6-недельных животных проницаемость в яичниках была в 1,5 раза выше, чем в семенниках ($p < 0,01$), у 6-месячных — в 2,8 раза ($p < 0,001$), а у старых животных — в 3,1 раза ($p < 0,001$).

С возрастом произошло увеличение проницаемости гистогематических барьеров гонад у животных обоего пола. В семенниках 6-месячных самцов проницаемость была выше в 1,4 раза, а в яичниках — в 2,6 раза по сравнению с 6-недельными животными ($p < 0,001$ в обоих случаях).

При старении организма произошло еще большее увеличение проницаемости гистогематических барьеров гонад. Так, в семенниках проницаемость увеличилась в 1,6 раза по сравнению с 6-недельными животными и в 1,2 раза относительно 6-месячных ($p < 0,001$ в обоих случаях) — соответственно в 3,4 ($p < 0,001$) и 1,3 раза ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Росин Я.А. Структура и функции гистогематических барьеров. М: Наука 1971; 234.
2. Гаденко Г.М. Гистогематический барьер и нейрогуморальная регуляция. М: Наука 1981; 315.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о существенном ослаблении защитной функции гистогематических барьеров гонад при старении организма. Вместе с тем у животных всех возрастных групп барьерные свойства в семенниках выражены значительно сильнее, чем в яичниках.

Наиболее интенсивно половые различия проявились после полового созревания.

Причиной половых различий могут служить особенности морфофункциональной организации гистогематических барьеров в семенниках и яичниках. Гематотестикулярный барьер относят к барьерам изолирующего типа. Защитные функции в этом случае осуществляются на уровне сосудистой стенки и особенно на уровне плотных контактов между клетками Сертоли [4, 8]. По своим защитным свойствам он близок к гематоэнцефалическому и гематоофтальмическому барьеру. Гистогематический барьер яичников, напротив, принадлежит к неизолирующему типу, который не ограничивает проникновение веществ в клетки [2].

Причиной возрастных изменений защитной функции гистогематических барьеров могут служить несколько факторов: увеличение размеров щелей между эндотелиальными клетками, увеличение числа пор и фенестр, увеличение количества микровезикул в эндотелиальных клетках [6, 9], уменьшение прочности мембранных компонентов гистогематических барьеров в связи с повышением уровня перекисного окисления липидов [10—12].

ВЫВОДЫ

1. При старении организма происходит ослабление защитной функции гистогематических барьеров гонад вне зависимости от пола животного.
2. Возрастные изменения проницаемости барьеров сильнее выражены в яичниках, чем в семенниках.
3. Половые различия проницаемости гистогематических барьеров гонад проявляются у животных всех возрастных групп, но особенно сильно после полового созревания.

3. *Кассиль Г.Н.* Внутренняя среда организма. М: Наука 1983; 196.
4. *Бредбери М.* Концепция ГЭБ. М: Медицина 1983; 310.
5. *Росин Я.А.* Регуляция функций. М: Наука 1984; 171.
6. *Чеботарев Д.Ф.* Основы геронтологии. М: Медицина 1978; 503.
7. *Фролькис В.В.* Руководство по геронтологии. М: Медицина 1978; 503.
8. *Li J.C., Mruk D., Cheng C.Y.* The inter-Sertoli tight junction permeability barrier is regulated by the interplay of protein phosphatases and kinases: an in vitro study. *Andrology* 2001; 22: 5: 847—856.
9. *Шахламов В.А.* Капилляры. М: Медицина 1971; 215.
10. *Канунго М.* Биохимия старения. М: Мир 1982; 115.
11. *Грацко П.Г.* ПОЛ в крови в зависимости от возраста и массы тела. *Физиология человека* 1985; 11: 2: 307—310.
12. *Kasapoglu M., Ozben T.* Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36: 2: 209—220.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 41)

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

medikom@gu.kiev.ua

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

rosnil@dol.ru

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

irinazorina@yandex.ru

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

natalia_zyriaeva@mail.ru

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

assist@matrix.ru

www.otechestvo.ru

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

isakova@bk3298.spb.edu

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

repromed@mail.radiant.ru

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

alexkauf@mtu-net.ru

Продолжение на с. 79

Ливиал в качестве системной терапии у больных раком молочной железы

Л.А. АШРАФЯН, С.В. ИВАШИНА, Т.А.ПРОКОПЬЕВА, С.В. МУХТАРУЛЛИНА, Н.Б. АКОПОВА, И.О. БАСОВА

Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва

Успехи современной терапии в онкологии, позволяющие достигнуть высоких и стабильных результатов излечения (более 85%), позволили совершенно с новых позиций взглянуть на принципы медико-социальной реабилитации. Наиболее актуальна эта проблема у пациенток с постовариэктомическим синдромом. За последние годы накопился значительный опыт использования заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у больных после радикального лечения рака шейки матки, лимфогранулематоза [1—6]. Ведутся интенсивные исследования в отношении необходимости и реальной возможности использования ЗГТ у больных раком молочной железы [9—11]. Следует отметить, что, если при лимфогранулематозе и, отчасти, при раке шейки матки опасения, связанные с дополнительным гормональным воздействием, не столь тревожны, то при гормонально-зависимом раке молочной железы эти опасения напрямую связаны с патогенезом заболевания. В целом приходится учитывать два основных аргумента, сдерживающих использование ЗГТ у этих больных:

— ЗГТ способна индуцировать рецидив онкологического заболевания (пролиферативный посыл);

— ЗГТ способна индуцировать онкологическое заболевание в контралатеральной молочной железе или другой локализации (канцерогенный посыл).

Успехи современной экспериментальной онкологии и онкологической эндокринологии позволили взглянуть на эту проблему с более оптимистических позиций. Мы прежде всего имеем в виду исследование [7, 8], доказывающие агрессивную роль в механизмах канцерогенеза метаболитов эстрогенов. Именно высокая продукция 16α -гидроксистерона (16α -ОН) обеспечивает устойчивый механизм вирусного канцерогенеза, в частности, в цервикальном эпителии. С позиций клинической эндокринологии совершенно ясно, что наибольшая вероятность конверсии эстрогена в 16α -ОН происходит в постменопаузе на фоне метаболического синдрома при непосредственном участии ферментативной системы цитохро-

мов P-450. Взаимодействие метаболита с рецептором клетки формирует устойчивый комплекс с пролонгированным эффектом гормона.

Комплекс гормон—рецептор, взаимодействуя с промотором вируса папилломы человека, стимулирует экспрессию генов *E6* и *E7*, что приводит к интенсивному синтезу онкобелков *E6* и *E7* [4].

Модель вирусного канцерогенеза и роль гормонального фактора, доказанная на модели рака шейки матки, находят свое подтверждение в исследованиях, касающихся и других локализаций (яичники, молочная железа). Эти данные, с одной стороны, казалось бы, усугубляют отрицательное отношение к любому виду ЗГТ у онкологических больных. С другой, впервые появилась возможность реально понять значимость эндокринной составляющей в канцерогенезе, где основная роль отводится не классическим эстрогенам, а их метаболитам. Этот момент понимания роли гормонального фактора в формировании злокачественного процесса, пожалуй, самый важный. Можно предположить, что любой механизм, препятствующий конверсии эстрогенов в их агрессивный метаболит, может рассматриваться как профилактический или протективный с точки зрения возможного канцерогенеза.

Одним из таких направлений может стать использование ливиала в качестве системной терапии у больных раком молочной железы. Преимущества ливиала в этом плане вполне очевидны и заключаются в его механизме действия, отличном от ЗГТ: тканеселективной регуляции эстрогенной активности (STEAR). Поэтому он способен блокировать конверсию эстрогенов в их агрессивные метаболиты, наряду с этим формирует разнонаправленный метаболический спектр, имеющий эстрогенные, прогестагенные и андрогенные свойства. Это обстоятельство делает ливиал безопасным и эффективным препаратом, решающим самый широкий круг вопросов гормональной реабилитации.

Необходимость системной гормонотерапии у больных после радикального лечения рака молочной железы была продиктована стремлением

улучшить их качество жизни. Занимаясь этими вопросами в течение более чем 10 лет, мы все чаще стали сталкиваться с необходимостью коррекции многочисленных нарушений у больных раком молочной железы вследствие овариэктомии или же на фоне лечения золадексом (больные репродуктивного и перименопаузального периода). Кроме того, как показывают наблюдения, в коррекции нуждается и определенная часть пациенток постменопаузального периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2002 по 2004 г. наблюдались 56 больных раком молочной железы, которым рекомендовано лечение препаратом ливиал. Средний возраст больных — 54,6 года. В репродуктивном периоде было 5 больных, в перименопаузальном — 4, в постменопаузальном — 47. По стадиям заболевания больные распределялись следующим образом: T1N0M0 — у 38 больных, T1N1M0 — у 6 больных, T2N0M0 — у 12 больных. Во всех наблюдениях имелись высококодифференцированные варианты злокачественного процесса.

У большей части больных лечение ливиалом начато после 3-летнего периода специальной терапии рака молочной железы (рис. 1). Прежде всего следует остановиться на проблеме начальной системной гормонотерапии. Этот вид лечения целесообразно начать как можно раньше. Вместе с тем существует точка зрения, что подобная терапия уместна по прошествии 3 лет, когда в онкологии преодолевается первый рубеж, констатирующий благоприятный прогноз. В течение длительного времени и мы придерживались этого мнения. В последние годы мы скорректировали взгляд на эту проблему вследствие четкого выделения прогностических признаков у больных для гормональной реабилитации и необходимости скорейшего начала терапии для предупреждения последствий кастрации.

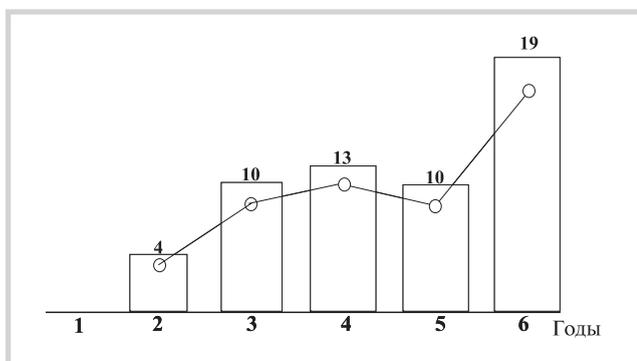


Рис. 1. Динамика использования ливиала у больных раком молочной железы в различные сроки после окончания лечения.

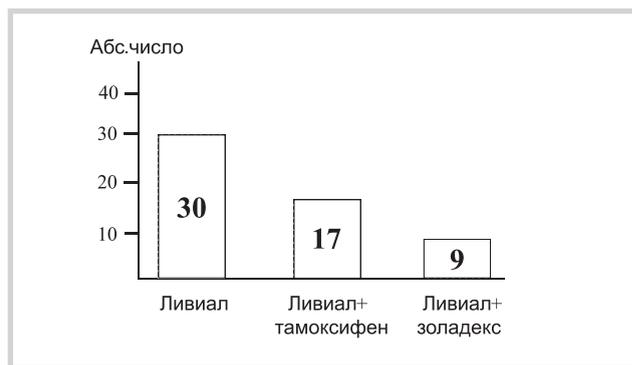


Рис. 2. Варианты гормональной терапии у больных раком молочной железы.

У находившихся под наблюдением больных изучали наследственность, общий и специальный анамнез, перенесенные соматические и гинекологические заболевания, продукцию гонадотропных и стероидных гормонов, минеральную плотность костной ткани, состояние органов-мишеней (вульва, влагалище, шейка матки, эндометрий). Анализ данных, полученных в ходе исследования, позволил сделать следующие обобщения.

1. У подавляющего числа пациенток после индуцированной менопаузы в сроки 1—6 мес формируется комплекс нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, тяжесть проявлений которых зависит от периода жизни на момент кастрации.

2. В сроки 1—3 года нарастают нарушения в рамках обменно-эндокринного синдрома.

3. Уровень гонадотропных и стероидных гормонов у пациенток репродуктивного и перименопаузального периодов в течение 6 мес с момента кастрации приближается к показателям постменопаузы.

4. Во всех возрастных группах отмечено снижение минеральной плотности костной ткани.

Лечение ливиалом у 17 пациенток сочеталось с приемом тамоксифена, у 9 — с приемом золадекса (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вполне очевидно, что, излечив пациентку от онкологического заболевания, необходимо как можно скорее и эффективнее избавить ее от тех нарушений, которые были обусловлены фактором кастрации. Для рака молочной железы важен еще и другой аспект проблемы — стремление улучшить комфортность терапии за счет купирования отрицательных моментов специального лечения (например, приема золадекса). Весь комплекс нарушений, связанный с выключением функции яичников, можно условно разделить на две группы:

— временные (или компенсируемые) нарушения: нейровегетативный, психоэмоциональный синдром;

— постоянные: обменно-эндокринный синдром (ожирение, гиперлипидемия, атеросклероз, остеопороз, урогенитальная атрофия).

Принятие положительного решения в отношении гормональной реабилитации требует соблюдения и ряда условий, к числу которых относятся:

— получение четких и достоверных критериев излеченности онкологического заболевания;

— получение четких и достоверных критериев необходимости гормонотерапии;

— отсутствие общеизвестных противопоказаний для гормонотерапии;

— доказательств безопасности данного вида гормонотерапии для онкологического больного.

Как показывают исследования и свидетельствует практика, с учетом значимости и глубины тех или иных нарушений, гормональная реабилитация показана 54% больных раком молочной железы.

Практически у всех пациенток в течение 6—12 мес полностью ликвидированы нейровегетативные нарушения средней и тяжелой степени (рис. 3). Достаточно успешно удалось купировать тяжелые психоэмоциональные расстройства (рис. 4). Вместе с тем у значительной части больных со-

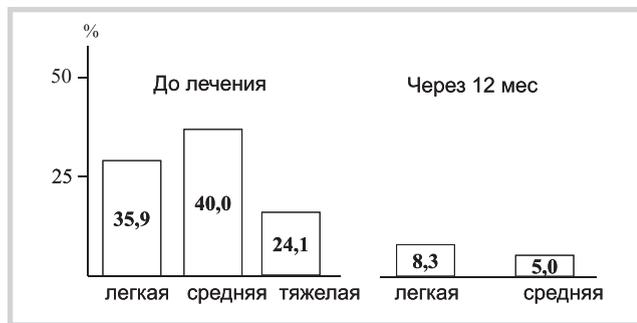


Рис. 3. Степень выраженности нейровегетативного симптомокомплекса у пациенток после радикального лечения рака молочной железы на фоне ливиала.

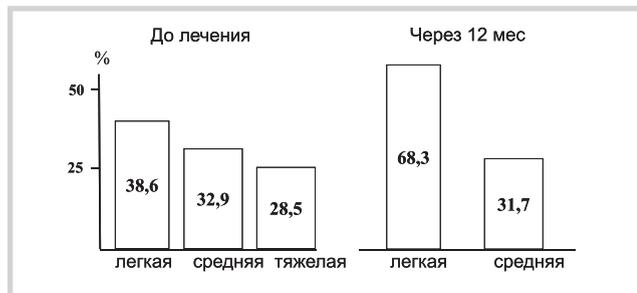


Рис. 4. Степень выраженности психоэмоционального симптомокомплекса у пациенток после радикального лечения рака молочной железы на фоне ливиала.



Рис. 5. Степень выраженности обменно-эндокринного симптомокомплекса у пациенток после радикального лечения рака молочной железы на фоне ливиала.

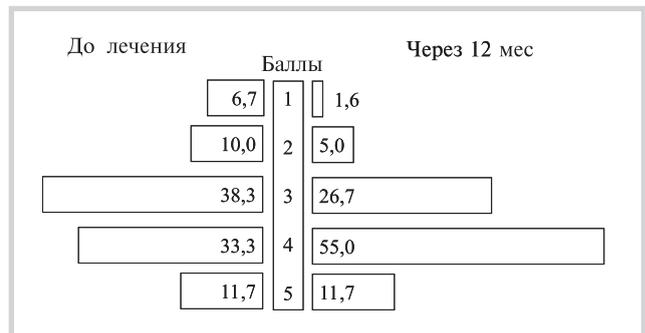


Рис. 6. Выраженность атрофии слизистой влагалища у пациенток после радикального лечения рака молочной железы на фоне ливиала.

хранялись психоэмоциональные расстройства средней (31,7%) и легкой (68,3%) степени. С меньшим эффектом поддались терапии проявления обменно-эндокринных нарушений (рис. 5). Вполне понятно, что их коррекция, с одной стороны, требует комплексного подхода при продолжительной терапии, с другой, следует признать, что нарушения в рамках обменно-эндокринного синдрома в каком-то смысле являются выражением стойких гомеостатических расстройств, определяющих общий вектор развития программы старения. Что касается воздействия ливиала на слизистую эпителию влагалища, то основной эффект лечения проявился уже с 3-го месяца (рис. 6). В наблюдениях, где эффект отсутствовал на протяжении 6 мес лечения, последующее пролонгирование терапии не привело к увеличению положительных результатов.

Сравнительный анализ уровня минеральной плотности костной ткани в течение года лечения ливиалом (рис. 7) показал, что удалось стабилизировать объем костной массы, и показатели минеральной плотности кости не ухудшились, что следует расценить как важный и положительный фактор проводимого лечения.

Также положительно следует расценить и результаты динамического контроля за состоянием



Рис. 7. Динамика состояния минеральной плотности костной ткани у пациенток после радикального лечения рака молочной железы на фоне ливиала.

контралатеральной молочной железы у всех без исключения пациенток (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гормональная реабилитация у больных раком молочной железы до настоящего времени остается весьма спорной и неоднозначной проблемой. Интенсивный рост заболеваемости за последнее десятилетие формирует целый комплекс опасений и сдерживает многие инициативы, что вполне объяснимо и большей частью оправдано. Наряду с этим успешная ранняя диагностика и эффективное, надежное излечение обязывают расширить диапазон реабилитационных мероприятий, а здесь уже без современной гормональной терапии не обойтись. Вопрос лишь во времени, в течение которого могут быть накоплены и обобщены показания, варианты и последствия этого лечения. И в этой проблеме ливиал (STEAR) выгодно отличается от группы заместительных гормональных препаратов. Именно понимание этого фактора позволило нам самостоятельно начать изучение ливиала в группе больных раком молочной железы. Однако мы не считаем, что все вопросы в данной проблеме освещены и имеют однозначный ответ. Бесспорно одно: проблема существует, и мы встали на путь ее решения. Первое, о чем следует сказать, — у онкологического больного существует весьма сильный психологический фактор, затрудняющий реализацию этого вида терапии:

- страх рецидива заболевания;
- акцент на надуманных отрицательных эффектах гормонотерапии, который усугубляется точкой зрения неквалифицированных специалистов;
- признаки посткастрационного синдрома трактуются как проявление онкологического заболевания;

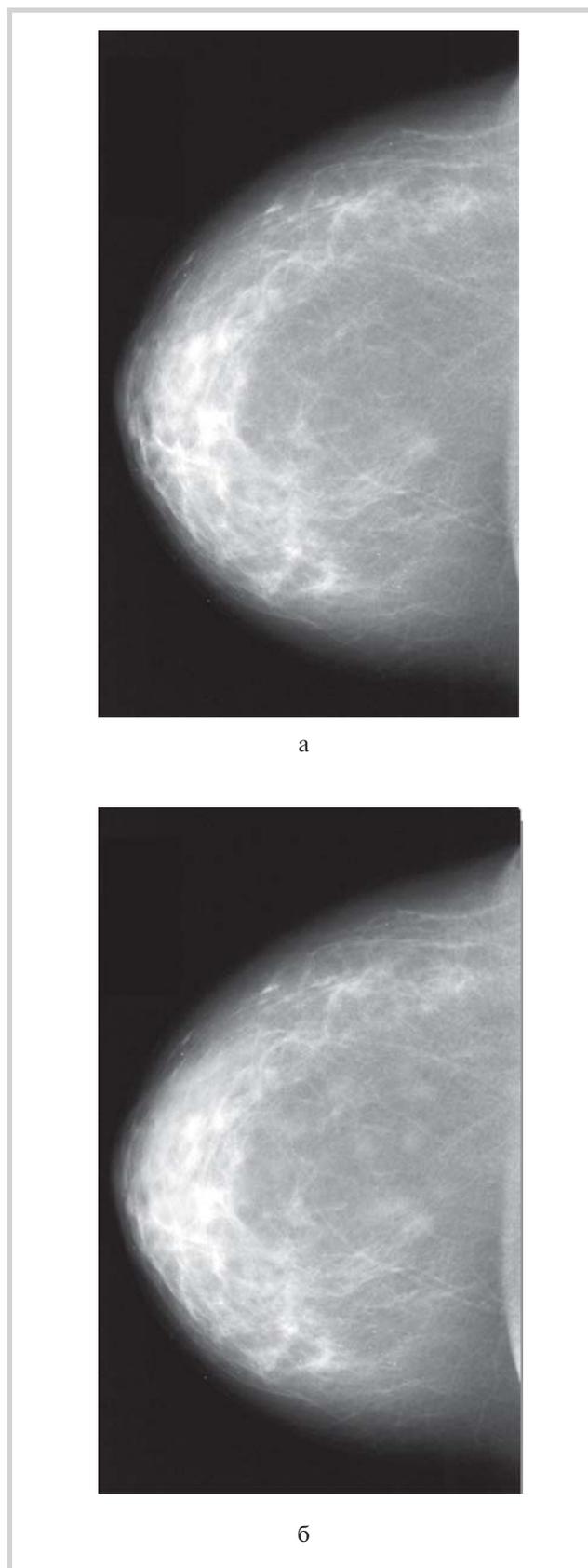


Рис. 8. Ливиал и молочная железа. Результаты маммографии.

а — маммограмма пациентки до начала лечения ливиалом; *б* — та же пациентка через год после лечения ливиалом.

— имеющийся в прошлом отрицательный опыт гормональной контрацепции препаратами старых поколений;

— боязнь увеличения массы тела;

— отсутствие должного образовательного уровня;

— для больных является необычным, что гормональная коррекция необходима не по причине основного заболевания, а для улучшения физиологического состояния и профилактики других заболеваний.

Все сказанное делает необходимым формирование стратегии психологической подготовки пациентки и осознанного принятия решения в отношении этого вида терапии. Одними из важных участников в определении принципов реабилитации больной раком молочной железы должны быть лечащий врач, онколог совместно с гинекологом-эндокринологом. К сожалению, до настоящего времени последние два специалиста чаще разобщены в принятии столь ответственных решений. Вместе с тем, как свидетельствуют фрагментарные исследования по данной проблеме, а также опираясь на наш опыт, за последние годы назрела серьезная необходимость и сформировались объективные предпосылки решения этой проблемы. Объективные предпосылки вырастают из очевидности комплекса серьезных нарушений, возникающих вследствие радикального лечения рака молочной железы. При этом имеется достаточно эффективный и наиболее безопасный препарат ливиал, который может быть использован у достаточно широкого

круга больных. Клиническая практика нуждается лишь в доказательствах этой безопасности, полученных на результатах широкомасштабных клинических и эпидемиологических исследований. В настоящий момент в Европе начато многоцентровое клиническое исследование, в котором принимает участие ряд российских клиник.

Таким образом, проведенные исследования формируют ряд первоначальных выводов:

— более половины больных, получивших лечение по поводу рака молочной железы, нуждаются в гормональной коррекции в результате комплекса нарушений, связанных с индуцированной или естественной менопаузой;

— наиболее оптимальным препаратом, позволяющим корректировать эти нарушения, на наш взгляд, является тканеселективный препарат ливиал, метаболизм которого обеспечивает разнонаправленный (эстрогенный, прогестагенный и слабый андрогенный) эффект, наряду с этим блокируя активную продукцию агрессивных эндогенных метаболитов;

— на современном этапе необходимо скорейшее накопление эпидемиологических данных, касающихся результатов длительного лечения ливиалом у данной категории больных.

Основопологающей базой эффективного решения многих задач в этой проблеме должна стать адекватная и эффективная терапия рака молочной железы, обеспечивающая стабильное излечение, а также содружественная и тесная работа онколога и гинеколога, их понимание значимости проблемы и их огромная ответственность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Антонова И.Б. и др. Принципы заместительной гормональной терапии у пациенток с искусственной менопаузой. Пособие для врачей. М 2001.
2. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Борисов С.Н. и др. Изменения минеральной плотности костной ткани скелета и гормонального статуса у пациенток после хирургической и лучевой кастрации. Высокие технологии в онкологии: Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань 2000; 416—417.
3. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Харченко Н.В. и др. Возможности заместительной гормональной терапии (ЗГТ в онкологии после хирургической и лучевой кастрации). М АГ-Инфо 2003; 2.
4. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М 2003; 90.
5. Прокопьева Т.А. Изменение гормонального статуса, минеральной плотности костной ткани и принципы заместительной гормональной терапии у женщин после радикального лечения рака шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2001; 118.
6. Урманчеева А.Ф., Берштейн Л.М., Бурнина М.М., Зельдович Д.Р. Заместительная гормональная терапия в коррекции постовариэктомического синдрома у больных раком шейки матки: Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань 2000; 363—364.
7. Huborn K. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. *Inf J Cancer* 1991; 49: 867—869.
8. Newfield L., Bradlow H., Sepkovic D. Estrogen metabolism and malignant-Potential of human papillomavirus immortalized Keratinocytes. *Estrogen and human papillomavirus* 1998; 322—326.
9. O'Brien M.E., Menten A. Hormone replacement therapy as treatment of breast cancer- a phase 11 study of Org OD 14 (Tibolone). *Br J Cancer* 1994; 73: 1086—1088.
10. Bjarnason N.H., Bjarnason K., Haarbo J. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419—2422.
11. Kloosterboer H.J., Schoonen W.G., Deckers G.H. Effects of progestagens and Org OD 14 in in vitro and in vivo tumour models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 311—318.

Микронизированный прогестерон: вагинальное и пероральное применение

Д.А. САЙМОН

Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США

Прогестерон был синтезирован в 1934 г. и применяется уже более полувека. Его использовали для лечения различных гинекологических заболеваний, таких как гиперплазия эндометрия, дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея, недостаточность лютеиновой фазы, предменструальный синдром, а также в составе гормонозаместительной терапии менопаузальных расстройств [1, 2]. Ограниченное клиническое применение прогестерона было обусловлено его низкой абсорбцией после перорального приема и быстрой метаболизацией в печени. **Для решения проблемы низкой биодоступности перорального прогестерона было предложено множество синтетических пероральных аналогов. Однако по фармакологическим свойствам они отличаются от натурального прогестерона, что может привести к андрогенизации, задержке жидкости в организме, изменению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), головной боли, расстройствам настроения и, возможно, к появлению тератогенного эффекта [3].**

Кроме того, для решения проблемы, связанной с низкой абсорбцией пероральных препаратов прогестерона и побочными метаболическими эффектами синтетических прогестагенов, был разработан микронизированный прогестерон для перорального и интравагинального применения. Микронизация прогестерона с заключением его в носители липосферы увеличивает степень абсорбции. А натуральный прогестерон с высокой степенью биодоступности обладает множеством преимуществ по сравнению с другими гестагенными препаратами [4].

Пероральный микронизированный прогестерон, как активная форма натурального прогестерона, впервые в клиническую практику был введен в Европе (утрожестан, Лаборатории Безен-Интернациональ, Париж, Франция). Настоящий обзор посвящен применению перорального микронизированного прогестерона при нарушениях, связанных с существующим или предполагаемым дефицитом прогестерона. Особое внимание уделено клинической фармакокинетике самого препарата, а также сравнению с другими формами

прогестерона (вагинальной, внутримышечной, сублингвальной).

Введение в фармакокинетику

Глубокое знание фармакокинетических свойств прогестагенов и, в частности, перорального микронизированного прогестерона, совершенно необходимо для правильной оценки эффективности различных форм препарата и ожидаемого клинического результата от их применения.

Было изучено влияние большого количества факторов на биодоступность препарата. Доза, форма выпуска, путь введения и носитель активного вещества влияют на фармакокинетику и, в конечном итоге, на клинический результат. Высокая вариабельность всасывания пероральных стероидов и крайне низкая биодоступность обычного прогестерона делают необходимость проведения клинических испытаний микронизированных форм препарата. Однако нельзя ожидать, что результаты изучения одной формы прогестерона будут прогностически достоверными для других форм. И поскольку прогестерон не патентован и широко доступен, клиницист должен с осторожностью подходить к интерпретации результатов настоящего исследования при использовании других лекарственных форм прогестерона.

Эндокринология и метаболизм

В норме в течение лютеиновой фазы менструального цикла эндогенная концентрация прогестерона повышается до 25 нг/мл. Прогестерон циркулирует в крови в значительной степени в связанном состоянии. Большая часть его связана с альбумином, около 20% — с кортикостероидсвязывающим глобулином. Образование связи с кортикостероидсвязывающим глобулином в значительной степени характеризует соотношение высокое сродство/малая вместимость. С альбумином, наоборот, низкое сродство/высокая вместимость [5]. Однако несмотря на высокий уровень связывания с белком, период полураспада прогестерона в сыворотке относительно ко-

роткий — 5 мин. Прогестерон расщепляется на большое количество метаболитов. Основные этапы метаболизма — сокращение двойной связи в C_4 , и в оксидных группах C_3 и C_{20} , гидроксирование на уровне C_{16} и C_{21} . Метаболиты конъюгируются сульфатами и глюкуроонидами и экскретируются мочой преимущественно в виде 5 β -pregнандиол-глюкуронида. Наиболее важные метаболиты, циркулирующие в крови, это 17 α -гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон и 20-дигидропрогестерон. Биотрансформация прогестерона в дезоксикортикостерон происходит, главным образом, в почках и она пропорциональна концентрации прогестерона в сыворотке крови [6]. Дезоксикортикостерон — предшественник альдостерона. Он обладает сильным минералокортикоидным эффектом, который обычно перекрывается антиминералокортикоидной активностью молекулы прогестерона. Антиминералокортикоидная активность 200 мг перорального микронизированного прогестерона равна активности 25—50 мг спиронолактона [7].

При пероральном применении метаболизм прогестерона происходит в основном в кишечнике и печени. Это наблюдение привело к неправильному представлению о невысокой биодоступности перорального прогестерона. Однако процесс микронизации способствует быстрой абсорбции препарата, что приводит к появлению в крови адекватных концентраций прогестерона. Уменьшение размера частиц при микронизации увеличивает растворимость прогестерона, а заключение в липосферы повышает его биодоступность [8]. Авторы предположили, что последнее усиливает лимфотропный механизм всасывания. **Появление лекарственных форм натурального микронизированного прогестерона позволяет избежать необходимости в применении синтетических прогестагенов.**

Выведение (клиренс) перорального прогестерона

Выведение перорально примененного прогестерона было исследовано Вайтхедом [2]. В опыте участвовали 5 пациенток постменопаузального возраста, которые принимали 100 мг препарата ежедневно на протяжении 5 сут. Цель данного теста: выявить различия в метаболизме экзогенного и эндогенного прогестерона. Максимальная концентрация прогестерона в сыворотке крови наблюдалась в течение 4 ч после приема последней дозы препарата, которая составляла около 7—10,3 нг/мл и была приблизительно равна концентрации, наблюдаемой в середине лютеиновой фазы при нормальном менструальном цикле. *Из трех исследованных метаболитов (pregнандиол-3 α -глюкуронид, 20 α -дигидропрогестерон и 17-гид-*

роксипрогестерон) уровни pregnандиол-3 α -глюкуронида наиболее быстро достигали достигали пиковых значений от 54,9 до 100 мг/дл и выше. Концентрация 17-гидроксипрогестерона повышалась в последнюю очередь, пик концентрации находился в пределах от 1,4 до 3,2 нг/мл. Уровень 20 α -дигидропрогестерона в плазме крови был наиболее приближенным к показателям прогестерона, хотя максимальная концентрация его была значительно ниже (2,3—5,1 нг/мл).

Способы введения

Прогестерон можно применять перорально или парентерально. Когда есть возможность выбора, большинство больных выбирают пероральный путь введения. Однако при этом назначении биодоступность прогестерона довольно низкая [9]. Кроме того, метаболиты перорального прогестерона могут обладать седативным эффектом [10]. Микронизированный прогестерон можно назначать и интравагинально. При этом способе введения на уровень прогестерона в крови влияет и выбор носителя [11]. Внутримышечные инъекции остаются наиболее надежным методом достижения необходимого уровня прогестерона. Однако локальная боль в месте инъекции остается важной проблемой, особенно при частом назначении прогестерона в ранние сроки беременности или при донации ооцитов.

Фармакокинетика микронизированного прогестерона при пероральном введении

В связи с фармакокинетическими особенностями перорально использованного микронизированного прогестерона J.A. Simon и соавт. [12] провели оценку основных фармакокинетических параметров, которые необходимо учитывать при оценке клинической эффективности препарата. Изучали влияние пищи на всасывание микронизированного прогестерона, определяли уровень дозозависимого распределения для трех различных доз препарата (100, 200, 300 мг), а также проводили сравнительную оценку биодоступности микронизированного (утрожестан) и внутримышечного масляного раствора прогестерона.

Известно, что прием пищи (благодаря различным механизмам) может повышать или снижать биодоступность лекарственного препарата [13]. Пища может влиять на скорость и степень всасывания препарата, снижая перистальтику, усиливая желудочную секрецию и приток крови к желудку [13]. Так как биодоступность прогестерона при пероральном введении изначально невысокая [9], было необходимо детально изучить влияние приема пищи на абсорбцию и биодоступность микронизированного прогестерона. По результа-

там исследования максимальные уровни сывороточного прогестерона ($C_{\text{тах}}$) оказались значительно выше при пероральном назначении микронизированного прогестерона после еды (по сравнению с приемом натощак). Относительная биодоступность препарата в первом случае также была вдвое выше.

При сравнительной оценке фармакокинетики микронизированного прогестерона в разных дозах (100, 200 и 300 мг) выявили дозозависимую закономерность, при которой поэтапное увеличение дозы препарата приводило к соответствующему увеличению уровня прогестерона в крови. Так, пиковые значения сывороточного прогестерона при назначении 100, 200 и 300 мг утрожестана составили соответственно 6,5, 13,8, и 32,3 нг/мл (20,7, 43,9, и 103 нмоль/л). Эти значения приблизительно равны или превышают средние уровни сывороточного прогестерона в середине лютеиновой фазы нормального менструального цикла. Таким образом, результаты исследования демонстрируют возможность создания поддерживающих или лечебных концентраций прогестерона в крови назначением препарата в указанных дозах.

S.J. Nillius и соавт. [14] установили, что при внутримышечной инъекции масляного раствора прогестерона в дозе 25 мг в сыворотке крови создается концентрация, аналогичная средним значениям в лютеиновой фазе нормального менструального цикла. Они также продемонстрировали высокую всасываемость прогестерона, вводимого ректально и вагинально: доза 100 мг 2 раза в сутки оказалась достаточной для достижения и поддержания среднего для лютеиновой фазы уровня прогестерона в крови. Также сравнивали эффективность инъекционной и пероральной форм прогестерона. Было установлено, что пиковые сывороточные уровни прогестерона при пероральном введении составляют 30% от аналогичных значений при внутримышечном введении препарата. Однако при пероральном назначении препарата время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (T) оказалось значительно меньшим по сравнению с таковым при внутримышечном введении.

Биодоступность пероральной формы микронизированного прогестерона такая же, как и для других пероральных микронизированных стероидов. Так, биодоступность микронизированного эстрадиола для перорального приема (Estrace, Mead Johnson) составляет 10%.

Для оценки альтернативных форм прогестерона Z.N. Chakmakjian и соавт. [15] изучали степень абсорбции и биодоступность его микронизированной формы. Измеряли уровень сывороточного прогестерона после однократного назначения

препарата сублингвально, перорально, вагинально и ректально. Они сравнивали средние пиковые концентрации прогестерона ($C_{\text{тах}}$), время, необходимое для их достижения ($T_{\text{тах}}$), площадь под кривой (AUC 0 to 24), которая характеризует всасываемость, и время элиминации прогестерона у 8 здоровых женщин с сохраненной менструальной функцией. Эти исследования проводили в течение фолликулярной фазы цикла (5–11-е сутки цикла). Каждая капсула препарата содержала 50 мг прогестерона. По результатам исследования, которые согласуются с данными предыдущих авторов [14], уровни сывороточного прогестерона, аналогичные таковым в лютеиновую фазу цикла, могут быть достигнуты после использования разовой дозы 100 мг микронизированного прогестерона, введенного сублингвально или перорально (в желатиновых капсулах), или в форме вагинальных и ректальных суппозиториях. Однако быстрое всасывание ($C_{\text{тах}}$ 10,5 нг/мл достигали за 1 ч) и выведение сублингвальной формы препарата требовали многократного дозирования в течение суток. Следует отметить, что точное сравнение уровней сывороточного прогестерона в различных исследованиях невозможно из-за широкого спектра применяемых экспериментальных подходов, а также разнообразия «медикаментозного ответа» организма разных женщин.

Полученные данные, касающиеся биодоступности, распределения доз, влияния пищи на процесс всасывания, а также сравнительное изучение этих параметров для перорального микронизированного и внутримышечного форм прогестерона указывают на определенные преимущества первой формы перед внутримышечными инъекциями. Уже было отмечено, что в отличие от медроксипрогестерона ацетата и прогестинов 19-нортестостеронового ряда, пероральный микронизированный прогестерон не оказывает заметного подавляющего действия на уровни ЛПВП [16, 17]. Он не влияет на синтез альдостерона [18], артериальное давление [19] или настроение пациентки [20]. Также отмечена безопасность использования препарата в ранние сроки беременности для поддержания процесса имплантации в программе переноса суррогатного эмбриона [21]. В итоге было показано, что данный препарат обладает защитным эффектом на эндометрий у женщин постменопаузального возраста, которые принимают эстрогены в качестве ЗГТ [23, 24].

Вагинальный путь введения микронизированного прогестерона

Некоторые исследователи пытались увеличить относительно низкую биодоступность перорального прогестерона для обеспечения адекватного уровня природного прогестерона в организме и

нормального созревания эндометрия при синдроме преждевременного истощения яичников и хирургической кастрации. В более ранних работах S.J. Nillius и соавт. [14] отмечали, что для создания и поддержания уровня прогестерона, характерного для лютеиновой фазы цикла, необходимо назначать вагинальные и ректальные суппозитории по 100 мг 2 раза в сутки. P. Devgoue и соавт. [25] и D. Cornet и соавт. [21] отметили высокую степень биодоступности и низкую вариабельность абсорбции микронизированного прогестерона, если применять его интравагинально. Эти исследования также показали, что вагинальный путь введения капсул приводит к быстрому возрастанию уровня прогестерона в крови с достижением $C_{\text{тах}}$ в течение 2–6 ч, с сохранением плато дольше 24 ч и поддержанием средней сывороточной концентрации на уровне 9,7 нг/мл (200 мг/сут). Эти значения можно довести до максимума ($21,2 \pm 5,7$ нг/мл), используя высокие дозы (800 мг/сут). Авторы показали, что использование вагинального пути введения сопровождается малой внутри- и межиндивидуальной вариабельностью по сравнению с пероральным применением. Кроме того, более высокая биодоступность и длительно сохраняющийся высокий уровень прогестерона в крови обеспечивают более физиологичный ответ эндометрия, что особенно актуально в случаях, когда желательна полная секреторная трансформация [21, 25]. В зависимости от ситуации можно смоделировать различные ответы эндометрия, а именно: от значительного уменьшения митотической активности до полной секреторной трансформации для поддержания имплантации эмбриона, перенесенного после экстракорпорального оплодотворения [21]. **Следует отметить, что такая высокая биодоступность при использовании низких доз может быть свойственна только протестированным формам прогестерона. Поэтому данные, полученные при исследовании утрожестана не могут быть автоматически перенесены на другие препараты [26].**

Применение микронизированного прогестерона

Вторичная аменорея: прогестерониндуцированное кровотечение отмены

Хотя прогестагены и прогестерон используют для индуцирования кровотечения отмены из подготовленного эстрогенами эндометрия, до последнего времени мало что было известно о минимальной эффективной дозе перорального прогестерона или о сывороточном уровне его, необходимом для индукции кровотечения отмены при вторичной аменорее.

М.М. Shangold и соавт. [27] в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность двух доз перорального микронизированного прогестерона (по 200 и 300 мг в течение 10 сут) и плацебо. После предварительной эстрогенизации 60 женщин пременопаузального возраста со вторичной аменореей длительностью не менее 60 сут получали прогестерон в форме капсул (утрожестан).

Целью настоящего исследования были ответы на такие вопросы:

1. Вызывает ли кровотечение отмены назначение в фазу пролиферации эндометрия 200 или 300 мг перорального микронизированного прогестерона?
2. Какой уровень прогестерона в крови необходим для индукции кровотечения отмены?
3. Через какое время после назначения прогестерона начинается кровотечение отмены?
4. При каком уровне эндогенных эстрогенов назначение прогестерона вызывает кровотечение отмены?

Широкий диапазон регистрируемых концентраций прогестерона в крови женщин, получавших прогестерон, был обусловлен различным уровнем абсорбции и метаболизма стероидов. Несмотря на то что J.A. Simon и соавт. [12] еще раньше установили, что сопутствующий прием пищи ускоряет процесс всасывания перорального прогестерона, М.М. Shangold назначал прогестерон перед сном и этот прием не должен был совмещаться с приемом пищи — препарат нужно было принимать до или после еды. Образцы крови получали примерно через 10 ч после приема препарата, т.е. в то время, когда на дозозависимой кривой обычно отмечают минимальные колебания уровня гормона. Средняя концентрация прогестерона в крови составила ($12,4 \pm 2,6$) нг/мл при назначении 300 мг препарата и ($4,4 \pm 0,5$) нг/мл — в дозе 200 мг. Кровотечение отмены наступало у 18 из 20 (90%) женщин, получавших 300 мг, и у 58% (у 11 из 19), принимавших по 200 мг препарата. У больных, получавших препарат в дозе 300 мг, кровотечение отмены (учитывали также кровомазанье) началось через ($10,7 \pm 0,7$) сут после начала лечения, и через ($8,1 \pm 1$) сут — в группе, пациентки которой получали по 200 мг препарата.

Таким образом, результаты исследования не засвидетельствовали корреляции между уровнем прогестерона или эндогенного эстрадиола и возникновением кровотечения отмены, а также между концентрацией прогестерона в крови и временем начала кровотечения отмены. Обе дозы (200 и 300 мг) микронизированного прогестерона одинаково эффективны для индукции крово-

течения отмены у больных со вторичной аменореей. Единственным прогностическим фактором возникновения кровотечения отмены является концентрация прогестерона >2 нг/мл, но не уровень эндогенного эстрадиола.

Морфология эндометрия в период менопаузы у женщин с нефункционирующими яичниками, получающих эстрогены

Пероральный прогестерон много лет назначают женщинам в период менопаузы, получающим заместительную терапию эстрогенами [16, 17]. Ярким примером этого может служить использование с заместительной целью в период менопаузы натурального прогестерона в комбинации с эстрогенами. Хорошая биодоступность при пероральном приеме микронизированного прогестерона была продемонстрирована многими авторами. Применение микронизированного прогестерона приводило к прогнозируемому дозозависимому повышению концентрации его в крови [12]. J. Jensen и соавт. [17] не выявили отрицательного влияния перорального примененного микронизированного прогестерона на состав липопротеинов крови. Кроме того, они обнаружили, что в противоположность многим прогестинам он обладает диуретическим эффектом и тем самым уменьшает задержку жидкости в организме [18]. Однако до настоящего времени не уточнены минимальные эффективные дозы для циклического и непрерывного режимов назначения. Такая неопределенность исходит из ранних работ, которые показали, что морфологические и биохимические маркеры секреторных изменений в эндометрии (синтез ДНК, содержание эстрогеновых рецепторов, эстрадиоловая и изоцитрическая дегидрогеназная активность) недостаточно выражены при назначении прогестерона перорально в дозе меньше 300 мг/сут при приеме в течение 10 дней [28]. Более поздние исследования показали эффективность перорального назначения микронизированного прогестерона в дозе 200–300 мг/сут в течение 10 дней каждый месяц [23, 24]. Из 178 женщин, которые в течение 3 лет получали перорально прогестерон в дозе 200 мг/сут в течение 12 дней ежемесячно после 0,625 мг конъюгированных конских эстрогенов в составе премарина (ежедневно), лишь в одном случае отмечена гиперплазия эндометрия [24]. Сходные результаты наблюдались у женщин, которые получали медроксипрогестерона ацетат (провера) по 10 мг/сут в течение 12 дней каждого календарного месяца или по 2,5 мг/сут в непрерывном режиме. Однако в обоих случаях отмечено неблагоприятное воздействие на маркеры сердечно-сосудистого риска, в частности снижались уровни ЛПВП. Для профилактики гиперплазии эндометрия пероральный прогестерон

назначали в непрерывном режиме (по 100 мг/сут), что вызывало атрофию эндометрия и приводило к аменорее [29].

Возможность оценки влияния гормонального лечения на морфологию эндометрия появляется в процессе экстракорпорального оплодотворения с донацией яйцеклеток. Курсы физиологической заместительной терапии эстрадиолом и прогестероном были проведены для воссоздания эндогенного гормонального профиля, характерного для нормального менструального цикла. Высокий процент беременности, наблюдавшийся у реципиентов донорских яйцеклеток, подтвердил восприимчивость эндометрия к физиологическим методам заместительной терапии, выявил специфическое гормональное воздействие и уникальную роль определенного уровня прогестерона в крови на морфологию эндометрия. Результаты многих исследований свидетельствуют о высокой частоте возникновения беременности при различных режимах дозирования перорально использованного микронизированного прогестерона как в отдельности, так и в комбинации с интравагинальным его назначением [30, 31]. Такие формы препарата воспринимаются большими значительнее лучше, чем внутримышечные инъекции 1–2 раза в сутки.

Полученные в процессе донации яйцеклеток данные показывают, что перорально примененный микронизированный прогестерон влияет на эндометриальные железы и стromу по-разному. С одной стороны, эндометриальные железы очень чувствительны даже к минимальным повышениям уровня прогестерона в плазме крови, секреторные изменения, наблюдаемые в железах, отображают длительность контакта с прогестероном даже после незначительного повышения его содержания. С другой, — эндометриальная строма реагирует прямо пропорционально дозе прогестерона.

Воздействие вагинально введенного микронизированного прогестерона на эндометрий

R.A. Miles и соавт./ [32] изучили воздействие вагинально введенного микронизированного прогестерона у пациенток с нефункционирующими яичниками, получающих эстрогензаместительную терапию. Двадцать пациенток получали микронизированный прогестерон вагинально или масляный раствор прогестерона внутримышечно 2 раза в сутки. Кровь брали ежечасно в течение 6 ч после введения первой дозы прогестерона. На моделируемом цикле в 21-е сутки проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование эндометрия и анализировали образцы ткани слизистой оболочки матки и крови на содержание прогестерона. Проводили гистологическое исследование

дование эндометрия, определяли содержания рецепторов эстрогена и прогестерона.

Концентрация прогестерона в эндометрии при вагинальном введении прогестерона была выше, чем у женщин с овуляторными циклами и получавшим прогестерон внутримышечно (у них был высокий уровень прогестерона в сыворотке) — соответственно $(1,50 \pm 2,6)$, $(1,40 \pm 0,4)$, $(0,30 \pm 0,1)$ нг/мг; уровень протеина $(36,56 \pm 8,27)$, $(4,45 \pm 1,27)$, $(0,95 \pm 0,32)$ нмоль/л. При гистологическом, ультразвуковом исследовании и иммуноцитохимическом анализе рецепторов после 7 сут введения прогестерона не выявили различий между тем или иным режимом лечения и в контрольной группе. Эти результаты подобны тем, которые наблюдаются в природном цикле и со сравнимой дозой микронизированного прогестерона.

Пик концентрации прогестерона в сыворотке при применении его в дозе 200 мг был таким же, который наблюдали С. Bourgain и соавт. [33] и Z.H. Chakmakjian и соавт. [15] после вагинального введения 100 или 200 мг микронизированного прогестерона соответственно. Несмотря на низкий уровень прогестерона в сыворотке крови, после вагинального введения (по сравнению с внутримышечным способом) уровень в тканях был выше. Возможно, это было результатом повышения местного эффекта. Вероятно, эндометрий реагирует на критический уровень сывороточного прогестерона, но это не отражается на периферическом уровне прогестерона в сыворотке крови.

Вагинально примененный микронизированный прогестерон увеличивает поступление прогестерона к матке (по сравнению со стандартным внутримышечным режимом) и приводит к синхронной секреторной трансформации эндометрия у женщин с нефункционирующими яичниками, организм которых готовится к донатии эмбриона [32].

Применение прогестерона в циклах суперовуляции яичников

Недостаточность лютеиновой фазы может возникнуть на протяжении спонтанных циклов [34]. Она связана с неадекватной функцией желтого тела, которая ведет к укорочению лютеиновой фазы или снижению секреции прогестерона перед адекватным созреванием эндометрия. Существует богатый опыт относительно того, что гиперстимуляция яичников, индуцированная человеческим менопаузальным гонадотропином и, особенно в сочетании с аналогами ГнРГ, может ослаблять лютеиновую фазу [35], обычно приводя к укорочению лютеиновой фазы и патологически резкому снижению прогестерона и 17β -эстрадиола в течение поздней лютеиновой

фазы. После введения аналогов ГнРГ уровень циркулирующего ЛГ-гормона значительно уменьшается. Эта ситуация может сохраняться в течение всей лютеиновой фазы, к ее недостаточности и неадекватной поддержке желтого тела. Существуют два способа коррекции лютеиновой фазы: введение ХГЧ для стимуляции желтого тела или дополнительного введения прогестерона с или без эстрадиола. Были выдвинуты гипотезы о том, что дополнительное введение прогестерона может смягчать влияние фолликулярной гиперэстрогении и помогает избегать случаев эмбриоэндометриальной десинхронизации, способствуя созреванию эндометрия. В дополнение прогестерон может иметь преимущества по сравнению с ХГЧ, так как последний может предрасполагать к синдрому гиперстимуляции яичников. Прогестерон не повышает такой риск.

Р. Devgoue и соавт. [36] обследовали 262 пациентки, которые получали чМГ (хумегон или пергонал) и агонист ГнРГ (бусерелин) в циклах ЭКО. Поддержка лютеиновой фазы осуществлялась внутримышечным введением прогестерона 50 мг/сут или интравагинальным введением микронизированного прогестерона в капсулах (утрожестан) по 600 мг/сут с (или без) валериатом эстрадиола (6 мг/сут). Хотя не было выявлено различия между состоянием пациенток, принимавшим и не принимавшим эстрадиола валериат, частота случаев беременности на один эмбрион было достоверно выше в группе тех, которые принимали прогестерон вагинально (30,5%) по сравнению с группой женщин, получавших прогестерон внутримышечно (19,1%; $p < 0,05$). К тому же самопроизвольные выкидыши отмечались реже в группе женщин, принимавших прогестерон вагинально (2,9 против 9,1; $p < 0,001$).

Авторы пришли к выводу, что высокая частота прогрессирующей беременности после вагинального применения микронизированного прогестерона наблюдается, вероятно, благодаря значительному снижению количества случаев выкидышей в I триместре, несмотря на то, что уровень прогестерона в сыворотке крови значительно ниже, чем при его внутримышечном введении [36]. Данный факт указывает, прежде всего, на отсутствие четкой корреляции между уровнями прогестерона в плазме крови и тканях, а также на лучшую биодоступность вагинально вводимого прогестерона, так как внутри- и межиндивидуальные различия в отношении уровней прогестерона плазмы ниже после вагинального введения препарата, чем после внутримышечного. По-видимому, **вагинально введенный прогестерон может прямо влиять на матку, блокируя отторжение эмбриона**. Ни у одной из женщин, по-

лучавших микронизированный прогестерон вагинально, не было признаков дискомфорта, таких, как повышенная сонливость или локальная инtolерантность.

Предменструальный синдром

У большинства женщин наблюдаются колебания настроения, поведения или изменения в организме (такие, как задержка жидкости) в течение менструального цикла. У некоторых пациенток эти нарушения выражены до такой степени, что они обращаются к врачу с жалобами на предменструальный синдром. Это состояние было описано Френком в 1931 г. Далее многие авторы добавляли другие проявления к симптоматике, создавая путаницу относительно клинических критериев этого синдрома. Этиология предменструального синдрома остается до сих пор спорным вопросом. За основу принята теория дисбаланса между уровнем эстрогенов и прогестерона, хотя экспериментальных доказательств этого нет до сих пор. Для лечения предменструального синдрома был предложен прогестерон. Хотя неконтролируемые исследования демонстрировали положительный эффект, большинство двойных слепых исследований не выявили преимуществ этого препарата перед плацебо [37]. Однако данные исследования и методы оценки изменений симптоматики были подвергнуты критике сторонниками прогестерона.

Для оценки эффективности перорального применения микронизированного прогестерона в уменьшении выраженности симптомов предменструального синдрома L. Dennerstein и соавторы [38] провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование. Женщины жаловались на плохое настроение и изменение физического состояния в течение 7–10 сут перед началом менструации. Нарушения проявлялись в меньшей степени за 3 сут до наступления менструации. Пациентки не чувствовали дискомфорта еще в течение недели после завершения менструации. У всех были регулярные менструации и регулярное появление симптомов более чем в 6 предыдущих менструальных циклах. Ни одна из участниц эксперимента не отмечала до этого психических нарушений и не принимала успокоительных или гормональных препаратов на время эксперимента. Все участницы были опрошены с помощью анкеты Moos относительно менструальных нарушений, склонности к депрессии, страха за свою безопасность. Была заполнена контрольная таблица описания настроения. Пациентки получали микронизированный прогестерон в арахисовом масле (утрожестан по 100 мг) в следующих режимах. Они принимали по 100 мг утром и по 200 мг перед

сном или соответствующие капсулы плацебо при рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании. Активный прогестерон или плацебо назначали за 10 сут до ожидаемой менструации.

L. Dennerstein и соавт. [38] выявили значительные различия в значениях для всех переменных, кроме возбудимости (анкетный опрос о менструальных нарушениях) и полового интереса (ежедневный отчет). Они отметили значительные ослабления симптомов в первый месяц лечения. Терапия длилась 4 мес. Улучшение показателей относительно менструальных расстройств оказалось подобным тому, которое зафиксировано в общепсихическом опроснике.

Эти находки подтверждали сведения о положительных эффектах прогестерона в отношении симптомов предменструального синдрома. Улучшилось общее самочувствие: уменьшилось чувство беспокойства, депрессия, стресс, отечность, приливы. И хотя не все нарушения купировались до значительного уровня (за исключением бессонницы), исход предменструальных изменений при лечении прогестероном всегда был благоприятным. Из-за относительной переменчивости симптомов данные авторы предполагают, что при обследовании большей группы пациенток можно выявить более значительный уровень изменений.

Это исследование продемонстрировало эффективность прогестерона, введенного перорально. В предыдущих опытах определяли свойства прогестерона, введенного вагинально или ректально. Вероятно, только пероральное применение могло обеспечить выраженные положительные эффекты. Дальнейшее изучения этого вопроса необходимы с целью выяснения, действительно ли способ введения прогестерона стал причиной таких различий, и определить, аналогичны ли концентрации прогестерона, а также его метаболитов в плазме при каждом отдельно взятом методе. Особый интерес следует уделить 5 α -редуцированному метаболиту — прегненолону, появление которого отвечает за уже известные седативные эффекты прогестерона [10]. Эти метаболиты влияют в большей степени при пероральном применении, и все-таки в данном исследовании не было обнаружено различий в отношении сонливости у пациенток разных групп.

Преждевременные роды

Возможный токолитический эффект перорального микронизированного прогестерона на процесс преждевременных родов был изучен R. Егпу и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом эксперименте [39]. Использовали пероральную форму прогестерона (утрожестан), так

как она повышает концентрацию прогестерона в плазме и миометрии у беременных, и при достаточном уровне в миометрии блокирует окситоциновый эффект простагландина F_{2a} и α -адренергическую стимуляцию. Таким образом увеличивается β -адренергическая токолитическая реакция. 57 пациенток с угрозой преждевременных родов были госпитализированы в два акушерских отделения. Все они находились под мониторингом наблюдения. 29 из них получали прогестерон перорально (по 4 капсулы по 100 мг), а 28 — плацебо. Уровни прогестерона в плазме крови повысились во всех случаях (базальные и через 1 ч после введения плацебо). Результаты показали, что при постельном режиме и введении плацебо увеличивалась активность матки в 42% случаев, в то время как пероральный прием микронизированного прогестерона снижал активность матки в 78—88% случаев, в зависимости от исходной ее активности. Различия между прогестероном и плацебо были достоверными ($p < 0,001$). **Авторы сделали заключение, что токолитический эффект перорального приема микронизированного прогестерона не был настолько сильным или быстрым, как при внутривенном введении β -миметиков, но он был значительным приблизительно в 80% случаях. Процесс преждевременных родов приостанавливался без какого-либо побочного эффекта.**

Побочные эффекты

Все прогестины имеют побочные эффекты. Они влияют на липидный обмен, подавляют ЛПВП [16, 17]. Одни из прогестинов обладают андрогенным эффектом, другие оказывают антиандрогенное или эстрогенное влияние.

Побочные эффекты не характерны для натурального микронизированного прогестерона. К. Dalton [40] обследовал 40 женщин, которые получали прогестерон более чем 10 лет, и не отметил каких-либо побочных эффектов. М.М. Shandgold и соавт. [27] писали о том, что побочные эффекты наблюдаются с одинаковой частотой у пациенток, принимавших препарат в дозе 200 мг, 300 мг и плацебо.

В данном исследовании не было выявлено каких-либо влияний на сывороточные липопротеины при изучении уровней холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности или триглицеридов. С этими данными согласны и другие исследователи [16, 17, 24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gambrell RD. Use of progestogens in postmenopausal women. *Int J Fertil* 1989; 34:315—321.
2. Whitehead MI, Hillard TC, Crook D. The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol* 1990; 75:59S—76S.

V.V. Ottosson и соавт. [16] прежде показали, что пероральный прием микронизированного прогестерона в дозе 100 мг по 2 раза в сутки с добавлением эстрадиола валерата (по 2 мг/сут), не приводил к изменениям ЛПВП. Это подтверждено результатами широкого многоцентрового исследования [24]. **С учетом сказанного можно считать, что препарат имеет большие преимущества при назначении женщинам в постклимактерический период, которым необходима гормонозаместительная терапия, так как они больше подвержены кардиоваскулярным нарушениям, чем молодые женщины.**

Обследование женщин с бесплодием показывает, что дефицит прогестерона повышает риск развития рака молочной железы (в пременопаузальный период) в 5,4 раза и уменьшает 10-летнюю выживаемость при злокачественных новообразованиях разного происхождения [41]. Побочных реакций при взаимодействии прогестерона с другими лекарственными препаратами не наблюдается. Возможность передозировки минимальна, так как уровень прогестерона во время беременности в 10—30 раз выше в сравнении с уровнем его в середине лютеиновой фазы. Применение высоких доз прогестерона, особенно одновременно с приемом пищи (увеличение абсорбции), сопровождается сонливостью, поэтому обычно его назначают перед сном. **В низких дозах он не дает побочных эффектов, отлично действует на эндометрий, не оказывая неблагоприятного воздействия на липиды и липопротеины [24].**

Заключение

Микронизированный прогестерон для перорального и вагинального введения является перспективным для терапии вторичной аменореи, ЗГТ в менопаузе, донации ооцитов при экстракорпоральном оплодотворении и неполноценной лютеиновой фазе. Его можно применять при предменструальном синдроме, преждевременных родах и других нарушениях, сопровождающихся прогестероновой недостаточностью. Этот естественный гормон особенно привлекателен из-за хорошей его доступности, низкой цены и практически полного отсутствия побочных эффектов. **Препарат одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), что безусловно будет способствовать его дальнейшему широкому распространению в гинекологической и акушерской практике.**

3. *Nora AH, Nora JJ.* A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975; 30: 17.
4. *Hargrove JT, Maxson WA, Wentz AC.* Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:948-951. *Aufrere MB, Benson H.* Progesterone: an overview and recent advances. *J Pharmaceut Sci* 1976; 65: 783.
5. *Kuhl H.* Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 190; 12: 171-197.
6. *Sitruk-Ware R, Bricaire C, DeLignieres B, Yaneva H, Mauvais-Jarvis P.* Oral micronized progesterone. *Contraception* 1987; 36: 373.
7. *Kind FA, Ciaccio LA, Benagiano G.* Increasing oral bioavailability of progesterone by formulation. *J Steroid Biochem* 1978; 9: 83-84.
8. *Maxson WS, Hargrove JT.* Bioavailability of oral micronized progesterone. *Fertil Steril* 1985; 44: 622-666.
9. *Desiderio DM, Wentz AC, Andersen RN.* Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1203-1209.
10. *Price JH, Ismail H, Gorwill RH, Sarda IR.* Effect of the suppository base on progesterone delivery from the vagina. *Fertil Steril* 1983; 39: 490-493.
11. *Simon JA, Robinson DE, Andrews MC, Hildebrand JR, Rocci ML, Blake RE, Hodgen GD.* The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 1993; 60: 26-33.
12. *Melander A.* Influence of food on the bioavailability of drugs. *Gin Pharmacokinet* 1978; 3: 337-351.
13. *Nillius SJ, Johansson ED.* Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal or intramuscular administration of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:470-477.
14. *Chakmakjian ZH, Zachariah NY.* Bioavailability of progesterone with different modes of administration. *J Reprod Med* 1987; 32: 443-448.
15. *Ottosson UB, Johansson BG, von Schoultz B.* Sub-fractions of high-density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy: a comparison between progestogens and natural progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:746-750.
16. *Jenson J, Riis BJ, Strin V, Nilas L, Christiansen C.* Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 66-71.
17. *Corvol P, Elkik F, Feneant M.* Effect of progesterone and progestins on water and salt metabolism. In: *Bardin CW, Milgrom E, Mauvais-Jarvis P*, eds. *Progesterone and Progestins*. New York: Raven Press 1983: 179-185.
18. *Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, deTrafford JC, Brincat S, Parsons V, et al.* Natural progesterone and antihypertensive action. *Br Med J* 1985; 290: 13-14.
20. *Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G, Brown JB, Smith MA, Burrows GD.* Progesterone and the premenstrual syndrome: a double-blind crossover trial. *Br Med J* 1985; 290: 1617-1621.
21. *Cornet D, Alvarez S, Antoine JM, Tibi C, Mandelbaum J, Plachot M, et al.* Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod* 1990; 5: 291-293.
22. *Nora AH, Nora JJ.* A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975; 30: 17-21.
23. *Moyer DL, de Lignieres B, Driguez R, Pez JR.* Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes. *Fertil Steril* 1993; 59: 992-997.
24. *The Writing Group for the PEPI Trial.* Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
25. *Devroey P, Palermo G, Bourgain C, et al.* Progesterone administration in patients with absent ovaries. *In J Fertil* 1990; 34: 188-193.
26. *Norman TR, Morse CA, Dennerstein L.* Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone. *Fertil Steril* 1991; 56: 1034.
27. *Shangold MM, Tomai TR, Cook JD, Jacobs SL, Zinaman MJ, Chin SY, Simon JA.* Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 1991; 56: 1029-1033.
28. *Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJG, Whitehead M.* Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised post menopausal endometrium. *Br Med J* 1983; 287:1241-1243.
29. *Gillet JY, Andre G, Faguer B, Erny R, BuvatHerbaut MA, et al.* Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturitas* 1994; 19: 103-116.
30. *Salat-Baroux J, Cornet D, Alvarez S, Antoine JM, Mandelbaum J, Plachot M.* Hormonal secretions in singleton pregnancies arising from the implantation of fresh or frozen embryos after oocyte donation in women with ovarian failure. *Fertil Steril* 1992; 57: 150-155.
31. *Padas G, Camus M, Van Waesberghe L, Liebaers I, Van Steirteghem A, Devroey P.* Oocyte and embryo donation: evaluation of 412 consecutive trials. *Hum Reprod* 1992; 7: 1111-1117.
32. *Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV.* Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62: 485-490.
33. *Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smith J, Van Steirteghem AC.* Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990; 5: 537-543.
34. *Jones GS.* Corpus luteum: composition and function. *Fertil Steril* 1990; 54: 21.
35. *Wildt T, Diedrich K, Van Der Ven H, Al Hasani S, Hubner H, Klaseen R.* Ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization controlled by GnRH agonist administered in combination with human menopausal gonadotrophins. *Hum Reprod* 1986; 1: 15.
36. *Devroey P, Smitz J, Bourgain C, Camus M, Van Steirteghem A.* Micronised progesterone is the method of choice as supplementation therapy in LHRH-agonist superovulated cycles. *Contraception Fertilite Sexualite* 1991; 19: I-IV.
37. *van der Mer YG, Benedek-Jaszmann LJ, VanLoenan AC.* Effect of high dose progesterone on the premenstrual syndrome: a double-blind crossover trial. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1983; 2: 220-223.
38. *Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G, Brown JR, Smith MA, Burrows G.* Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial. *Br Med J* 1985; 290: 1617-1621.
39. *Erny R, Pigne A, Prouvost C, Gamberre M, Malet C, Serment H, Barrat J.* The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 525-529.
40. *Dalton K.* *Premenstrual syndrome and progesterone therapy*. London: Heinemann 1977.
41. *Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, et al.* Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 209.

Новости ЭКО

Излечение бесплодия, возникшего в результате химиотерапии

Лечение заключалось в пересадке здоровой ткани яичника 36-летней женщине, ранее прошедшей курс лечения рака молочной железы. Зная, что химиотерапия зачастую повреждает яичники, медики изъяли здоровую ткань половых желез до начала лечения рака и заморозили трансплантат. Произведенная через шесть лет пересадка помогла полностью восстановить функции половых желез уже через три месяца после операции. Отчет об этой работе был опубликован на страницах журнала *The Lancet*. Как отмечают медики, до пересадки из яичников женщины были также извлечены 20 яйцеклеток. Ранее такой способ лечения бесплодия,

возникшего в результате химиотерапии, испытывали только на животных.

Многие женщины, желая иметь детей после терапии рака, решают перед началом лечения дождаться менструации, чтобы сохранить яйцеклетку для искусственного оплодотворения, но такое промедление в случае онкологических заболеваний может стоить жизни. Заморозка фрагмента здоровой ткани яичника в таких случаях является хорошей альтернативой искусственному оплодотворению. Эта методика позволяет немедленно приступить к операции или химиотерапии, и, как доказали эксперименты, делает возможным рождение здорового ребенка.

Новое в диагностике рака

Представьте себе анализ крови, выявляющий рак яичников на ранней стадии, или анализ крови, который поможет сотням немолодых мужчин избежать биопсии простаты при подозрении на рак. В скором будущем это станет реальностью. Сначала ученые из *National Cancer Institute* хотят проверить эффективность такого метода в предсказании рецидивов опухолей яичников, которые случаются не так уж редко, а чем раньше они выявляются, тем больше шансов у пациентки на жизнь. Остается еще разработать тест на обнаружение впервые возникших опухолей яичников и обратиться к FDA.

Для женщин с высоким риском рака яичников (генетические маркеры и наследственность) врачи заказывают тест-системы индивидуально. И несмотря на то, что даже производители признают, что тест еще нельзя применять повсеместно, федеральные власти уже дали добро и путевку в жизнь.

Тест основан на определении всех белков в клетке. Ученые давно используют определение белков в качестве маркеров разных заболеваний, например простат — специфический антиген для скрининга рака простаты. Проблема в том, что этот маркер в большинстве случаев повышается при доброкачественном увеличении железы, а не только при раке, а значит, для выяснения обстоятельств — биопсия.

Новый метод заключается в определении специфических белков, которые остаются в крови после каскада реакций между белками и другими компонентами клетки. Количество остатков свидетельствует о степени злокачественности клеток. Ученые говорят, что ранее такой информации у них не было, а сейчас они буквально плавают в море биомаркеров.

Первой целью, по которой ученые решили «ударить» новым методом, оказался рак яичников, поскольку его диагностика является еще не всегда достаточно эффективной и своевременной. По оценкам *American Cancer Society*, приблизительно 25 580 женщинам будет выставлен диагноз рак яичников, и 16 090 из них погибнут. Если обнаружить рак на ранней стадии и адекватно лечить, то 5-летняя выживаемость составит 95%. Но скринингового метода нет, и в 75% случаев диагноз ставится на запущенных стадиях, когда шанс выжить уже всего 20%. Точность новой тест-системы для выявления рецидивов рака — 98%.

Следующая мишень — рак простаты. Применением нового метода можно предотвратить 55% ненужных биопсий железы и пропустить всего 3% случаев рака. Теперь по этим же тестам ученые пытаются определить агрессивность опухолей и риск смерти. На подходе в списке опухолей — рак легкого и поджелудочной железы.

Стволовые клетки костного мозга оказались бесполезными для онкологов

Стволовые клетки, на которые ученые всего мира возлагали большие надежды, оказались неэффективными для применения в онкологии, сообщает BBC News.

Ранее считалось, что пересадка клеток костного мозга позволит больным раком лучше переносить курс лучевой или химиотерапии, которые поражают не только опухоль, но и кровеносную систему. Считалось, что если во время курса лечения восстанавливать костный мозг стволовыми клетками, больному можно назначать химиотерапию или облучение в больших дозах. Однако, как выяснили швейцарские исследователи, это не повлияло на исход лечения рака.

Наиболее популярной пересадка стволовых клеток была в середине 90-х годов прошлого столетия. Но как только появились первые доказательства неэффективности метода, врачи довольно быстро отказались от такой практики. По сравнению с 1997 г. в 2002 г. количество подобных операций сократилось почти в десять раз.

Между тем для некоторых видов рака пересадка стволовых клеток считается эффективной. Это в первую очередь онкологические заболевания крови и другие опухоли с высокой чувствительностью к химиотерапии.

Церковь запретила искусственное оплодотворение

Ватикан издал свод религиозных догматов, запрещающих практически все технологии лечения бесплодия, включая искусственное оплодотворение. Неизбежное разрушение нескольких эмбрионов во время этого процесса представители Ватикана называют «убиением невинных младенцев».

Дело дошло до того, что официальное печатное издание Ватикана L'Osservatore Romano опубликовало результаты конференции, которую проводила Vatican's Pontifical Academy с немислимым названием: «Благодать порождения людского и репродуктивные технологии: антропологические и этические аспекты».

В итоге академия поддержала позицию Ватикана в том, что любая технология, заменяю-

щая суть естественного предназначения сексуальных отношений между мужем и женой — например, создание эмбриона в лаборатории с последующей имплантацией — рассматривается, как греховное злодеяние, так как эмбрион не является плодом содействия «законного союза».

Однако, как ни парадоксально, но академия благословила методы лечения, «способствующие» естественному половому акту. Примеров такого лечения Ватикан не предоставил, а официальные представители церкви считают, что препараты, вызывающие овуляцию, вполне приемлемый вариант, так как они приводят к оплодотворению «естественным» путем.

*Подготовил (по материалам Интернета)
М. Емельянов*



- Алло! У вас есть ватман?
- Уже нет.
- А кульман?
- Тоже уехал.
- Уехал? Это магазин канцтоваров?
- Нет, это стоматполиклиника.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!*(Продолжение; начало на с. 41, 62)*

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

akirs@mail.ru

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

cosmos@orc.ru

Корнилов Николай Валерьевич — врач акушер-гинеколог, АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург

kornilov@neva.spb.ru

Корсак Владислав Станиславович — руководитель Международного центра репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

korsak@bk3298.spb.edu

Литвинов Владимир Валентинович — врач акушер-гинеколог, Центр планирования семьи, Симферополь, Украина

lvv@comd.crimea.ua

Мгалоблишвили Иван Бензинович — врач акушер-гинеколог, Тбилиси, Грузия

vanomg@hotmail.com

Никитин Анатолий Илларионович — директор Балтийского института репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

bir@mail.wplus.net

Попов Григорий Дмитриевич — врач акушер-гинеколог, Евроклиник, Москва

ivanchick@hotmail.com

Полумисков Вадим Евгеньевич — врач акушер-гинеколог, заведующий центром ЭКО, Алматы, Казахстан

polumiskov_v@mail.ru

Светлаков Анатолий Васильевич — директор центра ЭКО, Красноярск

ivf@scn.ru

Семенов Андрей Владимирович — врач акушер-гинеколог, Сочи

semenov@globis.ru

Смирнова Анна Анатольевна — врач акушер-гинеколог, НЦАГиП РАМН, Москва

a-smirnova@mtu-net.ru

Тишкевич Олег Леонидович — врач акушер-гинеколог, Центр ЭКО, Минск, Беларусь

tishol@tut.by

Тодоров Пламен — эмбриолог, Центр вспомогательной репродукции, София, Болгария

plamen_todorov_bg@yahoo.com

Фишман Яков Григорьевич — врач акушер-гинеколог

yakov@rusmedserv.com

www.rusmedserv.com

Хархаров Арсен Гаджиевич — главный врач Республиканского ЦПСИР, Махачкала

repro@datacom.ru

Хилькевич Людмила Викторовна — врач-эмбриолог, клиника «Москворечье», Москва

hilkevich@usa.net

Циновой Вадим Шаевич — врач Центра репродуктивной медицины, Вологда

tsinovoy@vologda.ru

www.vologda.ru/-tsinovoy

Чечурова Татьяна Николаевна — врач акушер-гинеколог, НЦАГиП РАМН, Москва

t_chechurova@mail.ru

Юзько Александр Михайлович — руководитель Центра репродуктивной медицины Буковинской государственной медицинской академии, Черновцы, Украина

irm@cv.ukrtel.net

Перевод Т. Чечуровой

ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ СОВРЕМЕННЫМ СТАНДАРТОМ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ? НАСТУПЛЕНИЕ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, СВОЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ, ЧАСТОТА РОЖДЕНИЯ ЖИВОГО РЕБЕНКА В РАСЧЕТЕ НА НАЧАТЫЙ ЦИКЛ СТИМУЛЯЦИИ: ПОКАЗАТЕЛЬ BESST ЭФФЕКТИВНОСТИ ВРТ

Jason K. Min и соавт., Австралия

Авторы, проанализировав исходы циклов ЭКО в 2001 г., отметили, что у пары, вступающей в программу, шанс родить одного живого доношенного ребенка составляет 11,1%. Предлагается ввести показатель BESST (частота рождения одного доношенного ребенка в срок) в качестве оценки эффективности ЭКО. (3—7)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ (ЗГТ) И ОСТРАЯ КОРОНАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ ПРОВЕДЕНИЯ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ И ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

E. Garbe и S. Suissa, Канада

Несмотря на большое количество проспективных исследований, в которых было показано снижение частоты коронарной болезни сердца при ЗГТ, в последних рандомизированных исследованиях, проведенных Институтом здоровья женщины (WHI), наблюдалось незначительное повышение (на 29%) риска возникновения острой коронарной недостаточности при приеме эстрогенов-прогестинов. Авторы, обсуждая причины таких расхождений, отмечают, что это может быть следствием нарушения методологии проведения исследований: ошибок в рандомизации при подборе пациенток в группы или недооценки клинических симптомов острого инфаркта миокарда при проведении исследований WHI. В проспективных исследованиях возможно преувеличение протективного эффекта из-за подбора в основную группу заведомо здоровых женщин и неправильного выбора группы сравнения. (8—13)

СОЗДАНИЕ БАНКА ЯИЧНИКОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ: ЕСТЬ ЛИ СМЫСЛ В КРИОКОНСЕРВИРОВАНИИ ТКАНИ ЯИЧНИКОВ?

A. Revel и J. Schenker, Израиль

Несмотря на то что в настоящее время не было получено ни одной беременности при криоконсервации яичниковой ткани, проведение подобной процедуры стоит рекомендовать молодым пациенткам, подросткам и женщинам при невозможности или противопоказаниях к проведению ЭКО. В будущем успехи науки, возможно, позволят получать беременность из криоконсервированной ткани яичников, что обеспе-

чит сохранение репродуктивной функции у данного контингента больных. (14—9)

МЕНСТРУАЛЬНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ СТИМУЛИРУЮТ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ПЕРЕХОДЫ В КЛЕТКАХ МЕЗОТЕЛИЯ

A. Demir и соавт., Нидерланды

Оценивалось влияние менструальных выделений на морфологию мезотелиальных клеток. Вывод: в клетках мезотелия менструальные выделения инициируют обратимый энергетически зависимый процесс перехода эпителиального фенотипа к мезенхимальному. (21—9)

ЭКСПРЕССИЯ СИНТЕТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА И ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СУБСТРАТОВ НА СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА В ФОЛЛИКУЛАХ ЯИЧНИКОВ МЫШИ

Leila M. Mitchell и соавт., Великобритания

В фолликулах у мыши функционирует фермент синтетаза оксида азота, который необходим на локальном уровне для нормального развития фолликулов в условиях *in vitro*. Снижение синтеза оксида азота *in vitro* приводит к нарушению роста, формированию мембран и овуляции. (30—40)

СОГЛАШЕНИЯ ПО ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ И ФАКТОРАМ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СПКЯ

Рабочая группа ESHRE/ASRM, Роттердам, Нидерланды

Принято соглашение, что СПКЯ является синдромом нарушения функции яичников, основными признаками которого считаются гиперандрогения и наличие специфической поликистозной морфологии яичников. Клинические проявления синдрома могут включать нарушения менструального цикла, признаки гиперандрогении и ожирения. Наиболее распространенные клинические проявления СПКЯ — инсулинорезистентность и повышение уровня ЛГ. СПКЯ является фактором риска развития диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний. (41—7)

УРОВЕНЬ РЕЗИСТИНА В ПЛАЗМЕ И АДИПОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Kok-Min Seow и соавт., Тайвань

Проведен сравнительный анализ сывороточного уровня резистина у 17 женщин с СПКЯ и 10 здоровых женщин с нормальной массой тела. У пациенток с СПКЯ отмечено наличие гиперинсулинемии, нарушение синтеза инсулина при проведении глюкозотолерантного теста и гомеостатической модели

индекса инсулинорезистентности. Сывороточный уровень резистина был сопоставим в группе контроля и СПКЯ, тогда как уровень резистина мРНК был в 2 раза выше в адипоцитах у больных с СПКЯ. Не отмечено корреляции между сывороточным уровнем резистина, индексом массы тела и уровнем тестостерона. У пациенток с СПКЯ отмечено снижение количества инсулиновых рецепторов в адипоцитах, фосфатидилинозитол-3-киназы и транспортного протеина глюкозы 4 по сравнению с группой контроля (на 56, 39,4 и 54% соответственно). Вывод: гиперэкспрессия гена резистина в адипоцитах может являться одним из факторов патогенеза СПКЯ. (48—53)

АНТАГОНИСТЫ ГнРГ ДЛЯ МЯГКОЙ СХЕМЫ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММЕ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ: РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СРАВНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ГОНАДОТРОПИНОВ

G. Ragni и соавт., Италия

Показано, что протокол ежедневного введения 50 МЕ рФСГ с антагонистами ГнРГ является менее эффективным для индукции монофолликулярного роста по сравнению с прерывистым введением рФСГ (53,3 и 78,8% соответственно; $p=0,06$), но более эффективным для наступления беременности в расчете на цикл (34,4 и 5,9% соответственно) у пар с идиопатическим бесплодием или мужской субфертильностью в программе внутриматочной инсеминации. (54—8)

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ У РОЖАВШИХ ЖЕНЩИН В ЯПОНИИ

H. Matsushita и соавт., Япония

Показано, что изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) достоверно ниже у женщин с генотипом XX/Xx, чем у женщин с генотипом xx, и зависит от варианта полиморфизма гена эстрогенового рецептора XbaI. (59—64)

ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГАММА ПОЛИМЕРАЗЫ (POLG) МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНОЙ СПЕРМОГРАММОЙ И НЕОБЪЯСНИМОЙ СУБФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

M. Jensen и соавт., Дания

Отмечено, что полиморфизм гена POLG является фактором, влияющим на качество спермы. Отсутствие одной или двух общих аллелей гена чаще наблюдалось у пациентов с субфертильностью, чем у группы контроля. (65—70)

СЕМЕЙНЫЕ СЛУЧАИ НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА: НЕ ОТМЕЧЕНО ОДИНАКОВЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПЕРЕДАЧИ

Judith Gianotten и соавт., Великобритания

Показано, что с большей частотой встречаются семейные случаи мужской субфертильности, которая

чаще связана со снижением количества сперматозоидов в эякуляте. Вывод: чаще наблюдаются семейные случаи мужской субфертильности в результате нарушения сперматогенеза, являющегося комплексным заболеванием, в развитии которого играют роль многие факторы. (71—6)

СРАВНЕНИЕ СУБЛИНГВАЛЬНОГО И ОРАЛЬНОГО ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ МИЗОПРОСТОЛА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АБОРТА В I ТРИМЕСТРЕ

Pikee Saxena и соавт., Индия

В проспективном исследовании 100 женщин в I триместре беременности получали 400 мг мизопростала за 3 ч до аборта сублингвально или орально. Сублингвальное введение мизопростала достоверно облегчало процесс расширения шейки матки ($p<0,001$) и сокращало время оперативного вмешательства ($p=0,024$). Вывод: сублингвальное введение мизопростала является альтернативой оральному пути. (77—80)

ВЛИЯНИЕ МИЗОПРОСТОЛА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ

A. Aronsson и соавт., Швеция

Тридцать две женщины в сроки беременности 8—11 нед получали мизопростол орально (0,4 мг), вагинально (0,4 мг) или сублингвально (0,2 или 0,4 мг). Повышение тонуса матки (первая фаза) наступало достоверно быстрее при оральном (7,8 мин) и сублингвальном (10,7—11,5 мин) введении, чем при вагинальном (19,4 мин). Регулярная сократительная деятельность матки наблюдалась после сублингвального и вагинального введения мизопростала и не отмечалась после орального приема. Вывод: эффект сублингвального введения мизопростала наступает также быстро, как и при оральном, а сократительная активность матки сопоставима с вагинальным путем введения. (81—4)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО АБОРТА ПО ДИНАМИЧЕСКОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ β -ХГ И УЛЬТРАСОНОГРАФИИ

C. Rorbye и соавт., Дания

В исследовании принимали участие 694 женщины с аменореей менее 63 дней, получавших мифепристон и гемепрост. Проводилось определение уровня β -ХГ в день аборта, а также на 8-й и 15-й дни после него. Толщину эндометрия измеряли на 15-й день после аборта. Поздними осложнениями (чаще кровотечения) считалась неэффективность медикаментозного аборта, диагностированная в сроки от 15 дней и до 15 нед. Отмечено, что ни толщина эндометрия, ни уровень β -ХГ не являются достоверными прогностическими критериями развития поздних осложнений медикаментозного аборта. (85—9)

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНЕНИЯ СТАРТОВЫХ ДОЗ 150 И 200 МЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФСГ В ПРОТОКОЛАХ С АНТАГОНИСТАМИ ГнРГ В ПРОГРАММЕ ЭКО

Henk J. Out и соавт., Великобритания

Из 257 женщин, получавших рФСГ, у 131 стартовая доза составляла 150 МЕ, у 126 женщин — 200 МЕ. В группе 150 МЕ получено 10,3 зрелых ооцита и 4,6 эмбриона высокого качества, в группе 200 МЕ — 11,9 ооцита и 4,5 эмбриона. Частота наступления беременности была сопоставима в обеих группах — 31 и 25% в группе 150 и 200 МЕ соответственно. Сывороточная концентрация ФСГ, E_2 и прогестерона была достоверно выше в группе 200 МЕ на 6-й день введения ФСГ, а уровень ЛГ был выше на 6-й день введения ФСГ, но ниже в день введения ХГ в группе 200 МЕ. Вывод: клиническая эффективность повышения стартовой дозы остается спорной. (90—5)

НАСТУПЛЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМ БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ МИНИМАЛЬНОЙ СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Valentine A. Akande и соавт., Великобритания

Ретроспективно проанализирована частота наступления беременности у 192 пар с бесплодием (117 женщин с бесплодием неясного генеза и 75 — с эндометриозом минимальной степени распространенности). Вывод: у женщин с эндометриозом вероятность наступления беременности меньше по сравнению с группой контроля (36 и 55% соответственно; $p < 0,05$). Продолжительность бесплодия и беременности в анамнезе являются важными прогностическими факторами вероятности наступления беременности у женщин с идиопатическим бесплодием. (96—103)

УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ЖЕНЩИН В ПРОГРАММЕ ЭКО

Miriam Almagor и соавт., Израиль

В проспективном исследовании у 72 женщин в программе ЭКО отмечено достоверное повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в первую неделю после пункции ооцитов (с $6,8 \pm 9,5$ мг/л в день пункции до $14,6 \pm 12,5$ мг/л на 5—7-й день посттрансферного периода; $p < 0,0001$). Отношение уровня СРБ в день пункции/переноса составило 1,2 в фертильных циклах и 2,5 в нефертильных ($p = 0,01$). Вывод: уровень СРБ достоверно увеличивается в первую неделю после пункции ооцитов. В фертильных циклах в день переноса отмечено меньшее повышение уровня СРБ. (104—6)

ЧРЕЗМЕРНЫЙ ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММЕ ЭКО У ЖЕНЩИНЫ С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ФСГ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

A. Tozer и соавт., Великобритания

Описан случай избыточного ответа яичников, потребовавший проведения костигна, на стимуляцию суперооуляции у 27-летней женщины с менопаузаль-

ным уровнем ФСГ (34,3, 27,1, 20,3 МЕ/л), регулярным менструальным циклом и наличием антиовариальных антител. Проведено 2 цикла индукции суперооуляции с добавлением преднизолона. После второй попытки наступила беременность, закончившаяся родами. Вывод: у молодых женщин с регулярным менструальным циклом и повышенным уровнем ФСГ необходимо проведение дополнительных исследований на наличие антиовариальных антител. (107—9)

МОНОЗИГОТНАЯ ТРОЙНЯ И МОНОЗИГОТНАЯ ДВОЙНЯ В ПРОГРАММЕ ИКСИ И ПРИ ПЕРЕНОСЕ 2 БЛАСТОЦИСТ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Solvejg Unger и соавт., Германия

Сообщается о случае наступления беременности монозиготной тройней и монозиготной двойней в программе ИКСИ и при переносе 2 бластоцист. Вывод: это, возможно, является результатом микроманипуляции на *zona pellucida* при проведении процедуры ИКСИ, а также следствием культивирования эмбрионов до стадии бластоцисты. Возможность наступления монозиготных многоплодных беременностей является дополнительным доводом в пользу переноса одной бластоцисты. (110—3)

НЕОБХОДИМОСТЬ НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ АКРОСОМЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОЦЕДУРЫ ИКСИ

Takumi Takeuchi и соавт., США

Установлено, что иммобилизация сперматозоидов в программе ИКСИ посредством скручивания и компрессии хвоста приводит к нарушению структуры плазменной мембраны, разрывам, везикуляции или потере акросомы. Предполагается, что это является причиной повышения эффективности ИКСИ с использованием иммобилизованных сперматозоидов. (114—7)

АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ И ЭПИДИДИМАЛЬНОЙ СПЕРМЫ У МУЖЧИН С АЗОСПЕРМИЕЙ В ПРОГРАММЕ ИКСИ МЕТОДОМ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ *IN SITU* ГИБРИДИЗАЦИИ

L. Rodrigo и соавт., Испания

В тестикулярной сперме мужчин с обструктивной азооспермией отмечено достоверное повышение дисомии половых хромосом ($p < 0,01$), тогда как у мужчин с необструктивной азооспермией достоверно чаще обнаруживаются диплоидия ($p < 0,0001$) и дисомия 13, 21-й и половых хромосом по сравнению с контрольной группой. (118—23)

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *CatSper* В ЯИЧНИКАХ МЫШЕЙ И У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ ПОДВИЖНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Parvaneh Nikpoor и соавт., Иран

Отмечена достоверная корреляция между экспрессией гена *CatSper* и сексуальной зрелостью мышей. Достоверное снижение экспрессии гена *CatSper* наблюдается у пациентов с нарушением подвижности сперматозоидов по сравнению с контрольной группой.

пой. Вывод: ген *CatSper*, возможно, влияет на фертильность у человека и мыши. (124—8)

ВЛИЯНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА И ДЕНАТУРАЦИИ ДНК В СПЕРМАТОЗОИДАХ МУЖЧИН В ПРОГРАММЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Mohamed H. Moustafa и соавт., Египет

Отмечено достоверное повышение продуктов перекисного окисления липидов и сперматозоидов с апоптозом у мужчин с бесплодием по сравнению с контрольной группой. Вывод: оксиданты могут приводить к повреждению ДНК, однако не отмечено достоверной связи между процессом апоптоза и повреждением ДНК. (129—38)

СУБПОПУЛЯЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА: СВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОЦЕССОМ ФОСФОРИЛОВАНИЯ И КАЧЕСТВОМ

M. Vuffone и соавт., Аргентина

Показано, что при нарушении процесса фосфорилирования тирозина, возможно, вызванном дефектом плазматической мембраны, в сперматозоидах нарушается процесс капацитации и теряется способность к оплодотворению. (139—46)

СВЯЗЬ МЕЖДУ АНЕУПОИДИЕЙ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ У СПЕРМАТОЗОИДА И АНЕУПОИДИЕЙ 45Х ОТЦОВСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У АБОРТУСА: ВОЗМОЖНАЯ ПЕРЕДАЧА ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ПРИ ИКСИ

S. Tang и соавт., Канада

Описан случай спонтанного выкидыша на 8-й нед беременности, анеуплоидии у абортуса, передавшейся от спермы при ИКСИ. *FISH* анализ сперматозоидов показал наличие моносомии половых хромосом в 19,6% случаев и дисомии XY в 18,6%, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой. (147—51)

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЭМБРИОНА ПО АНАЛИЗУ ЯДЕР БЛАСТОМЕРОВ

T. Moriwaki и соавт., Япония

Разработана новая система оценки качества эмбрионов, включающая оценку морфологии [размеры бластомеров и наличие фрагментации (стандартный метод в сочетании с оценкой ядер бластомеров (наличие множества ядер или их отсутствие)]. Показана высокая частота имплантации эмбрионов высокого качества, оцененных обычным методом (24,1%; 57/237) или методом подсчета ядер (26,1%; 104/399). Метод подсчета ядер явился лучшим прогностическим показателем имплантационной способности эмбрионов по сравнению со стандартным методом. Эмбрионы, оцененные стандартным методом как высокого качества, а методом подсчета ядер как низкого, имели невысокую частоту имплантации (6,3%; 4/66). Вывод: анализ ядер бластомеров является более важной характеристикой имплантационной способности эмбрионов. (152—6)

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ТОЛЩИНУ ZONA PELLUCIDA ООЦИТОВ И ЭМБРИОНОВ

H. Shiloh и соавт., Израиль

Показано, что *zona pellucida* ооцитов и эмбрионов у некурящих женщин достоверно тоньше, чем у активно курящих. Однако не отмечено достоверных различий в естественной способности *zona pellucida* становиться тоньше через 48 ч культивирования. (157—9)

ПРИЕМ ГОЗЕРЕЛИНА С АНАСТРОЗОЛОМ ИЛИ ГОЗЕРЕЛИНА У ПАЦИЕНТОК С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

S. Soysal и соавт., Турция

Показано, что 6-месячная схема применения гозерелина с анастрозолом эффективнее снижает болевой синдром и рецидивы эндометриоза по сравнению с гозерелином. Кроме того, качество жизни в постменопаузе и минеральная плотность костной ткани через 2 года после приема гозерелина и анастрозола не изменяются. (160—7)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ИНВАЗИВНОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА С ДРУГИМИ ФОРМАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

E. Somigliana и соавт., Италия

У 93 пациенток с инвазивным перитонеальным эндометриозом отмечено наличие поверхностного эндометриоза, эндометриом и спаечного процесса в 61,3% (95% CI 51,4—71,2%), 50,5% (95% CI 40,3—60,7%) и в 74,2% (95% CI 65,3—83,1%) случаев соответственно. Не подтвердилась гипотеза о том, что инвазивный эндометриоз является самостоятельной формой заболевания с другим патогенетическим механизмом развития. (168—71)

КОНЦЕНТРАЦИЯ РАСТВОРИМЫХ ИНТЕРЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ-1 (sICAM-1) В СЫВОРОТКЕ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

A.-M. Steff и соавт., Канада

Не отмечено связи между уровнем *sICAM-1* в лютеиновую фазу менструального цикла и наличием эндометриоза. (172—8)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИМАТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОГЕСТАГЕНА (ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА) (Lng-IUS) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЭНДОМЕТРИОЗА

F. Lockhat и соавт., Великобритания

В проспективном несравнительном обзорном исследовании у 34 женщин с лапароскопически подтвержденным эндометриозом минимальной и средней степени распространенности показано достоверное снижение интенсивности болевого синдрома при использовании *Lng-IUS* в течение 6 мес. (179—84)

НЕФРЭКТОМИЯ У КРОЛИКА КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ*C. Molinas и соавт., Бельгия*

Представлена новая приемлемая модель для обучения лапароскопической хирургии — нефрэктомия у кролика, включающая повторение коротких и четких упражнений, что делает обучение более эффективным и менее дорогим. (185—90)

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ПРОКОАГУЛЯНТНЫХ МОЛЕКУЛ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ*H. Carp и соавт., Израиль*

Отмечено достоверное повышение количества прокоагулянтных молекул у женщин с привычным невынашиванием беременности по сравнению с группой контроля. Не отмечено корреляции количества прокоагулянтов с возрастом, числом самопроизвольных абортов, прерыванием беременности в I или II триместре. Вывод: активация или повреждение эндотелия играет роль в патогенезе невынашивания беременности. (191—5)

МАРКЕРЫ ФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИ НОРМАЛЬНОГО И ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ДЕФЕКТЕ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ*E. Tuckertan и соавт., Великобритания*

Отмечена положительная корреляция между количеством клеток CD45+ и концентрацией ЛГ и отрицательная — между уровнем рецепторов к прогесте-

рону и экспрессией лейкемии-ингибирующего фактора и уровнем ЛГ. Отмечено достоверное снижение количества CD56+ ($p < 0,05$) и эстрогеновых рецепторов в преимплантационном эндометрии у женщин с дефектом лютеиновой фазы. Вывод: снижение уровня эстрогеновых рецепторов коррелирует с недостаточностью лютеиновой фазы; количество клеток CD56+ снижено при недостаточности лютеиновой фазы по сравнению с нормальным эндометрием. (196—205)

СНИЖЕНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ИНВАЗИИ ТРОФОБЛАСТА В I ТРИМЕСТРЕ ПРИ ПОВЫШЕНИИ ИНДЕКСА РЕЗИСТЕНТНОСТИ (IR) МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ, ПО ДАННЫМ ДОППЛЕРОМЕТРИИ*F. Prefumo и соавт., Великобритания*

Женщинам, обратившимся по поводу проведения медицинского аборта в сроки беременности 10—14 нед, выполнялась доплерометрия с оценкой IR маточной артерии. Отмечено достоверное снижение количества децидуальных сосудов с эндовазкулярной инвазией трофобласта при повышении IR по сравнению с низким IR (34 и 49% соответственно; $p = 0,02$). Вывод: с помощью доплерометрического исследования возможно оценить степень инвазии трофобласта в ранние сроки беременности. (206—9)

ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНАМИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ*N. Yesildaglar и соавт., Турция*

Показано, что пульс-терапия эстрогенами в течение 12 нед уменьшает частоту приливов у женщин с хирургической менопаузой, однако 81,2% пациенток не были полностью удовлетворены проводимой терапией. (210—3)

* * *

HUMAN REPRODUCTION 2004; 2

*Перевод Н. Зыряевой***ИКСИ ИЛИ ОБЫЧНАЯ ТЕХНИКА ИНСЕМИНАЦИИ ООЦИТОВ В ПРОГРАММЕ ЭКО У ПАР СО СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ БЕЗ МУЖСКОГО ФАКТОРА: ОБЗОР COCHRANE***van Rumste M.M.E., Evers J.L.H., Farquhar C.M. (Нидерланды—Новая Зеландия)*

В одном исследовании не найдено различий в частоте наступления беременности. Не обнаружены рандомизированные исследования, сравнивающие частоту невынашивания или других возможных неблагоприятных

последствий, таких как врожденные аномалии. В двух исследованиях получена достоверно более высокая частота оплодотворения в группе ЭКО, но не выявлено различий в частоте наступления беременности, невынашивания и рождения живых детей. Остается неясным, следует ли проводить ИКСИ в программе ЭКО у пар со сниженной фертильностью без мужского фактора бесплодия. Дальнейшие исследования следует сфокусировать на частоте рождения живого ребенка и частоте побочных эффектов. (223—227)

**НАРУШЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ
С ZONA PELLUCIDA (ZP) У МУЖЧИН
С ОЛИГОЗОСПЕРМИЕЙ**

Liu D.Y., Baker H.W.G. (Австралия)

Из обследованных 72 мужчин 56 (78%) имели низкие показатели взаимодействия сперматозоидов с ZP или низкие показатели ZP-индуцированной акросомальной реакции. Мужчины с олигозооспермией имеют очень высокую частоту дефектного взаимодействия сперматозоидов с ZP, что согласуется с их низкой естественной фертильностью и низкой частотой оплодотворения при традиционном ЭКО. Бесплодным парам с олигозооспермией у мужчин предпочтительнее проводить ИКСИ, а не обычное ЭКО. (228—233)

**ПРОФИЛЬ ПРОТЕИНОВ МЕМБРАН СПЕРМАТОЗОИДОВ
ФЕРТИЛЬНЫХ И БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН:
ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГЕНА
СПЕРМАТОЗОИДОВ, СВЯЗАННОГО
С ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ**

Rajeev S.K., Reddy K.V.R. (Индия)

Результаты исследования позволяют предположить, что недостаточная и/или низкая экспрессия протеина 57 кДа мембраны сперматозоидов может быть одной из причин бесплодия у мужчин. Следовательно, этот протеин можно использовать в качестве маркера качества сперматозоидов у мужчин. (234—242)

**SPRASA — НОВЫЙ ПРОТЕИН СПЕРМАТОЗОИДОВ,
ВОВАЛЧЕННЫЙ В ИММУНОЛОГИЧЕСКИ
ОБУСЛОВЛЕННОЕ БЕСПЛОДИЕ**

Chiu W.W.C. и соавт. (Новая Зеландия)

Антиспермальные антитела (АСА), полученные только у бесплодных мужчин реагируют со SPRASA (*sperm protein reactive with antisperm antibodies*), что свидетельствует о его возможной роли в процессах оплодотворения. Идентификация SPRASA в качестве антигена для АСА, обуславливающего бесплодие, повышает возможность разработки, во-первых, антиген-специфического теста для АСА и, во-вторых, более целенаправленного лечения иммунологического бесплодия. (243—249)

**СКРИНИНГ НА ГЕН-РЕГУЛЯТОР ТРАНСМЕМБРАННОЙ
ПРОВОДИМОСТИ ПРИ КИСТОЗНОМ ФИБРОЗЕ
И КЛИНИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ С ВРОЖДЕННЫМ
ДВУСТОРОННИМ ОТСУТСТВИЕМ VAS DEFERENS
У МУЖЧИН ТАЙВАНЯ**

Wu C.C. и соавт., Тайвань (250—253)

**CASPASE-ЗАВИСИМАЯ И CASPASE-НЕЗАВИСИМАЯ
ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК В КЛЕТКАХ СЕРТОЛИ
И ГЕРМИНОГЕННЫХ У МУЖЧИН С ПЕРВИЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ТЕСТИКУЛА: ВЗАИМОСВЯЗЬ
С ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ДИАГНОЗОМ**

Tesarik J. и соавт., Испания—Франция—Италия (254—261)

**БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ МИКРОИНЪЕКЦИИ
ПОДВИЖНЫМИ И НЕПОДВИЖНЫМИ
СПЕРМАТОЗОИДАМИ ИЗ ЗАМОРОЖЕННЫХ-ОТТАЯННЫХ
И СВЕЖИХ БИОПТАТОВ ЯИЧКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ТЕХНИКИ МЕХАНИЧЕСКОГО КАСАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ**

de Oliveira N.M. и соавт. (Испания)

Морфологически нормальные неподвижные сперматозоиды из яичка (свежие и замороженные-оттаянные) могут быть использованы для достижения клинической беременности путем ИКСИ. Результаты предполагают, что жизнеспособность неподвижных сперматозоидов может быть оценена с помощью техники механического касания. (262—265)

**РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ: СРАВНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
И ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ ТАКТИКИ ПРИ УГРОЗЕ ВЫКИДЫША
В I ТРИМЕСТРЕ**

Bagratee J.S. и соавт. (Южная Африка—Великобритания)

Медикаментозное ведение с использованием 600 мкг мизопростола интравагинально более эффективно, чем выжидательная тактика ведения выкидышей на ранних сроках беременности. Процент успеха при медикаментозном ведении составил 88,5% (46/52) по сравнению с 44,2% (23/52) при выжидательной тактике. Мизопрогестол не расширяет спектр побочных эффектов, и приемлемость пациентками медикаментозного ведения была выше, чем выжидательной тактики. (266—271)

**ЧАСТОТА СПОНТАННЫХ ВЫКИДЫШЕЙ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТЯХ ПОСЛЕ ВРТ**

Wang J.X., Norman R.J., Wilcox A.J. (Австралия—США)

Наличие предшествующих спонтанных выкидышей предопределяет повышенный риск, а низкий уровень стимуляции яичников, по-видимому, связан со сниженным риском спонтанных выкидышей при беременностях после ВРТ. (272—277)

**ЭКТОПИЧЕСКИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА РУБЦАХ
ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: 8-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ОДНОГО
МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА**

Maatun R. и соавт. (Израиль)

Представлено 8 клинических наблюдений тактики ведения женщин с беременностями на рубцах после кесарева сечения. К группе риска беременности на рубце после кесарева сечения, по-видимому, можно отнести женщин, имеющих в анамнезе патологию плаценты, эктопические беременности, неоднократные кесарева сечения. Хорошая осведомленность о возможности такой патологии и ранняя диагностика с помощью трансвагинальной сонографии могут улучшить исходы и минимизировать необходимость экстренной расширенной хирургии. (278—284)

СОЧЕТАНИЕ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА РУБЦЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И МАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, УСПЕШНО СОХРАНЕННОЙ ПУТЕМ СЕЛЕКТИВНОЙ РЕДУКЦИИ С ПОМОЩЬЮ АСПИРАЦИИ ЭМБРИОНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Bih-Chwen Hsieh и соавт. (Тайвань)

Сообщено о гетеротопической беременности малого срока тройней после ЭКО, включающей беременность на рубце после кесарева сечения, диагностированной на сроке 6 нед гестации. После селективной редукции эмбриона путем аспирации под контролем трансвагинальной ультрасонографии успешно сохранена маточная беременность двойней. (285—287)

КОМПЬЮТЕРНЫЙ МНОГОУРОВНЕВЫЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЕЛИЧИНЫ БЛАСТОМЕРОВ КАК БИОМАРКЕР ФРАГМЕНТАЦИИ И МНОГОЯДЕРНОСТИ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА

Hnida C., Engenheiro E., Ziebe S. (Дания)

Результаты исследования показывают, что на среднюю величину бластомеров достоверно влияют степень фрагментации и многоядерность, и что компьютерный многоуровневый анализ величины бластомеров может выполнять функцию биомаркера качества ооцитов. (288—293)

ПОТЕНЦИАЛ РАЗВИТИЯ ЗИГОТ ЧЕЛОВЕКА НА СТАДИИ ПРОНУКЛЕУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ОРИЕНТАЦИИ

Kattera S., Chen C. (Сингапур)

Зиготы могут быть четырех типов в зависимости от ориентации пронуклеуса, и это не зависит от сперматозоида, места его проникновения в ооцит, а также от того, применяется ЭКО или ИКСИ. Ранее дробление связано с зиготами типов *PN1* и *PN4*, но частота имплантации и наступления беременности не зависели от ориентации пронуклеуса. Частота имплантации и наступления беременности имели тенденцию быть выше у эмбрионов, развившихся из зигот на стадии пронуклеусов типов *PN1* и *PN4*. Дальнейшие исследования сочетания ориентации пронуклеусов и равенства ядрышек могут способствовать лучшему пониманию имплантационного потенциала эмбрионов. (294—299)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ВИТРИФИКАЦИЯ КОМПАКТНЫХ МОРУЛ И РАННИХ БЛАСТОЦИСТ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАСТИКОВЫХ МИКРОПИПЕТОК МАЛОГО ДИАМЕТРА

Cremades N. и соавт. (Испания—Португалия)

Частота выживания компактных морул — 73% (22/30) и ранних бластоцист — 82% (27/33) человека после витрификации в микропипетках с меньшим внутренним диаметром (0,36 мм) и объемом раствора, чем в описанном ранее методе открытых соломинок (*OPS*), аналогична таковой, представленной в литературе и достигнутым при медленном охлаждении или других протоколах витрификации. (300—305)

ПРОФИЛЬ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА, СВОБОДНЫХ ОТ КУМУЛЮСА, И ПОТЕНЦИАЛ РАЗВИТИЯ *IN VITRO* ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ФСГ (рФСГ) ПО СРАВНЕНИЮ С МОЧЕВЫМ (мФСГ)

Huang F.-J. и соавт. (Тайвань)

Стимуляция рФСГ, по-видимому, оказывает положительное влияние на качество ооцитов и последующее качество эмбрионов по сравнению со стимулирующей мФСГ. Полиморфизм рецепторов ФСГ, по-видимому, является существенным фактором, влияющим на ответ яичников при стимуляции ФСГ. (306—315)

ХРОМОСОМНЫЙ МОЗАИЦИЗМ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫХ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА ОБЪЯСНИМ, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ, ЗАПАЗДЫВАНИЕМ АНАФАЗЫ

Coonen E. и соавт. (Нидерланды)

Исследовали бластоцисты методом *FISH*. Только 25% бластоцист имели нормальный хромосомный набор, 26% — простой мозаичный хромосомный рисунок, 31% — сложный хромосомный мозаичный рисунок, 11% — хаотичный рисунок распределения хромосом; 6% бластоцист не были отнесены ни к одной из упомянутых групп. Запаздывание анафазы, по-видимому, является основным механизмом, с помощью которого эмбрионы человека приобретают мозаичный хромосомный рисунок во время преимплантационного развития до стадии бластоцисты. (316—324)

БЕРЕМЕННОСТЬ ПЯТЕРНЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ДВУХ БЛАСТОЦИСТ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Zikopoulos K. и соавт. (Бельгия)

Одинокой 36-летней женщине, обратившейся с целью инсеминации спермой донора (ИОСД), было проведено 6 циклов стимуляции кломифенцитратом + ИОСД с мая 2000 г. по май 2001 г., без эффекта. В январе 2002 г. произведено ИКСИ: после переноса 2 эмбрионов на 3-й день получена dizygотная бихориальная беременность, прервавшаяся на 21-й неделе гестации. После второй неудачной попытки ИКСИ, когда был перенесен один эмбрион (в марте 2003 г.), в возрасте 39 лет была произведена третья попытка ИКСИ. После переноса 2 бластоцист получена беременность пятерней: монохориальная биамниотическая и монохориальная триамниотическая. В ретроспективных исследованиях установлена связь между пролонгированным культивированием, манипуляциями на *zona pellucida*, стимуляцией яичников и возникновением монозиготных многоплодных беременностей. Необходимы проспективные исследования. (325—327)

РОДЫ ДВОЙНЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ, НАХОДИВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ КРИОКОНСЕРВАЦИИ В ТЕЧЕНИЕ 12 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Revel A. и соавт. (Израиль)

Представлено наблюдение: рождение здоровой двойни после переноса криоконсервированных в течение 12 лет эмбрионов. Насколько известно, это самый долгий период замораживания эмбриона человека с успешным результатом. (328—329)

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ
ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ
НОРМАЛЬНОГО МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА
С ПОМОЩЬЮ ТРЕХМЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ
АНГИОГРАФИИ (ТДА)**

Raine-Fenning N.J. и соавт. (Великобритания)

Васкуляризация эндометрия, как оценено с помощью ТДА, достоверно меняется в течение менструального цикла и характеризуется преовуляторным пиком и постовуляторным снижением во время перимплантационного окна. (330—338)

**МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ, ФЕРТИЛЬНОСТЬ
И БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ АРТЕРИЙ
ПРИ ПОСЛЕРОДОВОМ КРОВОТЕЧЕНИИ**

Descargues G. и соавт. (Франция)

Представлена информация о 25 пациентках, перенесших эмболизацию маточных артерий по поводу послеродового кровотечения. Результаты исследования показывают, что у женщин, перенесших эмболизацию артерий по поводу акушерского кровотечения, следует ожидать восстановления нормального менструального цикла с сохранением фертильности и благополучным течением последующих беременностей. (339—343)

**ОКАЗЫВАЕТ ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ
КОНТРАЦЕПЦИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ
НА ПОСЛЕДУЮЩУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ?**

Hassan M.A.M. и Killick S.R. (Великобритания)

После применения КОК, ВМС и инъекционных контрацептивов происходит достоверное снижение фертильности, которое зависит от времени их использования. Влияние КОК и инъекционных контрацептивов доказано у женщин с потенциально сниженной функцией яичников. Использование мини-пили или внутриматочной системы с левоноргестрелом не оказывает достоверного влияния. (344—351)

**ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ мРНК АРОМАТАЗЫ
P450 В ЭНДОМЕТРИИ СВЯЗАН С ПЛОХИМ РЕЗУЛЬТАТОМ
ЭКО**

*Brosens J. и соавт. (Великобритания—Германия—
Бельгия—Италия—Норвегия—Швеция—Чехия—
Финляндия—Австрия)*

Частота наступления клинической беременности в программе ЭКО у женщин с высоким уровнем (8,3 усл. ед.; $n=21$) экспрессии мРНК ароматазы P450 в эндометрии составила 9,5% по сравнению с 30,1% у пациенток с низким уровнем экспрессии ($<8,3$ усл. ед.; $n=101$) ($p<0,05$). Пациентки обеих групп не различались по дню цикла при биопсии эндометрия, причине бесплодия, возрасту, паритету, числу полученных ооцитов и числу перенесенных эмбрионов. Наши результаты показывают, что по уровню мРНК ароматазы P450 в эндометрии можно идентифицировать женщин с повышенным риском неудачи при лечении методом ЭКО. (352—356)

**УРОВНИ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА (СРП)
У ПАЦИНЕТОК ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ (КГЯ) В ПРОГРАММЕ
ЭКО**

Orviato R. и соавт. (Израиль)

Достоверное увеличение уровней СРП в плазме крови во время КГЯ, особенно после введения чХГ, предполагает, что КГЯ усиливает состояние системного воспаления. (357—359)

**ЧАСТОТА НЕВЫНАШИВАНИЯ МНОГОПЛОДНЫХ
БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПОСЛЕ ИКСИ В ТЕЧЕНИЕ I ТРИМЕСТРА:
АНАЛИЗ 1448 МНОГОПЛОДНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ**

Ulug U. и соавт. (Турция)

Из 1448 многоплодных беременностей двойни составили 59,6% (864), тройни — 30,2% (438), четверни — 10,0% (146). В течение I триместра выкидыши произошли у 69 (4,7%) пациенток, а у 179 (12,3%) наблюдалась спонтанная редукция плодов в конце I триместра и нормальное развитие оставшихся плодов. Общая частота потери какого-либо эмбриона в I триместре составила среди этих беременностей 10,1%. Частота спонтанной редукции до двойни или одноплодной беременности в I триместре была достоверно выше при тройне (11,7%), чем при четверне (3,5%). Частота потери эмбриона была выше у женщин после 35 лет (20,9%), чем у женщин моложе 35 лет (15,9%). При многоплодных беременностях имеется значительный риск спонтанной редукции какого-либо эмбриона в течение I триместра. Данный факт следует учитывать перед принятием решения об избирательной редукции эмбриона. (360—364)

**СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ ТЕРАПИЕЙ БЕСПЛОДИЯ
И ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
(ГТБ)?**

Bates M. и соавт. (Великобритания)

Сделан вывод об отсутствии связи между терапией бесплодия и последующим развитием ГТБ. (365—367)

**ПОВЫШЕННАЯ ЧАСТОТА ТРОМБОФИЛИИ
У ЖЕНЩИН С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ
В ПРОГРАММЕ ЭКО**

Azem F. и соавт. (Израиль)

Исключая гомозигот по мутациям метилентетрагидрофолатредуктазы, частота тромбофилии (мутации протромбина, V фактора Лейдена, дефицит протеина С, протеина S и антитромбина III) в группе женщин с 4 или более неудачными попытками ЭКО в анамнезе (группа А) составила 26,7% по сравнению с 9,1% в группе здоровых женщин (группа В) ($p=0,003$). Частота тромбофилии у женщин с бесплодием неясного генеза из группы А составила 42,9% по сравнению с 18,2% в группе В ($p<0,002$). Результаты предполагают, что наследственная тромбофилия может играть роль в этиологии повторных неудачных попыток ЭКО, в частности в подгруппе женщин с бесплодием неясного генеза. (368—370)

ВАЛИДНОСТЬ ОПРОСНИКА ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ, СВЯЗАННОМУ СО ЗДОРОВЬЕМ, ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОПРОСНИК СПКЯ)

Jones G.L. и соавт., Великобритания (371—377)

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИСТЕРЭКТОМИИ ИЛИ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-ВЫСВОБОЖДАЮЩЕЙ ВНУТРИМАТОЧНОЙ СИСТЕМЫ (АНГ-ВМС) ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕНОРАГИИ НА УРОВЕНЬ ФСГ И МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Halmesmki K. и соавт. (Финляндия)

Гистерэктомия может нарушить функцию яичников, что продемонстрировано по увеличению уровня ФСГ в сыворотке крови и частоты приливов через 12 мес после лечения. Тем не менее эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, необходимо более длительное наблюдение. (378—382)

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА, ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА, УРОВНЕЙ ГОРМОНОВ И НАЛИЧИЯ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ВОЗРАСТЕ 15 ЛЕТ ДЛЯ ОЛИГОМНОРЕИ В ВОЗРАСТЕ 18 ЛЕТ

van Hooff M.H.A. и соавт. (Нидерланды)

Олигоменорея в возрасте 18 лет лучше прогнозируется по характеру менструального цикла в возрасте 15 лет, чем по уровню ЛГ или андрогенов или наличию поликистозных яичников. Не только подростки с ожирением, но и с нормальной массой тела и олигоменореей имеют высокий риск сохранить олигоменорею. (383—392)

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 (ЦОГ-2) В РАЗЛИЧНЫХ МЕСТАХ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЭНДОМЕТРИОЗА И КОРРЕЛЯЦИЯ С КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ

Fagotti A. и соавт., Италия (393—397)

РАЗЛИЧНОЕ ВРЕМЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФСГ В КУЛЬТУРЕ ПРЕАНТРАЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ ОКАЗЫВАЕТ ЗАМЕТНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ И СПОСОБНОСТЬ ООЦИТОВ К РАЗВИТИЮ

Adriaens I., Cortvrindt R. и Smitz J., Бельгия (398—408)

ЭКСПРЕССИЯ ФРАКТАЛКИНА В ФАЛЛОПИЕВЫХ ТРУБАХ И РЕЦЕПТОРОВ К ФРАКТАЛКИНУ (CX3CR1) В СПЕРМАТОЗОИДАХ

Zhang Q. и соавт., Япония (409—414)

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ, ГЛЮКОЗЫ И ГОМОЦИСТЕИНА (G_{SHC}) У ЖЕНЩИН, ЛЕЧЕННЫХ АГОНИСТОМ ГнРГ С РАЛОКСИФЕНОМ ИЛИ БЕЗ НЕГО

Palomba S. и соавт. (Италия)

Аналоги ГнРГ изменяют уровни липопротеинов и G_{SHC} в плазме крови и повышают инсулинорезистентность. Эти резкие метаболические изменения можно предотвратить или уменьшить с помощью ралоксифена. (415—421)

ВЛИЯНИЕ ХЕМОСИГНАЛОВ ЛАКТАЦИИ НА МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ У ЧЕЛОВЕКА

Jacob S. и соавт. (США)

Поскольку компоненты от лактирующих женщин и их детей модулируют овариальные циклы женщин, так же как у других млекопитающих, они обладают возможностью действовать как феромоны, регулируя фертильность в группах женщин. (422—429)

БАЗАЛЬНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ФСГ КАК МАРКЕР ОВАРИАЛЬНОГО СТАРЕНИЯ НЕ ИМЕЮТ ОТНОШЕНИЯ К ИСХОДАМ БЕРЕМЕННОСТЕЙ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ЖЕНЩИН СТАРШЕ 30 ЛЕТ

van Montfrans J.M. и соавт. (Нидерланды)

Мы пришли к выводу, что в популяции женщин без предшествующей истории бесплодия, со спонтанными беременностями, базальные концентрации ФСГ не имеют отношения к частоте ранних выкидышей или аборт. Это проспективное исследование не подтвердило связи между признаками сниженного овариально-го резерва и анеуплоидными беременностями. (430—434)

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. 11,0 Заказ