

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217

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

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

Главный редактор	М.Б.Аншина , Москва, Россия	Editor-in-Chief	M.Anshina , M.D., Ph.D., Moscow, Russia
Зам. главного редактора	Л.Г.Тумилович , Москва, Россия	Associate Editors	L.Tumilovich , M.D., Ph.D., Moscow, Russia
Ассистенты редактора	П.Н.Иванушко , Москва, Россия А.А.Смирнова , Москва, Россия	Senior assistants editor	P.Ivanushko , M.D., Ph.D., Moscow, Russia A.Smirnova , M.D., Moscow, Russia
Редакционная коллегия	Л.В.Адамян , Москва, Россия Э.К.Айламазян , С.-Петербург, Россия Ю.Верлинский , Чикаго, США Д.Голдстейн , Нью-Йорк, США Ф.В.Дахно , Киев, Украина В.М.Здановский , Москва, Россия Е.А.Калинина , Москва, Россия В.И.Карнаух , Самара, Россия А.С.Кауфман , Москва, Россия Л.П.Коврижина , Москва, Россия В.С.Корсак , С.-Петербург, Россия В.И.Кулаков , Москва, Россия Л.Ф.Курило , Москва, Россия В.А.Лукин , Москва, Россия И.Б.Мгалоблишвили , Тбилиси, Грузия А.И.Никитин , С.-Петербург, Россия Т.В.Овсянникова , Москва, Россия А.А.Пищулин , Москва, Россия В.Н.Прилепская , Москва, Россия А.С.Сегал , Москва, Россия А.В.Семенов , Краснодар, Россия В.П.Сметник , Москва, Россия Т.А.Старостина , Москва, Россия Н.Д.Фанченко , Москва, Россия Г.Цех , Брегенц, Австрия Г.Л.Цукерман , Минск, Белоруссия	Editorial Board	L. Adamyan , M.D., Ph.D., Moscow, Russia E.Ailamazyan , M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia F.Dakhno , M.D., Ph.D., Kiev, Ukraine N.Fanchenko , Ph.D., Moscow, Russia D.Goldstein , M.D., New York, USA E.Kalinina , M.D., Ph.D., Moscow, Russia V.Karnauh , M.D., Ph.D., Samara, Russia A.Kaufman , Moscow, Russia L. Kovrizhina , M.D., Ph.D., Moscow, Russia V.Korsak , M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia V.Kulakov , M.D., Ph.D., Moscow, Russia L.Kurilo , V.D., Ph.D., Moscow, Russia 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.А. Беляева, А.А. Степанян, Л.В. Адамян</i> Основы флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии (обзор литературы)	<i>L.A. Belyaeva, A.A. Stepanyan, L.V. Adamyan</i> Basics of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy (a review)	6
<i>В.А. Бурлев, С.В. Павлович</i> Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки (обзор литературы)	<i>V.A. Burlev, S.V. Pavlovich</i> Drugs influence upon proliferation and apoptosis in patients with uterine myoma (a review)	13
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА	METHODS FOR RESTORATION OF NATURAL HUMAN FERTILITY	
<i>Г.Е. Чернуха, Л.Г. Валуева, В.П. Сметник</i> Метаболические эффекты стероидных антиандрогенов при лечении больных с синдромом поликистозных яичников	<i>G.E. Chernukha, L.G. Valueva, V.P. Smetnik</i> Metabolic effects of steroid antiandrogens in patients with PCOS	19
<i>О.С. Филиппов, Т.А. Шагеев</i> Оценка эффективности сочетанного использования дюфастона и реаферона при лечении бесплодия, обусловленного эндометриозом	<i>O.S. Filippov, T.A. Shageev</i> Combined Dufaston/Reaferon therapy of endometriosis-associated infertility	25
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>Т. Томазевич, Х. Меден-Вртовец</i> Ранняя аспирация фолликулов как профилактика синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени	<i>T. Tomažević, H. Meden-Vrtovec</i> Early timed follicles aspiration prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome	28
<i>Э.В. Исакова</i> Эффективность программы «Донорство ооцитов» и сравнительная оценка разных протоколов поддержки посттрансферного периода	<i>E.V. Isakova</i> Efficacy of ovum donation program and comparative assessment of different protocols of embryo transfer support	32
<i>Т.А. Назаренко, А.А. Смирнова</i> Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг	<i>T.A. Nazarenko, A.A. Smirnova</i> Induction of mono- and superovulation: assessment of ovarian reserve, ultrasound and hormonal monitoring	36
<i>И.Е. Корнеева, А.В. Иванова, Н.В. Баркалина</i> Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы)	<i>I.E. Korneeva, A.V. Ivanova, N.V. Barkalina</i> OHSS: prevention, diagnosis, therapy (a review)	43
<i>К.В. Краснополянская, А.С. Калугина</i> Феномен «бедного» ответа яичников на стимуляторы суперовуляции в программах ЭКО (обзор литературы)	<i>K.V. Krasnopolskaya, A.S. Kalugina</i> Phenomenon of poor ovarian response to induction of superovulation in IVF program (a review)	51
<i>К.Ю. Боярский</i> Применение современной индукции овуляции в программе внутриматочной инсеминации спермой мужа	<i>K.Yu. Boyarsky</i> Modern approaches to ovulation induction in IUI program	59
АНДРОЛОГИЯ	ANDROLOGY	
<i>Е.Е. Брагина, Л.Ф. Курило, Р.А. Абдумаликов, Е.Н. Бочарова, Е.М. Михайлова, Е.М. Гришина, Л.В. Шилейко, Т.М. Сорокина</i> Множественные дефекты ультраструктурной организации жгутика сперматозоида у пациента с абсолютной астенотератозооспермией	<i>E.E. Bragina, L.F. Kurilo, R.A. Abdumalikov, E.N. Bocharova, E.M. Mikhailova, E.M. Grishina, L.V. Schileiko, T.M. Sorokina</i> Multiple defects of sperm' flagellum ultrastructure in patient with total astenoteratozoospermia	66
ПЕРЕВОДЫ	TRANSLATION	
Human Reproduction 2003; 9 (Перевод Т. Чечуровой)	Human Reproduction 2003; 9 (Translated by T. Chechurova)	70
Human Reproduction 2003; 10 (Перевод Н. Зыряевой)	Human Reproduction 2003; 10 (Translated by N. Zyraeva)	75
Адреса электронной почты специалистов-гинекологов «Репродуктологи всех стран соединяйтесь!»	List of e-mail addresses of reproductologists	24

BASICS OF FLUORESCENCE DIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY (A REVIEW)

L.A. Belyaeva, A.A. Stepanyan, L.V. Adamyan

New medical technologies — fluorescent diagnosis and photodynamic therapy are presented. Mechanisms of accumulation of photosensitizers, photodynamic destruction, characteristics of 5-aminolevulinic acid are described. Experimental and clinical studies of fluorescent diagnosis and photodynamic therapy, the use of ALA-PDT for endometrial ablation, a potential use for various gynecological diseases, such as endometriosis, CIN, VIN, VAIN, ovarian cancer, uterine adenocarcinoma are analyzed.

Key words: photosensitizers, laser, fluorescence, 5-aminolevulinic acid, photodynamic therapy, gynecology (page 6–12)

DRUGS INFLUENCE UPON PROLIFERATION AND APOPTOSIS IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA (A REVIEW)

V.A. Burlev, S.V. Pavlovich

The review summarizes data on the proliferative activity and apoptosis in normal uterine myometrium and leiomyoma and their activity in different phases of the menstrual cycle. The changes of proliferative activity and apoptosis under medical treatment were analyzed.

Key words: uterine leiomyoma, proliferative activity, apoptosis, aGnRH (page 13–18)

METABOLIC EFFECTS OF STEROID ANTIANDROGENS IN PATIENTS WITH PCOS

G.E. Chernukha, L.G. Valueva, V.P. Smetnik

An effect of cyproterone acetate and ethinyl estradiol has been studied in 30 patients of reproductive age with normal weight and normal level of serum insulin. 6-month therapy was associated with weight increase, significant decrease of testosterone, free testosterone, increase of serum, total cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein-cholesterol. After therapy increase of insulin responses during OGTT was registered.

Key words: cyproterone acetate, obesity, hyperinsulinism, dyslipidemia (page 19–24)

COMBINED DUFASTON/REAFERON THERAPY OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

O.S. Filippov, T.A. Shageev

The efficacy of combined Dufaston/Reaferon therapy for endometriosis-associated infertility was estimated. Pregnancy rate was significantly higher in the Dufaston and Reaferon group (51,6% versus 28,3% in the Duphaston group only).

Key words: endometriosis, infertility, reaferon, oncomarkers (page 25–27)

EARLY TIMED FOLLICLES ASPIRATION PREVENTS SEVERE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

T. Tomažević, H. Meden-Vrtovec

Early timed follicular aspiration (ETFA) of one ovary 10–12 hr after administration of chorionic gonadotro-

pin (hCG) is an attempt to prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). After the introduction of early timed follicular aspiration ETFA of one ovary in IVF/ET cycles at high risk for severe OHSS, no cases of severe OHSS were registered in the Ljubljana IVF/ET program. Before preventive ETFA (1984–1992) there were 16 cases of severe OHSS of 4798 IVF/ET cycles followed by 577 clinical pregnancies. After the introduction of ETFA (1992–1993) there were no cases of severe OHSS of 2289 IVF/ET cycles followed by 364 clinical pregnancies.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), assisted reproduction, follicular aspiration (page 28–31)

INDUCTION OF MONO- AND SUPEROVULATION: ASSESSMENT OF OVARIAN RESERVE, ULTRASOUND AND HORMONAL MONITORING

T.A. Nazarenko, A.A. Smirnova

This brief review focuses on modern ovarian reserve tests and their clinical role in the response to ovarian stimulation prediction. Practical application of ultrasound and hormonal monitoring of folliculogenesis are presented.

Key words: infertility, ovarian reserve, ovarian stimulation, ultrasound monitoring (page 36–42)

OHSS: PREVENTION, DIAGNOSIS, THERAPY (A REVIEW)

I.E. Korneeva, A.V. Ivanova, N.V. Barkalina

Current data concerning pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) are presented. Management of patients with OHSS, risk factors and preventive measures are discussed.

Key words: OHSS, IVF, ovulation induction (page 43–50)

MODERN APPROACHES TO OVULATION INDUCTION IN IUI PROGRAM

K.Yu. Boyarsky

Modern aspects of ovarian stimulation for intrauterine insemination are considered. The peculiarities of the ovarian stimulation for this procedure and ways for multiple pregnancy rate reduction are shown.

Key words: intrauterine insemination, ovulation induction, gonadotrophins (page 59–65)

MULTIPLE DEFECTS OF SPERM' FLAGELLUM ULTRASTRUCTURE IN PATIENT WITH TOTAL ASTENOTERATOZOOSPERMIA

E.E. Bragina, L.F. Kurilo, R.A. Abdumalikov, E.N. Bocharova, E.M. Mikhailova, E.M. Grishina, L.V. Schileiko, T.M. Sorokina

The human sperm ultrastructure from a patient with asthenoteratozoospermia was studied. Different anomalies of morphology of sperm flagellum were found: the total absence of the microtubules central pair in the axoneme, dysplasia of fibrous line in the flagellum' basal part, desorganization of mitochondria' spiral in flagellum' middle part.

Key words: asthenoteratozoospermia, sperm, morphology (page 66–69)

Российская Ассоциация Репродукции Человека
XIV международная конференция
«Репродуктивные технологии сегодня и завтра»

Дорогие коллеги!
Ждём вас на нашей ежегодной встрече, которая состоится на этот раз в Москве
26–28 сентября 2004 г.

В программе конференции:

- диагностика и лечение эндокринного бесплодия
- эндоскопия
- новое в индукции суперовуляции
- новое в методах культивирования
- новое в поддержке посттрансферного периода
- профилактика бесплодия: криоконсервация гонад и половых клеток
- синдром гиперстимуляции яичников: пути профилактики
- ВРТ и одноплодная беременность
- беременность после лечения бесплодия
- состояние детей, родившихся в результате лечения бесплодия
- пренатальная диагностика
- преимплантационная генетическая диагностика
- стволовые клетки — есть ли прогресс?

Заявки на участие и бронирование гостиницы присылайте по тел.: (095) 241 4652,
e-mail: ekalinina@mcp-ivf.ru

Заявки на выступление и тезисы по адресу: ansh@corbina.ru

До скорой встречи!

Председатель Оргкомитета **Е.А. Калинина**
Президент Российской Ассоциации Репродукции Человека **В.С. Корсак**

Международный конгресс
«Радиоволновая хирургия на современном этапе»

27—28 мая 2004 г., Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ, Российская академия медицинских наук, Российская медицинская академия последипломного образования, Международная ассамблея столиц и крупных городов

Информация: www.surgitron.net, e-mail: ellman@ropnet.ru

тел.: (095) 508-6731/35, факс: (095) 362-8512/22

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

Основы флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии (обзор литературы)

Л.А. БЕЛЯЕВА, А.А. СТЕПАНЯН, Л.В. АДАМЯН

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета

Представлены данные о новых медицинских технологиях — флюоресцентной диагностике, фотодинамической терапии. Кратко изложены история развития этих методов, принципы, лежащие в их основе. Популярно представлены механизмы направленного накопления фотосенсибилизаторов, механизмы фотодинамической деструкции. Анализируются экспериментальные и клинические работы по применению флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии при таких гинекологических заболеваниях, как эндометриоз, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, дисплазия вульвы и влагалища, рак яичников, рак эндометрия. Обсуждается возможность абляции эндометрия методом фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотосенсибилизаторы, лазерное излучение, флюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, гинекологические заболевания.

Исторический экскурс

Феномены, лежащие в основе современных медицинских направлений — фотодинамической терапии (ФДТ) и флюоресцентной диагностики (ФД), использовались еще 35 веков назад. В найденных египетских папирусах, древней индийской медицинской литературе, китайских документах даны описания лечения витилиго. Растительные препараты, такие как *Psoralia corylifolia*, китайский тмин, зверобой, петрушка, пастернак, содержат природные фотосенсибилизаторы — псоралены. Они применялись внутрь или местно, последующая инсоляция ярким солнечным светом депигментированных участков кожи способствовала активации псораленов, фотосенсибилизации кожи к солнечному свету и стимуляции образования в ней пигмента меланина. Фотосенсибилизация и фотохимические реакции при использовании псораленов протекают без участия кислорода (Use of ALA-PDT for endometrial ablation) [1].

Кислородзависимая фотодинамическая реакция была открыта О. Раабом, публикация на эту тему появилась в 1900 г. [2]. Будучи студентом Мюнхенского фармакологического института (дир. — проф. Г. Таппинер) и занимаясь исследовательской работой, он установил, что акридиновый краситель, химически инертный в темноте, приводит к быстрой гибели парameции при облучении их солнечным светом. Это была основополагающая работа. Tarpeiner и Jodlbauer предложили термин «фотодинамическое действие», чтобы избежать путаницы с фотохимическими процессами, реализуемыми в фотографии. Для проявления фотодинамического эффекта необ-

ходимы фотосенсибилизатор, кислород и видимый свет. Их взаимодействие обеспечивает фундаментальный фотобиологический процесс, на котором основана фотодинамическая терапия.

Первые исследования биологической активности порфиринов провел W. Hausmann на веществе, выделенном из крови и названным гематопорфирином. В 1908 г. он впервые сообщил о фототоксичности гематопорфирина, описав фотосенсибилизирующие свойства гематопорфирина в отношении парameций и эритроцитов. Первое применение гематопорфирина у человека относится к 1912 г., когда F. Meyer-Betz испытал в сенсационном эксперименте на себе интенсивную фотосенсибилизацию различных тканей, в том числе кожи, после внутривенного введения гематопорфирина. В последующем было продемонстрировано, что ткани с повышенной пролиферативной способностью, такие как неопластическая, эмбриональная и регенеративная, обладают большей способностью накапливать порфирины. Клетки злокачественных новообразований содержат в 2 раза больше эндогенных порфиринов по сравнению со здоровыми тканями. Одним из объяснений этого феномена является дискоординация функции ферментов, участвующих в цепочке превращений порфиринов в клетке.

Диагностическое значение флюоресценции, вызванной эндогенным порфирином, установлено А. Policard в 1924 г. в эксперименте. А в 1954 г. при клиническом исследовании было сделано заключение, что после введения экзогенного гематопорфирина он накапливается в опухолевой ткани и при облучении синим светом обуслов-

лирует флюоресценцию в красной области спектра, что можно использовать для выявления во время операции невидимых глазом опухолей и определять их границы.

Производное гематопорфирина (ПГП, *HpD*) обладает вдвое большей токсичностью, чем первоначальный препарат, представляющий собой смесь порфиринов и инертных примесей, и оказывает в 2 раза более высокое фотодинамическое действие. Впервые *HpD* путем обработки гематопорфирина концентрированной серной и уксусной кислотами получил S. Schwartz и применил в клинике Мейо (США) в 1960 г. для выявления опухолей методом ФД.

T. Dougherty и соавт. показали преимущества ФДТ с *HpD* с применением перестраиваемого лазера на красителях с аргонной накачкой и подведением света по волоконным световодам в 1978 г. [3]. Бронхоскопическая ФДТ ранней стадии плоскоклеточного центрального рака легких выполнена авторами впервые в 1980 г. с полным излечением [4]. С тех пор ФДТ привлекает большое внимание ученых всего мира. Развитие ФДТ и ФД носит взрывной характер: ежегодно увеличивается число публикаций как клинических, так и экспериментальных.

В 1997 г. организаторы FIGO Всемирного конгресса в Копенгагене предоставили возможность встретиться специалистам по фотодинамической терапии в гинекологии. Это была первая возможность обратить внимание наших коллег всего мира на развитие и возможности клинического применения фотомедицины в гинекологии. А в 1998 г. в Цюрихе состоялся I Всемирный конгресс по фотомедицине в гинекологии, в котором приняли участие около 150 известных ученых и клиницистов.

Принципы ФДТ и ФД

При поглощении света определенной длины волны молекула фотосенсибилизатора переходит из основного состояния в короткоживущее синглетное возбужденное состояние. Затем происходит либо обратный переход в основное состояние, сопровождающийся излучением кванта света — флюоресценцией, либо образуется триплетное возбужденное состояние, и запускаются фотохимические реакции, лежащие в основе фотодинамического воздействия [5, 6]. При продолжающемся фотодеструктивном процессе происходит фотобликинг (уменьшение флюоресценции фотосенсибилизатора под действием лазерного излучения) и образование продуктов деградации фотосенсибилизатора [7].

Основным ограничением применения методов ФД и ФДТ является глубина воздействия. Чем больше длина волны (λ) возбуждения фотосен-

сибилизатора, обуславливающая флюоресценцию или фотодинамическую деструкцию, тем больше глубина проникновения света, а значит, глубина оптической биопсии ткани или глубина фотокаталитических реакций [8]. Использование волоконно-оптических методов доставки лазерного облучения наряду с избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухолевых клетках позволяет осуществлять двойной принцип селективности фотодинамической деструкции, сохраняя интактными окружающие нормальные ткани.

Механизмы направленного накопления фотосенсибилизаторов

Имеющиеся данные литературы позволяют предположить, что проникновение фотосенсибилизатора в опухолевые клетки возможно как пассивным, диффузным путем, так и посредством рецепторно-опосредованного механизма с помощью липопротеинов. Доказано существование и другого механизма накопления фотосенсибилизаторов, а именно, фагоцитоза молекул эфира дигематопорфирина клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Туморотропность порфиринов определяется более длительной задержкой его опухолью и более быстрым выведением из окружающей нормальной ткани. По данным ряда авторов, в крови ПГП связывается с сывороточными белками, включая липопротеины, преимущественно низкой плотности, глобулины и альбумины. При этом наиболее продолжительное (более 48 ч) связывание наблюдается с липопротеинами (липосомами). А так как опухолевые клетки содержат большое количество липопротеиновых рецепторов, то естественно предположить, что благодаря их наличию опухолевые клетки захватывают комплексы липопротеинов с ПГП, что и обуславливает селективность их накопления [9, 10].

Объяснение причин длительной задержки ПГП в опухоли, по мнению T. Dougherty и соавт., состоит в выраженной тенденции активного компонента ПГП к агрегации в водных растворах [11]. Многие исследователи указывают, что *pH*-зависимость внутриклеточного накопления ПГП может быть одной из основных причин селективного удерживания в опухолевой ткани, для которой характерен метаболический ацидоз [12]. Накоплению фотосенсибилизаторов могут благоприятствовать такие факторы, как аномальное строение кровеносных и лимфатических сосудов, их повышенная проницаемость и связывание фотосенсибилизаторов с сывороточными альбуминами [13, 14].

Механизм фотокаталитической деструкции при ФДТ связан с прямым фототоксическим

воздействием на опухолевые клетки либо с нарушением кровоснабжения опухолевой ткани вследствие повреждения эндотелия кровеносных сосудов и микротромбоза. Кроме того, придается значение цитокиновым реакциям, обусловленным стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, интерлейкинов, активацией макрофагов и лейкоцитов. Существенным компонентом фотодинамической деструкции является перекисное окисление липидов (ПОЛ), активирующееся активными формами кислорода в процессе ФДТ. Фотодинамическая активность зависит, кроме типа используемого фотосенсибилизатора, его дозы, режима облучения, от природы опухоли, ее гистологической структуры [15, 16].

Особенности 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛК). 5-АЛК не является фотосенсибилизатором, она индуцирует синтез эндогенного протопорфирина IX (Пп IX), который обладает выраженной фотодинамической активностью. Пп IX является предшественником гема. Биосинтез гема — жизненно необходимый процесс, он происходит во всех аэробных клетках. Присоединение иона железа к Пп IX при участии фермента феррохелатазы приводит к образованию гема, это относительно медленный процесс. Поэтому введение экзогенной 5-АЛК ведет к продукции и накоплению Пп IX. В отличие от гема свободный Пп IX не обладает внутренней биоактивностью, однако он является естественным нетоксичным фотосенсибилизатором, и облучение светом определенной длины волны в ультрафиолетовом диапазоне или диапазоне видимого света обуславливает значительные фотодинамические эффекты через образование синглетного кислорода. Так как только определенные типы клеток имеют способность накапливать значительное количество Пп IX, использование 5-АЛК может дополнительно влиять на селективность ФДТ.

Клинические аспекты ФД и ФДТ

ФД осуществляется методом спектрального анализа биологических тканей. Использование спектрального анализа в медицине преследует следующие цели: а) диагностика скрытых очагов опухоли по флюоресценции порфиринов, накапливающихся в злокачественных тканях, и по сильному светорассеянию этих тканей; б) оценка концентрации и состояния фотосенсибилизаторов и других препаратов с целью как диагностики, так и контроля за терапией и осуществления наиболее рациональной тактики лечения; в) определение степени оксигенации крови и кровенаполнения в различных тканях, что важно знать при ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов, работающих по механизму генерации синглетного кислорода; г) определе-

ние скорости накопления фотосенсибилизатора в опухоли и здоровых тканях и скорость его выведения [17].

Основным достоинством спектрального анализа тканей является его неинвазивность. Это позволяет получать информацию о состоянии тканей без воздействия на динамику различных биологических процессов, происходящих в тканях в момент проведения ФДТ и при последующем динамическом наблюдении. Другим достоинством оптического анализа тканей является возможность моментальной обработки данных, что позволяет корректировать параметры светового лечебного воздействия в соответствии с полученной информацией.

К настоящему времени наибольшие успехи ФД получены в урологии и легочной онкологии. ФД позволяет выявлять микроочаги новообразований и микрометастазы, в том числе множественные, невидимые при обычном освещении.

ФДТ превратилась в общепризнанную и постоянно применяемую методику для лечения различного количества опухолевых и ряда неопухолевых патологий благодаря способности этого метода вызывать селективную деструкцию. К настоящему времени насчитываются десятки тысяч больных, леченных данным методом. Следует отметить, что эффективность ФДТ злокачественных заболеваний, по данным разных авторов, имеет существенные различия. Даже в отношении объективности критериев полной резорбции опухоли разница достигает 10—30%. Конечно, в какой-то мере это обусловлено распространенностью опухолевого процесса, тяжестью локализации, но в значительной мере эффективность метода определяется точностью проведения самой процедуры.

В онкологии в настоящее время сформировались два направления ФДТ: 1) при начальной стадии рака и ранних рецидивах — по радикальной программе, рассчитанной на полное разрушение очагов патологической пролиферации; 2) при далеко зашедших опухолевых процессах, особенно сопровождающихся стенозированием трубчатого органа (пищевод, трахея, бронхи, общий желчный проток), проводится паллиативная ФДТ с целью реканализации стенозированного органа. Перспективными направлениями является использование ФДТ в комбинированном и комплексном лечении диссеминированных метастазов по плевре и брюшине.

По мере расширения знаний в области биомеханизмов ФДТ раскрывается больший потенциал данного метода, и постепенно увеличивается диапазон показаний [18, 19].

Анализ литературы за последние годы свидетельствует о высоком интересе исследователей

всего мира к проблеме флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в гинекологии [20, 21].

Наибольшее внимание обращено к раковым и предраковым заболеваниям, таким как рак яичников, *CIN*, *VIN*. Кроме того, ФДТ расценивается как важный метод лечения для определенной категории больных раком, для которых традиционные методы оказались неэффективными. Значительный интерес вызывает также применение ФД и ФДТ в диагностике и лечении эндометриоза, а также ФДТ-абляция эндометрия.

Абляция эндометрия методом ФДТ осуществляется за счет селективного разрушения тканей эндометрия путем фотоокисления. Успех этой процедуры зависит от типа фотосенсибилизатора, его концентрации и способа введения, а также дозы света, способа его подведения и длительности экспозиции.

Экспериментально описаны специфические свойства эндометриальной ткани, заключающиеся в увеличении продукции эндогенного фотосенсибилизатора — Пп IX в ответ на местное применение 5-АЛК [22, 23]. Такие фотосенсибилизаторы, как производные гематопорфирина и фотофрин II, не имеют такой тканевой специфичности и могут вызвать полнослойную деструкцию сенсибилизированных тканей светом.

Одними из первых D. Van Vugt и соавт. [24] дали подробное описание фотодинамической деструкции эндометрия у приматов. А группой английских исследователей из Лиидса [25] опубликованы первые клинические испытания 5-АЛК при ФДТ меноррагий. Работа продемонстрировала возможность выполнения фотодинамической абляции эндометрия при одной стандартной точке подведения света (от одного диффузора). Доказано, что применение баллонного катетера удобно и достаточно эффективно, несмотря на то, что еще требуется совершенствование системы подведения света.

P. Wyss и соавт. [26] провели фотодинамическую абляцию у женщин, страдающих дисфункциональными маточными кровотечениями. ФДТ эндометрия приводила к уменьшению маточных кровотечений, а световая микроскопия выявила атрофию эндометрия при наличии частичной регенерации желез. По нашему мнению, неполная абляция эндометрия была связана с недостаточными высокими дозами света, примененными данными авторами.

Эндометриоз. Разработаны экспериментальные модели эндометриоза, на которых продемонстрировано, что 5-АЛК селективно накапливается в эндометрии, в том числе эктопированном, что приводит к повышенному образованию и

накоплению в этой ткани Пп IX [27—29]. Наряду с изучением возможностей ФД на экспериментальных моделях [30] в последние годы появились сообщения о применении этого метода в клинике. P. Hillemanns и соавт. [31] исследовали диагностические возможности протопорфириновой флуоресценции после применения *per os* 5-АЛК у больных с подозрением на эндометриоз. Эндометриодные очаги в виде красных очагов на брюшине ассоциировались со специфической, вызванной АЛК флуоресценцией. Напротив, не были видны пигментные темные очаги и очаги в виде узловых инфильтратов. Нормальная брюшина была негативна при вызванной голубым светом флуоресценции.

E. Malik и соавт. [32] использовали ФД с 5-АЛК для выявления непигментированных форм перитонеального эндометриоза. У 37 больных 5-АЛК назначалась *per os* в дозе 30 мг/кг за 10—14 ч до операции. Использовался модифицированный лапароскоп фирмы «Storz». Возможность выявления очагов оценивалась сначала в обычном белом свете, а затем в синем свете. Множественные биоптаты исследовались гистологически. Чувствительность Л-ФД в выявлении непигментированных перитонеальных очагов эндометриоза была 100%, а специфичность — 75%. Чувствительность диагностической лапароскопии при обычной визуализации в белом свете составила только 69%, а специфичность — 70%. Невидимые *ad oculus* очаги эндометриоза выявлялись только методом ФД. Авторы на основании полученных данных сделали выводы о том, что ФД с 5-АЛК реально может улучшить диагностику непигментированных и атипических форм перитонеального эндометриоза.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) и рак шейки матки. Скрининг рака шейки матки и его предшественников основывается на цервикальной цитологии и диагностической кольпоскопии. Несмотря на уменьшение частоты рака шейки матки в странах с хорошими скрининговыми программами, известными проблемами остаются ложноотрицательная цитология и низкая специфичность кольпоскопии.

ФДТ с использованием АЛК — многообещающий метод лечения без влияния на функциональную способность шейки матки [33]. ФД благодаря селективной флуоресценции диспластических клеток и *carcinoma in situ* после применения 5-АЛК дает дополнительные возможности выявления *CIN*. Особый интерес представляет собой вирусостатическое действие ФДТ, так как известно, что *CIN* часто ассоциируется с вирусом папилломы человека (*HPV*). ФДТ проводилась как амбулаторная процедура без местной или общей анестезии [34].

При исследовании фармакокинетики и селективности накопления 5-АЛК-индуцированного Пп IX с *CIN* [35] у 28 небеременных женщин с цитологическим диагнозом *CIN* различной степени 5-АЛК вводили с помощью цервикального колпачка за 1—6 ч до конизации шейки матки. После конизации проводили количественную флюоресцентную микроскопию диспластического и нормального эпителия. Полученные данные позволяют сделать вывод, что местное применение 5-АЛК может быть использовано для ФД и ФДТ *CIN*.

Последние работы по ФДТ у женщин с *CIN* касаются как местного, так и перорального применения 5-АЛК [36—38]. Ретроспективный анализ опубликованных работ свидетельствует о постоянном поиске и разработке методов, создающих предпосылки для увеличения возможности и эффективности ФД и ФДТ *CIN* [39].

Интраэпителиальная неоплазия влагалища и вульвы (VIN и VAIN). Различные виды лечения (ножевое иссечение, электро- и лазерная коагуляция) сопровождаются высокой частотой рецидивов (до 30—50%). По данным литературы, применение ФД и ФДТ обосновано при таких патологиях вульвы, как дисплазия, *c-r in situ*, остроконечные кондиломы [40].

Работа М. Fehr и соавт. [41] основана на концепции селективной фотосенсибилизации очагов *VIN* и вызываемых *HPV* остроконечных кондилом. Полученные результаты оценивались методами флюоресцентного изображения *in vivo* и флюоресцентной микроскопии. По мнению авторов, ФДТ с 5-АЛК является безопасным способом лечения, альтернативным для большинства хирургических процедур. *HPV*-инфицированные клетки аккумулируют Пп IX, и при субклинических формах *HPV*-невидимая пролиферация может быть разрушена фотохимически, что препятствует рецидивированию заболевания. Во всех изученных интервалах времени вызванная 5-АЛК флюоресценция более чем в 2 раза была выше в эпидермисе по сравнению с сосочковым слоем дермы. Это означает, что метаболически активные делящиеся клетки конвертируют 5-АЛК в Пп IX быстрее, чем более дифференцированные клетки. Эта особенность может лимитировать фотодинамическую деструкцию и вызывать минимальное рубцевание.

При сравнении с общепринятыми способами лечения ФДТ с 5-АЛК в обеих подгруппах показала одинаковую эффективность. Наряду с этим ФДТ обладает уникальным преимуществом — коротким временем выздоровления, сохранностью нормальных тканей вульвы и превосходными косметическими результатами [42, 43].

Рак вульвы. Сложной проблемой в онкогинекологии является рак вульвы. Методы лечения, такие как наружная лучевая терапия, брахитерапия и химиотерапия, не дают в настоящее время удовлетворительных результатов. Описано применение ФДТ при лечении пациенток с первичным и рецидивным плоскоклеточным раком влагалища и вульвы [44]. У всех больных отмечен положительный непосредственный результат.

Рак яичников. Одной из наиболее сложных проблем онкогинекологии является рак яичников. Скрытое течение на первых этапах и трудности диагностики приводят к тому, что 75% больных раком яичников поступают в онкологические учреждения с III—IV стадиями процесса. В литературе имеются сообщения об успешном применении ФДТ с паллиативной целью.

Ряд экспериментов подтвердил перспективность ФД и ФДТ с 5-АЛК [45—48]. Выявление микрометастазов оказалось в 2 раза выше, чем при обычной визуализации.

Еще более значительные показатели выявления мелких и невидимых злокачественных опухолей были получены при интраперитонеальном введении водного раствора 5-АЛК. Исследована токсичность интраперитонеальной ФДТ, особенно в отношении тонкого кишечника, после интраперитонеального введения 50 мг/кг 5-АЛК за 3 ч до освещения синим лазерным светом. Определена максимальная пороговая доза для разрушения метастазов яичника — 1,6 Дж/см², не повреждающая мускулатуру кишечника [49].

Интраперитонеальная ФДТ в комбинации с циторедуктивной операцией проводилась Т. Delaney и соавт. у больных раком яичников [50]. Фотофрин-II вводили в дозе 1,5 мг/кг внутривенно. Через 72 ч больным произвели паллиативную лапаротомическую операцию. ФДТ проводили только тем больным, у которых остаточная опухоль составляла менее 5 мм. Эмпирически дозу света выбирали от 0,2 до 1,6 Дж/см². У 7 больных с инвазивным раком яичников была выполнена адекватная паллиативная операция. Рецидивы имели место у 2 больных. Световая доза у них составила только 0,2—0,3 Дж/см².

Хорошие результаты были получены и при использовании другого фотосенсибилизатора — *t-THPS* [51]. А. Major и соавт. [52] описали один клинический случай выявления микрометастазов рака яичника. Работа их заканчивается выводом о большом значении ФД с применением 5-АЛК как при первичном, так и при последующих хирургических ревизиях брюшной полости для прогноза будущего у больных раком яичника.

Рак эндометрия. Наименее разработанной проблемой является ФД рака эндометрия. Большие надежды ряд авторов возлагают на ФД с

использованием 5-АЛК. Однако число клинических наблюдений у этих авторов незначительно, статистически достоверных результатов не получено.

В экспериментальной работе польских авторов [53] при исследовании эффективности ФДТ рака эндометрия изучалась роль ламинина и рецептора эпидермального фактора роста. ФДТ применялась для экспериментального воздействия на ткани рака эндометрия (G1), взятые от 10 пациенток, которые подверглись экстирпации матки с придатками. Подвергнутые ФДТ образцы фиксировались в формалине через 24 ч после экспозиции светом, заливались парафином; приготовленные тонкие срезы окрашивались гематоксилином и эозином (для выявления вызванного ФДТ некроза). Проводились иммуногистохимические анализы. Контролем служили образцы тка-

ни рака эндометрия, полученные от 3 хирургических больных.

Авторы сделали вывод: ФДТ способствует предупреждению диссеминации рака; после ФДТ клетки аденокарциномы эндометрия становятся менее чувствительными к эпидермальному фактору роста (митогену); уменьшение количества свободных радикалов после ФДТ указывает на снижение пролиферативной активности раковых клеток. Гистероскопическая ФДТ может быть альтернативным методом по отношению к тотальной гистерэктомии — при высокодифференцированной аденокарциноме I стадии и/или для пациентов с высоким риском хирургического лечения.

Таким образом, анализ сообщений и публикаций свидетельствует об активном внедрении в жизнь перспективного научного направления по разработке методов ФД и ФДТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackroyd R., Kelty C., Brown N., Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2001 Nov; 74: 656—669.
2. Abels C., Goetz A.E. A clinical protocol for photodynamic therapy. In: H. Hönigsmann, G. Jori, A. Young (eds). *The fundamental Bases of Phototherapy*. OEMF SPA. Milano 1996; 265—284.
3. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A., Weishaupt K.R. et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res* 1976; 38: 2628—2635.
4. Dougherty T.J., Thoma R.E., Boyle D., Weishaupt K.R. Photoradiation therapy of malignant tumors. In: Role of the laser. R. Pratesi, C. Sacchi (eds). *Laser in Photomedicine and Photobiology*. NY: Springer 1980; 67—75.
5. Якубовская Р.И., Казачкина Н.И. и др. Скрининг и медико-биологическое изучение отечественных фотосенсибилизаторов. *Рос хим журн* 1998; XLII: 17—23.
6. Чиссов В.В., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей. *Рос хим журн* 1998; XLII: 5—16.
7. Rotomskis R., Bagdonas S., Streckyte G. Spectroscopic studies of photobleaching and photoproduct formation of porphyrins used in tumour therapy. *J Photochem Photobiol* 1996; 33: 61—67.
8. Стратонников А.А., Лоценов В.Б., Дуплик А.Ю., Конов В.И. Контроль за степенью оксигенации гемоглобина в тканях и крови при фотодинамической терапии. *Рос хим журн* 1998; XLII: 63—67.
9. Jori G. Responses of tumor tissues to photodynamic therapy. *Proc SPIE* 1994; 2078: 286—292.
10. Ruck A., Diddens H. Uptake and subcellular distribution of photosensitizing drugs in malignant cells. The fundamental basis of Phototherapy. In: H. Hönigsmann, G. Jori, A. Young (eds). *The fundamental Bases of Phototherapy*. OEMF SPA. Milano 1996; 209—227.
11. Странадко Е.Ф. Основные механизмы фотодинамической терапии. *Фотобиол и экспер мед* 1999; 1: 36—43.
12. Lam S., Macaulay C., Leriche J. et al. Fluorescence imaging of premalignant and malignant tissues with and without photosensitizers. *Proc SPIE* 1881: 160—167.
13. Korbelik M., Krosz G., Chaplin D.J. Photofrin uptake by murine macrophages. *Cancer Res* 1991; 51: 2251—2255.
14. Bugelski P.J., Porter C.W., Dougherty T.J. Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse. *Cancer Res* 1981; 41: 4606—4612.
15. Miyoshi N., Hisazumi H. et al. Photodynamic inactivation of cultivated human bladder cancer cell (KK-47) sensitized by hematoporphyrin derivative and argon-dye laser light. *Photochem Photobiophys* 1985; 9: 241—252.
16. Блознелите Л., Пономарев И.В. Эффективность фотодинамической терапии опухолей различной гистологической структуры. *Онкол журн* 1997; 4: 18—21.
17. Лоценов В.Б., Стратонников А.А., Волкова А.И., Прохоров А.М. Портативная спектроскопическая система для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля за фотодинамической терапией. *Рос хим журн* 1998; XLII: 50—53.
18. Shackley D.C., Briggs C., Gilhooley A. et al. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anaesthetic. *BJU Int* 2002; 89: 665—670.
19. Bown S.G. Recent advances in photodynamic therapy. *Международная конференция «Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века»: Материалы*. Ст-Петербург 2001; 615—616.
20. Spitzer M., Krumholz B.A. Photodynamic therapy in gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 3: 649—659.
21. Walt H. Photomedicine in gynecology. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 43: 1690—1696.
22. Yang J.Z., Van Vugt D.A., Kennedy J.C. et al. Intrauterine 5-aminolevulinic acid induces selective fluorescence and photodynamic ablation of the rat endometrium. *J Photochem Photobiol* 1993; 57: 5: 803—807.
23. Fehr M.K., Wyss P., Tadir Y. et al. Pharmacokinetics of ALA in human uterine tissue. In: P. Wyss, Y. Tadir, B. Tromberg, U. Haller (eds). *Photomedicine in gynecology and reproduction*. Basel: Karger 2000; 227—233.
24. Van Vugt D.A., Krzemien A., Roy B.N. et al. Photodynamic endometrial ablation in the nonhuman primate. *J Soc Gynecol Invest* 2000 Mar—Apr; 7: 2: 125—130.

25. Brown S.B., Gannon M.J., Holroyd A. et al. Use of ALA-PDT for endometrial ablation in the treatment of menorrhagia. In: P. Wyss, Y. Tadir, B. Tromberg, U. Haller (eds). Photomedicine in gynecology and reproduction. Basel: Karger 2000; 219—226.
26. Wyss P., Fehr M., Woodtli A. et al. Photodynamic therapy (PDT) of the endometrium and recurrent breast cancer. 7-th Biennial congress International photodynamic association. 7—9.07.98, France, Nantes 1998; 58.
27. Manyak M.J., Nelson L.M., Solomon D. et al. Photodynamic therapy of rabbit endometrial transplants: a model for treatment of endometriosis. Fertil Steril 1989; 52: 1: 140—145.
28. Petrucco O.M., Sathanandan M., Petrucco M.F. et al. Ablation of endometriotic implants in rabbits by hematoporphyrin derivative photoradiation therapy using the gold vapor laser. Lasers Surg Med 1990; 10: 4: 344—348.
29. Yang J.Z., Van Dijk-Smith J.P., Van Vugt D.A. et al. Fluorescence and photosensitization of experimental endometriosis in the rat after systemic 5-aminolevulinic acid administration: a potential new approach to the diagnosis and treatment of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1996 Jan; 174: 1: 154—160.
30. Viereck V., Herter W., Ruck A. et al. Photodynamic therapy of endometriosis with HpD (Photosan III) in a new in vitro model. 7th Biennial Congress Internat Photodynamic Association, 7—9.07.98, France, Nantes 1998; 137.
31. Hillemanns P., Weingandt H., Stepp H. et al. Assessment of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence in patients peritoneal endometriosis. Am J Obstet Gynecol 2001 Apr; 184 (5): 1046—1047.
32. Malik E., Berg C., Meyhofer-Malik A., Buchweitz O. et al. Fluorescence diagnosis of endometriosis using 5-aminolevulinic acid. Surg Endosc 2000 May; 14(5): 452—455.
33. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M.W. et al. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 1997; 64: 1: 70—75.
34. Wierrani F., Kubin A., Jindra R. et al. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy of intraepithelial neoplasia and human papillomavirus of the uterine cervix — a new experimental approach. Cancer Detect Prev 1999; 23: 4: 351—355.
35. Pahernik S.A., Botzlar A., Hillemanns P. et al. Pharmacokinetics and selectivity of aminolevulinic acid-induced porphyrin synthesis in patients with cervical intra-epithelial neoplasia. Int J Cancer 1998 Oct; 78(3): 310—314.
36. Schmidt S., Spaniol S. Photodynamic therapy for cervical dysplasia. In: P. Wyss, Y. Tadir, B. Tromberg, U. Haller (eds). Photomedicine in gynecology and reproduction. Basel: Karger 2000; 265—269.
37. Haller J., Roberts D., Lane G. et al. Distribution of ALA-induced Pp IX in cervical intra-epithelial neoplasia (CIN). 7-th Biennial congress International Photodynamic Association, 7—9.07.98, France, Nantes 1998; 110.
38. Duska L.R., Wimberly J., Deutsch T.F. et al. Detection of female lower genital tract dysplasia using orally administered 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX: a preliminary study. Gynecol Oncol 2002 Apr; 85(1): 125—128.
39. Schmidt S., Spaniol S., Sierra F. et al. A new light diffusor for homogeneous irradiation during PDT of the cervix uteri. 7-th Biennial congress International Photodynamic Association, 7—9.07.98, France, Nantes 1998; 133.
40. Olejek A., Sieron A., Drebkowski A. et al. Use of photodynamic methods in diagnosis and therapy of epithelial vulvar diseases. Wiad Lek 2000; 53: 546—551.
41. Fehr M.K., Hornung R., Schwarz V.A. et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. Gynecol Oncol 2001 Jan; 80: 62—66.
42. Hillemanns P., Untch M., Dannecker C. et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. Int J Cancer 2000 Mar; 85: 5: 649—653.
43. Abdel-Hady E.S., Martin-Hirsch P., Duggan-Keen M. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. Cancer Res 2001 Jan; 61: 192—196.
44. Krimbacher E., Kirchebner P., Zeimet A. et al. m-THPC-mediated photodynamic therapy in vulvar and vaginal carcinomas: case reports. 6th Biennial Congress Internat Photodynamic Association, 10—14.03.96, Australia, Melbourne 1996; 140.
45. Hornung R., Major A.L., McHale M. In vivo detection of metastatic ovarian cancer by means of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in a rat model. J Am Ass Gynecol Laparosc 1998 May; 5(2): 141—148.
46. Aalders M.C., Sterenberg H.J., Stewart F.A. et al. Protodetection with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in the rat abdominal cavity: drug-dose-dependent fluorescence kinetics. J Photochem Photobiol 2000 Oct; 72: 521—525.
47. Spörri S., Chopra V., Egger N. et al. Effects of 5-aminolevulinic acid on human ovarian cancer cells and human vascular endothelial cells in vitro. J Photochem Photobiol B 2001 Nov; 64: 8—20.
48. Gahlen J., Prosst R.L., Pietschmann M., Haase T. et al. Laparoscopic fluorescence diagnosis for intraabdominal fluorescence targeting of peritoneal carcinosis experimental studies. Ann Surg 2002 Feb; 235(2): 252—260.
49. Major A.L., Rose G.S., Svaasand L.O. et al. Intraperitoneal photodynamic therapy in the Fischer 344 rat using 5-aminolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study. J Photochem Photobiol B 2002 Mar; 66: 107—114.
50. Delaney T.F. et al. Initial experience with photodynamic therapy for intraperitoneal carcinomatosis In: F. Sharp, W. Mason, R. Leake (eds). Ovarian Cancer. Biologic and Therapeutic Challenges. London: Chapman and Hall 1990; 371—382.
51. Wierrani F., Fiedler D., Grin W. et al. Clinical effect of meso-tetrahydroxyphenylchlorine based photodynamic therapy in recurrent carcinoma of the ovary: preliminary results. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 3: 376—378.
52. Major A.L., Ludicke F., Campand A. Feasibility study to detect ovarian cancer micrometastases by fluorescence photodetection. Lasers Med Sci 2002; 17: 2—5.
53. Ziolkowski P., Symonowicz K. et al. Photodynamic therapy of epithelial tissue derived from patients with endometrial cancer: a contribution to the role of laminin and epidermal growth factor receptor in photodynamic therapy. J Biomed Optics 1999; 4(3): 272—275.



Главврач:

— Я назначаю вас на должность заведующим, однако помните, что кроме профессиональных качеств от вас требуется быть инициативной.

— Отлично! Итак, где мы сегодня ужинаем?

Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки (обзор литературы)

В.А. БУРЛЕВ, С.В. ПАВЛОВИЧ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Представлены современные взгляды на роль пролиферативной активности и апоптоза в миометрии и в миоматозных узлах, проанализированы различия указанных процессов от фазы менструального цикла и других факторов. Показан характер изменений активности пролиферации и апоптоза при воздействии лекарственных препаратов, используемых при лечении миомы матки.

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

Миома матки является наиболее часто встречающейся опухолью репродуктивной системы и определяет наибольшее число оперативных вмешательств у женщин детородного возраста [1, 2].

Триггерные механизмы, ответственные за инициирование процессов роста миоматозных узлов, до настоящего времени остаются неизвестными, однако роль стероидной регуляции роста миоматозных узлов сегодня не подвергается сомнению. Исследования по изучению механизмов воздействия препаратов ряда фармакологических групп, в частности, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), применяемых при консервативной терапии больных с миомой матки, дополнили представления о роли стероидных гормонов и их рецепторов в генезе данного патологического состояния.

Соматические мутации индуцируют изменения в клонах клеток миометрия и дальнейшее развитие миомы является стероидзависимым [3]. Все большее число данных свидетельствует о том, что влияние стероидных гормонов на развитие миоматозных узлов регулируется специфическими генами, кодирующими синтез факторов роста и их рецепторов, либо напрямую, либо за счет стероидзависимых факторов транскрипции [4].

В последние годы пересмотрена концепция преимущественно эстрогенной зависимости роста миомы матки. Результаты биохимических, гистологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что не только эстрогены, но и прогестерон, так же как и рецепторы стероидных гормонов, играют определенную роль в регуляции роста миомы матки [5]. Пересмотр роли прогестерона в инициировании молекулярных реакций, возникающих в процессе роста миомы матки, привел к изменению взглядов о приме-

нении препаратов прогестерона для медикаментозной терапии миомы матки [6]. Значительное число исследований по изучению механизмов роста миомы матки было посвящено изучению пролиферации и апоптоза, а также гормональной регуляции указанных процессов. Гомеостатическая регуляция роста клеток отражает баланс между процессами пролиферации и клеточной гибели, и чрезмерный рост клеток может явиться следствием избыточной пролиферации, недостаточного уровня гибели клеток либо сочетания обоих противоположно направленных процессов [7]. Известно, что процессы апоптоза в различных типах тканей, в том числе и при опухолях, могут активироваться и при воздействии лекарственных препаратов.

Результаты большого числа исследований свидетельствуют о более высоком уровне пролиферативной активности в миоматозных узлах по сравнению с миометрием как в секреторную, так и в пролиферативную фазы менструального цикла. Эти результаты основываются на исследованиях, в которых для определения уровня пролиферативной активности использовался как подсчет числа митозов [8], так и определение иммуногистохимическим методом экспрессии различных пролиферативных маркеров, главным образом *Ki-67* и антигена пролиферирующих клеток (*PCNA*) [9–12]. Указанные маркеры широко применяются для относительно простого и эффективного способа идентификации пролиферативной активности в различных типах тканей, в том числе в миометрии и в миоме.

Внимания заслуживает вопрос о наличии или отсутствии различий в пролиферативной активности в миоме в зависимости от фазы менструального цикла, возраста больных, размеров и

локализации миоматозных узлов. К. Kawaguchi и соавт. (1989) показали, что митотическая активность в секреторную фазу цикла значительно выше, чем в пролиферативную, и достоверно выше у женщин 30—34 лет по сравнению с пациентками пременопаузального возраста [9]. В пролиферативную фазу цикла уровень митотической активности между пациентками различных возрастных групп существенно не отличался. Иммуногистохимические исследования с оценкой экспрессии пролиферативного маркера *Ki-67*, проведенное этой же группой ученых [10], также показали больший уровень пролиферативной активности в секреторную фазу цикла по сравнению с пролиферативной. Максимальный уровень экспрессии *Ki-67* отмечался в период беременности, в менопаузе пролиферативная активность практически полностью отсутствовала. Аналогичные результаты были получены и при изучении экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток [13] и были подтверждены другими исследователями [10, 12]. D. Dixon и соавт. (2002) не выявили корреляционных взаимосвязей между уровнем пролиферативной активности и размером миоматозных узлов [14]. Проведенный нами анализ пролиферативной активности в миометрии и миоматозных узлах у больных миомой также показал, что уровень пролиферативной активности в миоматозных узлах выше, чем в миометрии как в секреторную, так и в пролиферативную фазы менструального цикла [15, 16]. Сравнительный анализ между периферическими и центральными участками миоматозных узлов у женщин репродуктивного возраста показал, что максимальный уровень пролиферативной активности отмечается на периферии миоматозных узлов в секреторную фазу менструального цикла.

С другой стороны, R. Zaslowski и соавт. (2001), определявшие экспрессию маркеров *Ki-67* и *PCNA* в миоматозных узлах, не выявили различий между секреторной и пролиферативной фазами менструального цикла, однако средний возраст больных был существенно выше, чем в других исследованиях [17].

К числу митогенов, стимулирующих рост миомы матки, относится ряд факторов роста и цитокинов. В частности, L. Senturk и соавт. (2001) изучали уровень экспрессии указанного цитокина и рецептора типа *A* к интерлейкину-8 (Ил-8) в миоматозных узлах и в прилегающих к миоматозным узлам клеткам миометрия [18]. Авторы показали, что экспрессия указанных маркеров была выше в прилегающих к миоме гладкомышечных клетках, чем непосредственно в миоматозных узлах. Добавление интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли способствовало время-

дозозависимому повышению синтеза Ил-8. При использовании α -ГнРГ приводило снижение экспрессии как Ил-8, так и рецептора типа *A* к Ил-8. Снижения пролиферативной активности в изученных клетках удавалось достичь при применении антител, нейтрализующих Ил-8.

И.С. Сидорова и соавт. (2002) на основании оценки уровня пролиферативной активности в миоматозных узлах подразделяют их на простые и пролиферирующие [19]. Авторы отмечают возрастание частоты миом пролиферирующего типа с увеличением возраста пациенток, а также большую частоту эндокринных нарушений и сопутствующей гинекологической патологии у больных с пролиферирующим типом миомы.

В последние годы показана роль апоптоза в качестве одного из основных компонентов регуляции циклического функционирования гормонально-зависимых тканей репродуктивной системы у женщин как в норме, так и при патологии [20, 21]. В настоящее время выявлен целый ряд генов, вовлеченных в процессы апоптоза на различных стадиях, в том числе *Fas* и *Fas-L*, семейство *bcl-2*, *p53*, *Rb-1* и ряд других [7]. Изучение процессов апоптоза при миоме начало проводиться только с середины прошлого десятилетия. При этом большинство исследований выполнено с применением методов, позволяющих охарактеризовать уровень протоонкогенов семейства *bcl-2* и экспрессию кодируемых ими белков [22]. Принадлежащие к семейству *bcl-2* белки контролируют конечные этапы биологических реакций, приводящих к апоптозу. На основании направленности действия они могут быть разделены на ингибиторов и активаторов апоптоза. К числу ингибиторов апоптоза относятся *bcl-2*, *bcl-xl*, *bcl-w*, *mcl-1*. Активаторами являются: *bax*, *bak*, *bcl-xs* и *bad*. Показано, что влияние указанных генов осуществляется за счет синтеза соответствующих белков, образующих гомодимерные либо гетеродимерные ассоциации. Таким образом, чувствительность любой клетки к апоптотическому сигналу определяется наряду с другими факторами соотношением проапоптотических и антиапоптотических членов семейства *bcl-2*, присутствующих в клетке в определенный момент времени [23].

Подтверждением дезинтеграции процессов пролиферации и апоптоза при миоме могут служить результаты исследования, выявившего более низкие показатели апоптотического индекса и значительно более высокий уровень пролиферативной активности в миоматозных узлах по сравнению с миометрием у мышей линии *Eker* [24].

H. Matsuo и соавт. (1997) при проведении иммуногистохимического и иммуноблот-анализа белков из культивируемых с добавлением и без

добавления эстрадиола и прогестерона миоматозных клеток впервые продемонстрировали более высокий уровень экспрессии протеина *Bcl-2* в ткани миоматозных клеток по сравнению с нормальным миометрием, более выраженного в секреторную фазу менструального цикла, что, по мнению авторов, могло указывать на регулируемое гормональными изменениями подавление процессов апоптоза как на один из возможных механизмов роста миоматозных узлов [25]. При этом не было обнаружено циклических колебаний уровня *Bcl-2* в клетках миометрия. Добавление к культивируемым клеткам миометрия эстрадиола либо прогестерона не приводило к существенным изменениям уровня экспрессии протеина *Bcl-2*; в то же время добавление прогестерона к культивируемым клеткам миомы приводило к значительному увеличению, а добавление эстрадиола — к некоторому снижению экспрессии протеина *Bcl-2*. Результаты приведенного исследования указывают на торможение активности апоптоза прогестероном. Т. Магю и соавт. (2000) также придерживаются мнения, что стимулированная прогестероном индукция *Bcl-2* может служить одним из компонентов молекулярной регуляции действия прогестерона на миому [12].

По мнению К. Burgoughs и соавт. [26], изучавших процессы апоптоза в условиях *in vitro* и *in vivo* на моделях с использованием мышей линии *Eker*, ингибирование роста миоматозных узлов под воздействием тамоксифена приводило к существенному снижению пролиферативных процессов, в то же время не сопровождалось индукцией апоптоза. Отсутствие изменений апоптоза в условиях блокирования действия половых гормонов, в частности тамоксифеном, может, по мнению авторов, являться одной из причин, объясняющих возобновление роста миоматозных узлов после прекращения терапии.

В ряде исследований [14, 27, 28], использовавших для оценки уровня апоптоза гибридизацию *in situ*, не было обнаружено значительных различий между уровнем апоптоза в миометрии и в миоматозных узлах в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла у больных пременопаузального возраста. В то же время уровень апоптоза в период постменопаузы при уменьшении влияния стероидных гормонов был значительно снижен [28].

Нарушение апоптоза выявлено в эндометрии у больных с миомой и бесплодием и при кровотечениях на фоне миомы, что позволило выдвинуть предположение о нарушении апоптоза как на один из факторов генеза бесплодия при миоме матки [29].

Группой препаратов, обладающих наибольшей эффективностью из применяемых в настоя-

щее время для консервативного лечения миомы матки, являются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ). О возможностях использования препаратов данной группы при лечении миомы матки впервые было сообщено М. Filicori и соавт. в 1983 г., и эффективность применения а-ГнРГ при миоме матки была подтверждена многими исследователями [30—32]. Длительное применение препаратов данной группы ограничено из-за выраженности побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией и соответствующим повышением частоты метаболических нарушений, приводящих к увеличению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и развития остеопороза. Попытки преодоления симптомов развивающейся гипоэстрогении за счет одновременного назначения эстроген-гестагенных препаратов приводили, в отличие от выраженного клинического эффекта, наблюдаемого при эндометриозе, к блокированию процессов уменьшения размеров миоматозных узлов [33, 34]. В связи с указанными эффектами длительность применения а-ГнРГ в настоящее время у больных миомой матки ограничивается несколькими месяцами в предшествующий оперативному лечению период, а также в перименопаузе.

Ж. Shreenan и соавт. (1996) показали, что гистологическое исследование не может установить каких-либо существенных различий между миоматозными узлами у пациенток, подвергшихся терапии а-ГнРГ и у пациенток без предшествующего лечения [35]. Несмотря на значительно меньший объем узлов, удаленных после терапии а-ГнРГ, число клеточных атипий, кальцификатов, коагуляционных некрозов, кровоизлияний, сосудистых изменений, гиалинизации, митотической активности, а также клеточный состав узлов не отличались между группами, что свидетельствует о том, что регуляция а-ГнРГ осуществляется на субклеточном уровне и требует более углубленных методов оценки.

Показано, что наряду с уменьшением выработки и секреции ГнРГ и соответственно уменьшения синтеза половых стероидных гормонов, а-ГнРГ оказывают непосредственный прямой эффект за счет блокирования специфических ГнРГ-рецепторов, наличие которых обнаружено в ряде периферических тканей, в том числе и в миометрии [36, 37]. У. Wang и соавт. (2002) при исследовании действия а-ГнРГ на культуру клеток миомы показали непосредственный эффект а-ГнРГ за счет антипролиферативного действия и индукции апоптоза [37]. Механизмы активации апоптоза, по мнению авторов, могут быть объяснены стимулированием процессов связывания протеина *Fas* — белка, относящегося к семейству фактора некроза опухоли — и *Fas*-лиганда,

что в свою очередь активизирует каскад внутриклеточных реакций, приводящих к апоптозу. Помимо этого, представляется возможным стимулирующий эффект а-ГнРГ по отношению к белку p53, принимающему участие в транспорте *Fas* из комплекса Гольджи и связывании *Fas* и *Fas*-лиганда.

I. Sozen и A. Arici (2002) обобщили результаты исследований по изучению возможных клеточных и молекулярных механизмов действия а-ГнРГ [38]. К числу этих механизмов относятся: снижение уровней рецепторов эпидермального фактора роста в миоматозных узлах; снижение уровня пролактина, продуцируемого в миоме; ингибирование синтеза активного рецептора фактора роста опухоли-В1 (*TGF-В1*); повышение содержания матриксных металлопротеиназ и снижение содержания тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ.

К. Vu и соавт. (1998) показали значительное снижение уровня пролиферативной активности, характеризующейся снижением экспрессии *Ki-67* и ядерного антигена пролиферирующих клеток, содержания рецепторов к прогестерону и эстрогенам в миоматозных узлах при применении препарата а-ГнРГ — леупролида ацетата [39]. Авторам не удалось обнаружить различий в уровне экспрессии протеина *Bcl-2* на фоне применения а-ГнРГ. Результаты данного исследования указывают на то, что определяющим фактором при применении а-ГнРГ при миоме является снижение уровня пролиферативной активности наряду со снижением содержания рецепторов к прогестерону и эстрогенам, а не усиление уровня апоптоза, по крайней мере, обусловленного усилением экспрессии *Bcl-2*.

T. Mizutani и соавт. (1998) наблюдали значительное снижение уровня пролиферативной активности на фоне лечения ЛА [40]. Повышение уровня апоптоза в 5 раз, определявшееся исследователями с использованием антител к терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазе, в миоматозных узлах отмечалось только спустя 4 нед от начала терапии ЛА, а при исследовании в более поздние сроки от начала терапии не отличалась от его значений в миоматозных узлах у пациентов, не получавших лечения а-ГнРГ.

M. Takahiro и соавт. также обнаружили значительное усиление уровня апоптоза в миоматозных узлах спустя 4 нед после начала терапии а-ГнРГ по сравнению с нелечеными женщинами [41]. Нами выявлено достоверное снижение уровня пролиферативной активности как в центре, так и на периферии миоматозных узлов уже спустя 3—4 мес после начала использования золадекса [42]. Было установлено значительное снижение уровня пролиферативной активности в

миоматозных узлах на фоне применения золадекса спустя 4 нед от начала лечения параллельно со снижением содержания рецепторов к прогестерону [10]. В то же самое время содержание рецепторов к эстрогенам под влиянием терапии а-ГнРГ не изменялось. В целом результаты исследований по использованию а-ГнРГ указывают на снижение пролиферативной активности при миоме как на ведущий компонент обеспечения эффекта от применения препаратов этой группы.

Препараты, ингибирующие биологическое действие прогестерона, могут служить в качестве потенциально эффективных при консервативном лечении миомы матки. A. Murphy и соавт. (1993) показали, что применение мифепристона в суточной дозе 50 мг приводило через 12 нед от начала применения к уменьшению объема матки на 49%. Иммуногистохимический анализ выявил значительное снижение уровня рецепторов к прогестерону в миоматозных узлах, в то время как уровень рецепторов к эстрогенам на фоне лечения оставался неизменным [43]. Указанные наблюдения позволили авторам сделать вывод о том, что уменьшение размеров миоматозных узлов происходило непосредственно за счет прямого антипрогестеронового эффекта препарата.

В целой серии исследований было показано, что эффективность мифепристона при лечении миомы матки сопоставима с эффективностью а-ГнРГ [44—46]. Сравнительный анализ применения мифепристона в дозе 12,5 мг/сут и а-ГнРГ [47] на протяжении 3 мес показал большую клиническую эффективность при применении мифепристона.

Однако в отличие от исследований с применением а-ГнРГ имеются лишь единичные сообщения по изучению ауто- и паракринных механизмов действия препарата при миоме матки. В частности, Y. Yang и соавт. (1998) показали, что мифепристон приводит к снижению мРНК эпидермального фактора роста в миоматозных узлах, что, по мнению авторов, может отражать один из возможных механизмов регрессии узлов при использовании антипрогестероновых препаратов [48]. M. Sun и соавт. (1998) показали уменьшение уровней мРНК и белка рецептора прогестерона как в миометрии, так и в миоматозных узлах при применении мифепристона на протяжении 3 мес в предоперационный период [49]. Одним из компонентов действия *RU-486* может также служить снижение уровня маточного кровотока [45].

В целом остается не до конца разрешенным и ряд вопросов, касающихся клинических аспектов применения препаратов данной группы, в частности — выбор дозы антипрогестерона, оптимальная длительность терапии и подбор больных.

В последние годы появились исследования, результаты которых сообщают об эффективном клиническом применении при миоме матки селективных регуляторов рецепторов эстрогенов [50, 51], аналогов соматостатина [52], антагонистов ГнРГ [53, 54], однако вопросы о влиянии препаратов указанных групп на процессы пролиферации и апоптоза в миоматозных узлах и в миометрии у больных миомой матки остаются

также не изученными. Учитывая, что нарушениям процессов пролиферативной активности и апоптоза и их дискоординации принадлежит одно из важнейших мест в характеристике роста миоматозных узлов, дальнейшие исследования в этой области приведут наряду с пониманием патобиологии опухоли к усовершенствованию тактики медикаментозного воздействия при миоме матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vollenhoven B.* Introduction: The epidemiology of uterine leiomyomas. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 169—176.
2. *Stewart E.A.* Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293—298.
3. *Barbieri R.L., Andersen J.* Uterine leiomyomas: the somatic mutation theory. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10: 301—309.
4. *Stangel G., Baker V.V., Hyder S.M. et al.* Oncogenes and uterine function. *Oxf Rev Reprod Biol* 1993; 15: 1—42.
5. *Shimomura Y., Matsuo H., Samoto T. et al.* Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2192—2198.
6. *Rein M.S.* Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000; 108: suppl. 5: 791—793.
7. *Wyllie A.H.* Apoptosis (the 1992 Frank Rose Memorial Lecture). *Br J Cancer* 1993; 67: 205—208.
8. *Kawaguchi K., Fujii S., Konishi I. et al.* Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 637—641.
9. *Kawaguchi K., Fujii S., Konishi I. et al.* Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991; 419: 309—315.
10. *Nisolle M., Gillerot S., Casanas-Roux F. et al.* Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844—2850.
11. *Wu X., Blanck A., Olovsson M. et al.* Apoptosis, cellular proliferation and expression of p53 in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 397—404.
12. *Maruo T., Matsuo T., Samoto T. et al.* Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65: 585—592.
13. *Lamminen S., Rantala I., Helin H. et al.* Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 83:111—114.
14. *Dixon D., Flake G.P., Moore A.B. et al.* Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virch Arch* 2002; 441: 53—62.
15. *Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И., Стыгар Д.А.* Рецепторы к стероидным гормонам, пролиферативная активность и апоптоз в миоматозных узлах в различные фазы менструального цикла. Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”, 8-й: Тезисы. М 2001; 447—448.
16. *Burlev V., Pavlovitch S., Stygar D. et al.* Different proliferative and apoptotic activity in peripheral versus central parts of human uterine leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 199—204.
17. *Zaslowski R., Surowiak P., Dziejel P. et al.* Analysis of the expression of estrogen and progesterone receptors, and of PCNA and Ki-67 proliferation antigens, in uterine myomata cells in relation to the phase of menstrual cycle. *Med Sci Monit* 2001; 7: 908—913.
18. *Senturk L.M., Sozen I., Gutierrez L., Arici A.* Interleikin 8 production and interleikin 8 receptor expression in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 559—564.
19. *Сидорова И.С., Леваков С.А., Мамедбекова Р.Б.* Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки. *Рос вестн акуш-гин* 2001; 3: 19—24.
20. Программированная клеточная гибель. Под ред. В.С. Новикова. Ст-Петербург: Наука 1996; 276.
21. *Сухих Г.Т., Дементьева М.М., Серов В.Н. и др.* Апоптоз в гормонально-зависимых тканях репродуктивной системы. *Акуш гин* 1999; 5: 12—14.
22. *Korsmeyer S.J.* Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879—886.
23. *Sato T., Hanada M., Bodmg S. et al.* Interactions among members of the bcl-2 protein family analyzed with a yeast two-hybrid system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9238—9242.
24. *Burroughs K.D., Fuchs-Young R., Davis B., Walker C.L.* Altered hormonal responsiveness of proliferation and apoptosis during myometrial maturation and the development of uterine leiomyomas in the rat. *Biol Reprod* 2000; 65: 1322—1330.
25. *Matsuo H., Maruo T., Samoto T.* Increased expression of bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 83: 293—299.
26. *Burroughs K.D., Kiguchi K., Howe S. et al.* Regulation of apoptosis in uterine leiomyomata. *Endocrinology* 1997; 138: 3056—3064.
27. *Wu X., Blanck A., Olovsson M., Moller B., Lindblom B.* Expression of basic fibroblast growth factor (bFGF), FGF receptor 1 and FGF receptor 2 in uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle, after menopause and GnRHa treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 497—504.
28. *Wu X.* Molecular mechanisms involved in the growth of human uterine leiomyoma. Stockholm: Karolinska University Press 2002.

29. Ali A.F., Fateen B., Ezzet A. et al. Spontaneous apoptosis in the endometrium in the impaired myomatous uterus. *Obstet Gynecol* 2000; 95: Suppl 1: 32S.
30. Filicori M., Hall D.A., Loughlin J.S. et al. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 726—727.
31. Stewart E.A., Friedman A.J. Steroidal treatment of leiomyomas: preoperative and long term medical therapy. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10: 344—357.
32. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В., Шилова М.Н., Волков Н.И. Восстановление репродуктивной функции после комбинированного лечения с использованием золадекса у больных с бесплодием и миомой матки. *Пробл репрод* 1997; 3: 34—37.
33. Friedman A.J., Barbieri R.L., Doubilet P.M. et al. A randomized double-blinded trial of gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyoma uteri. *Fertil Steril* 1988; 49: 404—409.
34. Rintala S., Kujansuu E., Teisala K. et al. GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 276—279.
35. Sreenan J.J., Prayson R.A., Biscotti C.V. et al. Histopathologic findings in 107 uterine leiomyomas treated with leuprolide acetate compared with 126 controls. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 427—432.
36. Chegini N., Rong H., Dou Q. et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and CnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of CnRH analogs on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 3215—3221.
37. Wang Y., Matsuo H., Kurachi O., Maruo T. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 447—456.
38. Sozen I., Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2002; 78: 1—12.
39. Vu K., Greenspan D.L., Wu T.-C. et al. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol* 1998; 29: 359—363.
40. Mizutani T., Sugihara A., Nakamuro K., Terada N. Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (Leuprolide Acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1253—1255.
41. Takahiro M., Ayako S., Karo N., Nobuyuki T. Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (Leuprolide acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1253—1255.
42. Буллев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных с миомой матки. *Пробл репрод* 2003; 3: 27—31.
43. Murphy A.A., Kettle M., Morales A.J. et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the anti-progesterone RU486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 513—517.
44. Alvarez-Murphy A., Kettel L.M., Morales A.J., Roberts V.J., Yen S.S.C. Regression of uterine leiomyomata in response to the anti-progesterone RU486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 513—517.
45. Reinsch R.C., Murphy A.A., Morales A.J., Yen S.S.C. The effects of RU 486 and leuprolid acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: a prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1623—1628.
46. Eisinger S.H., Meldrum S., Fiscella K. et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 243—250.
47. Zeng C., Gu M., Huang H. A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1998; 33: 490—492.
48. Yang Y., Zheng S., Zhang Z. Effects of mifepristone on gene expression of epidermal growth factor in human uterine leiomyoma. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1998; 33: 38—39.
49. Sun M., Zhu G., Zhou L. Effect of mifepristone on the expression of progesterone receptor messenger RNA and protein in uterine leiomyomata. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998; 33: 227—231.
50. Palomba S., Sammartino A., Di Carlo C. et al. Effects of raloxifene treatment of uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76: 38—43.
51. Palomba S., Orio F., Morelli M. et al. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3603—3608.
52. De Leo V., La Marka A., Morgante G. et al. Administration of somatostatin analogue reduces uterine and myoma volume in women with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001; 75: 632—633.
53. Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J. et al. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 1993; 60: 342—346.
54. Felberbaum R.E., Germer U., Ludwig M. et al. Treatment of uterine fibroids with slow-release formulation of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998; 13: 1600—1668.



Майор Сидоров проходит медкомиссию.
 – Закройте правый глаз. Какая буква справа в третьей строке?
 Майор молчит.
 – Вы что же, совсем ничего не видите?
 – Вижу, да вот название забыл.

Метаболические эффекты стероидных антиандрогенов при лечении больных с синдромом поликистозных яичников

Г.Е. ЧЕРНУХА, А.Г. ВАЛУЕВА, В.П. СМЕТНИК

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

Изучен терапевтический эффект шестимесячного курса сочетанного применения диане-35 и андрокора-50 у 30 больных репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников, нормальной массой тела, без гиперинсулинемии. На фоне терапии выявлено значительное снижение уровня тестостерона, двукратное повышение содержания тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и почти трехкратное уменьшение уровня свободных фракций андрогенов. Отмечена тенденция к увеличению массы тела, что сопровождалось достоверным повышением содержания холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности в сыворотке крови. На фоне терапии выявлялось также значительное увеличение уровня иммунореактивного инсулина, выражающееся почти двукратным повышением инсулиновых ответов в ходе глюкозотолерантного теста.

Ключевые слова: диане-35, ципротерон-ацетат, гиперинсулинемия, ожирение, дислипотеидемия.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее частых форм эндокринопатий, диагностируемых у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Он занимает ведущее место в структуре причин хронической ановуляции, нарушений ритма менструаций, гирсутизма и ановуляторного бесплодия, частота которого при СПКЯ достигает 70% [8, 11, 23].

СПКЯ часто сопровождается метаболическими нарушениями: у 50–70% больных отмечается ожирение различной степени выраженности, у 60–75% — гиперинсулинемия (ГИ), характерная как для больных с ожирением, так и лиц с нормальной массой тела [3, 7, 24]. Почти у 20% больных с СПКЯ выявляется нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), что способствует развитию сахарного диабета II типа и повышению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [8, 13, 27].

Установлена тесная взаимосвязь содержания инсулина в сыворотке крови и уровня яичниковых андрогенов, свидетельствующая о том, что ГИ играет важную роль в возникновении СПКЯ [3, 8, 16, 18, 24]. Инсулин способен увеличивать продукцию яичниковых андрогенов путем стимуляции собственных рецепторов и рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1, а также путем подавления синтеза тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ) в печени и повышения концентрации свободных фракций андрогенов [3, 12, 16, 18].

Учитывая вышеизложенное, возникла необходимость не только в разработке новых методов лечения, но и в осмыслении и определении места уже имеющихся. На сегодняшний день для лечения нарушений менструального цикла, акне и

гирсутизма у пациенток с СПКЯ традиционно используются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в сочетании со стероидными антиандрогенами. По данным одних авторов, эти препараты, обладая антигонадотропным и антиандрогенным свойствами, снижают уровень андрогенов и приводят к регуляции менструального цикла, не влияя на метаболические параметры, которые играют важную роль в развитии яичниковой гиперандрогении (ГА) [1, 5, 10]. Однако имеются публикации, указывающие на отрицательное воздействие терапии эстроген-гестагенными препаратами на углеводный и липидный обмен [14, 15, 20]. Исходя из этого, представляет интерес оценить действие препаратов, снижающих уровень яичниковых андрогенов, на основные показатели углеводного и липидного обмена у больных с СПКЯ.

Целью исследования явилась оценка влияния стероидных антиандрогенов на гормональные и метаболические параметры у больных с СПКЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Шестимесячный курс терапии стероидными антиандрогенами — диане-35 и андрокором-50 («Шеринг», Германия) в циклическом режиме проведен 30 женщинам в возрасте от 18 до 27 лет (средний возраст $22,0 \pm 0,63$ года) с СПКЯ без ГИ. Средняя масса тела больных составила $58,5 \pm 2,15$ кг, средний показатель индекса массы тела (ИМТ) — $20,7 \pm 0,46$ кг/м², средний показатель объема талии (ОТ) — $68,7 \pm 1,15$ см, объема бедер (ОБ) — $94,7 \pm 1,34$ см.

Нарушения функции яичников у 27 (90%) пациенток характеризовались олигоменореей и у

3 (10%) — аменореей (первичной или вторичной). Клинические признаки андрогенизации выявлены у 26 (86,7%) больных, среднее значение гирсутного числа по шкале Ферримана—Голлвея было равно $19,44 \pm 1,76$. У 25 (83,3%) больных были диагностированы эхографические признаки СПКЯ. Наличие яичниковой ГА подтверждало повышение уровня тестостерона (Т), ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ. ГА, обусловленная врожденной гиперплазией коры надпочечников, была исключена путем проведения пробы с АКТГ. У больных, включенных в исследование, не диагностировано сахарного диабета, НТГ и высокого уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ).

Ежемесячно проводилась оценка антропометрических параметров: массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ и их соотношения, а также характера менструального цикла.

Исходно и после проведенного курса лечения радиоиммунологическими методами с использованием тест-систем «Immunotech» (Чехия) или Института биоорганической химии (ИБОХ) (Беларусь), согласно приложенным к ним инструкциям, изучали содержание в сыворотке крови больных Т, ЛГ, ФСГ, соотношения ЛГ/ФСГ, СТГ и ТЭСГ. Свободный андрогенный индекс (САИ) рассчитывали по формуле:

$$T(\text{нмоль/л}) \cdot 100 / TЭСГ(\text{нмоль/л}).$$

С целью диагностики GI и нарушений углеводного обмена пациенткам проводился пероральный двухчасовой глюкозотолерантный тест (ГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы. Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови натощак, а также каждые 30 мин в течение 2 ч. Концентрацию глюкозы определяли с использованием тест-полосок на глюкометре фирмы «Джонсон-Джонсон» (США). Диагностика НТГ проводилась согласно классификации, принятой ВОЗ. На фоне ГТТ оценивался также характер секреции ИРИ. Концентрацию ИРИ определяли натощак и каждые 30 мин в течение последующих 2 ч исследования. Содержание ИРИ определяли методом IRMA с использованием тест-систем ИБОХ (Беларусь) в соответствии с прилагаемым к ним инструкциям. Исследования проводили в динамике: до начала терапии и после ее окончания. Количественную оценку гликемических и инсулиновых ответов на нагрузку глюкозой проводили расчетным путем по величинам молярных площадей (S) под соответствующими секреторными кривыми, рассчитанными по трапецевидному правилу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из табл. 1, на фоне терапии стероидными антиандрогенами прослеживается тен-

денция к повышению массы тела. Несмотря на отсутствие достоверных различий по антропометрическим показателям до и после лечения, масса тела больных увеличилась в среднем на $3,9 \pm 1,85\%$. Так, если до начала лечения у всех больных масса тела не превышала нормативных показателей (ИМТ < 25 кг/м²), то к концу терапии у 5 (16,7%) пациенток отмечена избыточная масса тела ($25 < \text{ИМТ} < 30$ кг/м²).

Несмотря на тенденцию к повышению массы тела, терапия андрокуром-50 и диане-35 оказывала положительное влияние на характер менструального цикла. На фоне лечения отмечена закономерная регуляция менструального цикла, однако после его окончания стимулирующий эффект на 2—4 мес сохранился лишь у 7 (23,3%) больных. У большинства же пациенток вновь возникла олигоменорея, сопровождающаяся ановуляторным бесплодием.

Проводимая терапия сопровождалась достоверным снижением уровня ЛГ в сыворотке крови и менее значительным снижением содержания ФСГ (табл. 2). К концу лечения отмечено выраженное уменьшение содержания Т в сыворотке крови больных с СПКЯ ($p < 0,05$). Так, если исходно повышенный уровень Т был выявлен у 23 (76,7%) пациенток, то после лечения — лишь у 4 (13,3%).

Проведенная терапия, способствовала двукратному увеличению уровня ТЭСГ, что наряду с существенным уменьшением уровня Т приводило к трехкратному снижению САИ ($p < 0,05$). Значительные изменения касались уровня СТГ, средний показатель которого достоверно уменьшился после 6 мес лечения. При этом выявлена достоверная корреляционная связь между уменьшением уровня СТГ и повышением массы тела ($r = -0,744$; $p < 0,05$).

Антиандрогенная терапия приводила к значительному уменьшению объема яичников и соответственно ЯМИ — яичниково-маточный индекс ($p < 0,01$; см. табл. 2). Корреляционный анализ позволил установить прямую взаимосвязь

Таблица 1. Антропометрические показатели больных с СПКЯ до и после терапии диане-35 и андрокуром-50 ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 6 мес лечения
Масса, кг	$58,5 \pm 2,15$	$60,8 \pm 2,24^*$
ИМТ, кг/м ²	$20,7 \pm 0,46$	$21,6 \pm 0,67$
ОТ, см	$68,7 \pm 1,15$	$70,7 \pm 1,48^*$
ОБ, см	$94,7 \pm 1,34$	$97,3 \pm 1,59^*$
ОТ/ОБ	$0,73 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01$

* — Достоверность различий по сравнению с исходными значениями $p < 0,05$.

Таблица 2. Гормональные показатели и эхографические параметры размеров яичников у больных с СПКЯ до и после терапии диане-35 и андрокуром-50 ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 6 мес лечения
ЛГ, МЕ/л	13,1±1,47	5,0±0,82*
ФСГ, МЕ/л	5,1±0,52	4,3±0,37
ЛГ/ФСГ	2,7±0,22	1,1±0,1*
Т, нмоль/л	3,1±0,99	2,1±0,91*
СТГ, нмоль/л	5,5±0,21	3,7±0,1*
ТЭСГ, нмоль/л	55,6±5,7	111,2±13,09*
САИ	7,1±0,98	2,7±0,43*
Объем яичников		
правого	17,7±2,67	12,75±1,52*
левого	18,3±2,27	8,9±1,14*
ЯМИ	3,9±0,52	2,4±0,29*

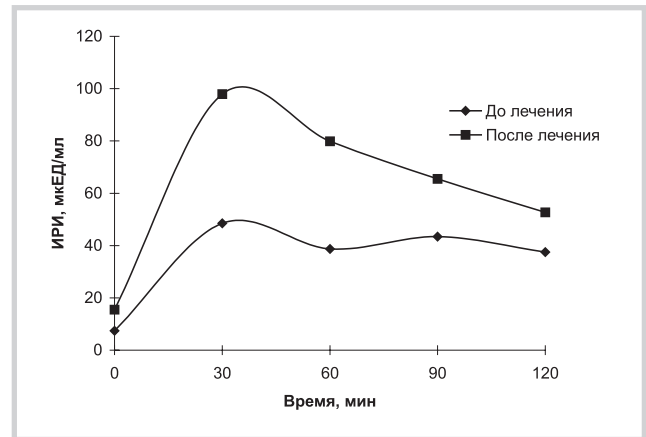
* Достоверность различий по сравнению с исходными значениями $p < 0,01$.

снижения уровня Т, САИ и уменьшения объема яичников (соответственно $r=0,693$ для правого яичника, $r=0,415$ для ЯМИ; $p < 0,05$ и $r=0,893$ для правого яичника, $r=0,593$ для левого яичника, $r=0,871$ для ЯМИ; $p < 0,05$).

Наряду с положительным влиянием на гормональные параметры стероидные антиандрогены оказывают отрицательное влияние на параметры углеводного обмена. Несмотря на то что у всех больных содержание глюкозы натощак как до, так и после лечения было в пределах нормы, отмечена тенденция к повышению гликемических ответов на фоне ГТТ (табл. 3).

Наиболее выраженные изменения касались содержания ИРИ в сыворотке крови больных, что выражалось почти в двукратном увеличении данного показателя натощак после шестимесячного курса терапии диане-35 и андрокуром-50.

Несмотря на это, после лечения ГИ натощак не была выявлена ни у одной пациентки. Срав-



Динамика уровня ИРИ в ходе ГТТ на фоне терапии андрокуром и диане-35 у больных с СПКЯ ($n=30$).

нительный анализ инсулиновых ответов на нагрузку глюкозой показал, что терапия антиандрогенами приводит к выраженному увеличению секреторных ответов ИРИ, о чем свидетельствует почти двукратное увеличение S под соответствующими кривыми (соответственно $4590,65 \pm 487,4$ и $8201,5 \pm 760,67$ мкЕД/мл·120). Наиболее наглядно выявленные закономерности отражены на рисунке.

Установлена положительная корреляционная связь между увеличением S глюкозы и повышением S инсулина ($r=0,354$; $p < 0,05$), указывающая на то, что на фоне терапии стероидными антиандрогенами увеличение уровня инсулина не сопровождалось уменьшением гликемических показателей. Кроме того, выявлена обратная зависимость повышения уровня ИРИ и S ; ИРИ с уменьшением значений СТГ (соответственно $r=-0,297$ и $r=-0,237$; $p < 0,05$).

Как видно из табл. 4, шестимесячный курс терапии диане-35 и андрокуром-50 оказывал отрицательное влияние на параметры липидного спектра крови, что проявлялось достоверным увеличением содержания триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), холестерина липопротеинов

Таблица 3. Гликемические и инсулиновые ответы на ГТТ у больных с СПКЯ до и после терапии диане-35 и андрокуром ($M \pm m$)

Показатель	Глюкоза, мг/дл		Инсулин, мкЕД/л	
	до лечения	через 6 мес лечения	до лечения	через 6 мес лечения
0 мин	78,0±1,52	80,4±2,51	7,4±2,85	15,5±2,85*
30 мин	124,5±5,72	126,6±2,08	48,5±7,04	97,9±13,35*
60 мин	118,2±3,41	118,5±3,86	38,7±6,45	75,9±7,3*
90 мин	111,6±3,13	113,1±2,55	43,4±4,78	65,5±5,49*
120 мин	98,1±3,85	109,5±1,58	37,5±5,73	52,7±2,47*
S , мкЕД·120	13 270,5±334,92	13 594,5±197,57	4590,65±487,4	8201,5±760,67*

* Достоверность различий по сравнению с исходными значениями $p < 0,01$.

Таблица 4. Основные показатели липидного спектра сыворотки крови больных с СПКЯ до и после терапии диане-35 и андрокуром (M±m)

Показатель	До лечения	Через 6 мес лечения
ХС, ммоль/л	4,71±0,13	5,34±0,14*
ТГ, ммоль/л	0,91±0,03	1,9±0,92*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,07	1,39±0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,14	3,39±0,14*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,28±0,02	0,77±0,01*
КА	2,46±0,24	3,14±0,33*

Примечание. * Достоверность различий по сравнению с исходными значениями $p < 0,05$. ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в сыворотке крови ($p > 0,05$). Указанные изменения сопровождались закономерным увеличением атерогенного потенциала крови ($p < 0,05$). Так, если исходно гиперхолестеринемия была выявлена в 26,7% случаев, т.е. у каждой четвертой пациентки, то после лечения — почти в 2 раза чаще (у 50% женщин). После проведенного курса терапии в 5 раз чаще диагностировалась гипертриглицеридемия, частота ее составила 16,7%. В целом терапия антиандрогенами способствовала повышению уровня ТГ в сыворотке крови на 52,1%, ХС — на 11,8% и коэффициента атерогенности (КА) — на 21,7%.

Корреляционный анализ показал, что процентное повышение массы тела положительно коррелировало с увеличением содержания ТГ ($r = 0,792$; $p < 0,05$). Увеличение же уровня инсулина прямо взаимосвязано с возрастанием липидных показателей ($r = 0,855$ для ХС, $r = 0,601$ для ХС ЛПНП; $p < 0,05$). Кроме того, установлена положительная корреляционная связь между S ИРИ и уровнем ХС ($r = 0,326$; $p < 0,05$).

Таким образом, терапия диане-35 и андрокуром-50 способствует достоверному уменьшению уровня Т и свободных фракций андрогенов за счет как снижения ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках и периферической блокады рецепторов, так и повышения уровня ТЭСГ. Вместе с тем отмечается тенденция к увеличению массы тела, могут возникать изменения углеводного обмена, выражающиеся в некотором возрастании уровней глюкозы и появлении ГИ у половины больных, включенных в исследование. Эти изменения могут способствовать развитию дислипидемий, о чем свидетельствуют корреляционные связи между повышением мас-

сы тела, уровнем ИРИ и показателями липидного спектра крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стероидные антиандрогены традиционно используются для лечения ГА и гирсутизма у больных с СПКЯ. Поскольку большинство пациенток с СПКЯ имеют генетическую детерминированность метаболических нарушений, характеризующихся ожирением, НТГ, ГИ, инсулинорезистентностью и нарушениями липидного спектра крови, настоящее исследование было посвящено изучению влияния стероидных антиандрогенов не только на гормональные показатели, но и на метаболические параметры. Для оценки системного влияния антиандрогенов и выяснения критериев их обоснованного назначения больным с СПКЯ был проведен шестимесячный курс терапии андрокуром и диане-35 пациенткам с СПКЯ, нормальной массой тела без ГИ.

Как и предполагалось, терапия стероидными антиандрогенами сопровождалась уменьшением синтеза яичниковых андрогенов, уровень Т к концу курса терапии снизился на 32,2%. Это может быть связано с антигонадогипотропным эффектом препаратов, поскольку подобно большинству исследователей к концу терапии нами было выявлено двукратное снижение уровня ЛГ и индекса ЛГ/ФСГ [1, 5, 20]. Эффект терапии проявлялся также трехкратным снижением уровня свободных андрогенов, обусловленным прежде всего двукратным повышением концентрации ТЭСГ в сыворотке крови леченых больных. Увеличение уровня ТЭСГ объясняют влиянием эстрогенного компонента КОК, который повышает синтез ТЭСГ в печени [14, 15]. Кроме того, антиандрогенный эффект препаратов потенцируется за счет блокады андрогенных рецепторов, что приводит к снижению их периферического действия.

Снижение уровня андрогенов сочеталось с уменьшением размеров яичников, о чем могут свидетельствовать положительные корреляционные связи между снижением уровня Т и уменьшением объемов яичников. Полученные нами данные подтверждают результаты других исследователей, отмечавших положительное влияние стероидных андрогенов при яичниковых формах ГА [1, 5, 10]. Обращает на себя внимание значительное снижение средних показателей СТГ ($p < 0,05$) и отрицательная корреляционная связь между уменьшением уровня СТГ и повышением массы тела ($r = -0,744$; $p < 0,05$), что указывает на неблагоприятную взаимозависимость этих параметров [16, 21].

Следует отметить, что на фоне проводимой терапии имела место тенденция к повышению

массы тела. К концу лечения у 16,7% больных была диагностирована избыточная масса тела, что согласуется с данными G. Prelevic и соавт. [20]. Несмотря на закономерную регуляцию менструального цикла, на отмену лечения, стимулирующий эффект временного характера сохранился лишь у каждой 4—5-й больной.

Это, возможно, связано с тем, что, несмотря на снижение уровня яичниковых андрогенов, к концу курса терапии отмечено почти двукратное возрастание уровня инсулина как натощак, так и на фоне ГТТ, что согласуется с данными G. Prelevic и соавт. [20]. Увеличение секреции инсулина сопровождалось тенденцией к возрастанию уровня глюкозы, что косвенно может свидетельствовать о снижении чувствительности периферических тканей к действию инсулина. Схожую закономерность на фоне лечения гирсутизма этинилэстрадиолом и ципротеронацетатом отметили и другие исследователи [14]. G. Prelevic и соавт. отмечено еще более значительное повышение уровня глюкозы [19], тогда как L. Mogin-Papunen и соавт. [15] выявили лишь тенденцию к повышению уровня инсулина и глюкозы. Разноречивость приведенных данных может быть связана с различной длительностью назначения терапии и дозой антиандрогенов, а также с контингентом больных, включенных в исследования. Можно полагать, что возникновение ГИ может быть связано с эстрогенным компонентом диане-35, поскольку в литературе имеются данные о неблагоприятном влиянии этинилэстрадиолсодержащих КОК на углеводный обмен как у здоровых женщин [26], так и у больных с СПКЯ [9]. Снижение чувствительности к инсулину отмечено у женщин, имеющих в анамнезе гестационный диабет [6]. Нельзя исключить также, что увеличение секреции инсулина связано с действием относительно высоких доз ципротеронацетата, который является прогестагеном и может оказывать неблагопри-

ятное влияние на метаболические параметры [14, 20].

Сочетанная терапия диане-35 и андрокуром приводила также к изменениям липидного спектра крови, что проявлялось достоверным повышением уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, при неизменных показателях ХС ЛПВП, что сказалось на значениях КА. Ухудшение показателей липидного спектра крови на фоне терапии стероидными антиандрогенами можно рассматривать в нескольких аспектах. Повышению перечисленных выше показателей, по нашим данным, как и по результатам, полученным G. Mastoracos и соавт. [14], могло способствовать увеличение массы тела и уровня ИРИ, о чем могут свидетельствовать положительные корреляционные связи между ними. Кроме того, многие исследователи увеличение уровня ТГ и ЛПНП связывают с негативным влиянием ципротеронацетата на липидный обмен [4, 19, 21]. Наряду с этим в литературе встречаются и противоречивые данные, указывающие на то, что терапия антиандрогенами не приводит к изменению содержания ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [2]. Некоторые же авторы наблюдали повышение уровней ХС ЛПВП за счет положительного эффекта эстрогенного компонента КОК [4, 19, 25].

Полученные результаты позволяют заключить, что терапия стероидными антиандрогенами показана лишь больным без метаболических нарушений, поскольку ее проведение может провоцировать возникновение метаболических расстройств, на фоне лечения целесообразно проводить мониторинг не только гормональных, но и метаболических параметров. Данные настоящего исследования, выполненного на относительно небольшом числе леченных больных, носят предварительный характер и диктуют необходимость дальнейшего изучения влияния различных режимов и длительности антиандрогенной терапии на метаболические параметры с целью минимизации их отрицательного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes R.B. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. *Baill Clin Obstet Gynecol* 1997; 2: 369—396.
2. Cullberg G., Hamberger L., Mattsson L.A., Mobacken H., Samsoie G. Lipid metabolic studies in women with a polycystic ovary syndrome during treatment with a low-dose desogestrel-ethinylestradiol combination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 203—207.
3. Dunaif A. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for pathogenesis. *Endocr Reviews* 1997; 6: 18: 774—800.
4. Falsetti L., Pasinetti E. Effects of long term administration of an oral contraceptive containing vethinilestradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 55—56.
5. Fruzzetti F., Bersi C., Parrini D., Genazzini A.R. Treatment of hirsutism: comparisons between antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 3: 71: 445—451.
6. Goodland I., Walton C., Felton C. et al. Insulin resistance, secretion and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 64—70.
7. Guzick D. Polycystic ovary syndrome: Symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am J of Obstet and Gynecol* 1998; 6: 179: 89—93.
8. Ibanez L., Valls C., Marcos M.V., Rodrigues-Hierro F., De Zegher F. Sensitisation to Insulin Induces Ovulation in Nonobese Adolescents With Anovulatory Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3595—3598.

9. *Korytowsky M.T., Mogan M., Horwitz M.J., Berga S.L.* Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 82: 3327—3334.
10. *Legro S.* Polycystic ovary syndrome: Current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 6: 101—108.
11. *Lobo R.A., Carmina E.* The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 12: 132: 989—993.
12. *Lobo R.A.* Polycystic ovary syndrome. Estrogens and Progestogens in Clinical Practice. London—Edinburgh—New York—Philadelphia—San Francisco—Sydney 1998; 405—417.
13. *Mather K.J., Kwan F., Corenblum B.* Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 1: 73: 150—156.
14. *Mastoracos G., Koliopoulos C., Creatsas G.* Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002; 5: 77: 919—927.
15. *Morin-Papunen L.C., Vauhkonen I., Koivunen R.M., Ruokonen A., Martikainen H.K., Tapanainen J.S.* Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinil estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 9: 85: 3161—3168.
16. *Nestler J.E.* Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314—1320.
17. *Opara J.U., Levine J.H.* The deadly quartet — the insulin resistance syndrome. *South Med J* 1997; 90: 12: 1162—1168.
18. *Pasquali R., Gambineri A., Biscotti D. et al.* Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 8: 85: 2767—2774.
19. *Porcile A., Gallardo E.* Longterm treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril* 1991; 55: 877—881.
20. *Prelevic G.M.* Symtomatic treatment of acne and hirsutism. In: *Polycystic ovary syndrome*. Ed. by R. Homberg. London 2001; 110—111.
21. *Prelevic G.M., Wurzbarger M.I., Trpkovic D.* Effects of a low dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on lipid and carbohydrate metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4: 157—168.
22. *Rosmond R., Bjorntorp P.* The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 12: 22: 1184—1196.
23. *Sanders E.B., Aston C.E., Ferrell R.E., Witchel S.F.* Inter- and intrafamilial variability in premature pubarche and polycystic ovary synrome. *Fertil Steril* 2002; 3: 78: 473—478.
24. *Taylor Ann E.* Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynec* 1998; 179: 6: 94—100.
25. *Vexiau P., Vexiau-Robert D., Martineau I. et al.* Metabolic effect at six and twelve months of cyproterone acetate (2mg) combined with ethinyl estradiol (35 micrograms) in 31 patients. *Horm Metab Res* 1990; 22: 241—245.
26. *Watanabe R., Azen C., Roy S. et al.* Defects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without apparent metabolic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1277—1283.
27. *Yarali H., Yildirim A., Aybar F. et al.* Diastolic dysfunction and increases serum homocysteine concentration may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001; 3: 76: 511—516.

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

Бахареv 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

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

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

Продолжение на с. 35

Оценка эффективности сочетанного использования дюфастона и реаферона при лечении бесплодия, обусловленного эндометриозом

О.С. ФИЛИППОВ, Т.А. ШАГЕЕВ

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета Красноярской медицинской академии

Частота наступления беременности достоверно выше в группе женщин, получавших сочетанную терапию эндометриоза дюфастоном и реафероном (51,6% против 28,3% в контроле — монотерапия дюфастоном; $p < 0,05$). Мониторинг лечения показал более высокую эффективность предлагаемого способа терапии эндометриозассоциированного бесплодия. Мониторинг лечения выполнялся путем определения уровня онкомаркеров СА-125, СА-19-9 и РЭА в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Критерием эффективности лечения явилась частота наступления беременности.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, реаферон, онкомаркеры.

В настоящее время отмечается тенденция к возрастанию частоты эндометриоза — от 12 до 27% от числа оперированных гинекологических больных, из них 20—47,8% страдают бесплодием [1]. Современный подход к лечению эндометриоза состоит в сочетании хирургического метода — максимального удаления эндометриoidных очагов и гормонотерапии с использованием средств, оказывающих прямое или опосредованное действие на метаболизм стероидов. Недостатками гормонотерапии эндометриоза при бесплодии являются аменорея или олигоменорея и ановуляция, что нежелательно в случаях, когда необходима индукция беременности [2].

С этих позиций обосновано применение дюфастона, который обладает рядом преимуществ: не снижает эффектов гонадотропинов и не тормозит овуляцию, не оказывает неблагоприятного влияния на секреторно-трансформированный эндометрий, не препятствует оплодотворению и имплантации, не дает андрогенные и минералокортикоидные эффекты и может использоваться для лечения самопроизвольного выкидыша [4]. Однако несмотря на перечисленные преимущества, частота наступления беременности у женщин с эндометриозассоциированным бесплодием после проведения курса лечения не превышает 30—33%, что требует поиска методов, направленных на повышение эффективности лечения [3, 5, 7, 9].

Одной из причин невысокой эффективности гормонотерапии эндометриоза является недостаточное влияние на собственно патологические очаги из-за различия экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов в очагах эндометриоза и собственно эндометрия, что обуславливает

автономность циклических изменений в гетеротопиях. Имплантаты различаются по структуре, функции и наличию рецепторов стероидных гормонов яичников. Менее 50% участков гетеротопий реагируют на гормонотерапию так же, как эндометрий [6]. В связи с этим достижение аменореи нельзя считать достоверным критерием влияния на эндометриoidные гетеротопии. Для повышения эффективности лечения гестагенами необходимо добиться увеличения числа рецепторов к прогестерону и связывания с ними препарата в имплантатах [10]. Данное положение диктует необходимость использовать наряду с гормонотерапией препараты, оказывающие действие на регуляцию экспрессии рецепторов половых стероидов.

Наше внимание привлек реаферон-ЕС (человеческий рекомбинантный интерферон-альфа-2В, белок, синтезированный бактериальным штаммом кишечной палочки), который не только стимулирует экспрессию рецепторов стероидных гормонов яичников, но и обладает антипролиферативной активностью, подавляет ангиогенез и является регулятором дифференцировки и фенотипической реверсии пролиферативных процессов.

Целью исследования явилась оценка эффективности сочетанного использования дюфастона и реаферона при лечении бесплодия, обусловленного эндометриозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилась 91 женщина, страдающая эндометриозассоциированным бесплодием. Диагноз устанавливался при лапароско-

пии. У всех пациенток были исключены трубный и мужской фактор бесплодия, а также подтверждена овуляция. На первом этапе лечения всем пациенткам была выполнена термокаутеризация очагов эндометриоза с использованием моно- и биполярной коагуляции.

На втором этапе все пациентки были разделены на две клинические группы. Основная группа представлена 31 больной, в комплексную терапию которых включался реаферон-ЕС на 5, 6, 8, 10, 12, 14-й день менструального цикла по 1 000 000 ЕД в виде внутримышечных инъекций, затем дюфастон (дидрогестерон) по 20 мг *per os* в циклическом режиме с 15-го по 25-й день менструального цикла.

В контрольную группу вошли 60 пациенток, в терапии которых использовали только дюфастон, из них 30 пациенткам препарат назначали по 20 мг с 5-го по 25-й день менструального цикла (подгруппа А), 30 — по 20 мг с 15-го по 25-й день менструального цикла (подгруппа Б).

Средний возраст женщин достоверно не различался, составляя в среднем $28,1 \pm 0,5$ года. У всех обследуемых отмечался регулярный менструальный цикл. Длительность бесплодия варьировала от 2 до 12 лет, составляя в среднем $4,5 \pm 0,3$ года. Первичным бесплодием страдали 58,1% пациенток основной и 53,3% пациенток контрольной группы, вторичным — 41,9 и 46,7% соответственно.

Эффективность лечения оценивалась по частоте наступления беременности. Мониторинг терапии осуществлялся путем контроля за динамикой уровня онкоантигенов СА-125, РЭА и СА-19-9 в сыворотке крови в соответствии с рекомендациями Л.В. Адамян и В.И. Кулакова [1, 8]. Анализ уровня онкоантигенов осуществляли методом иммуноферментного анализа в лаборатории гормональных методов исследования (зав. — Т.В. Андреева) городской больницы №4. Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики (t , χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мониторинг лечения на основе анализа уровня онкоантигенов оценивался до и после тера-

пии. Достоверное снижение уровня онкоантигенов в основной группе свидетельствует о регрессии патологического процесса и достижениях более выраженных положительных результатов по сравнению с контролем (см. таблицу).

Сравнительный анализ уровня онкомаркеров в зависимости от формы заболевания показал, что у пациенток с эндометриоидными кистами уровень онкомаркеров достоверно выше, чем в группе больных с «малыми формами» эндометриоза. Сравнение динамики онкомаркерограмм (см. рисунок) на фоне проводимой терапии показало достоверное уменьшение экспрессии онкоантигенов как при «малых формах» эндометриоза, так и при эндометриоидных кистах, при этом тенденция к снижению показателей СА-125, СА-19-9, РЭА достоверно более выражена ($p < 0,05$) в группе женщин с «малыми формами» эндометриоза.

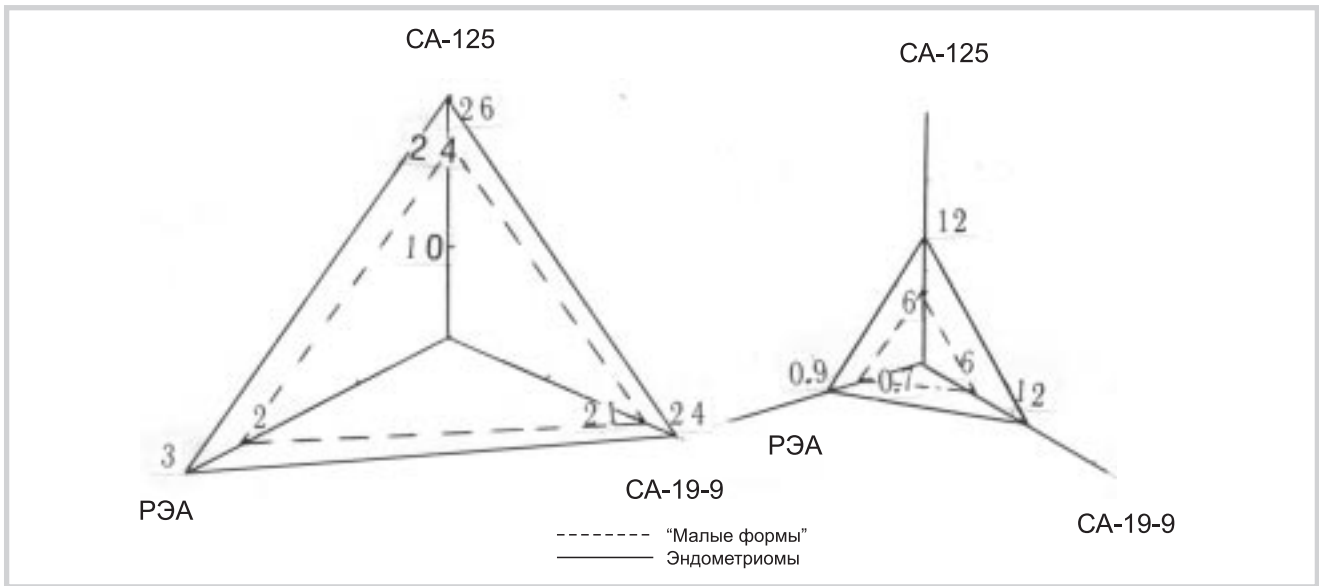
Таким образом, уровень онкоантигенов в крови находится во взаимосвязи с локализацией эндометриоидных поражений, и при сопоставлении сдвигов концентраций СА-125, СА-19-9 и РЭА можно косвенно судить о вероятности той или иной локализации эндометриоидных гетеротопий и оценивать адекватность проводимой терапии.

Следует отметить повышение эффективности лечения в группе пациенток, получавших комбинацию реаферон + дюфастон, в результате чего частота наступления беременности составила 51,6% (у 16) в основной группе против 28,3% (у 17) в контрольной ($p \leq 0,05$, $\chi^2 = 3,84$). Частота наступления беременности в подгруппах контроля достоверно не различалась и составила в подгруппе А — 26,6% (у 8), в подгруппе Б — 30% (у 9). Нами прослежена зависимость частоты наступления беременности в результате проводимой терапии от локализации эндометриоидных поражений («малые формы», эндометриомы). Наиболее восприимчивы к терапии пациентки с «малыми формами» эндометриоза: беременность наступила у 32,2% (10) больных в основной группе и у 21,6% (13) — в контрольной. У пациенток с эндометриомами беременность наступила соответственно у 19,3% (6) и 8,3% (5), что указывает на меньшую результативность лечения у данного контингента больных.

Сравнительная характеристика уровня онкоантигенов в изучаемых группах до и после лечения

Группа	СА-125, Ед/мл		СА-19-9, Ед/мл		РЭА, нг/мл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контроль (n=60)	23,37±0,41**	16,7±0,33*	24,003±0,39	13,62±0,44**	2,7±0,1	1,69±0,08**
Основная (n=31)	23,15±0,89**	8,68±1,08*	23,9±0,67	8,16±0,76**	2,62±0,14	1,19±0,72**

Примечание. Достоверность различий показателей до и после лечения в основной и контрольной группах: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$.



Динамика уровня онкомаркеров в ходе терапии в зависимости от формы заболевания.

Таким образом, предлагаемый способ лечения бесплодия, обусловленного эндометриозом, путем сочетанного применения дюфастона и реаферона позволяет повысить эффективность терапии, увеличить процент наступления беременности и снизить число рецидивов. Вероятно, уси-

ление действия дюфастона достигается за счет влияния реаферона на экспрессию рецепторов половых стероидных гормонов и ингибицию ангиогенеза и его антипролиферативного действия, что является патогенетически обоснованным в лечении эндометриозассоциированного бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Распространенные формы генитального эндометриоза. М 1996.
2. Айламазян Э.К., Сельков С.А., Ярмолинская М.И. Новости фармакологии 1997; 3: 93—97.
3. Балакшина Н.Г., Соклакова И.В., Кох Л.И. Лапароскопическая хирургия у больных с малыми формами эндометриоза при бесплодии: Эндоскопия в гинекологии. М 1999; 361—362.
4. Коновалов В.И. Эффективность применения препарата дюфастон при эндометриозе у больных репродуктивного возраста. Акуш и гин 2002; 5: 48—49.
5. Кузьмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю., Киндарова Л.Б., Беляева А.А. Эндометриоз: Этиология и патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения. Акуш и гин 2001; 2: 8—10.
6. Стрижова Н.В., Сергеев П.В., Лысенко О.Н. и др. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки. Акуш и гин 1998; 3: 32.
7. Шаниро Е.П., Юрасов И.В. Подходы к комбинированному лечению эндометриоза у больных с бесплодием: Эндоскопия в гинекологии. М 1999; 363—364.
8. Beretta P., Franchi M., Zanobi F. Int J Gynecol Obstet 1994; 46: 5.
9. Ramey J., Archer D. Fertil Steril 1993; 60: 1—14.
10. Rock J., Mentos D.M. Br J Obstet Gynecol 1992; 99: 1—4.



– Вы уже в третий раз отпрашиваетесь с лекции в этом семестре из-за внезапной болезни дедушки.
– Да я уже и сам думал, не симулирует ли дедушка.

Ранняя аспирация фолликулов предотвращает развитие синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени*

Т. ТОМАЗЕВИЧ, Х. МЕДЕН-ВРТОВЕК

Ранняя аспирация фолликулов (РАФ) в одном яичнике через 10—12 ч после введения хорионического гонадотропина (чХГ) дает возможность предотвратить развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) тяжелой степени. После внедрения процедуры ранней аспирации фолликулов РАФ одного яичника в циклах ЭКО у женщин из группы высокого риска в Любляне не было зарегистрировано ни одного случая развития СГЯ тяжелой степени. За период до внедрения метода РАФ (1984—1992) отмечено развитие 16 случаев развития СГЯ тяжелой степени в 4798 циклах ЭКО, наступило 577 клинических беременностей. После внедрения РАФ (1992—1993) не отмечено ни одного случая развития СГЯ тяжелой степени в 2289 циклах ЭКО, в которых наступило 364 клинические беременности.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, аспирация фолликулов, профилактика СГЯ тяжелой степени.

Одной из важнейших задач в программах вспомогательной репродукции является профилактика развития синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени. Для определения группы пациенток, угрожаемых по развитию СГЯ, в программе индукции суперовуляции определяется уровень эстрогенов, проводится ультразвуковой мониторинг; разработаны различные манипуляции и вмешательства для предотвращения развития СГЯ у таких пациенток.

В предыдущих наблюдениях у 17 пациенток, которые находились в группе высокого риска по развитию СГЯ, было показано, что ранняя аспирация фолликулов (РАФ) из одного яичника через 10 ч после введения чХГ предотвращает развитие СГЯ тяжелой степени. Процедура РАФ одного из яичников стала стандартом программы ЭКО в Любляне, так как нормальная аспирация фолликулов (НАФ) в другом яичнике способствует наступлению беременности без развития осложнений. Подобная процедура была одобрена этическим комитетом, и все пациентки с высоким риском развития СГЯ соглашались на проведение РАФ вместо отмены цикла. После внедрения процедуры РАФ в апреле 1992 г. не было зарегистрировано случаев тяжелой степени СГЯ в программе ЭКО. Целью данного исследования явилась оценка значимости этих наблюдений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно по регистру Любляны проведен анализ 7183 циклов ЭКО за период январь 1984 г. — декабрь 1993 г. С января 1984 г. по март 1992 г. в клинической практике применялась только процедура НАФ в обоих яичниках в 117 циклах ЭКО по поводу мужского или женского бес-

плодия, отмечен избыточный уровень E_2 и избыточное количество фолликулов в день введения чХГ. С апреля 1992 г. по декабрь 1993 г. в 148 стимулированных циклах ЭКО по поводу мужского или женского бесплодия была применена процедура РАФ, отмечен избыточный уровень E_2 и избыточное количество фолликулов в день введения чХГ.

На первом этапе исследования мы проанализировали частоту наступления СГЯ тяжелой степени в циклах ЭКО в Любляне до и после внедрения процедуры РАФ.

В соответствии с регистром ЭКО в Любляне 5829 циклов чМГ и 1231 цикл а-ГнРГ/чМГ независимо от степени риска развития СГЯ тяжелой степени были разделены на две группы. Основную группу составили 1645 циклов чМГ/чХГ и 644 цикла а-ГнРГ в программе ЭКО за период апрель 1992 г. — декабрь 1993 г. (после внедрения нового метода). Группу контроля составили 4183 цикла чМГ/чХГ и 615 циклов а-ГнРГ/чХГ в программе ЭКО за период январь 1984 г. — март 1992 г. (до внедрения нового метода). В обеих группах вычисляли частоту наступления беременности и частоту развития синдрома гиперстимуляции яичников, определяемый по Schenker и Weinstein. Проводилось сравнение частоты развития синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени в фертильных циклах в зависимости от схем ЭКО.

Во второй части исследования мы проанализировали частоту развития СГЯ тяжелой степени и результаты циклов ЭКО у женщин из группы высокого риска до и после внедрения в клиническую практику процедуры РАФ.

* С разрешения «Журнала вспомогательной репродукции и генетики» (1996; 13: 4).

У женщин с высоким риском развития СГЯ тяжелой степени 198 циклов ЭКО были разделены на две группы в зависимости от протокола аспирации фолликулов, возраста, протокола стимуляции супероуляции, риска развития СГЯ тяжелой степени и другим параметрам. В этих группах проанализированы клинические исходы циклов ЭКО и частота развития СГЯ тяжелой степени.

Основную группу составили 106 циклов ЭКО у женщин с высоким риском развития СГЯ, у которых была проведена процедура РАФ одного яичника. В 59 циклах индукция супероуляции проводилась препаратами чМГ и в 47 — препаратами а-ГнРГ/чМГ. В качестве триггера овуляции использовалось 5000 МЕ чХГ. Через 10—12 ч после введения чХГ проводилась процедура РАФ одного яичника. Критериями проведения РАФ одного яичника явились: уровень эстрадиола более 3000 пг/мл и наличие более 8 фолликулов диаметром более 14 мм, наличие средних и мелких фолликулов в каждом яичнике по данным УЗИ. Процедура НАФ другого яичника проводилась через 32—36 ч после введения чХГ. Аспирация фолликулов проводилась под местной анестезией.

Группу контроля составили 92 цикла ЭКО у женщин с высоким риском развития СГЯ тяжелой степени, у которых была проведена только процедура НАФ. Считалось, что риск развития СГЯ тяжелой степени высок при уровне E_2 выше 3000 пг/мл и наличии более 8 фолликулов диаметром более 14 мм, а также средних и мелких фолликулов в каждом яичнике в день введения чХГ. В 57 циклах использовались препараты чМГ и в 35 циклах а-ГнРГ и чМГ. В качестве триггера овуляции использовалось 5000 МЕ чХГ. Процедура НАФ обоих яичников проводилась под местной анестезией через 32—36 ч после введения чХГ.

В третьей части исследования проведена сравнительная оценка качества фолликулов после проведения процедур РАФ и НАФ в первых 30 пробах.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием χ^2 -теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота развития синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени в Любляне в циклах ЭКО до и после внедрения процедуры РАФ

В основной группе наступило 263 клинических беременностей в 1645 циклах ЭКО с применением чМГ/чХГ и 115 беременностей в 644 циклах с использованием а-ГнРГ/чМГ/чХГ. Не зарегистрировано ни одного случая развития СГЯ тяжелой степени. После проведения процедуры

Таблица 1. Развитие синдрома гиперстимуляции яичников в программе ЭКО в Любляне после (основная группа) и до (контрольная группа) внедрения процедуры РАФ

Параметры	Основная группа (1992—1993)	Контрольная группа (1984—1992)
Количество циклов с применением чМГ/чХГ	1645	4183
Количество фертильных циклов с применением препаратов чМГ/чХГ	263	498
Количество случаев СГЯ тяжелой степени	0	10
Количество случаев СГЯ тяжелой степени в фертильных циклах	0/263	6/498 ($p < 0,05$)
Количество циклов с применением а-ГнРГ/чМГ	615	644
Количество фертильных циклов с применением препаратов а-ГнРГ/чМГ	115	79
Количество случаев СГЯ тяжелой степени	0	6
Количество случаев СГЯ тяжелой степени в фертильных циклах	0/115	6/79 ($p < 0,05$)

РАФ не отмечено развития ранних или поздних осложнений.

В контрольной группе наступило 498 клинических беременностей в 4183 циклах ЭКО с применением чМГ/чХГ и 79 клинических беременностей в 615 циклах с использованием а-ГнРГ/чМГ/чХГ. Отмечено 16 случаев развития СГЯ тяжелой степени, 12 из которых наступили в фертильных циклах. Десять случаев СГЯ тяжелой степени развились в циклах стимуляции с применением чМГ/чХГ и 6 случаев — в циклах с применением а-ГнРГ/чМГ/чХГ.

Отмечены достоверные различия частоты развития СГЯ тяжелой степени в фертильных циклах ЭКО в изучаемых группах.

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика частоты развития СГЯ тяжелой степени в двух группах циклов ЭКО независимо от степени риска развития СГЯ тяжелой степени до (1984—1992) и после (1992—1993) внедрения процедуры РАФ.

Частота развития синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени и эффективность циклов ЭКО у женщин с высоким риском развития СГЯ тяжелой степени до и после внедрения процедуры РАФ

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика параметров индуцированного цикла ЭКО у основной и контрольной группе у женщин с высо-

Таблица 2. Параметры индуцированного цикла и эффективность программы ЭКО у женщин с бесплодием и высоким риском развития СГЯ тяжелой степени после (основная группа) и до (контрольная группа) внедрения процедуры РАФ

Параметры	Основная группа (1992—1993)	Контрольная группа (1984—1992)
Количество пункций	106	92
В циклах чМГ/чХГ	59	57
В циклах а-ГнРГ/чМГ/чХГ	47	35
Количество ампул чМГ на цикл	18,3±4,26	18,0±4,8 (различия недостовверны)
Возраст (годы)	33±5	33±3 (различия недостовверны)
Среднее значение E_2 (в день введения чХГ)	4001±710 пг/мл	4013±833 пг/мл (различия недостовверны)
Максимальное значение E_2 (в день введения чХГ)	6960 пг/мл	7660 пг/мл
Количество циклов, закончившихся пункцией	100%	99% (различия недостовверны)
Количество полученных ооцитов	7±3	10±5 ($p<0,05$)
Количество переносов	83%	88% (различия недостовверны)
Частота наступления клинической беременности на перенос	28%	28% (различия недостовверны)
Количество родов на цикл	16%	16% (различия недостовверны)

Таблица 3. Частота развития СГЯ тяжелой степени в циклах ЭКО у женщин группы высокого риска по развитию СГЯ тяжелой степени после и до внедрения процедуры РАФ

Параметры	Основная группа (1992—1993)	Контрольная группа (1984—1992)
СГЯ тяжелой степени в циклах с применением чМГ/чХГ	0/59	10/57 ($p<0,005$)
СГЯ тяжелой степени в фертильных циклах с применением чМГ/чХГ	0/14	6/12 ($p<0,005$)
СГЯ тяжелой степени в циклах с применением а-ГнРГ/чХГ	0/47	6/35 ($p<0,005$)
СГЯ тяжелой степени в фертильных циклах с применением а-ГнРГ/чХГ	0/12	6/11 ($p<0,005$)

ким риском развития СГЯ тяжелой степени. Обе группы сопоставимы по всем параметрам за исклю-

чением количества полученных ооцитов ($p<0,05$). Не отмечено достоверных различий по частоте наступления беременности и количеству родов.

В табл. 3 представлено сравнение частоты развития СГЯ тяжелой степени в циклах ЭКО в различных схемах стимуляции у женщин высокого риска по развитию СГЯ тяжелой степени. В таблице представлены также данные о частоте развития СГЯ тяжелой степени в фертильных циклах. Различия в подгруппах являются достоверными ($p<0,05$).

Сравнительная характеристика фолликулов при проведении процедуры РАФ и НАФ

В первых 30 пробах при ранней аспирации фолликулов не найдено ни одного ооцита и отмечено скудное количество клеток гранулезы. При нормальной аспирации фолликулов отмечено нормальное количество ооцитов и избыток гранулезных клеток; в табл. 2 представлены эти данные, различия между которыми являются достоверными. После этого мы перестали исследовать пробы, полученные при ранней аспирации фолликулов, и анализировали фолликулярную жидкость только из фолликулов при нормальной аспирации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несколько лет назад уже было показано, что выборочная аспирация фолликулов на 11-й и 12-й день стимулированного цикла может предотвращать развитие СГЯ. Было также показано, что аспирация фолликулов в циклах ЭКО может играть определенную положительную роль. Известно, что пункция фолликулов в программе ЭКО оказывает отрицательное влияние на формирование желтого тела. Пункция фолликулов может оказывать влияние на внутрияичниковые факторы, принимающие участие в развитии СГЯ. Более того, было высказано предположение, что хирургическая аспирация фолликулов может оказывать негативное влияние на яичниковую ренин-ангиотензиновую систему, лежащую в основе патогенеза развития СГЯ тяжелой степени.

Тем не менее тщательная аспирация фолликулов при проведении процедуры нормальной аспирации фолликулов приводит лишь к снижению, но не к полному исчезновению риска развития СГЯ тяжелой степени. Пункция фолликулов в обоих яичниках через 32—36 ч после введения чХГ не защищает от развития СГЯ тяжелой степени. Наши наблюдения подтвердили эти данные. При последовательной аспирации фолликулов СГЯ тяжелой степени развивался в 3% случаев всех стимулированных циклов ЭКО и в 2% фертильных циклов ЭКО.

Было показано, что внедрение процедуры РАФ одного яичника у женщин с высоким риском развития СГЯ тяжелой степени обладает протективным действием. Эта процедура достоверно снижает частоту развития СГЯ тяжелой степени при наступлении клинических беременностей в циклах с применением чМГ/чХГ ($p < 0,05$) и а-ГнРГ/чМГ/чХГ ($p < 0,005$). Подобные различия были достоверны при анализе циклов ЭКО у женщин с высоким риском развития СГЯ тяжелой степени ($p < 0,005$). Достоверные клинические различия могут просто являться следствием удачного стечения обстоятельств. На практике это означает, что после внедрения процедуры РАФ мы не наблюдали случаев тяжелой степени СГЯ в программах ЭКО в Любляне.

Возникает однако вопрос, почему аспирация фолликулов через 10 ч после введения чХГ эффективнее, чем аспирация через 32—36 ч? Похоже, что протективное влияние выборочной аспирации фолликулов зависит от времени аспирации. Однако как можно объяснить различия между фолликулами, аспирированными в разное время?

При ранней аспирации фолликулов не было обнаружено ни одного ооцита и лишь небольшое количество клеток гранулезы, тогда как при нормальной аспирации фолликулов получено достаточное количество зрелых ооцитов и избыток гранулезных клеток. Эти различия подтверждают, что важнейшие морфологические интрафолликулярные изменения происходят последние 24 ч перед овуляцией.

Существует крайне малая вероятность того, что протективный эффект различной временной пункции фолликулов обусловлен аспирацией гранулезных клеток. Скорее всего, это является следствием аспирации фолликулярной жидкости, содержащей паракринные, апокринные и эндокринные факторы.

Динамические изменения фолликулярной среды играют огромное значение в последние часы развития преовуляторного фолликула и являются причиной важных интрафолликулярных изменений. Было показано, что гормоны роста и цитокины играют важную роль в созревании фолликула и овуляции. Аспирация фолликулярной жидкости с физиологически активными субстанциями из незрелого фолликула за 24 ч до овуляции препятствует финальному созреванию фолликула и лютеинизации. Таким образом, процедура РАФ оказывает большее влияние на формирование желтого тела, чем НАФ.

Эта гипотеза согласуется с современной теорией о физиологии яичников, а также с теорией развития СГЯ тяжелой степени. Для подтвержде-

ния этих теорий необходимы дальнейшие исследования состава фолликулярной жидкости и гранулезных клеток. Было отмечено снижение уровня E_2 через 24 ч после проведения процедуры РАФ, но возможно, что необходимо проведение других эндокринологических и ультразвукографических исследований.

Относительно высокий процент наступления беременности после проведения процедуры НАФ в оставшемся яичнике (количество родов 16%) компенсирует потерю ооцитов после процедуры РАФ, и, вероятно, она не влияет на созревание и лютеинизацию фолликулов в контралатеральном яичнике.

Некоторые авторы предлагают определять уровень эстрадиола перед проведением превентивных мероприятий. Мы считаем, что вряд ли есть показания для проведения процедуры РАФ при концентрации эстрадиола 3000 пг/мл. В нашем исследовании в 32 циклах ЭКО, в которых проводилась процедура РАФ, уровень эстрадиола составил более 4000 пг/мл, в результате чего наступило 12 (37%) беременностей. Не отмечено ни одного случая СГЯ тяжелой степени даже в фертильных циклах.

РАФ является простой, экономичной и приемлемой амбулаторной процедурой. При применении этой процедуры эффективно снижается частота развития СГЯ тяжелой степени в программах ВРТ. Преимуществами РАФ являются: во-первых, возможность проведения переноса эмбрионов в том же цикле ЭКО и, во-вторых, отсутствие необходимости пролонгирования медикаментозного или хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. РАФ одного яичника (через 10—12 ч после введения овуляторной дозы чХГ) достоверно снижает риск развития СГЯ тяжелой степени и является альтернативой отмены циклов.

2. НАФ другого яичника (через 36 ч после введения овуляторной дозы чХГ) в том же цикле ЭКО способствует наступлению беременности в высоком проценте случаев и рождению детей. Перенос эмбрионов возможен в этом же цикле.

3. Трансвагинальная процедура РАФ одного яичника, проводимая под контролем УЗИ, является экономичной, безопасной и приемлемой профилактической процедурой. Нет необходимости в проведении дальнейшей превентивной медикаментозной терапии.

4. Ранняя аспирация фолликулярного содержимого достоверно оказывает влияние на финальное созревание фолликулов и таким образом снижает риск развития СГЯ тяжелой степени.

Пер. с английского Т. Чечуровой

Эффективность программы «Донорство ооцитов» и сравнительная оценка разных протоколов поддержки посттрансферного периода

Э.В. ИСАКОВА

Международный центр репродуктивной медицины; Институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Изучена эффективность программы «Донорство ооцитов» в зависимости от использования различных лекарственных форм и доз прогестерона в посттрансферном периоде. Препаратом выбора для обеспечения адекватной секреторной трансформации и наступления беременности у реципиенток является микронизированный прогестерон для вагинального применения.

Ключевые слова: донор ооцитов, реципиент, заместительная гормональная терапия, прогестерон, вспомогательные репродуктивные технологии.

Несмотря на значительный опыт применения программы «Донорство ооцитов», некоторые вопросы, в частности, предпочтительность использования тех или иных препаратов и доз в посттрансферный период, остаются неясными.

Подходы к ведению реципиенток во многом определяются отсутствием или наличием у них овариальной функции. Первые нуждаются только в заместительной гормональной терапии (ЗГТ), вторые должны быть синхронизированы с донорами ооцитов, либо искусственно введены в состояние «кастрации» с последующей ЗГТ, которая представляет собой последовательное применение эстрогенов и гестагенов. Выбор препарата, дозировка, лекарственная форма все еще остаются предметом дискуссий. В любом случае, цель медикаментозного воздействия — достижение прегравидной трансформации эндометрия, оптимальной для имплантации эмбрионов.

Эстрогены существуют в форме таблеток, трансдермальных пластырей и влагалищных колец. Эстрадиола валерат в таблетках широко используется для ЗГТ. Наиболее известным режимом применения эстрогензаместительной терапии является использование эстрадиола валерата в изменяющихся концентрациях в зависимости от дня менструального цикла [1, 5, 7–9].

Считается, что адекватная секреторная трансформация эндометрия может быть достигнута только при интравагинальном [8] или внутримышечном [9] путях введения прогестерона. Однако некоторые авторы считают, что вагинальный путь введения прогестерона наиболее приемлем, т.к. позволяет в 80% случаев добиться соответствия состояния эндометрия дню менструального цикла [2, 10].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности программы «Донорство ооцитов» в преодолении бесплодия и сравнительная оценка различных доз инъекционной и вагинальной форм прогестерона в поддержке посттрансферного периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ 98 циклов ЭКО с использованием донорских ооцитов, которые были проведены в Международном центре репродуктивной медицины за период с 1 января 1995 г. по 31 марта 2003 г. Реципиентки были разделены на две группы: 1-я группа — пациентки с отсутствием овариальной функции (число женщин — 44, число циклов — 54) и 2-я группа — пациентки с сохраненным менструальным циклом (число женщин — 39, число циклов — 44).

Эстрогензаместительная терапия проводилась во всех случаях по одинаковой схеме: эстрадиола валерат (прогинова, «Shering», Германия) с 1-го по 4-й день — по 2 мг в сутки, с 5-го по 8-й день — по 4 мг, с 9-го по 11-й день — по 6 мг, с 12-го по 15-й день — по 8 мг и с 16-го по 25-й день по 6 мг. В случае наступления беременности до 5–6 недель доза не менялась.

Поддержка лютеиновой фазы цикла проводилась по одному из трех вариантов:

- 1) внутримышечное введение масляного 2,5% раствора прогестерона по 100 мг в сутки;
- 2) внутримышечное введение масляного 2,5% раствора прогестерона по 50 мг в сутки;
- 3) микронизированный прогестерон (утрожестан) по 200 мг 3 раза в сутки вагинально.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения бесплодия с помощью ВРТ с использованием донорских ооцитов при разных вариантах поддержки посттрансферного периода представлены в табл. 1—3.

Несмотря на видимые различия некоторых абсолютных значений и просматривающиеся тенденции, нам не удалось обнаружить статистически достоверных различий ни по одному из показателей, ни в одной из групп при применении в посттрансферный период разных форм и доз прогестерона. Вероятно, это обусловлено небольшим числом наблюдений. Дополнительный анализ результатов лечения при применении в посттрансферный период разных препаратов и доз прогестерона в рамках одной группы реципиенток (табл. 4—7) также не выявил достоверных различий.

ВЫВОДЫ

Лечение бесплодия методами ВРТ с использованием донорских ооцитов высокоэффективно и позволяет получить беременность более чем в 45% случаев.

Частота наступления беременности, имплантации и невынашивания беременности у реципиенток в программе «Донорство яйцеклеток» не

Таблица 1. Результаты циклов ВРТ с использованием донорских ооцитов (ВРТ+ДО) при введении прогестерона в суточной дозе 100 мг

Параметр	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=8)
Возраст пациенток, годы	42,5±2,3	39,5±2,5
Среднее число попыток ВРТ+ДО	1,7±0,3	1,3±0,2
Продолжительность фолликулярной фазы (до дня получения ооцитов у донора), дни	15±0,5	15,1±0,8
Толщина эндометрия у реципиентки на день переноса эмбрионов (ПЭ), мм	10,3±0,5	11,1±0,9
День ПЭ(день цикла)	18,2±0,5	18,5±0,9
Число переносимых эмбрионов	3,8±0,2	3,8±0,2
Частота наступления беременности, %	52,9	37,5
Частота имплантации, %	26,6	13,3
Частота невынашивания, %	0	0

Таблица 2. Результаты циклов ВРТ с использованием донорских ооцитов (ВРТ+ДО) при введении прогестерона в суточной дозе 50 мг

Параметр	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=20)
Возраст пациенток, годы	40,4±1,7	38,6±1,1
Среднее число попыток ВРТ+ДО	1,3±0,1	1,0±0,0
Продолжительность фолликулярной фазы (до дня получения ооцитов у донора), дни	13,6±0,4	14,8±0,4
Толщина эндометрия у реципиентки в день ПЭ, мм	9,3±0,5	14,8±0,4
День ПЭ(день цикла)	17,5±0,6	18,5±0,6
Число переносимых эмбрионов	3,4±0,2	3,6±0,1
Частота наступления беременности, %	39,1	35
Частота имплантации, %	21,5	18,3
Частота невынашивания, %	33,3	14,3

Таблица 3. Результаты циклов ВРТ с использованием донорских ооцитов (ВРТ+ДО) при применении утрожестана в суточной дозе 600 мг

Параметр	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=16)
Возраст пациенток, годы	41,4±2,3	40,6±1,3
Среднее число попыток ВРТ+ДО	1,2±0,2	1,3±0,2
Продолжительность фолликулярной фазы (до дня получения ооцитов у донора), дни	15,1±0,5	14,5±1,0
Толщина эндометрия у реципиентки в день ПЭ, мм	10,9±0,3	10,6±0,4
День ПЭ(день цикла)	19,6±0,5	19,5±0,4
Число переносимых эмбрионов	3,3±0,1	3,1±0,2
Частота наступления беременности, %	57,1	50
Частота имплантации, %	28,3	20
Частота невынашивания, %	12,5	37,5

зависит от наличия или отсутствия овариальной функции.

Выявить статистически достоверных различий в результатах программы «Донорство яйцеклеток» при применении в посттрансферный период различных доз и форм препаратов натурального прогестерона не удалось. Отсутствие различий в час-

Таблица 4. Результаты циклов ВРТ с использованием донорских ооцитов (ВРТ+ДО) в группе реципиенток с отсутствием овариальной функции при применении в посттрансферный период прогестерона в суточной дозе 100 мг и утрожестана в суточной дозе 600 мг

Параметр	Прогестерон	Утрожестан
	100 мг (n=17)	600 мг (n=14)
Возраст пациенток, годы	42,5±2,3	41,4±2,3
Среднее число попыток ВРТ+ДО	1,7±0,3	1,2±0,2
Продолжительность фолликулярной фазы (до дня получения ооцитов у донора), дни	15±0,5	15,1±0,5
Толщина эндометрия у реципиентки в день ПЭ, мм	10,3±0,5	10,9±0,3
День ПЭ(день цикла)	18,2±0,5	19,6±0,5
Число переносимых эмбрионов	3,8±0,2	3,3±0,1
Частота наступления беременности, %	52,9	57,1
Частота имплантации, %	26,6	28,3
Частота невынашивания, %	0	12,5

Таблица 5. Результаты циклов ВРТ с использованием донорских ооцитов (ВРТ+ДО) в группе реципиенток с отсутствием овариальной функции при применении в посттрансферный период прогестерона в суточной дозе 50 мг и утрожестана в суточной дозе 600 мг

Параметр	Прогестерон	Утрожестан
	50 мг (n=23)	600 мг (n=14)
Возраст	40,4±1,7	41,4±2,3
Среднее число попыток ВРТ+ДО	1,3±0,1	1,2±0,2
Продолжительность фолликулярной фазы (до дня получения ооцитов у донора), дни	13,6±0,4	15,1±0,5
Толщина эндометрия у реципиентки в день ПЭ, мм	9,3±0,5	10,9±0,3
День ПЭ(день цикла)	17,5±0,6	19,6±0,5
Число переносимых эмбрионов	3,4±0,2	3,3±0,1
Частота наступления беременности, %	39,1	57,1
Частота имплантации, %	21,5	28,3
Частота невынашивания, %	33,3	12,5

тоте наступления беременности при сравнении тех же схем поддержки отметили и другие авторы [2, 10].

В связи с высокой эффективностью, удобством применения и отсутствием ряда побочных эффектов препаратом выбора для обеспечения

Таблица 6. Результаты циклов ВРТ с использованием донорских ооцитов (ВРТ+ДО) в группе реципиенток с сохраненным менструальным циклом при применении в посттрансферный период прогестерона в суточной дозе 100 мг и утрожестана в суточной дозе 600 мг

Параметр	Прогестерон	Утрожестан
	100 мг (n=8)	600 мг (n=16)
Возраст пациенток, годы	39,5±2,5	40,6±1,3
Среднее число попыток ВРТ+ДО	1,3±0,2	1,3±0,2
Продолжительность фолликулярной фазы (до дня получения ооцитов у донора), дни	15,1±0,8	14,5±1,0
Толщина эндометрия у реципиентки в день ПЭ, мм	11,1±0,9	10,6±0,4
День ПЭ(день цикла)	18,5±0,9	19,5±0,4
Число эмбрионов	3,8±0,2	3,1±0,2
Частота наступления беременности, %	37,5	50
Частота имплантации, %	13,3	20
Частота невынашивания, %	0	37,5

Таблица 7. Результаты циклов ВРТ с использованием донорских ооцитов (ВРТ+ДО) в группе реципиенток с сохраненным менструальным циклом при применении в посттрансферный период прогестерона в суточной дозе 50 мг и утрожестана в суточной дозе 600 мг

Параметр	Прогестерон	Утрожестан
	100 мг (n=20)	600 мг (n=16)
Возраст пациенток, годы	38,6±1,1	40,6±1,3
Среднее число попыток ВРТ+ДО	1,0±0,0	1,3±0,2
Продолжительность фолликулярной фазы (до дня получения ооцитов у донора), дни	14,8±0,4	14,5±1,0
Толщина эндометрия у реципиентки в день ПЭ, мм	14,8±0,9	10,6±0,4
День ПЭ(день цикла)	18,5±0,6	19,5±0,4
Число переносимых эмбрионов	3,6±0,1	3,1±0,2
Частота наступления беременности, %	35	50
Частота имплантации, %	18,3	20
Частота невынашивания, %	14,3	37,5

адекватной секреторной трансформации и наступления беременности у реципиенток в программе «Донорство яйцеклеток», следует считать микронизированный прогестерон. Вагинальный путь введения прогестерона позволяет достичь синхронного развития эмбриона и состояния эндо-

метрии при низкой концентрации прогестерона в крови, так как при таком способе применения максимальная концентрация прогестерона создается в органе-мишени (матке), а не в системе циркуляции [3, 4, 6].

Вопрос подбора оптимальных схем заместительной гормональной терапии реципиенток в программе «Донорство яйцеклеток» не снят с повестки дня, поскольку появляются новые препараты, требующие новых сравнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Antinori S., Versaci C., Hossein Gholami G. et al.* Oocyte donation in menopausal women. *Hum Reprod* 1993; 9: 1487—1490.
2. *Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. et al.* Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990; 5: 537—543.
3. *Bulletti C., de Ziegler D., Flamigni C. et al.* Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997; 12: 1073—1079.
4. *Cicinelli E., de Ziegler D., Bulletti C. et al.* Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *J Obstet Gynecol* 2000; 95: 403—406.
5. *Devroey P., Breackmans P., Camus M. et al.* Pregnancies after replacement of fresh and frozen-thawed embryos in a donation program. In Feichtinger W. and Kemeter P. (eds), *Future aspect of human in vitro fertilization*. Springer Verlag, Berlin, Germany 1987.
6. *Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C. et al.* Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 396—401.
7. *Formigli L., Roccio C., Belloti G. et al.* Oocyte donation by gamete intra-Fallopian transfer to amenorrhoeic and cycling patients given replacement steroids. *Hum Reprod* 1989; 7: 772—776.
8. *Lutjen P., Trounson A., Leeton J. et al.* The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984; 307: 174—175.
9. *Navot D., Laufer N., Kopolovic J. et al.* Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 1986; 314: 806—811.
10. *Pouly J.L., Bassil S., Frydman R. et al.* Luteal support after in vitro fertilization: Crionone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Hum Reprod* 1996; 11: 2085—2089.
11. *Bulletti C., de Ziegler D., Flamigni C. et al.* Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997; 12: 1073—1079.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 24)

Верлинский Юрий Семенович — генетик, директор института Институт 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

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

Продолжение на с. 42

Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг

Т.А. НАЗАРЕНКО, А.А. СМИРНОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлен краткий обзор современных методов оценки овариального резерва и их клинической роли в прогнозировании ответа яичников на стимуляцию. С практической точки зрения рассматриваются этапы ультразвукового и гормонального мониторинга фолликулогенеза в циклах индукции моно- и суперовуляции.

Ключевые слова: бесплодие, овариальный резерв, стимуляция яичников, ультразвуковой мониторинг.

Лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий прочно вошло в рутинную гинекологическую практику. В то же время существует ряд методик, позволяющих повысить вероятность наступления беременности у субфертильных и бесплодных супружеских пар, не прибегая к искусственному оплодотворению. К ним относятся индукция овуляции у пациенток с ановуляторным бесплодием, а также индукция суперовуляции при некоторых других формах бесплодия, когда сохранена проходимость маточных труб.

Показания к стимуляции яичников:

- ановуляторное бесплодие;
- бесплодие неясного генеза;
- искусственная инсеминация;
- малые формы эндометриоза;
- снижение фертильности (женщины старшего возраста);
- повышение шансов на зачатие после сальпингоовариолизиса;
- репродуктивные неудачи (невынашивание беременности).

Основным фактором успешного исхода индукции овуляции и суперовуляции является способность яичников отвечать на стимуляцию адекватным ростом нескольких фолликулов, содержащих способные к оплодотворению ооциты. Общеизвестно, что женщины с избыточным ответом на стимуляцию имеют больше шансов на наступление беременности, чем женщины с недостаточным ответом. С другой стороны, при одновременном росте слишком большого числа фолликулов существенно повышается риск развития синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодия, а следовательно, и невынашивания долгожданной беременности. Возможность прогнозирования ответа яичников на стимуляцию является предметом многочисленных исследований в мировой литературе. Тем не менее, чис-

ло критериев, на основании которых возможно оценить овариальный резерв, довольно ограничено, спорной является диагностическая значимость некоторых из них [2].

Оценка овариального резерва

Под овариальным резервом понимают число фолликулов, которые потенциально способны отвечать на стимулирующее действие гонадотропинов. Существуют следующие критерии, на основании которых можно оценить овариальный резерв:

- возраст женщины;
- концентрация ФСГ, ингибина В, эстрадиола и антимюллеровского гормона на 2—3-й день менструального цикла;
- ультразвуковые характеристики яичников: число антральных фолликулов, объем яичников, показатели внутрияичникового кровотока;
- динамические тесты: тест с нагрузкой кломифена цитратом, тест с агонистом ГнРГ и проба с экзогенным ФСГ.

Наиболее значимыми из них являются возраст, концентрация ФСГ на 2—3-й день цикла, объем яичников и число антральных фолликулов — эти показатели чаще всего используются в клинической практике.

Известно, что после 30 лет происходит постепенное снижение фертильности, которое быстро прогрессирует после 36 лет. Физиологическое **возрастное снижение фертильности** объясняется ограниченным числом примордиальных фолликулов, закладывающихся во внутриутробном периоде. Пик потери ооцитов приходится на 37—38 лет. В то же время возраст является наименее чувствительным маркером овариального резерва. Только на основании этого фактора прогнозировать ответ яичников очень сложно, поэтому его необходимо оценивать в комбинации с другими факторами [6].

Уровень **ФСГ** является косвенным маркером овариального резерва, поскольку отражает секрецию ингибина **B** и эстрадиола в фолликулах. При низких концентрациях этих гормонов секреция **ФСГ** гипофизом повышается по механизму обратной связи. Считается, что **ФСГ** является более достоверным прогностическим фактором, чем возраст. Возможные исходы стимуляции при различных концентрациях **ФСГ** представлены в табл. 1. Повышенная концентрация **ФСГ**, измеренная на 2–3-й день менструального цикла, практически всегда свидетельствует о сниженном овариальном резерве и качестве ооцитов, в то время как при нормальном уровне **ФСГ** возможен как нормальный, так и недостаточный ответ на стимуляцию. Возможно, возраст в большей степени «отвечает» за качество ооцитов, в то время как уровень **ФСГ** является маркером их количества [26].

О сниженном овариальном резерве также свидетельствуют низкие концентрации ингибина **B** и высокие концентрации эстрадиола на 2–3-й день менструального цикла при нормальной концентрации **ФСГ**. Повышение базальной (на 2–3-й день цикла) концентрации **эстрадиола** при нормальном уровне **ФСГ** является маркером сниженного овариального резерва у женщин после 35 лет и связано с преждевременным повышением уровня **ФСГ** в лютеиновую фазу, вызывающим повышение уровня эстрадиола и, следовательно, снижение уровня **ФСГ** по механизму обратной связи. Ранний подъем уровня **ФСГ** может быть следствием относительно низкой концентрации ингибина, продуцируемого небольшим числом фолликулов [18]. В норме концентрация эстрадиола не должна превышать 75–80 пг/мл (270–290 пмоль/л).

Содержание **ингибина B** в сыворотке крови на 2–3-й день цикла также отражает состояние фолликулярного аппарата. Низкое содержание ингибина связано со снижением количества продуцируемых его фолликулов (или гранулезных клеток). При низкой концентрации ингибина (менее 45 пг/мл) отмечаются высокая частота отмены циклов и снижение частоты наступления беременности.

Антимюллеровский гормон (АМГ) является представителем семейства трансформирующих факторов роста- β и во внутриутробном периоде у плодов мужского пола вызывает регрессию мюллеровых протоков. У женщин АМГ секретируется гранулезными клетками яичниковых фолликулов и несет ответственность за переход покоящихся примордиальных фолликулов в фазу активного роста, а также, возможно, за выбор чувствительных к **ФСГ** фолликулов на ранней антральной стадии [27]. Предварительные исследования показали, что концентрация АМГ прямо коррелирует с объемом яичников и числом антральных фолликулов и обратно коррелирует с концентрацией **ФСГ** на 3-й день цикла [12].

Все динамические тесты основаны на изменении концентраций **ФСГ** и эстрадиола до и после введения препаратов, оказывающих непосредственное влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось: антиэстрогенов (кломифена цитрата), **а-ГнРГ** или экзогенного **ФСГ**.

Тест с нагрузкой кломифена цитратом (clomiphene citrate challenge test — СССТ) был предложен D. Navot и соавт. в 1987 г. [19] и нашел широкое применение в клинической практике. Он позволяет оценить влияние секреции **ФСГ**, индуцированной кломифеном цитратом, на синтез яичниковых стероидов и ее подавление эндогенным **ФСГ**. Для этого с 5-го по 9-й день цикла (5 дней) назначают кломифена цитрат в дозе 100 мг/сут и исследуют сывороточные концентрации **ФСГ** и эстрадиола на 2–3-й и 10-й дни цикла. Прогноз неблагоприятен (отрицательный тест) при повышении уровня **ФСГ** после нагрузки кломифеном более 10 МЕ/л [19]. В норме (положительный тест) концентрации **ФСГ** и эстрадиола на 2–3-й день цикла должны быть низкими, после приема кломифена сохраняется низкая концентрация **ФСГ** и возрастает уровень эстрадиола. СССТ обычно используется для дифференциальной диагностики нормального и сниженного овариального резерва у женщин старше 35 лет с нормальной базальной концентрацией **ФСГ**.

Тест с применением а-ГнРГ (GnRH agonist stimulation test — GAST) был предложен K. Winslow и соавт. в 1991 г. [28] и заключается в опреде-

Таблица 1. **ФСГ** как маркер овариального резерва

Концентрация ФСГ на 2–3-й день цикла, МЕ/л	Возможный ответ яичников
3–8	Норма. Предполагает хороший ответ на стимуляцию
8–10	Ответ может колебаться от нормального до умеренно сниженного
10–12	Низкий овариальный резерв, сниженный ответ на стимуляцию
12–17	«Бедный» ответ на стимуляцию и низкая частота наступления беременности
> 17	Крайне плохой ответ или отсутствие ответа

лении концентраций ФСГ и эстрадиола до (2-й день цикла) и через 24 ч (3-й день цикла) после подкожного введения а-ГнРГ. Возможно проведение теста в рамках стимуляции яичников по короткому протоколу введения а-ГнРГ. Прирост концентрации эстрадиола в ответ на подъем уровня ФСГ, вызванный введением а-ГнРГ, по мнению ряда авторов, является чувствительным маркером овариального резерва и исхода стимуляции суперовуляции. При положительном тесте концентрация эстрадиола должна увеличиваться в 2 раза или повышаться не менее чем на 100 пг/мл [21, 28].

Проба с экзогенным ФСГ (exogenous FSH ovarian reserve test — EFORT) была предложена как скрининговый метод прогноза хорошего и «бедного» ответа яичников в программе ЭКО [11]. Она включает в себя исследование концентраций ФСГ и эстрадиола непосредственно перед и через 24 ч после введения 300 МЕ рекомбинантного ФСГ. Прирост концентрации эстрадиола более чем на 30 пг/мл (110 пмоль/л) свидетельствует о достаточном резерве яичников.

Чувствительность и специфичность СССТ для прогноза отмены цикла составляют 43 и 76%, для прогноза оплодотворяемости ооцитов — 31 и 84% соответственно [15]. GAST обладает наибольшей чувствительностью, но малоспецифичен (72,7 и 45,4% соответственно). Чувствительность и специфичность EFORT составляют 36,3 и 81,8% соответственно [14]. Учитывая невысокую специфичность и чувствительность различных тестов, их использование в широкой клинической практике нецелесообразно, тем не менее в спорных и неоднозначных ситуациях они могут стать существенным подспорьем в выборе тактики лечения.

Важная роль в оценке овариального резерва и мониторинге ответа яичников принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ). Использование высокочастотных трансвагинальных датчиков позволяет качественно оценить структуру яичников, состояние стромы и фолликулярного аппарата. В ряде исследований обнаружена положительная корреляция между **объемом яичников**, измеренным на 2—3-й день цикла, и риском развития синдрома гиперстимуляции яичников

(СГЯ) [7, 17]. Вероятность СГЯ особенно высока у пациенток с синдромом поликистозных яичников, у которых средний объем яичников обычно превышает 10 см³. Установлено, что у пациенток со средним объемом яичников менее 3 см³ повышена концентрация ФСГ и имеется высокий риск отмены цикла из-за отсутствия ответа яичников. При маленьком объеме яичников также уменьшаются число полученных зрелых ооцитов и частота наступления беременности после ЭКО [23].

Считается, что у молодых женщин с ультразвуковой картиной мультифолликулярных яичников и пациенток с поликистозными яичниками повышен риск гиперстимуляции. Установлена строгая корреляция между **числом антральных фолликулов** диаметром 2—5 мм перед стимуляцией и числом полученных ооцитов, в том числе зрелых ооцитов [9, 25]. Общее число антральных фолликулов (диаметром 2—10 мм) считается наиболее точным показателем, отражающим «репродуктивный возраст» женщины [22]. В табл. 2 представлены возможные исходы стимуляции в зависимости от числа антральных фолликулов.

Репродуктивная система женщины уникальна тем, что в ее сосудистой сети ежемесячно происходят выраженные колебания. Адекватное кровоснабжение яичников крайне необходимо для их нормального функционирования. Одним из основных **доплерометрических критериев**, позволяющих прогнозировать ответ яичников на стимуляцию, является пиковая систолическая скорость (ПСС) кровотока в сосудах стромы яичника. При недостаточном ответе на стимуляцию (менее 6 фолликулов) средняя ПСС стромальных артерий яичников на 2—3-й день цикла оказалась в 2 раза ниже, чем при нормальном ответе [10, 29].

Отмечено повышение пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР) перифолликулярных сосудов яичников пациенток с недостаточным ответом на стимуляцию и нормальным уровнем ФСГ [5, 20]. Также установлена положительная корреляция между количеством введенных гонадотропинов, уровнем ФСГ и

Таблица 2. Число антральных фолликулов как маркер овариального резерва

Число антральных фолликулов диаметром 2—10 мм в обоих яичниках	Возможный ответ яичников
<5	«Бедный» ответ, высокая частота отмены цикла
5—7	Возможен «бедный» ответ, требуется высокая доза ФСГ
8—12	Умеренный ответ, умеренная частота наступления беременности
13—30	Хороший ответ на небольшие дозы ФСГ, умеренный риск СГЯ
>30	Чрезмерный ответ, высокий риск СГЯ

Таблица 3. Факторы риска недостаточного ответа и гиперстимуляции яичников

Фактор	Недостаточный ответ	Избыточный ответ
Возраст, годы	> 35	< 25
Индекс массы тела, кг/м ²	> 30	< 23
ФСГ на 2—4-й день, МЕ/л	> 12	Нет данных
Эстрадиол на 2—4-й день, пмоль/л	> 300	< 100
Ингибин В на 2—4-й день, пг/мл	< 45	> 76
Объем яичников, см ³	< 3	> 10
Число антральных фолликулов диаметром 2—10 мм на 2—4-й день	< 7	> 15
ПСС артерий стромы яичника, см/с	< 8	> 12
ПИ	> 1,6	< 0,75
ИР	Нет данных	< 0,48

ПИ в стромальных артериях яичников, который в среднем составил $1,6 \pm 0,7$ [24]. Таким образом, к факторам риска недостаточного ответа [10, 29] относятся низкая ПСС (менее 10 см/с), высокие ПИ и ИР.

В табл. 3 представлены суммарные сведения о пороговых уровнях различных факторов риска недостаточного ответа и развития СГЯ.

В то же время создается впечатление, что не существует ни одного теста для полной и точной оценки овариального резерва, и окончательным тестом является ответ яичников на стимуляцию овуляции (пробная стимуляция) [16].

Таким образом, основными скрининговыми методами оценки фолликулярного резерва с целью прогнозирования ответа яичников на стимуляцию являются определение сывороточных концентраций ФСГ и эстрадиола и УЗИ яичников на 2—3-й день цикла, при сомнительном прогнозе целесообразно в качестве уточняющих методов использовать динамические тесты: СССТ и EFORT.

Мониторинг стимулированного цикла

Предварительное обследование и мониторинг, проводимый в процессе стимуляции яичников, позволяют оценить исходное состояние матки и яичников пациентки, выбрать наиболее приемлемый протокол стимуляции, чтобы получить наилучший результат и избежать осложнений, а также оценить реакцию яичников на лечение и завершить его.

Индивидуальный мониторинг необходим для:

- повышения комфортности лечения;

- выбора оптимальной дозы гонадотропинов;
- оптимизации времени введения триггера овуляции;
- предотвращения развития СГЯ;
- снижения частоты многоплодных беременностей.

Под **ультразвуковым мониторингом** понимают серию УЗИ, выполняемых в определенные дни стимуляции с целью оценки динамики роста фолликулов и эндометрия и выбора тактики лечения. В некоторых случаях необходим **гормональный мониторинг**, однако в настоящее время он используется все реже в связи с высокой информативностью УЗИ. Из-за отсутствия четких критериев, которыми можно было бы руководствоваться при выборе тактики лечения, гормональный мониторинг индуцированного цикла, как правило, малоинформативен [1]. В то же время исследование уровня гормонов необходимо перед началом индукции при использовании длинного протокола десенситизации гипофиза агонистами ГнРГ, а также перед назначением антагонистов ГнРГ с целью предотвращения преждевременной лютеинизации фолликулов.

Ультразвуковой мониторинг наиболее активно проводится в **фолликулярную фазу** начиная со 2—3-го дня менструального цикла или индуцированной гестагенами или пероральными контрацептивами менструально-подобной реакции.

Во время первого УЗИ следует обратить внимание на состояние миометрия, эндометрия, полости матки и маточных труб. Следует помнить, что ановуляторные нарушения могут сочетаться с миомой матки, эндометриозом, патологией эндометрия. При наличии указанных состояний индукция овуляции может привести к прогрессированию патологического процесса; перед стимуляцией овуляции следует провести лечение указанных заболеваний (коагуляцию очагов эндометриоза, консервативную миомэктомию, диагностическое выскабливание с последующей гормонотерапией с целью профилактики рецидивов) [3].

Объем яичников вычисляют на основании трех измерений, сделанных в двух перпендикулярных плоскостях, по формуле:

$$V = 0,5236 \times L \times W \times T,$$

где L — длина, W — ширина; T — толщина яичника.

Средний диаметр каждого фолликула рассчитывают на основании как минимум двух (в одной плоскости сканирования) или трех (в двух перпендикулярных плоскостях сканирования) измерений. При правильной округлой форме фолликула достаточно измерить два размера, перпендикулярных друг другу, и вычислить среднее, если фолликул деформирован другими фол-

ликулами и имеет неправильную форму, следует измерить три размера и вычислить среднее.

Под **толщиной эндометрия**, или средним эхо (М-эхо) понимают суммарную толщину эндометрия на передней и задней стенках матки. Измеряют при выведении матки в строго продольной плоскости на уровне средней трети полости.

Оценка овариального резерва при первом УЗИ проводится на основании объема яичников и количества антральных фолликулов. Исходя из возможного ответа яичников, выбирают схему и стартовую дозу препарата гонадотропинов. Одновременно на 2—3-й день цикла берут кровь для определения уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола и β -ХГ. На основании концентрации ЛГ выбирают препарат для индукции (чМГ или рФСГ) и протокол десенсилизации гипофиза (без, агонисты ГнРГ, антагонисты ГнРГ). Поскольку известно, что избыток ЛГ может оказывать неблагоприятное влияние на имплантацию и течение беременности, пациенткам с высокой концентрацией ЛГ (более 15 МЕ/л) необходима десенсилизация гипофиза аналогами ГнРГ. При высоком уровне ФСГ повышают стартовую дозу препарата. При низкой концентрации эстрадиола (менее 150 пмоль/л) может наблюдаться резистентность к кломифену. Если есть подозрение на беременность (концентрация β -ХГ более 10 МЕ/л), следует повторить анализ через 2—3 дня и воздержаться от стимуляции.

Условия для начала индукции овуляции:

- толщина эндометрия не более 4—5 мм;
- отсутствие в яичниках желтых тел и/или функциональных кист (диаметром более 20 мм) и опухолевидных образований;
- отсутствие сопутствующей патологии (миома матки больших размеров или с субмукозным расположением узлов, полипы или гиперплазия эндометрия, гидросальпинксы);
- отсутствие беременности (при подозрении — тест на β -ХГ).

Следующее УЗИ необходимо выполнить через 5—6 дней введения препарата гонадотропинов, т. е. на 7—8-й день цикла. При адекватном ответе и правильно выбранной дозе препарата диаметр доминантного фолликула должен быть не менее 10 мм, толщина эндометрия (М-эхо) — 5—6 мм. Эндометрий в фазу пролиферации имеет характерную трехслойную структуру: гиперэхогенная полоска в области базального слоя (граница эндо- и миометрия), гипо- или изоэхогенный средний слой и гиперэхогенная зона соприкосновения слизистой передней и задней стенок матки [13]. Если к 6—7-му дню стимуляции доминантный фолликул не достиг диаметра 9—10 мм, дозу препарата следует увеличить на 50—

75 МЕ/сут. Наоборот, если средний размер фолликула превышает 11—12 мм, дозу можно уменьшить на 50—75 МЕ/сут.

С этого дня УЗИ проводят через день или ежедневно, отслеживая динамику роста фолликулов, которая должна составлять около 2 мм/сут. Прирост эндометрия должен составлять 0,5—1 мм/сут, к периовуляторному периоду толщина эндометрия достигает 8—12 мм (оптимально — не менее 10 мм). При отставании эндометрия (менее 6 мм на 7—8-й день стимуляции) в протокол стимуляции можно включить препараты эстрадиола.

Концентрация эстрадиола линейно увеличивается за сутки приблизительно в 2 раза начиная с момента достижения лидирующим фолликулом диаметра 12 мм. Замедленный рост концентрации эстрадиола свидетельствует о недостаточной интенсивной стимуляции яичников и необходимости увеличения дозы препаратов. Превышение уровня эстрадиола относительно ожидаемого чревато развитием СГЯ и требует уменьшения дозы или полной отмены препарата [1].

Рост фолликулов может происходить равномерно, т. е. имеется когорта доминантных фолликулов приблизительно одного размера, или неравномерно, когда растущие фолликулы имеют разные размеры. В последней ситуации необходимо ориентироваться или на фолликул наибольшего размера, или (при подозрении на кисту — когда имеется опережение на 4—5 мм) на когорту фолликулов одного диаметра.

К 10—12-му дню стимуляции (12—14-й день цикла) должны быть достигнуты критерии введения **триггера финального созревания фолликулов** (чХГ, а-ГнРГ, рЛГ, рчХГ). К ним относятся:

- средний диаметр доминантного фолликула не менее 18 мм (от 16 до 24 мм);
- толщина эндометрия не менее 8—10 мм;
- уровень эстрадиола 3000—5000 пмоль/л или не менее 500 пмоль/л в расчете на каждый фолликул диаметром более 15 мм.

Одним из осложнений индукции овуляции является **преждевременная лютеинизация** неовулировавших фолликулов, которая развивается под действием так называемых «паразитарных» пиков ЛГ, появляющихся при высоких концентрациях эстрадиола. В результате лютеинизации снижается вероятность овуляции под действием триггера финального созревания фолликулов, а также отмечается низкая частота наступления беременности.

Признаками преждевременной лютеинизации фолликулов являются повышение уровня прогестерона (более 8 пмоль/л) и высокая концентрация ЛГ (более 15 МЕ/л) перед назначением чХГ. При УЗИ можно обнаружить утолщение стенки

лютеинизировавшегося фолликула, усиление перифолликулярного кровотока (снижение индекса резистентности и увеличение пиковой систолической скорости кровотока), а также эхопризнаки секреторной трансформации эндометрия.

Риск развития СГЯ перед введением триггера оценивают по следующим критериям [4, 8]:

- число доминантных фолликулов (диаметром не менее 16 мм) более 6 в каждом яичнике;
- наличие множества мелких фолликулов (диаметром менее 12 мм);
- средний объем яичников более 60 см³;
- сывороточная концентрация эстрадиола более 12 000 пмоль/л, уровень эстрадиола более 1000 пмоль/л в пересчете на каждый фолликул диаметром более 15 мм.

В зависимости от степени риска СГЯ и числа доминантных фолликулов (риск многоплодия) на данном этапе решается вопрос о возможности и сроках введения триггера.

Овуляция происходит в среднем через 40—48 ч после введения триггера (приблизительно через 2 сут). После введения триггера фолликулы продолжают расти, достигая диаметра 24—26 мм, в эндометрии появляются признаки лютеиновой трансформации (утолщение гиперэхогенного слоя на границе эндометрия и миометрия, повышение эхогенности эндометрия). Часто овулируют не все фолликулы, удовлетворяющие критериям введения триггера. К признакам произошедшей овуляции относятся:

- уменьшение размеров фолликула, неровные контуры, утолщение стенки, наличие неоднородного содержимого, гиперэхогенных сгустков в полости;
- наличие жидкости в позадиматочном пространстве.

В **лютеиновую фазу** УЗИ, как правило, выполняют однократно через 7 дней после введе-

ния триггера (на 19—21-й день цикла). Во время исследования подсчитывают количество и определяют размеры желтых тел, объем яичников, толщину и структуру эндометрия, оценивают количество свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости. В эти же сроки измеряют сывороточные концентрации эстрадиола и прогестерона. Концентрация прогестерона в лютеиновую фазу постепенно увеличивается и к ее середине должна составлять не менее 180—200 нмоль/л. Прогрессирующее увеличение размеров яичников и скопление жидкости в брюшной полости могут свидетельствовать о развитии СГЯ, требующего проведения специальных лечебных мероприятий.

Диагностика беременности осуществляется не ранее 14 дней после овуляции, когда по сывороточному уровню β-ХГ определяют наличие «биохимической» беременности. Ультразвуковая диагностика клинической беременности проводится через 21 день после овуляции. Как правило, в эти сроки в толще эндометрия по передней или задней стенке матки удается увидеть плодное яйцо, представляющее собой гипэхогенное округлое образование, окруженное тонким гиперэхогенным ободком. В отличие от ложного плодного яйца (скопление жидкости в полости) истинное плодное яйцо всегда расположено в толще эндометрия и не связано со срединной гиперэхогенной зоной соприкосновения двух слоев эндометрия. Ультразвуковыми признаками децидуальной трансформации эндометрия являются его утолщение (более 12 мм) и характерная гиперэхогенная структура.

Таким образом, УЗИ совместно с оценкой гормонального статуса позволяет оценить овариальный резерв, выбрать оптимальную схему стимуляции и дозу препаратов, а также проследить за ответом яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аншина М.Б. Принципы гормонального мониторинга в программе ЭКО Пробл репрод 1995; 2: 43—48.
2. Боярский К.Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв, и вспомогательные репродуктивные технологии (обзор литературы). Пробл репрод 1998; 3: 12—15.
3. Назаренко Т.А., Дуриян Э.Р., Зыряева Н.А. Эндокринное бесплодие у женщин: диагностика и лечение. Практическое руководство. М 2000; 80.
4. Aboulghar M., Mansour R. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update 2003; 9(3): 275—289.
5. Battaglia C., Genazzani A.D., Regnani G., Primavera M.R., Petraglia F., Volpe A. Perifollicular Doppler flow and follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations in poor responders. Fertil Steril 2000; 74(4): 809—812.
6. Bukman A., Heineman M. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. Hum Reprod Update 2001; 7(6): 581—590.
7. Danninger B., Brunner M., Obruca A., Feichtinger W. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome by ultrasound volumetric assessment [corrected] of baseline ovarian volume prior to stimulation. Hum Reprod 1996 Aug; 11(8): 1597—1599.
8. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 8(6): 559—577.
9. Dumesic D. et al. Ovarian morphology and serum hormone markers as predictors of ovarian follicle recruitment by gonadotropins for in vitro fertilization. J Clinl Endocrinol Metab 2001; 86(6): 2538—2543.
10. Engmann L., Sladkevicius P., Agrawal R., Bekir J., Campbell S., Tan S.L. The pattern of changes in ovarian stromal and uter-

- ine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(1): 26–33.
11. *Fanchin R., de Ziegler D., Olivennes F. et al.* Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1607–1611.
 12. *Fanchin R., Schonauer L., Righini C., Guibourdenche J., Frydman R., Taieb J.* Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 323–327.
 13. *Friedler S., Schenker J., Herman A., Lewin A.* The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996; 2(4): 323–335.
 14. *Gülekli B., Bulbul Y., Onvural A. et al.* Accuracy of ovarian reserve tests. *Hum Reprod* 1999; 14: 2822–2826.
 15. *Kahraman S., Vicdan K., Isik A.Z., Ozgun O.D., Alaybeyoglu L., Polat G., Biberoglu K.* Clomiphene citrate challenge test in the assessment of ovarian reserve before controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73(2): 177–182.
 16. *Kligman I., Rosenwaks Z.* Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril* 2001; 76(6): 1185–1190.
 17. *Lass A., Skull J., McVeigh E., Margara R., Winston R.* Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997; 12: 294–297.
 18. *Licciardi F., Liu H., Rosenwaks Z.* Day 3 estradiol serum concentration as prognosticator of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing IVF. *Fertil Steril* 1995; 64: 991–994.
 19. *Navot D., Rosenwaks Z., Margalioth E.J.* Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987; 19(2): 645–647.
 20. *Pellicer A., Ballester M., Serrano M., Mir A., Serra-Serra V., Remohi J., Bonilla-Musoles F.* Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal serum follicle stimulating hormone levels. *Hum Reprod* 1994; 9(5): 806–811.
 21. *Ranieri D.M., Quinn F., Makhlof A. et al.* Serhal: Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70(2): 227–233.
 22. *Scheffer G., Broekmans F., Looman C. et al.* The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18(4): 700–706.
 23. *Syrop C.H., Dawson J.D., Husman K.J., Sparks A.E., Van Voorhis B.J.* Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999; 14(7): 1752–1756.
 24. *Tinkanen H., Blauer M., Laiippala P., Tuohimaa P., Kujansuu E.* Prognostic factors in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1999; 72(5): 932–936.
 25. *Tomas C., Nuojua-Huttunen S., Martikainen H.* Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12(2): 220–223.
 26. *Toner J.* Age-egg quality, FSH level-egg quantity. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 491.
 27. *Van Rooij I., Broekmans F., Velde E. et al.* Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17(12): 3065–3071.
 28. *Winslow K.L., Toner J.P., Brzyski R.G. et al.* The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test—a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991; 56(4): 711–717.
 29. *Zaidi J., Barber J., Kyei-Mensah A. et al.* Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 779–784.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 24, 35)

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

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

Продолжение на с. 50

Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы)

И.Е. КОРНЕЕВА, А.В. ИВАНОВА, Н.В. БАРКАЛИНА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлены современные данные о патогенезе СГЯ, являющегося серьезным ятрогенным осложнением циклов индукции овуляции и программ ВРТ. Обсуждается тактика ведения больных с СГЯ, факторы риска развития синдрома и меры профилактики.

Ключевые слова: СГЯ, ЭКО, индукция овуляции.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — ятрогенное состояние, в основе которого лежит нефизиологический ответ яичников на экзогенное введение препаратов-индукторов овуляции. Впервые это состояние было описано в конце 30-х годов прошлого века, и только в одном случае, зарегистрированном в 1992 г., синдром развился спонтанно [16, 42].

Важнейшим пусковым фактором развития СГЯ является введение хорионического гонадотропина (ХГ). Однако в некоторых исследованиях было сообщено о возникновении этого синдрома после стимуляции овуляции без использования ХГ [7].

Частота возникновения СГЯ колеблется в широких пределах. Это обусловлено неоднородным контингентом больных, выбором схем стимуляции овуляции и различным отношением к индивидуальному мониторингу индуцированного цикла.

По данным А. Delvigne и S. Rozenberg, доля больных со средней степенью тяжести СГЯ колеблется от 0,005 до 33%, с тяжелой — от 0,008 до 10% [20]. Вероятность развития СГЯ и соответствующая клиническая картина этого ятрогенного заболевания зависят от множества изученных и еще не изученных факторов, в числе которых возраст моложе 35 лет, особенности функционального состояния репродуктивной системы, наличие поликистозных или мультифолликулярных яичников, неодинаковая чувствительность рецепторного аппарата яичников к вводимым гонадотропинам, поддержка лютеиновой фазы с помощью введения ХГ.

Однако ни один из перечисленных факторов не является определяющим в развитии СГЯ. В то же время так называемая контролируемая гиперстимуляция яичников, характеризующаяся некоторым увеличением размеров яичников и изменением биохимических показателей крови, не

требующая интенсивных лечебных мероприятий, наблюдается в подавляющем большинстве циклов гонадотропной стимуляции и является закономерным следствием изменений физиологических параметров фолликулогенеза в яичниках.

СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений: от легких биохимических изменений, связанных с увеличением секреции половых стероидных гормонов, до выраженных нарушений гомеостаза с формированием острой почечной недостаточности (ОПН), респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), тромбоэмболических осложнений [34, 38]. Летальные исходы при СГЯ вызваны тромбоэмболией легочной артерии [25, 30, 39].

Не существует абсолютных критериев, позволяющих предотвратить полностью развитие СГЯ у каждой конкретной пациентки, поэтому прогнозирование и проведение ранней профилактики возникновения синдрома являются приоритетными направлениями для дальнейших исследований.

Патогенез СГЯ до конца неясен. В основе развития этого состояния лежит «синдром избыточной сосудистой проницаемости» с массивным выходом жидкости в третье пространство. Предполагают, что гиперстимулированные яичники продуцируют «фактор Х», который и обуславливает транссудацию жидкости [11, 22, 24]. Однако до настоящего времени такой фактор не выделен. Известно, что яичниковый ангиогенез, сопровождающий развитие фолликула после овуляторного пика ЛГ, резко возрастает из-за увеличения числа фолликулов, подвергающихся овуляторным изменениям. В клинических исследованиях показано, что у ряда пациенток с большим числом ооцитов СГЯ не развивается, в то время как у других с гораздо меньшим ответом яичников это состояние возникает. Предполага-

ют, что у больных с развившимся СГЯ физиологические механизмы гомеостаза не способны компенсировать гиперергический ответ яичников [19].

В настоящее время патофизиология синдрома изучается в трех основных направлениях: активация системы ренин—ангиотензин, взаимосвязь яичников и иммунной системы, роль васкулярного эндотелиального фактора роста (ВЭФР) [20, 28].

Особенности иммунного гомеостаза у пациенток с СГЯ интенсивно исследуются. Высокий уровень интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухолей и ВЭФР обнаружен в фолликулярной жидкости, плазме крови и перитонеальной жидкости женщин с СГЯ. Тем не менее составить четкие представления о причинно-следственной взаимосвязи яичникового ответа и иммунной системы пока не представляется возможным. Указывая на первичную роль цитокинов в патофизиологии СГЯ, А. Glianagoli и соавт. высказывают предположение, что секретлируемые гиперстимулированными яичниками интерлейкины могут проникать из фолликулярной жидкости во внутреннюю среду организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость) и оказывать свое влияние (неоангиогенез и увеличение сосудистой проницаемости) на системном уровне [24]. В пользу этой гипотезы свидетельствует положительный терапевтический эффект аспирации асцитической жидкости, содержащей большое количество цитокинов, впервые описанный I. Thaler и соавт. в 1981 г. [40]. ВЭФР — мультифункциональный цитокин, обладающий высокой специфичностью к эндотелиальным клеткам. Он является не только медиатором ангиогенеза в репродуктивной системе, но и важным стимулятором сосудистой проницаемости. До недавнего времени предполагали, что повышенная концентрация ВЭФР является специфическим биохимическим маркером высокого риска развития СГЯ, однако в исследованиях В. McElhinney и соавт. эта гипотеза была опровергнута. Высокий уровень ВЭФР был обнаружен у пациенток как с развившимся СГЯ, так и без него, в связи с чем авторы предположили, что существует вещество-ингибитор ВЭФР, блокирующее его связывание с рецепторами, и, как показали исследования, этим веществом является α_2 -макроглобулин. В физиологических условиях этот белок плазмы крови, присутствующий в фолликулярной жидкости, играет важную роль в моделировании процесса овуляции и поддержании функционирования желтого тела. Различия в концентрациях этого естественного ингибитора могут объяснить различную вероятность развития СГЯ при одинаковом яичниковом ответе. Так, у больных с СГЯ содер-

жание α_2 -макроглобулина в плазме крови было достоверно ниже, чем в контрольной группе [29]. Возможно, определение концентрации α_2 -макроглобулина в плазме крови в день взятия ооцитов позволит прогнозировать вероятность возникновения СГЯ.

Условно патогенез развития СГЯ можно представить следующим образом: в результате активации системы ренин—ангиотензин при участии цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей и ВЭФР) в яичниках образуется новая сосудистая сеть с высокой порозностью стенок, через которые и происходит массивный выход плазмы из сосудистого русла в третье пространство, что ведет к гиповолемии и гемоконцентрации, большим потерям белка, формированию полисерозитов, нарушению почечной перфузии, развитию РСДСВ и тромбоемболическим осложнениям [11, 22, 24].

Клинические симптомы СГЯ обычно проявляются после введения овуляторной дозы ХГ: в середине—конце лютеиновой фазы цикла. Выделяют раннее и позднее развитие СГЯ. Если имплантация не происходит, СГЯ резко исчезает спонтанно с наступлением менструации, редко достигая тяжелой формы. В том случае, когда имплантация происходит, чаще всего наблюдается ухудшение состояния, длящееся до 12 нед беременности. Поздний СГЯ возникает как следствие подъема уровня ХГ в плазме крови и обычно ассоциируется с ранним сроком беременности. В случае многоплодной беременности, даже несмотря на проводимое лечение, тяжесть состояния почти всегда усугубляется [5, 11]. У больных с СГЯ в плазме крови всегда определяется высокий уровень СА-125 — маркера аденокарциномы яичника, который сохраняется до 15—23 нед, несмотря на проводимое лечение [3]. Попытки прогнозировать тяжесть синдрома по содержанию этого онкомаркера в плазме крови не увенчались успехом.

Описано несколько случаев, когда СГЯ маскировал карциному яичника, имевшуюся, вероятно, еще до стимуляции суперовуляции, спровоцировавшей быстрый рост опухоли [35].

Для оценки тяжести СГЯ используют классификацию, предложенную J. Schenker в 1995 г. (табл. 1) [38].

Существует общее мнение, что в циклах вспомогательных репродуктивных технологий легкая форма СГЯ является нормальной клинической ситуацией [2, 9, 11]. Хотя эта форма и включена в классификацию СГЯ, она наблюдается практически у всех пациенток с нормальными овуляторными циклами, леченных гонадотропинами с целью индукции суперовуляции, и обычно разрешается спонтанно. Однако появление призна-

Таблица 1. Классификация СГЯ

Степень тяжести	Диаметр яичников, см	Уровень эстрадиола, пг/мл	Симптомы
Легкая	< 6	Стадия А: 1500—2000 Стадия Б: 1500—4000	Абдоминальное напряжение и дискомфорт
Средняя	6—12	Стадия А: > 4000 Стадия Б: 4000—6000	Легкая степень + ультразвуковые признаки асцита Легкая степень + рвота, тошнота, диарея
Тяжелая	> 12	Стадия А: > 6000 Стадия Б: >6000	Средняя степень + клинические признаки асцита, выпот в плевральной полости, дисфункция печени Средняя степень + напряженный асцит, гемоконцентрация (гематокрит $\geq 45\%$), увеличение вязкости крови, снижение почечной перфузии, олигурия, тромбоэмболия, РДСВ, гиповолемический шок

Таблица 2. Прогнозирование и профилактика СГЯ

Группы риска	Факторы риска	Профилактические мероприятия
До начала стимуляции овуляции	Поликистозные яичники, инсулинорезистентность, мультифолликулярные яичники (>10 фолликулов диаметром 2—5 мм), возраст <32 лет, масса тела <55 кг	Применение низкодозовых протоколов индукции овуляции (ИО); избегать применения ЛГ-содержащих гонадотропинов и а-ГнРГ по короткому протоколу; препарат выбора — рекомбинантный ФСГ [2], например пурегон, и применение антагониста ГнРГ [1], например оргалутрана; коррекция гиперинсулинемии при поликистозных яичниках
В процессе стимуляции овуляции	Развитие >6 фолликулов диаметром >14 мм, быстрый рост уровня E_2 Развитие >20 фолликулов	Замена чХГ в качестве триггера на а-ГнРГ, например трипторелин 0,1—0,2 мг (если ИО проводилась без применения а-ГнРГ); внутривенное введение ГЭ (1000 мл) в дни назначения триггера овуляции, взятия ооцитов, переноса эмбрионов в полость матки [3]; аспирация содержимого всех фолликулов, кроме трех лидирующих; отказ от применения поддерживающих доз чХГ в лютеиновой фазе; при высоком риске развития СГЯ тяжелой степени — отмена введения триггера овуляции или проведение ЭКО с криоконсервацией эмбрионов (без переноса) Аспирация содержимого всех фолликулов (через 36 ч после введения триггера), кроме трех лидирующих, для снижения риска многоплодной беременности

ков асцита может свидетельствовать о возможных тяжелых осложнениях. Точный мониторинг необходим при средней и тяжелой степени СГЯ, особенно при сохранении беременности [23, 38].

СГЯ легкой степени характеризуется увеличением размеров яичников до 6 см в диаметре, множеством фолликулов и лютеиновых кист. Общее состояние больных удовлетворительное. Отмечается абдоминальный дискомфорт: чувство тяжести, напряжение, вздутие и незначительные тянущие боли внизу живота [38].

СГЯ средней степени тяжести характеризуется увеличением размеров яичников до 12 см в диаметре. Общее состояние больных удовлетво-

рительное. Явления абдоминального дискомфорта выражены больше. Отмечается прибавка массы тела, увеличение окружности живота. Появляются гастроинтестинальные симптомы: тошнота, рвота и/или диарея. При ультразвуковом исследовании — признаки асцита [38].

При СГЯ тяжелой степени яичники увеличены в размере >12 см в диаметре и легко пальпируются через переднюю брюшную стенку. Присутствуют клинические признаки, характерные для СГЯ средней степени тяжести. Общее состояние больных оценивается как средней тяжести или тяжелое. Пациентки испытывают чувство страха, жалуются на сухость во

рту, мелькание мушек перед глазами, затруднение дыхания, сухой кашель, редкое мочеиспускание, ухудшение памяти. При объективном исследовании отмечаются бледность и сухость кожных покровов, одышка, тахикардия, гипотония. Живот увеличен в объеме за счет выраженного асцита, в ряде случаев — умеренно болезненный при пальпации. Асцит может сочетаться с выпотами в плевральную или перикардальную полости, вплоть до развития анасарки. Расстройство гемодинамики органов малого таза может проявляться отеком наружных половых органов. В 1995 г. Y. Daniel и соавт. сообщили о случае, в котором единственным клиническим признаком за исключением увеличения размеров яичников являлся обширный гидроторакс; это свидетельствует, что при данном синдроме совершенно необязательно сочетание всех клинических признаков [18].

По лабораторным показателям отмечают гемоконцентрацию, гиповолемию, гипопротеинемию, электролитный дисбаланс. Величина гематокрита >45%, число лейкоцитов >15 000. Отмечаются признаки дисфункции печени: повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина. Всегда изменяются коагуляционные параметры крови [1, 3, 38].

По данным Y. Abramov и соавт., гипертермия наблюдается у 82,3% пациенток с тяжелой и критической формами СГЯ. За температурную реакцию был принят хотя бы один эпизод повышения температуры тела выше 38 °С в течение не менее 24 ч. Авторы показали, что у 20,5% женщин повышение температуры тела было связано с инфекцией мочевых путей, у 3,8% — с пневмонией, у 3,3% — с инфекцией верхних дыхательных путей, у 2% — с флебитом, у 1% — с целлюлитом в месте абдоминальной пункции, у 0,5% — с абсцессом ягодицы в месте инъекции прогестерона. У 50,2% пациенток инфекционный агент не был обнаружен. Предполагают, что лихорадка неинфекционного генеза может быть обусловлена эндогенными пирогенными механизмами [6].

Асцит служит проявлением «феномена сосудистой проницаемости» и может сопровождаться плевральным или перикардальным выпотом [5, 23, 39]. Клинически асцит проявляется вздутием живота и прибавкой массы тела. Артериальная гипотензия, компенсаторная тахикардия и учащение сердечного выброса, присутствующие у пациенток с напряженным асцитом, указывают на уменьшение объема циркулирующей крови. Асцитическая жидкость является трансудатом с высоким содержанием белка (48 г/л) и по электролитному составу максимально приближается к плазме крови [5, 41].

В основе нарушения функции почек лежит длительная гиповолемия, приводящая к сужению просвета афферентных артериол, снижению перфузионной способности паренхимы почек и формированию преренальной формы ОПН. Клиническими проявлениями ОПН служат олигурия, дисбаланс электролитов, повышенный уровень мочевины и креатинина в плазме крови [10].

Дисфункция печени. Высокий уровень половых стероидных гормонов и повреждение эндотелия сосудов вызывают гепатоцеллюлярные и холестатические изменения [1, 10].

Лабораторными признаками дисфункции печени являются повышение уровня билирубина и печеночных ферментов на фоне гипопротеинемии. Описаны случаи желтухи на фоне дисфункции печени, которые купировались в течение 4 нед без какого-либо специального лечения [36]. При обследовании больных с дисфункцией печени на фоне СГЯ необходимо исключить другие возможные причины дисфункции печени. При сборе анамнеза целесообразно обратить внимание на использование медикаментов, алкоголя, наркотиков, контакт с токсичными веществами и ранее перенесенные соматические заболевания. Исключают гепатиты А, В, С, инфекции, вызванные цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна—Барр и др. Ультразвуковое исследование печени позволяет исключить патологию желчевыводящих путей [32].

Тромбоэмболические осложнения. Ведущим патогенетическим механизмом, обуславливающим тромбоэмболические осложнения при СГЯ, являются нарушения, связанные с массивным выходом жидкости в третье пространство: гемоконцентрация, гиповолемия и высокая осмолярность плазмы. Изменению коагуляционных параметров крови способствуют высокие концентрации половых стероидных гормонов и повреждение эндотелия сосудистой стенки. Описаны тромбозы глубоких вен конечностей, яремной, подключичной и нижней полой вен. Могут поражаться церебральные, позвоночные, подключичные артерии, сонные, бедренные и брыжеечные артерии, аорта. С временной ишемией головного мозга связывают легкие преходящие неврологические симптомы в виде чувства онемения, головной боли, парестезии [25, 30, 31, 37].

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ). Клинические симптомы со стороны легких включают плевральный выпот в сочетании с сужением просвета сосудов и повышенной сосудистой проницаемостью. В редких случаях может возникать РДСВ [39].

Диагностика и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз СГЯ ставится на основании характерной клинической картины заболевания, развившейся в циклах индукции овуляции. Тяжесть состояния оценивают по клинико-лабораторным показателям.

Рекомендуемые исследования: оценка баланса жидкости (ежедневное измерение окружности живота, массы, диуреза), клинический анализ крови (гематокрит, лейкоцитоз), общий анализ мочи (протеинурия), биохимическое исследование крови (гипопротеинемия, дисфункция печени, электролитный дисбаланс, клиренс креатинина), гемостазиограмма: (гиперфибриногенемия, увеличение концентрации Д-димеров), ультразвуковое исследование (размеры и структура яичников, полисерозиты), определение ХГ в плазме крови для ранней диагностики беременности.

Основой лечения больных с СГЯ является консервативная симптоматическая терапия, направленная на коррекцию изменений гомеостаза.

Общие принципы лечения

При легких формах синдрома фармакотерапию не проводят. Ограничиваются амбулаторным наблюдением и рекомендуют обильное питье минерализированной воды (до 3 л в сутки). При наличии дискомфорта в брюшной полости назначают спазмолитические препараты.

Лечение больных с СГЯ средней и тяжелой степени проводят в стационаре с тщательным контролем объема циркулирующей плазмы, коагуляционных параметров крови, функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, электролитного и водного баланса. Инфузионная терапия коллоидно-кристаллоидными растворами направлена на восстановление объема циркулирующей плазмы, устранение гемоконцентрации, гипопротеинемии, улучшение реологических свойств крови, профилактику ОПН, тромбозомболических осложнений, РДСВ.

Препаратом выбора для восстановления и поддержания внутрисосудистого объема являются растворы гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) 6%, 10% со степенью замещения (200/0,5) в среднем суточном объеме 500–1000 мл. Объем вводимого ГЭК рассчитывается индивидуально для каждой больной и определяется выраженностью гиповолемии, величиной гематокрита, массой тела, при необходимости — показателями центрального венозного давления. ГЭК является не только эффективным препаратом, быстро устраняющим гиповолемические нарушения, оказывает и модулирующее действие на стенку сосудов, уменьшая сосудистую проницаемость [12, 17].

Инфузионная терапия коллоидами дополняется введением растворов кристаллоидов. Исключая случаи ацидоза, физиологический раствор и глюкоза являются наиболее предпочтительными, дополняющими введение ГЭК. Соотношение объемов вводимых коллоидов и кристаллоидов при лечении больных с СГЯ является предметом дискуссий. Необходимо отметить, что большой объем кристаллоидов может усугубить «синдром со судистой проницаемости» и спровоцировать нарастание полисерозитов.

В последние годы в клинической медицине пересматриваются показания к использованию растворов человеческого альбумина. Результаты многоцентровых исследований указывают на нецелесообразность применения альбумина для восполнения и поддержания внутрисосудистого объема плазмы, с этой задачей гораздо более успешно справляется ГЭК. Кроме того, растворы человеческого альбумина не свободны от ряда вирусов и гипотетически могут являться источником заражения. По мнению ученых, в настоящее время абсолютными показаниями к применению человеческого альбумина являются гиповолемия (альбумин плазмы менее 25 г/л), гиповолемия с потерей крови до 40% и анемией, ОПН, нефротический синдром, превышение предельной дозы для растворов искусственных коллоидов. У больных с СГЯ суточная доза для коррекции гипопротеинемии при концентрации альбумина плазмы 25 г/л и менее колеблется от 60 до 80 г [13, 15, 33].

Свежезамороженная плазма представляет собой смесь трех главных белков — альбумина, глобулина и фибриногена. Содержит все факторы свертывания крови. Риск передачи вирусной инфекции: гепатит С — 1 случай на 3300 переливаемых доз, гепатит В — 1:200 000, ВИЧ-инфекция — 1:225 000. Целесообразно использовать только для восполнения дефицита факторов свертывания крови.

Принципы проведения инфузионной терапии при СГЯ: после введения начальной дозы коллоидного раствора объем дальнейшей инфузионной терапии определяется показателями гематокрита, диуреза и при необходимости величиной центрального венозного давления. Относительная гемодилюция может спровоцировать быстрое нарастание асцита, что потребует проведения парацентеза.

Основной профилактики тромботических осложнений при уже развившемся СГЯ прежде всего является устранение гемоконцентрации. Анти тромботическую терапию начинают при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции.

Назначают нефракционированный гепарин в суточной дозе 10 000–20 000 ЕД подкожно. Ла-

бораторный контроль — АЧТВ, определение количества тромбоцитов на 7-е сутки лечения;

низкомолекулярные гепарины (НМГ): надропарин (суточная доза 0,3—0,9 мл подкожно), дальтепарин (суточная доза 5000—10 000 анти-Ха МЕ подкожно), эноксапарин (суточная доза 40—80 мг подкожно). Лабораторный контроль — определение анти-Ха активности плазмы через 3 ч после введения НМГ для поддержания безопасного терапевтического диапазона дозы препарата [4].

Антитромботическая терапия продолжается до нормализации коагуляционных параметров крови. Мониторинг тромбинемии проводят по определению концентрации Д-димеров в плазме крови.

Профилактика ОПН заключается в восполнении и поддержании объема циркулирующей плазмы (ОЦП) на адекватном уровне с помощью инфузионной терапии. После восстановления ОЦП для увеличения перфузии почек и увеличения темпа фильтрации мочи используют дофамин в дозе 2—5 мкг/кг·мин. Препарат стимулирует почечные дофаминовые рецепторы, увеличивает перфузию почек, способствует увеличению темпа фильтрации мочи [20].

Нарушение функции печени. В большинстве случаев специфической фармакотерапии не требуется. Лабораторные показатели функции печени приходят в норму в течение 1 мес после исчезновения симптомов СГЯ [1].

Полисерозиты. В случаях прогрессирующего напряженного асцита показан трансвагинальный или трансабдоминальный парацентез под ультразвуковым контролем. Диуретики неэффективны для эвакуации жидкости из третьего пространства. В ряде случаев они могут усугубить гиповолемию и привести к гиповолемическому шоку. Противопоказаниями к парацентезу являются гемодинамическая нестабильность и внутрибрюшное кровотечение. Плевральная пункция с целью эвакуации накопившейся жидкости необходима при прогрессирующем гидротораксе и дыхательных нарушениях. Показания к антибактериальной терапии при проведении повторных парацентезов определяются индивидуально.

Некоторое время в комплексной терапии СГЯ использовали фармакологические препараты, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки: ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин) и гистамина (хлорфенирамин малеат — блокатор H_1 -рецепторов). Предполагали, что путем стабилизации проницаемости мембран эти препараты способны препятствовать перемещению жидкости из сосудистого русла в третье пространство [32]. Однако клиническая эффектив-

ность использования этих препаратов для лечения СГЯ не была доказана.

Ингибиторы ангиотензинконвертирующего энзима (каптоприл и анаприл), а также блокаторы рецепторов ангиотензина II проникают через плацентарный барьер, в связи с чем не могут быть использованы для лечения пациенток с СГЯ, которым осуществлен перенос эмбрионов в полость матки. В то же время эти препараты с успехом могут использоваться для профилактики и лечения СГЯ в случае при отказе от переноса эмбрионов в полость матки и их криоконсервации [8].

Показаниями к хирургическому лечению больных с СГЯ являются внутрибрюшное кровотечение при разрыве кист яичника, перекрут яичника, сопутствующая внематочная беременность. Хирургическое вмешательство при СГЯ должно быть щадящим, а гемостатические мероприятия направлены на сохранение яичниковой ткани. Большие размеры кист и яичников не могут служить основанием для их резекции. При перекруте яичника или придатков можно ограничиться их раскручиванием. Предпочтителен лапароскопический доступ [27, 32].

В основе прогнозирования и профилактики СГЯ лежит динамический ультразвуковой и гормональный мониторинг в циклах индукции овуляции, определяющий индивидуальное ведение каждой конкретной пациентки с учетом фоновых факторов риска развития синдрома и ответа яичников на гонадотропную стимуляцию (табл. 2) [20]. Для определения тактики ведения больной необходимо иметь представление о патофизиологических механизмах развития заболевания, ранних методах диагностики и лечения.

К сожалению, данные, касающиеся вклада различных факторов в развитие СГЯ, противоречивы, а главной проблемой, затрудняющей вероятность прогнозирования, является отсутствие коррелятивной зависимости между развитием СГЯ и параметрами яичникового ответа. В то же время использование низкодозовых протоколов индукции овуляции с помощью рекомбинантных гонадотропинов, замена триггера овуляции чХГ на рекомбинантный ЛГ или а-ГнРГ, перенос одного эмбриона, программа криоконсервации эмбрионов без их переноса в циклах с риском развития СГЯ позволяют в некоторой мере предотвратить развитие СГЯ. Метод «coasting», заключающийся во временном отказе от введения гонадотропинов у пациенток с высоким уровнем эстрадиола в плазме крови и продолжении введения а-ГнРГ, а также в назначении триггера овуляции чХГ только после снижения концентрации эстрадиола до безопасного уровня, широко используют во многих клиниках [21, 26]. Однако чет-

кие протоколы индукции овуляции с использованием этого метода отсутствуют, а параметры прекращения введения гонадотропинов и критерии назначения чХГ являются предметом дискуссий и нуждаются в дальнейшем изучении. Дискуссионными представляются и вопросы, касающиеся широкого использования человеческого альбумина для профилактики и лечения СГЯ, в связи с ограничением показаний к его применению [14]. Нуждаются в разработке протоколы инфузионной терапии с использованием ГЭК, являющегося альтернативой к введению человеческого альбумина, а также протоколы профилактики тромбоэмболических осложнений.

Развитие тяжелого СГЯ — состояние, требующее проведения интенсивных и дорогостоящих лечебных мероприятий, направленных на устранение полиорганной недостаточности у молодых женщин, леченных всего лишь по поводу бесплодия. Неизвестна степень риска для здоровья женщины после перенесенного СГЯ. Эти данные в доступной литературе отсутствуют. Где грань между желанием пациентки, а зачастую и врача, получить беременность даже на фоне развития СГЯ и сохранением здоровья женщины? Ответ на вопрос заключается в совершенствовании методов профилактики развития СГЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеева В.Л. Диагностика и варианты клинического течения синдрома гиперстимуляции яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М 1999.
2. Калинина Е.А. Синдром гиперстимуляции яичников при экстракорпоральном оплодотворении и переносе эмбрионов в полость матки: Дис. ... канд. мед. наук. М 1995.
3. Кетиладзе Т.М. Прогностическое значение онкомаркера СА-125 при синдроме гиперстимуляции яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М 1999.
4. Корнеева И.Е., Фанченко Н.Д., Леонов Б.В., Иванец Т.Ю., Камилова Д.П. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников. Пробл репрод 2002; 8: 2: 30—33.
5. Корнеева И.Е., Кузьмичев Л.Н., Камилова Д.П., Ковалев В.Ф. Синдром гиперстимуляции яичников: некоторые аспекты диагностики и лечения. Материалы научного форума: «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». М 1999; 70—71.
6. Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study. Hum Reprod 1998; 13: 11: 3128—3131.
7. Allegra A., Termine N., Raineri L. et al. Iperstimolazione ovarica e gravidanza gemellare in una paziente in trattamento con analogo del GnRH e gonadotropine senza somministrazione di midcycle HCC. Riv Ost Gin Steril 1991; 2: 209—211.
8. Ando H., Furugori K., Shibata D. et al. Dual renin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series. Hum Reprod 2003; 18: 6: 1219—1222.
9. Asch R.H., Goldsman M.P., Barale E. Strategy of prevention or reducing the risks of ovarian hyperstimulation syndrome onset. Serono fertility series 1997; 1: 35—50.
10. Balasch J., Carmona F., Llach J. et al. Acute prerenal failure and liver dysfunction in patient with severe OHSS. Hum Reprod 1990; 5: 3: 348—351.
11. Beerendok C.C., Van Dop P.A., Braat D.D. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: facts and fallacies. Obstet Gynecol Surv 1998; 53: 7: 439—449.
12. Boldt J., Mueller M., Menges T. et al. Influence of different volume therapy regimens on regulators of the circulation in the critically ill. Br J Anaesth 1996; 77: 4: 480—487.
13. Camu F. Human albumin and colloid fluid replacement: their use in general surgery. Acta Anaesthesiol Belg 1995; 46: 1: 3—18.
14. Chen C.D., Chao K.H., Yang J.H. et al. Comparison of coasting and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2003; 80: 1: 86—90.
15. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998; 317: 7153: 235—240.
16. Cole H., Hart G. The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immune rate. Am J Physiol 1993; 93: 57.
17. Collis R.E., Collins P.W., Gutteridge C.N. The effect of hydroxyethyl starch and other plasma substitutes on endothelial cell activation; an in vitro study. Intensive Care Med 1994; 20: 1: 37—41.
18. Daniel Y., Yaron Y., Oren M. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome manifests as acute unilateral hydrothorax. Hum Reprod 1995; 10: 7: 1684—1685.
19. Delvigne A., Kostyla K., De Leener A. et al. Metabolic characteristics of women who developed ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 2002; 17: 8: 1994—1996.
20. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 8: 6: 559—577.
21. Delvigne A., Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. Hum Reprod Update 2002; 8: 3: 291—296.
22. Elchalal U., Schenker G.T. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome — views and ideas. Hum Reprod 1997; 12: 6: 1129—1137.
23. Ferarretti A.P., Gianaroli L., Fiorentino A. The ovarian hyperstimulation syndrome: definition, clinical symptoms, classification and incidence. Serono fertility series 1997; 1: 1—10.
24. Gianaroli A.P., Ferarretti M.C., Magli. Pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. Serono fertility series 1997; 1: 11—19.
25. Kaaja R., Sieberg R., Tiitinen A. Severe ovarian hyperstimulation syndrome and deep venous thrombosis. Lancet 1989; 28: 2: 1043.
26. Levinsohn-Tavor O., Friedler S., Schachter M. Coasting—what is the best formula? Hum Reprod 2003; 18: 5: 937—940.
27. Mashlach S., Bider D., Moran O. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. Fertil Steril 1990; 53: 1: 76—80.

28. Mathur R., Hayman G., Bansal A. et al. Serum vascular endothelial growth factor levels are poorly predictive of subsequent ovarian hyperstimulation syndrome in highly responsive women undergoing assisted conception. *Fertil Steril* 2002; 78: 6: 1154—1158.
29. McElhinney B., Ardill J., Caldwell C. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others? *Hum Reprod* 2002; 17: 6: 1548—1553.
30. Mozes M., Bogokowsky H., Antebi E. et al. Tromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet* 1965; 11: 2: 1213—1215.
31. Nakauchi-Tanaka T., Sohda S., Someya K. et al. Acquired haemophilia due to factor VIII inhibitors in ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Hum Reprod* 2003; 18: 3: 506—508.
32. Navot D. Practical guidelines to prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Serono fertility series* 1997; 1: 59—68.
33. Nohe B. Human albumine influences the expression of ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin in vitro. *Brit J of Anaesthesia* 1997; 78: 183.
34. Ong A., Eisen V., Rennie D. et al. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome (OHS): a possible role for ovarian renin. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 1: 43—49.
35. Riedinger J.M., Coudert B., Barillot I. et al. Clinical value of primary ovarian cancer recurrences by Ca-125 doubling time. *Bull Cancer* 1997; 84: 9: 855—860.
36. Rizk B., Aboulghar M., Smitz J. et al. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 3: 255—266.
37. Rizk B., Meagher S., Fisher A. Severe OHSS and cerebrovascular accidents. *Hum Reprod* 1990; 5: 6: 697—698.
38. Schenker J.G. Ovarian hyperstimulation syndrome. In: *Reproductive Medicine and Surgery*. EH Wal; ach and Zacur (Eds). St Louis: Mosby 1995; 650—679.
39. Schenker J.G., Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: A current survey. *Fertil Steril* 1978; 30: 3: 255—268.
40. Thaler I., Yoffe N., Kaftory J.K. et al. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: the physiologic basis for a modified approach. *Fertil Steril* 1981; 36: 1: 110—113.
41. Yarali H., Fleige-Zahradka B.G., Yuen B.H. et al. The ascites in the ovarian hyperstimulation syndrome does not originate from the ovary. *Fertil Steril* 1993; 59: 3: 657—661.
42. Zalel Y., Katz Z., Caspi B. et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome concomitant with spontaneous pregnancy in a woman with polycystic ovary disease. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1: 122—124.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 24, 35, 42)

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
lrm@cv.ukrtel.net

Феномен «бедного» ответа яичников на стимуляторы суперовуляции в программах ЭКО (обзор литературы)

К.В. КРАСНОПОЛЬСКАЯ, А.С. КАЛУГИНА

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

Представлены современные данные и результаты собственных исследований о частоте, возможных патогенетических механизмах и подходах к преодолению энigmatического «бедного» ответа яичников на стимуляторы овуляции в программах ЭКО.

Ключевые слова: ЭКО, «бедный» ответ, протоколы стимуляции суперовуляции.

Терминологические аспекты обозначения состояния, связанного с неадекватно ослабленной реакцией яичников на стимуляторы овуляции в программах ЭКО; частота феномена энigmatического «бедного» ответа

Опыт использования ЭКО показывает, что при применении индукторов фолликулогенеза в наиболее распространенных протоколах стимуляции (как правило, в «длинном» протоколе) у 20–30% больных в первом лечебном цикле не удается обеспечить созревание более 3 фолликулов или даже получить их вообще [66, 74, 84]. Такую ослабленную реакцию яичников на индукторы фолликулогенеза в англоязычной литературе принято обозначать термином «бедный» (“poor”) или «низкий» (“low”) ответ, а пациенток с указанным отклонением — как «низкоотвечающих» (“low responders”) [12, 52, 69].

Следует отметить разночтения в трактовке термина “low responders”. Так, одни авторы к “низкоотвечающим” пациенткам относят всех больных с однократно зарегистрированным «бедным» ответом яичников на стимуляцию с применением стандартных доз гонадотропинов (150–300 мЕД) [20, 37]. Другие придерживаются мнения, что термин “low responders” следует применять по отношению к женщинам, у которых «бедный» ответ регистрировался не менее чем в двух последовательно проведенных циклах ЭКО с применением указанной дозы гонадотропинов [2, 14].

Некоторые авторы относят к «низкоотвечающим» также женщин, у которых подозревается возможность «бедного» ответа яичников. Диагноз устанавливается не только после безуспешного использования стандартных доз гонадотропинов, но и до их практического применения в стимулируемых циклах на основе прогностических критериев [2, 12, 16, 17, 44, 47, 54, 75, 85, 90].

Всех пациенток с «бедным» ответом можно условно разделить на две группы по причинам ослабленной реакции на индукторы фолликулогенеза.

Первую группу с «бедным» ответом составляют больные, у которых выявляются очевидные причины снижения овариального резерва и, как следствие, ослабленной реакции на стимуляторы овуляции. К таким причинам относятся:

а) возрастной фактор, негативно проявляющийся после 35 лет [1, 7, 20, 30, 43, 76, 77, 93, 95];

б) оперативные вмешательства на яичниках при их остающемся объеме менее 3 см³ и другие факторы, способные обусловить преждевременное истощение яичников [2, 4, 5, 73];

в) эндокринные нарушения (гиперпролактинемия, гиперандрогения, гипотиреоз), некупированные к моменту начала ЭКО [11].

Вторую группу больных с «бедным» ответом составляют относительно молодые (до 35 лет) пациентки с нормальным овуляторным циклом, интактными яичниками, нормальными базальными концентрациями гонадотропинов и без признаков гормональных нарушений [12, 14, 66, 74, 75]. Некоторые авторы используют термин «нормогонадотропная недостаточность яичников» [3, 9]. По нашему мнению, удобно использовать термин «энigmatический бедный» ответ, а не просто «бедный» ответ. Термин «энigmatический» подчеркивает, что речь идет о «бедном» ответе без каких-либо видимых причин. «Энigmatический бедный» ответ и «бедный» ответ на фоне причин, негативно влияющих на овариальный резерв, различаются, как и понятия «необъяснимое бесплодие» и бесплодие, ассоциируемое с вполне определенными факторами (трубно-перитонеальным, эндокринным и т.д.), оказывающими влияние на репродуктивную функцию.

Целесообразность выделения энигматически «бедного» ответа и «бедного» ответа, ассоциируемого с факторами, ограничивающими овариальный резерв, по нашему мнению, аргументируется тем, что для преодоления ослабленной реакции яичников в программах ЭКО у этих двух групп пациенток должны использоваться разные подходы.

Между тем приходится констатировать, что все имеющиеся в литературе публикации, рассматривающие проблемы «бедного» ответа, до настоящего времени не позволяют составить объективного представления о частоте форм «бедного» ответа с учетом его причин. Это связано с тем, что в сообщениях о частоте «бедного» ответа в программах ЭКО авторы представляют данные о всех «низкоотвечающих», т.е. включают их в единую группу и, в частности, не выделяют в ней больных именно с энигматическим «бедным» ответом. Причиной расхождений в результатах является и то обстоятельство, что разные авторы, судя по описанию больных, исходят из разных определений самого понятия «слабоотвечающие» пациентки, о чем мы уже указывали выше.

Наши собственные исследования [6] с охватом 1056 пациенток программы ЭКО в возрасте до 35 лет показали, что частота именно энигматического «бедного» ответа при использовании всех схем стимуляции при однократном применении лечебных циклов составляет 20,7%. Среди больных с «бедным» ответом в первой попытке ЭКО частота его при повторном использовании того же протокола стимуляции возрастает до 84,5%.

Влияние «бедного» ответа яичников на эффективность программ ЭКО с использованием стандартных схем стимуляции суперовуляции

Негативное влияние на результаты ЭКО «бедного» ответа яичников, независимо от причин их ослабленной реакции на стимуляцию овуляции в стандартных протоколах, состоит в затруднении или даже невозможности обеспечения этапа переноса эмбрионов. По этой причине отмечается снижение эффективности ЭКО как по показателю частоты наступления беременности на перенос эмбрионов — ЧНБ_{пэ} (за счет переноса 1 или 2 эмбрионов вместо 3—4), так и по показателю частоты наступления беременности на стимулированный цикл — ЧНБ_{сц} (за счет прерывания процедуры из-за невозможности получения хотя бы единственного эмбриона приемлемого качества) [35, 66, 74]. Можно напомнить, что в программах ЭКО лишь большое число получаемых фолликулов (8—12) и, как следствие, ооцитов (6—10) и эмбрионов (5—8) позволяет

отобрать для переноса наилучшие по качеству эмбрионы и при этом в достаточном количестве (оптимально — 3) [15, 81, 97, 99]. При общем же числе полученных эмбрионов от 1 до (редко) 3 (в результате созревания менее 4 фолликулов) проблема отбора наиболее качественных эмбрионов становится практически неразрешимой. На практике это приводит к тому, что приходится использовать для переноса эмбрионы, не выбранные в качестве лучших из большого числа имеющихся, а те, «что есть», или вообще прерывать лечебный цикл при наличии в них очевидных дефектов раннего эмбриогенеза (отсутствие дробления, морфологические дегенеративные признаки) [81].

Исходя из этих наблюдений, некоторые авторы вообще рекомендуют отмену лечебных циклов ЭКО при созревании в условиях контролируемой стимуляции яичников к моменту введения овуляторной дозы ХГ менее 4 фолликулов диаметром более 15 мм [37]. Однако другие авторы [52] в аналогичной ситуации (при созревании 1—3 фолликулов) продолжают проведение процедуры, прерывая ее лишь при невозможности получить единственный эмбрион приемлемого качества.

По нашим данным [6], у пациенток с энигматическим «бедным» ответом яичников на применяемые стандартные дозы гонадотропинов отмечается выраженное уменьшение показателя ЧНБ_{пэ} как в первой, так и во второй попытке ЭКО — соответственно 14,5 и 13,5% против 28,8% у женщин с адекватным ответом в первом лечебном цикле и 26,4% — во втором. По показателю ЧНБ_{сц} у больных с энигматическим «бедным» ответом эффективность ЭКО оказывается еще более низкой — 10,5% в первом стартовом протоколе и 9,7% — во втором, что связано с прекращением лечения до этапа переноса эмбрионов у 27,4% пациенток при первой попытке ЭКО и у 28,2% при второй. Тем не менее, если у этих больных удавалось получить и перенести не один, а два эмбриона приемлемого качества, эффективность как первой, так и второй попытки ЭКО по показателю ЧНБ_{пэ} заметно повышалась, а при переносе 3 эмбрионов оказывалась фактически такой же, как и у пациенток с нормальным ответом.

Из этого следует, что рекомендации авторов [37] о целесообразности прекращения лечебного цикла ЭКО у больных с 1—3 созревающими фолликулами вряд ли обоснованы, поскольку вероятность достижения беременности сохраняется. По нашему мнению, при «бедном» ответе, характеризующемся наличием к моменту введения ХГ 1—3 зрелых фолликулов, только невозможность получения в дальнейшем хотя бы одного

эмбриона приемлемого качества является очевидной причиной прекращения лечебного цикла.

Современные теории, объясняющие механизмы энigmatического «бедного» ответа яичников в программах ЭКО

Для объяснения феномена энigmatического «бедного» ответа на стимуляторы овуляции предложено несколько вероятных механизмов.

1. Возможность повреждения фолликулярного аппарата за счет аутоиммунного процесса [3, 9, 74, 98]. Локализация лимфоидной инфильтрации и антиовариальных антител выявляет при аутоиммунном оофорите преимущественное поражение растущих фолликулов. Интактность примордиальных и первичных фолликулов объясняет возможность длительного существования аутоиммунного оофорита без развития гипергонадотропной недостаточности яичников, т.е. не сопровождающейся возрастанием уровня ФСГ [9]. Исследования антиовариальных аутоантител у больных с недостаточностью яичников на фоне нормального уровня гонадотропинов, пролактина и андрогенов показывают, что частота распространения аутоиммунного оофорита среди таких женщин, по разным данным, составляет от 19,2% [3] до 31,5% [9].

2. Изменения сосудистой сети яичников, обусловленные либо наследственным дефектным ангиогенезом, либо факторами приобретенного характера (после оперативных вмешательств по поводу опухолей, опухолевидных образований и перенесенных воспалительных процессов). Возникшие по тем или иным причинам нарушения архитектоники питающей сети сосудов яичников приводят к неравномерному распределению циркулирующих гонадотропинов в разных участках ткани женских гонад, что сопровождается ослаблением гормональной стимуляции некоторых из растущих фолликулов и в конечном итоге ухудшает количественные показатели активности фолликулогенеза [8, 73, 92, 100].

3. Рецепторы к ФСГ фолликулярного аппарата могут быть заблокированы низкомолекулярными протеинами, присутствующими в сыворотке крови, или высокомолекулярными ингибиторами, обнаруживаемыми в фолликулярной жидкости [62]. Эти блокирующие субстанции все еще недостаточно изучены, и их физиологическая роль пока не определена. Кроме того, не исключается, что часть ФСГ-рецепторов фолликулярного комплекса может по неизвестным причинам подвергаться конформационным изменениям, вследствие чего не обеспечиваются адекватное восприятие и передача стимулирующих сигналов молекул ФСГ [35].

4. Клетки гранулезы фолликулов могут синтезировать меньшее количество инсулиноподобных факторов роста I и II (ИПФР-I и -II), обеспечивающих в норме адекватную чувствительность растущих фолликулов к ФСГ. Одной из вероятных причин этого явления может быть ослабление эффектов соматотропного гормона [49, 55, 69].

Предполагается также и вероятность уменьшения биологической активности ИПФР-I и II (при нормальной или даже повышенной интенсивности их образования) за счет их усиленного взаимодействия со связывающими протеинами (ИПФР-СП), активность которых в свою очередь регулируется специфическими протеазами [39]. Кроме того, установлено, что из 6 видов известных ИПФР-СП некоторые из них, в частности ИПФР-СП-3, обладают способностью конкурентно ингибировать ФСГ-рецепторы [63].

Прогнозирование адекватности реакции яичников на стимуляторы овуляции

Большинство исследований по прогнозированию эффективности стимуляции суперовуляции было связано с определением базального уровня гонадотропинов и эстрадиола (E_2). Установлено, что недостаточный ответ в стимулируемых циклах ожидается при:

- повышении базального уровня ФСГ >15 мЕД/л [29, 71] или даже >10 мЕД/л [2, 54, 72];
- базальном уровне ЛГ <3 мЕД/л [50];
- величине соотношения базальных концентраций ЛГ/ФСГ >3 [50], хотя некоторые исследователи отмечают прогностическую значимость измерения этого отношения лишь у пациенток с повышенным уровнем ФСГ [36];
- повышении базальной концентрации $E_2 >60$ пг/мл [72, 85], по другим данным — >80 пг/мл [51] или >100 пг/мл [67];
- увеличении уровня E_2 через 24 ч после начала применения препаратов а-ГнРГ менее чем на 5 пг/мл [55].

Было изучено значение возрастного фактора для прогнозирования эффективности индуцируемого фолликулогенеза — показана его корреляция с базальным уровнем ФСГ [7, 20, 30, 41, 43, 76, 93, 95].

Помимо описанных исследований, предлагали тестировать базальные уровни ингибина В [31, 46, 64], ингибина А [71], динамику концентрации ФСГ в фолликулярной фазе цикла [27, 45], концентрацию антимюллерова гормона [23, 26, 82, 88], использовать пробы с кломифеном [2, 24] или гонадотропинами [47, 84].

С аналогичной целью рекомендовали ультразвуковую оценку объема яичников и определение базального числа антральных фолликулов

размером 2—5 мм. Так, было установлено, что недостаточный ответ на овариальную стимуляцию наблюдается при объеме яичников $<3 \text{ см}^3$ [33, 58, 68, 83, 87] и числе малых антральных фолликулов менее 2 на 3-й день цикла [17, 21, 22, 27, 75, 89, 94]. Предполагалось, что уменьшение объема яичников и числа малых антральных фолликулов отражает количественное уменьшение фолликулярного резерва, образуемого примордиальными фолликулами [12, 21, 61].

В качестве еще одного прогностического критерия активности ответа яичников в стимулированных циклах можно использовать оценку скорости артериального систолического кровотока в их строме с помощью трансвагинальной цветной пульсовой доплерометрии [22, 25, 32, 57].

Характеризуя диагностический потенциал перечисленных гормональных и инструментальных методов оценки овариального резерва, многие исследователи [18, 36, 48, 54, 56, 59, 60, 65, 80] отмечают, что пока ни один из них нельзя рассматривать как достаточно надежный для прогнозирования характера ответа яичников на стимуляторы овуляции.

По нашим наблюдениям [6], среди тестов, используемых для предварительного заключения о степени адекватности ответа яичников на планируемую применение стандартных доз гонадотропинов, значение имеет определение числа малых антральных фолликулов 2—5 мм и базального уровня ФСГ на 2—3-й день цикла. Как следует из полученных нами данных, при выявлении отклонений этих показателей вероятность ослабленной реакции яичников на стимуляторы овуляции возрастает. Так, в сравнении с женщинами с адекватной реакцией на гонадотропины среди больных с энigmatическим «бедным» ответом в 2 раза больше пациенток с показателем базального уровня ФСГ 10—15 МЕД/л и в 5 раз больше с числом малых антральных фолликулов <4 .

Тем не менее мы отмечали, что среди больных с энigmatическим «бедным» ответом яичников у 77,3% уровень ФСГ не превышал 10 МЕД/л, а у 55,3% базальное число малых антральных фолликулов составляло более 4. Эти данные продемонстрировали, что отсутствие отклонений описываемых показателей отнюдь не нивелирует вероятность «бедного» ответа при последующем проведении процедуры ЭКО. К этому можно добавить, что среди больных с адекватным ответом яичников на стандартные дозы гонадотропинов, у 12% исходно имелись прогностически «неблагоприятные» отклонения уровня ФСГ (>10 МЕД/л) и у 8% — числа малых антральных фолликулов (<4). Это означает, что прогноз «бедного» ответа, основывающийся на соответствующих отклонениях этих показателей, отнюдь не

всегда подтверждается на практике, поскольку частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов при использовании описываемых тестов в сумме превышает 50%.

Итак, можно констатировать, что все применяемые в настоящее время прогностические факторы ответа яичников на стимуляторы овуляции имеют лишь относительную ценность и весьма далеки от 100% точности. Учитывая опыт использования этих тестов, мы склонны согласиться с точкой зрения некоторых специалистов [37], полагающих, что такие исследования вообще нет смысла проводить у пациенток с нормальным овуляторным циклом в возрасте до 43 лет. Согласно позиции этих авторов, совпадающей с нашим мнением, диагноз «low responder» следует устанавливать чисто эмпирически на основании регистрации факта «бедного» ответа лишь в уже проведенных циклах ЭКО (не менее 2 попыток) с применением «стартовой» схемы контролируемой овуляции со стандартными дозами гонадотропинов, используемыми в «длинном» протоколе. Выбор именно «длинной» схемы с а-ГнРГ и гонадотропинами в качестве «стартовой» аргументируется тем, что только этот протокол является наиболее эффективным и поэтому наиболее часто применяемым в настоящее время методом в программах ЭКО [37]. Известно, что назначение препаратов а-ГнРГ в описываемом режиме сегодня не рекомендуется лишь больным с выраженным снижением базального уровня ФСГ, а также пациенткам с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников [10].

Подходы к преодолению феномена энigmatического «бедного» ответа в повторных попытках ЭКО

Единого мнения о тактике проведения повторных циклов ЭКО у пациенток с установленным «бедным» ответом на стандартные дозы гонадотропинов, подпадающим под определение «энigmatический бедный ответ яичников», не существует. Этот вопрос является предметом активной дискуссии.

Так, некоторые авторы в повторных циклах ЭКО у пациенток с феноменом «бедного» ответа рекомендуют вообще отказываться от применения препаратов а-ГнРГ [37, 96]. Другие предлагают продолжать их использование в прежнем режиме до подтверждения десенситизации гипофиза по уровню E_2 [28] или ограничивать их назначение с 21-го дня предшествующего цикла до дня начала менструации [34, 42], а по другим данным — до 2-го дня лечебного цикла [91]. Есть сообщения и о целесообразности применения в подобных клинических ситуациях антагонистов

ГнРГ [19, 38, 40, 70], причем некоторые специалисты считают полезным предварительно их использование в повторных попытках ЭКО курсом подготовительной терапии с применением оральных контрацептивов [86].

У этих же пациенток, независимо от использования или неиспользования агонистов или антагонистов ГнРГ, препараты гонадотропинов считается оправданным применять в повышенных дозах (300 до 600 мЕД/сут), причем некоторые авторы предпочтение отдают назначению «чистого» (уринарного или рекомбинантного) ФСГ [13, 37, 78, 79].

Отдельные специалисты [51] при применении гонадотропинов рекомендуют режим *step down*, подразумевающий уменьшение их дозы с 450 мЕД/сут до 300 мЕД/сут при возрастании уровня E_2 до 200 пг/мл и до 150 мЕД/сут при ультразвуковом выявлении 2 фолликулов и более диаметром, превышающим 12 мм. Отмечают, что режим *step down* в сравнении с использованием фиксированной дозы гонадотропинов не обладает каким-либо преимуществом с точки зрения влияния на активность фолликулогенеза и исходы ЭКО, однако способствует снижению общей стоимости лечения за счет уменьшения числа расходуемых ампул чМГ.

Полагают, что усилению стимулирующего эффекта гонадотропинов при ограниченном овариальном резерве может способствовать дополнительное использование в циклах ЭКО препаратов типа местинона, т.е. усиливающих эффекты соматотропного гормона [53].

При «бедном» ответе, вероятно, связанном с аутоиммунным оофоритом, рекомендуют назначение терапии глюкокортикоидами, применяемыми при подготовке и в самих лечебных циклах ЭКО на этапе использования стимуляторов овуляции [3, 9].

Описанное разнообразие в подходах к тактике контролируемой стимуляции при «бедном» ответе яичников лишь показывает, что полной ясности в этом вопросе так и не достигнуто. Очевидно, актуальной задачей становится не только разработка, но и выбор из уже существующих более эффективных протоколов стимуляции суперовуляции яичников при «недостаточном» ответе.

Мы провели собственное сравнение эффективности в последующих циклах ЭКО трех наиболее часто упоминаемых в литературе протоколов стимуляции суперовуляции у больных именно с энigmatическим «бедным» ответом. Все три выбранных протокола предполагали применение повышенных доз гонадотропинов (600 мЕД/сут). При этом два из них предусматривали предварительное (с 21-го дня цикла) применение в «длин-

ном» протоколе препаратов а-ГнРГ (в стандартном режиме до дня введения ХГ или в «прерванном» режиме до дня начала менструации) и один — использование только гонадотропинов.

В результате установлено, что более эффективными являются схемы с а-ГнРГ, применяемыми в «длинном» протоколе как в стандартном, так и «прерванном» режиме — ЧНБ_{пэ} в обоих случаях составила 25%. При использовании схем с гонадотропинами без а-ГнРГ эффективность ЭКО по показателю ЧНБ_{пэ} составила лишь 15%.

В свою очередь из двух протоколов с а-ГнРГ по параметру ЧНБ_{сц} более эффективным оказался вариант контролируемой стимуляции с назначением препаратов а-ГнРГ в стандартном режиме. По нашим наблюдениям, у пациенток с «бедным» ответом при использовании в повторных лечебных циклах стандартного, а не «прерванного» режима применения а-ГнРГ частота отмены лечебных циклов до этапа переноса эмбрионов оказывалась почти вдвое меньшей — 7,6% против 14,2%. Следствием этого становилось повышение эффективности ЭКО по показателю ЧНБ_{сц}. Так, если при применении а-ГнРГ в «прерванном» режиме ЧНБ_{сц} равнялась 21,4%, то при их использовании в стандартном режиме этот показатель возрастал до 23%.

На основании полученных результатов следует, что из трех тестируемых протоколов, рекомендуемых больным с предвительно установленным энigmatическим «бедным» ответом на стандартные дозы гонадотропинов, наилучшими являются схемы с а-ГнРГ и гонадотропинами в стартовой дозе 600 мЕД/сут. Лучшим оказывается вариант контролируемой овуляции, предусматривающий назначение препаратов а-ГнРГ с 21-го дня цикла до дня введения ХГ, а не до дня начала менструации, т.е. «обычный», а не «прерванный» режим их использования. В условиях «обычного» режима применения а-ГнРГ частота отмены лечебных циклов до этапа переноса эмбрионов оказывается почти вдвое меньшей, чем при их «прерванном» использовании. Это, собственно, и повышает эффективность ЭКО по показателю ЧНБ_{сц} у пациенток с энigmatическим «бедным» ответом.

Анализ приведенных данных литературы и собственных наблюдений позволяет заключить, что феномен энigmatического «бедного» ответа в программах ЭКО, несмотря на некоторые успехи в расшифровке его причинных механизмов и выработки тактики к его преодолению, все еще недостаточно изучен. Продолжение исследований по указанным направлениям остается актуальным. Успех будет способствовать дальнейшему повышению эффективности программ ЭКО за счет улучшения результатов пре-

одоления бесплодия у наиболее резистентных к лечению женщин с энigmatическим «бедным» ответом, составляющих значительную часть (по

нашим данным, 20,7%) в общем контингенте относительно молодых пациенток (<35 лет) программ ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Боярский К.Ю.* Старение репродуктивной системы и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий. *Пробл репрод* 1996; 2: 4: 57–62.
2. *Боярский К.Ю.* Клиническое значение тестов определения овариального резерва в лечении бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2000; 26.
3. *Гззян А.М.* Роль аутоиммунного оофорита в развитии гипергонадотропной и нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 1995; 118.
4. *Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А. и др.* Влияние резекции яичников на их функциональный резерв. *Пробл репрод* 1996; 4: 63–67.
5. *Корсак В.С.* Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 1999; 29.
6. *Краснопольская К.В.* Экстракорпоральное оплодотворение в комплексном лечении женского бесплодия: Дис. ... д-ра мед. наук. М 2003; 304.
7. *Кустаров В.Н., Боярский К.Ю.* Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО. *Пробл репрод* 1999; 5: 1: 46–49.
8. *Ннаури Д.А.* Овариальная недостаточность при хроническом неспецифическом сальпингоофорите. *Физиология человека* 1995; 21: 3: 166–169.
9. *Смагина Е.В.* Роль аутоиммунных процессов в патогенезе нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 1996; 21.
10. *Смоляникова В.Ю., Финогенова Е.Я.* Схемы стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ. В кн: Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия. М: Московское Информационное Агентство 2000; 91–135.
11. *Яворовская К.А.* Роль эндокринных нарушений в реализации и повышении эффективности программы ЭКО и ПЭ: Дис. ... д-ра мед. наук. М 1998; 254.
12. *Agnani G., Joanne C.H., El Oudghiri F. et al.* Ultrasound evaluation of the follicular pool in the detection of poor responders. *Hum Reprod* 1997; 12: Suppl 1: 216–221.
13. *Akarsu C., Kahraman S., Ozden S. et al.* Minidose GnRH is more efficient than co-flare protocols in the treatment of poor responders in ART cycles. *Hum Reprod* 1999; 14: Abstract Book 1: P-137: 209–210.
14. *Ardiles G., Neuspiller F., Remohi J. et al.* Evaluation of the ovarian reserve in young low responders (LR) with normal basal serum FSH levels using three-dimensional (3D) ultrasound. *Fertil Steril* 1998; 70: 3: Suppl 1: P-581: 309.
15. *Azem F., Yaron Y., Amit A. et al.* How many embryos to transfer in patients undergoing IVF? *Hum Reprod* 1996; 11: 229–230.
16. *Ben Aribia M.H., Mahmoud K., Antignac P. et al.* Correlation between pretreatment levels of inhibin B, oocyte quality and assisted reproduction outcome. *Hum Reprod* 2002; 17: Abstract Book 1: P-477: 161–162.
17. *Broekmans F.J.M., Bancsi L.F.J., Looman C.W. et al.* Comparison of basal markers of the ovarian reserve in IVF: a prospective study. *Hum Reprod* 2000; 15: Abstract Book 1: O-055: 22.
18. *Broekmans F.J.M., Bancsi L.F.J., Mol B.W.J. et al.* The performance of basal FSH in the prediction of poor response and non-pregnancy after IVF: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: Abstract Book 1: O-178: 63.
19. *Brook N., Makrigiannakis A., Trew G. et al.* A prospective analysis of the use of gonadotropin releasing hormone antagonists in women with a history of poor ovarian response in previous assisted reproduction cycles. *Hum Reprod* 2001; 16: Abstract Book 1: O-225: 92.
20. *Burger C.W., De Boer E.J., Den Tonkelaar I. et al.* Number of retrieved oocytes at first IVF treatment in relation to age at menopause. *Hum Reprod* 2000; 15: Abstract Book 1: 78–79.
21. *Chang M.Y., Chiang C.H., Hsieh T.T. et al.* Use of antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505–510.
22. *Child T.J., Guleki B., Tan S.L.* Success during in vitro maturation (IVM) of oocyte treatment is dependent on the numbers of oocytes retrieved which are predicted by early follicular phase transvaginal ultrasound measurement of the antral follicle count and peak ovarian stromal blood flow velocity. *Hum Reprod* 2001; 16: Abstract Book 1: O-101: 41.
23. *Cook C., Siow Y., Brenner A. et al.* Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002; 77: 141–146.
24. *Corson S.L., Gutman J., Batzer F.R. et al.* Ovarian reserve tests: inhibin B versus clomiphene citrate challenge tests. *Fertil Steril* 1998; 70: 3: Suppl 1: O-121: 46–47.
25. *Coulam C.B., Rinchart J.S.* Baseline ovarian stromal blood flow predicts pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 70: 3: Suppl 1: P-175: 181.
26. *De Wet A., Laven J., De Jong F. et al.* Antimullerian hormone serum levels: a putative marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357–362.
27. *De Ziegler F.D., Taieb J.* New clues for assessing ovarian reserve: ovarian response to exogenous FSH. *Fertil Steril* 1998; 70: 3: Suppl 1: 6–7.
28. *Dirnfeld M., Fruchter O., Calderon I. et al.* Cessation of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) upon down-regulation versus conventional long GnRHa protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14: O-113: 62.
29. *Ebrahim A., Reinhard G., Morris S.* FSH levels on day 3 predict ovulation stimulation response. *Assist Reprod Genet* 1993; 10: 130–136.
30. *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.
31. *Eldar-Geva T., Margalioth E.J., Algur N. et al.* Serum inhibin B concentration measured early during FSH administration for IVF/embryo transfer can predict treatment outcome. *Hum Reprod* 2000; 15: Abstract Book 1: O-218: 87–88.
32. *Engmann L., Sladkevicius P., Agraval R.* The value of stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of IVF treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 3: Suppl 1: 105–106.

33. Erdem M., Erdem A., Biberoglu K. et al. Ultrasound-measured ovarian volume is a better predictor of ovarian responsiveness to gonadotrophins in IVF than basal and clomiphene citrate induced serum FSH and inhibin B. Hum Reprod 2002; 17: Abstract Book 1: P-463: 157.
34. Faber B.M., Mayer J., Cox B. et al. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. Fertil Steril 1998; 69: 826–830.
35. Fauser B.C.J.M., Van Heusden A.M. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. Endocrinol Rev 1997; 18: 71–106.
36. Fauzia M., Phelps J.Y., Vlahos L. et al. Baseline follicle stimulating: luteinizing hormone ratios are not predictive of pregnancy outcome and ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 1998; 70: 3: Suppl 1: 436.
37. Ferraretti A.P., Gianoroli L., Magli M.C. Does recombinant FSH increase embryo viability in poor responder patients? Hum Reprod 1999; 14: Abstract Book 1: P-256: 269.
38. Ferraretti A.P., Gianoroli L., Balicchia B. et al. GnRH antagonists in poor responders undergoing ART. Hum Reprod 2001; 16: Abstract Book 1: P-119: 148–149.
39. Friedman C.I., Danforth D.R., Herbosa-Encarnacion C. et al. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are elevated in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction. Fertil Steril 1997; 68: 607–612.
40. Galera F., Garijo E., Verdu V. et al. GnRH antagonists in low responder patient. Hum Reprod 2002; 17: Abstract Book 1: P-342: 118.
41. Galey-Fontaine J., Cedrin-Durnerin I., Chaibi R. et al. Does age affect pregnancy rate in poor responders? Hum Reprod 2002; 17: Abstract Book 1: P-459: 156.
42. Garsia-Velasco J.A., Isaza V., Requena A. et al. Stop protocol versus high doses gonadotrophins in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. Hum Reprod 2000; 15: Abstract Book 1: P-100: 138–139.
43. Gosden R.C., Faddy M.J. Ovarian ageing, follicular depletion and steroidogenesis. Exper Gerontol 1994; 29: 265–274.
44. Gregory L. Ovarian markers of implantation potential in assisted reproduction. Hum Reprod 1998; 13: Suppl 4: 117–132.
45. Hansen L.M., Betzer F.R., Gutmann N.J. et al. Evaluation ovarian reserve: follicle stimulating hormone and oestradiol variability during cycle days 2–5. Hum Reprod 1996; 11: 486–489.
46. Hazout A., Cohen-Bacrie P., Menezo Y. et al. Is inhibin B a good prognostic factor of success in ART? Fertil Steril 1998; 70: 3: Suppl 1: P-690: 344.
47. Hedon B., Dechaud H., Galtier-Dereure F. et al. How to evaluate the ovarian reserve in 1999? Hum Reprod 1999; 14: Abstract Book 1: F-007: 382.
48. Herslag A., Lesser M., Montefusco D. et al. Interinstitutional variability of follicle-stimulating hormone and oestradiol levels. Fertil Steril 1992; 56: 1123–1126.
49. Homburg R., West C., Ostergaard H. et al. Combined growth hormone and gonadotropin treatment for ovulation induction in patients with non-responsive ovaries. Gynec Endocrinol 1991; 5: 33–36.
50. Howles C., Mc Namee M., Edwards R. Effect of tonic level of LH on outcome of IVF. Lancet 1994; 6: 521–522.
51. Hugues J.N., Bstandig B., Herve F. et al. Comparative efficacy of high fixed or step down dose regimen in poor responders. Hum Reprod 1999; 14: Abstract Book 1: O-101: 55–56.
52. Iaconelly Jr A., Rossi-Ferragut L.M., Rocha C.C. et al. Relativity of the concept “poor responder” in assisted reproductive programmes. Hum Reprod 2002; 17: Abstract Book 1: O-107: 37.
53. Ismail R., Shaban M., Haj Hassan L. et al. Efficacy of growth hormone-releasing agents (Mestimon) in low responders undergoing ICSI cycles. Hum Reprod 2001; 16: Abstract Book 1: O-218: 89.
54. Jacob S., Conroy R., Hurrison R.F. Predictive value of day 3 menstrual cycle FSH in young women (<35 years) undergoing assisted reproduction treatment (ART). Hum Reprod 2000; 15: Abstract Book 1: O-058: 23.
55. Jacobs H. Evidence for utility of GH in the enhancement of ovulation. In: “The somatotrophic axis and reproductive process in health and disease”, eds. E. Adashi, M. Thorner. Sero Symposia 1995; 279–290.
56. Khalaf Y., Sheward V., Wheeler M. Correlation between serum levels of LH, oestradiol, and inhibin A and inhibin B and outcome of ovarian stimulation for IVF using pure FSH following pituitary down-regulation with mid-luteal GnRH agonist. Hum Reprod 2001; 16: Abstract Book 1: P-123: 150.
57. Klentzeris L.D., Griffiths A., Pugh N. et al. Correlation between perifollicular blood flow, as determined by power doppler, and endometrial differentiation in the luteal phase of menstrual cycle. Hum Reprod 2002; 17: Abstract Book 1: O-227: 79.
58. Kuei-Mensah A., Zaidi J., Pittrof R. et al. Transvaginal three dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements. Fertil Steril 1996; 65: 371–376.
59. Kwee J., Schats R., Reker-Mombarg L.T.M. et al. Intercycle variability of the clomiphene citrate test. Hum Reprod 1999; 14: Abstract Book 1: O-065: 35.
60. Lashen H., Ledger W. et al. Prediction of ovarian response and in vitro fertilization outcome using age, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and LH/FSH ratio: a second look. Hum Reprod 1999; 14: Abstract Book 1: O-187: 104.
61. Lass A., Skull J., Mc Weigh E. et al. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopause gonadotropin for in vitro fertilization can predict poor response. Hum Reprod 1997; 12: 294–297.
62. Lee D.W., Grasso P., Dattatreymurty B. et al. Purification of a high molecular weight follicle-stimulating hormone receptor-binding inhibitor from human follicular fluid. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 160–168.
63. Ling N., Ui M., Shimonaka M. et al. An IGF-binding protein in ovarian follicular fluid blocks FSH-stimulated steroid production by ovarian granulosa cells. In: “Neuroendocrine regulation of reproduction”, eds. S.S.C. Yen, W.W. Vale, M.A. Norwell. Sero Symposia Series 1990; 205–215.
64. Lockwood G.M., Kidsley S., Lim L. et al. Pre-treatment levels of inhibin B correlate with follicular response and oocyte yield during IVF-embryo transfer and low levels predict cycle cancellation: a prospective study. Hum Reprod 2001; 16: Abstract Book 1: P-298B: 214–215.
65. Loverro G., Mei L., Nesca A. et al. FSH as a test of ovarian reserve before ovulation induction in IVF. Hum Reprod 2002; 17: Abstract Book 1: P-407: 139.
66. Mettler L., Salmassi A., Branderburg A. et al. Non-responsive patients: characteristic of patients. Fertil Steril 1995; 65: 2: 361–367.
67. Morris R.S., Coulam C. Low day 3 serum inhibin-B levels: increase the sensitivity of traditional ovarian reserve testing. Fertil Steril 1998; 70: 3: Suppl 1: 137–138.
68. Moura M.D., Tavares A.B., Amaral V.F. et al. Predictive value of the ovarian volume to the response to ovulation. Fertil Steril 1998; 70: 3: Suppl 1: P-978: 430–431.

69. Neulen J., Weinborn U., Wenzel D. et al. Poor responder — high responder: the importance of soluble endothelial growth factor receptor 1 (sVEGER-1) in ovarian stimulation protocols. *Hum Reprod* 2001; 16: Abstract Book 1: P-272: 205.
70. Nicoletto N., Al-Hasani S., Felberbaum R. et al. Ovarian stimulation in poor responders using GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15: Abstract Book 1: P-064: 125.
71. Nunez-Calonge R., Cortes S., Alsina J. et al. The predictive value of serum inhibin A for in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 1999; Abstract Book 1: 267—268.
72. Obruca A., Fisch F., Feichtinger W. et al. Predictive value of basal hormone levels for success of IVF treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 3: Suppl 1: P-855: 393.
73. Oehninger S., Scott R., Muasher S.J. et al. Effect of severity tubo-ovarian disease and previous tubal surgery on the results of in vitro fertilisation and embryo transfer. *Fertil Steril* 1989; 51: 126—130.
74. Pellicer A., Ballester M.J., Serrano M.D. et al. Aetiologic factors involved in the low response to gonadotropins in infertile women with normal basal serum follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1994; 9: 806—811.
75. Pellicer A., Ardiles G., Neuspiller F. et al. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998; 70: 4: 671—675.
76. Perez-Cano I., Garrido N., Meseguer M. et al. Effect of women's age on therapeutic indication in assisted reproduction. *Hum Reprod* 2001; 16: Abstract Book 1: P-021: 110—111.
77. Perotti L., Bianchi M.M., Colombo M. et al. In vitro fertilization: poor ovarian response to human gonadotropins in overweight patients and women over 35 years of age. *Hum Reprod* 1999; 14: Abstract Book 1: O-102: 56.
78. Popovic-Todorovic B., Ziebe S., Schmidt K.T. et al. Impact of recombinant FSH dose adjustments on the number of oocytes during a second treatment cycle with IVF or ICSI in "standard patients" treated with 150 IU/day during the first cycle. *Hum Reprod* 2001; 16: Abstract Book 1: O-220: 90.
79. Raga F., Casan E.M., Bonilla F. et al. Recombinant follicle-stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone and estradiol improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: Abstract Book 1: P-041: 160.
80. Rooij I.A.J., De Jong E., Broeckmans F.J.M. et al. Pregnancies in general infertility population with elevated FSH concentrations. *Hum Reprod* 2001; 16: Abstract Book 1: P-206: 180—181.
81. Roseboom T., Vermeiden J., Schoute E. et al. The probability of pregnancy after embryo transfer is affected by the age of patients, cause of infertility, number of embryos transferred and average morphology score, as revealed by multiple logistic regression analysis. *Hum Reprod* 1995; 10: 3035—3041.
82. Seifer D., Mc Laughlin C., Christin B. et al. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468—477.
83. Sharara F.I., Mc Clarmock H.D. Baseline ovarian volume predict stimulation response but not pregnancy outcome in IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: Abstract Book 1: O-069: 28.
84. Shulman A., Ghetler Y., Fejgin V. et al. Relationship between the threshold of ovarian sensitivity to human menopausal gonadotropin stimulation and in vitro fertilization treatment outcome. *Hum Reprod* 1995; 10: 12: 3197—3202.
85. Smotrich D.B., Widra E.A., Gindoff P.R. et al. Prognostic value of day 3 oestradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64: 1136—1140.
86. Stanovici A., Bonneaud F., Dumont-Hassen M. Oral contraceptive pretreatment and GnRH antagonists on poor responders. *Hum Reprod* 2002; 17: Abstract Book 1: P-443: 151.
87. Syrop C.H., Dawson J.D., Husman K.J. et al. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcome better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999; 14: 7: 1752—1756.
88. Teixeira J., Maheswaran S., Danahoe P. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrin Rev* 2001; 22: 657—674.
89. Tomas C., Nuojua-Huttunen S., Marticainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotropins in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220—223.
90. Toner J.P., Philput C.B., Jones G.S. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784—791.
91. Ubaldi F., Nagi P., Anniballo R. et al. Cessation of gonadotropin releasing hormone agonist therapy and high dose of menotropins for ovarian stimulation in low responders. *Hum Reprod* 1999; 14: Abstract Book 1: P-249: 265—266.
92. Van Blerkom J. Perifollicular vascularity and oocyte developmental competence. *Hum Reprod* 1999; 14: O-214: 119.
93. Van Kooij R.J., Looman C.W., Habbema J.D. et al. Age-dependent decrease in embryo implantation rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 66: 5: 769—775.
94. Van Rooij I.A.J., Bancsi L.F.J., Broeckmans F.J.M. et al. Presumed prognosis patients have acceptable pregnancy rates after IVF treatment. *Hum Reprod* 2000; 15: Abstract Book 1: P-106: 141.
95. Vermeulen A. Ageing and fertility. In: "Treatment of infertility: the new frontiers", eds. M. Filicori, C. Flamigni. Communicatin Media for Education, Princeton Junction, New Jersey, USA 1998; 53—66.
96. Waldenstrom U., Nilsson S., Borsgard T. et al. Long dawn-regulation, followed by ovarian stimulation for IVF-ET without any gonadotropin releasing hormone (GnRH)-analogues results in more oocytes and very few spontaneous ovulations in poor responders. *Hum Reprod* 1998; 70: 3: Suppl 1: 354.
97. Wetzels A.M.M., Smeenk J.M.J., Thomas C.M.G. et al. Predictors of ovarian reserve in IVF/ICSI: the role of embryo quality and quantity. *Hum Reprod* 2001; 16: Abstract Book 1: P-134: 154.
98. Wheatcroft N.J., Rogers C.A., Metcalfe R.A. et al. Is subclinical ovarian failure an autoimmune disease? *Hum Reprod* 1997; 12: 244—249.
99. 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: P-336: 116.
100. Zeleznik A.J., Schuler H.M., Reichert L.E. Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary: role of the vasculature in the selective distribution of hCG to the preovulatory follicle. *Endocrinology* 1981; 109: 356—362.



Машина сбивает весьма габаритную даму.
 – Вы что, не могли меня объехать?!
 – Простите, мадам, я не был уверен, что у меня хватит бензина.

Применение современной индукции овуляции в программе внутриматочной инсеминации спермой мужа

К.Ю. БОЯРСКИЙ

Центр планирования семьи Пушкинского района Санкт-Петербурга

Рассмотрены современные аспекты применения овариальной стимуляции в программе внутриматочной инсеминации спермой мужа. Показаны условия проведения данной процедуры и пути уменьшения вероятности наступления множественной беременности.

Ключевые слова: искусственная инсеминация, индукция овуляции, гонадотропины.

То, что ВИСМ находится на периферии вспомогательных репродуктивных технологий, можно объяснить как низкой эффективностью данной процедуры, о чем часто сообщается в литературе [1, 22, 24], так и относительно небольшим числом пациенток с проходимыми трубами.

Сама процедура заключается во введении спермы мужа, обработанной по специальной технологии, в полость матки во время, близкое к овуляции. Необходимыми параметрами для успешного применения этой процедуры являются проходимость маточных труб, достаточное количество активно подвижных сперматозоидов после «отмывки» эякулята, достаточное количество нормальных сперматозоидов по критериям строгой морфологии, использование индукции овуляции, ультразвуковой мониторинг и поддержка лютеиновой фазы цикла.

Прогодимость маточных труб. Золотым стандартом для оценки состояния труб служит хромогидротубация во время лапароскопии или гистеросальпингография (ГСГ). Однако в нашей клинике в течение более 10 лет для решения вопроса о целесообразности ВИСМ, мы считаем достаточным проведение контрастной ультразвуковой гистеросальпингоскопии (КУЗГСС). Недавно было опубликовано контролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность ВИСМ и инсеминации спермой донора после подтверждения проходимости маточных труб с помощью хромогидротубации во время лапароскопии, при ГСГ и с помощью КУЗГСС. Выяснилось, что суммарная эффективность процедуры после 3 и 6 попыток не различалась в группах пациенток с различной методикой определения проходимости маточных труб. Авторы делают вывод, что эффективность внутриматочной инсеминации не страдает при использовании КУЗГСС в качестве единственного метода про-

верки проходимости маточных труб [2]. Вывод этого исследования подтверждает нашу многолетнюю практику. Кроме того, КУЗГСС позволяет тщательно исследовать полость матки и исключить аномалии развития, пролиферативные процессы, полипоз, синехим и т.д.

Спорным остается вопрос о целесообразности проведения процедуры ВИСМ при наличии одной проходимой трубы. В нашей практике мы склоняемся к мнению, что односторонняя проходимость является неблагоприятным прогностическим фактором при проведении процедуры внутриматочной инсеминации и часто сочетается с патологическим процессом (воспаление, поражение эндометриозом и т.д.) в «здоровой» трубе.

Применение ВИСМ у пациенток с эндометриозом остается одной из тем для дискуссии. В многоцентровом рандомизированном исследовании I. Timmon и соавт. показали, что применение ВИСМ в сочетании с препаратами ФСГ и ЧМГ имеет преимущество при лечении бесплодия у пациенток с подтвержденной I и II стадией эндометриоза [32].

Важнейшим прогностическим фактором при проведении процедуры ВИСМ с применением препаратов ФСГ является возраст пациенток. P. Brzechffa и R. Vuyalos проанализировали в 363 циклах у 184 пациенток влияние возраста на частоту наступления клинической беременности и родов. Авторы обнаружили, что частота наступления беременности и родов зависит от возраста женщины и составляет у пациенток 25—34 лет — 19,4 и 17,3% соответственно, 35—40 лет — 13,6 и 10,4%, 41—46 лет — 3,6 и 2,7%. Эти данные показывают, что наилучшие результаты можно получить у молодых пациенток (до 35 лет), результаты снижаются в возрастной группе 35—40 лет, и эффективность данной процедуры сомнительна у женщин старше 40 лет [10].

Следующим является вопрос об определении тех предельных значений спермограммы мужа, при которых возможно наступление беременности после ВИСМ. В. Van Voorhis и соавт. при анализе 3479 циклов сообщили, что наличие более 10 млн активно подвижных сперматозоидов в нативном эякуляте может быть достаточным для проведения ВИСМ [3]. V. Lee и соавт., проанализировав 2846 циклов, считают, что важным прогностическим фактором является наличие в нативном эякуляте более 30% активно подвижных сперматозоидов [4].

М. Khalil и соавт., проанализировав 2473 цикла, сообщили, что после обработки спермы наличие более 5 млн активно подвижных сперматозоидов является достаточным для проведения процедуры [5]. D. Miller и соавт. считают, что для проведения процедуры необходимо наличие после обработки эякулята более 10 млн сперматозоидов. В этой работе на основании анализа 1114 циклов было показано, что при наличии менее 10 млн активно подвижных сперматозоидов эффективность процедуры на попытку менее 1%, в то время как при наличии от 10 до 20 млн она составляет около 7% и при наличии более 20 млн — около 12% [6].

Не менее важным является вопрос о наличии в эякуляте морфологически нормальных сперматозоидов. В проведенном мета-анализе J. Van Waart и соавт. на примере 3698 циклов показали, что наличие более 4% нормальных сперматозоидов по критериям Крюгера является необходимым условием для выполнения процедуры [7].

Для проведения процедуры ВИСМ необходимы обученный персонал, CO_2 -инкубатор, специальные среды для «отмывки» сперматозоидов, которые в настоящее время производятся различными фирмами. Остается дискуссионным вопрос о наиболее приемлемой методике приготовления сперматозоидов. Наиболее популярными к настоящему времени остаются методики всплытия сперматозоидов (*swim up*) и осаждения сперматозоидов в градиенте перколла.

В рандомизированном исследовании, проведенном W. Dodson и соавт., были сравнены различные методы обработки спермы. Выяснилось, что при применении двойного центрифугирования, всплытия сперматозоидов и осаждения сперматозоидов в градиенте перколла наблюдалась одинаковая частота наступления беременности при ВИСМ [8].

Важным является вопрос о необходимости проведения повторных внутриматочных инсеминаций во время одного лечебного цикла. В недавно опубликованном систематическом обзоре рандомизированных исследований на 334 циклах было показано, что нет достоверных различий в частоте

наступления беременности при проведении одной или двух инсеминаций в одном цикле [9].

Важнейшим является вопрос о целесообразности проведения самой внутриматочной инсеминации. Как показано выше, эта процедура, хотя и гораздо дешевле ЭКО и ИКСИ, все же требует определенных экономических затрат, дорогого оборудования и обученного персонала. В рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что собственно овариальная стимуляция имеет статистически достоверное преимущество в плане наступления беременности перед так называемым запланированным половым актом, приуроченным ко времени овуляции, и перед интрацервикальной инсеминацией. Доказано, что это справедливо как для мужского фактора бесплодия, так и для необъяснимого бесплодия [11].

Золотым стандартом применения ВИСМ является использование овариальной стимуляции. С помощью рандомизированных контролируемых исследований показано, что при применении даже минимальной стимуляции с помощью кломифенцитрата удается статистически достоверно получить более высокую частоту наступления беременности по сравнению с естественным циклом в программе ВИСМ [11]. Это преимущество имеет место как при лечении необъяснимого, так и умеренного мужского фактора бесплодия [11]. Более того, применение овариальной стимуляции в программе ВИСМ позволяет достичь беременности при меньших экономических затратах [12].

Овариальная стимуляция в программах ВИСМ и донорских инсеминаций значительно отличается от применения таковой в программах ЭКО и ИКСИ. Все дело в том, что при овариальной стимуляции в программах, где производится аспирация ооцитов основной задачей является получение достаточного большого числа зрелых фолликулов и соответственно ооцитов. Это число, по мнению различных специалистов, варьирует и составляет от 6 до 12 зрелых ооцитов. Получение в результате стимуляции менее 3–4 зрелых фолликулов в программе ЭКО часто воспринимается как неудовлетворительный результат и расценивается как плохой ответ на овариальную стимуляцию. В программе внутриматочных инсеминаций при наличии множества зрелых фолликулов резко возрастает вероятность многоплодной беременности, возникновение которой приводит к множеству медицинских, этических и финансовых проблем, поэтому желательно в программе ВИСМ получить достаточно ограниченное число зрелых фолликулов (от 1 до 4).

Здесь уместно напомнить основные принципы овариальной стимуляции. В естественном цикле в середине фолликулярной фазы происходит селекция доминантного фолликула из числа пре-

овуляторных больших антральных фолликулов, имеющих размер 10 мм в диаметре. При достижении лидирующим фолликулом величины более 10 мм на клетках гранулезы последнего появляются рецепторы к ЛГ, и рост этого фолликула становится независимым от уровня ФСГ. В лидирующем фолликуле под воздействием фермента ароматазы, которая стимулируется как ФСГ, так и ЛГ, происходит мощная продукция эстрадиола, которая по принципу отрицательной обратной связи уменьшает продукцию ФСГ в гипофизе. Под воздействием сниженной концентрации ФСГ клетки гранулезы фолликулов, которые не достигли размера 10 мм и более, начинают погибать, и эти фолликулы атрезируются. Данный механизм подробно описан нами в обзоре литературы [13]. Овариальная стимуляция путем назначения препаратов ФСГ позволяет «спасти» недоминантные фолликулы, однако число этих фолликулов зависит от ряда причин. В первую очередь нужно обратить внимание на время назначения ФСГ. F. Nohmann и соавт. проанализировали результаты фолликулярного роста у 40 здоровых молодых женщин при назначении 75 мЕД рекомбинантного ФСГ, начиная с 3, 5 или 7-го дня менструального цикла. Эта доза назначалась ежедневно до дня достижения лидирующего фолликула 18 мм и более. Во всех случаях наблюдался мультифолликулярный рост, однако среднее число фолликулов размером более 10 мм составило в этих группах 5,5, 5,0 и 3,0 фолликула соответственно. Эти данные свидетельствуют, что более раннее назначение препаратов ФСГ приводит к более длительной овариальной стимуляции и получению большего числа растущих фолликулов, в то время как более позднее назначение связано с более короткой стимуляцией и меньшим числом фолликулов, размером более 10 мм [14]. Принципы, изложенные в настоящей работе, лежат в основе так называемой низкодозовой стимуляции. Другим важнейшим фактором, определяющим мультифолликулярный рост, остаются показатели овариального резерва. Показано, что число антральных фолликулов, определяемых при ультразвуковом исследовании в начале менструального цикла женщины, строго коррелирует с возрастом пациентки [15, 16]. Из этого следует, что у молодых пациенток и у пациенток с сохранным овариальным резервом более раннее назначение препаратов ФСГ может привести к избыточному фолликулярному росту, в то время как у пациенток старшей возрастной группы, более раннее назначение овариальной стимуляции безопасно.

Первым кандидатом на применение в качестве препарата для индукции овуляции в программе ВИСМ остается кломифенцитрат. Данный пре-

парат относится к группе нестероидных антиэстрогенов, и его механизм действия заключается в уменьшении числа рецепторов к эстрогенам на уровне гипофиза и медиобазального гипоталамуса [17]. В результате механизма обратной связи между продукцией эстрадиола в яичниках и гипоталамо-гипофизарным комплексом (ГГК) оказывается нарушенным, и гипоталамус начинает индуцировать повышенные по частоте пики ЛГ-РГ. В результате гипофиз начинает продуцировать повышенные концентрации ФСГ и ЛГ [18]. Вероятно, антиэстрогенное действие кломифенцитрата может не ограничиваться только ГГК, и ряд исследователей объясняют часто наблюдаемую при использовании кломифенцитрата недостаточную толщину эндометрия непосредственным отрицательным действием на эстрогеновые рецепторы последнего. Начиная с начала 60-х годов прошлого века кломифенцитрат оставался практически единственным препаратом для лечения ановуляторного бесплодия и индукции овуляции в программах внутриматочной инсеминации. Это можно объяснить дешевизной препарата и относительной простотой его использования. Традиционными являются схемы, в которых кломифенцитрат назначается со 2—5-го дня цикла в дозе 50—150 мг ежедневно в течение 5 дней.

Основным недостатком данного препарата является низкая частота наступления беременности при его применении. Несмотря на то что частота индукции овуляции при лечении ановуляторного бесплодия может достигать 50—80%, частота наступления беременности на 3—6 циклов стимуляции не превышает 11—30% [19, 20]. Еще более низкой оказалась частота наступления беременности при использовании кломифенцитрата в программах ВИСМ. При анализе частоты наступления беременности при использовании кломифенцитрата и ВИСМ выяснилось, что она колеблется от 2,2 до 7,2%, что статистически ниже таковой (11,5—12,8%) при применении гонадотропинов, по данным тех же авторов [21—23]. Эти результаты подтверждают наше мнение, что применение только кломифенцитрата в программе ВИСМ нецелесообразно.

Альтернативой к данному подходу является комбинированная схема, которая включает в себя применение этого препарата в общепринятой дозировке в сочетании с парентеральным назначением препаратов ФСГ в дозе 50—150 мЕД через день начиная с 3—5-го дня цикла до дня назначения овуляторной дозы чХГ. Данная схема получила достаточно широкое распространение с конца 80-х годов прошлого столетия, и обычно сообщаемая частота наступления беременности на цикл ВИСМ составляет около 11—13% на попытку [1, 24]. К достоинствам этого метода

овариальной стимуляции следует отнести относительную дешевизну, обычно требуется от 450 до 900 мЕД ФСГ, а к недостаткам — относительно низкую частоту наступления беременности, что можно также объяснить отрицательным действием кломифенцитрата на эндометрий.

Следующим шагом на пути совершенствования методов овариальной стимуляции при ВИСМ является применение стимуляции, в которой используются только препараты, содержащие ФСГ. Схема состоит в назначении препаратов ФСГ в дозе 50—150 мЕД, ежедневно или через день до дня достижения лидирующего фолликула 16—18 мм в диаметре. Обычно сообщается о частоте наступления беременности 13—20% [25, 26].

Крайне важно, что современные относительно жесткие схемы стимуляции яичников приводят в большинстве случаев к множественному росту фолликулов, и ВИСМ может сопровождаться многоплодной беременностью. Иными словами, платой за повышение частоты наступления беременности является множественная имплантация.

Мнения авторов об оптимальном числе зрелых фолликулов на день назначения чХГ, необходимых для наименьшей частоты многоплодной беременности, при удовлетворительной общей частоте беременности расходятся.

Так, В. Stone и соавт. считают, что оптимальным является наличие 2 фолликулов, при этом были получены 2 (0,9%) беременности тремя плодами на 232 беременности [27]. S. Nuojua-Nuttunen и соавт. считают, что достижение 2—3 зрелых фолликулов является оптимальным результатом для овариальной стимуляции в программе ВИСМ. При соблюдении данного условия авторами были получены 2 (2,8%) трехплодные беременности из общего числа 72 [28]. D. Nealy и соавт. придерживались тех же принципов при проведении овариальной стимуляции и получили ту же вероятность трехплодной беременности — 1 (2,8%) из 36 [29]. D. Dickey и соавт. считают 2—4 фолликула оптимальным числом и получили 6 (2,5%) трехплодных беременностей из общего числа 238 беременностей. M. Khalil и соавт. считают 3—4 фолликула оптимальным числом для процедуры ВИСМ. Авторы получили 9 (3,1%) трехплодных беременностей из 294 беременностей [31]. Эти данные свидетельствуют, что необходимо придерживаться малого числа фолликулов на день назначения чХГ, и при увеличении числа зрелых фолликулов имеется тенденция к повышению частоты трехплодной беременности. При достижении большего числа фолликулов авторы рекомендуют перевод процедуры ВИСМ в ЭКО. Современная практика подсадки только двух эмбрионов позволяет практически

избежать беременности с числом плодов более двух. Данная практика не имеет широкого распространения в нашей стране, так как требует непредвиденных затрат, и ее гораздо проще осуществлять в рамках страховой медицины, что происходит в других странах.

Конец 90-х годов XX века и начало XXI века являются временем внедрения в практику новых методов овариальной стимуляции, которые позволяют с достаточной достоверностью прогнозировать конечное число зрелых фолликулов.

В качестве новой схемы индукции овуляции можно назвать применение нестероидного ингибитора ароматазы — летразола, который нетоксичен и хорошо переносится пациентками. Недавно M. Mitwally и R. Casper сообщили, что назначение летразола в дозе 2,5 мг с 3-го по 7-й день цикла и препаратов рекомбинантного ФСГ в дозе 50—150 мг с 7-го дня до дня назначения чХГ имело такую же эффективность при лечении идиопатического бесплодия с помощью ВИСМ, что и применение только препаратов ФСГ с 3-го дня цикла. Частота наступления беременности в обеих группах составляла около 20%, что было в 2 раза выше, чем у пациенток, получавших кломифенцитрат и препараты ФСГ. Применение летразола позволило получить 2—3 зрелых фолликула на день назначения овуляторной дозы чХГ [33].

Однако назначение и одного рекомбинантного ФСГ в строго определенных дозах позволяет контролировать овариальную стимуляцию и получать ограниченное число зрелых фолликулов. Настоящим прорывом в данной области стоит считать применение так называемых «понижающего» (*step-down*) и «повышающего» (*step-up*) низкодозных протоколов. Впервые данный тип протоколов был предложен для индукции монофолликулярного роста при индукции овуляции у пациенток с поликистозом яичников [34]. У данного типа пациенток, особенно страдающих резистентностью к кломифенцитрату, часто наблюдается множественный рост фолликулов, что приводит к синдрому гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности. Классическая схема «повышающего» протокола состоит в назначении препаратов ФСГ в дозе 75 мЕД (стандартная дозировка препаратов чМГ и мочевого ФСГ) со 2—3-го дня цикла в течение первых 5—7 дней стимуляции, и при отсутствии размера доминантного фолликула более 10 мм назначают 150 мЕД в течение еще 7 дней. При отсутствии роста и при этой дозе следует увеличение дозировки еще на 75 мЕД.

Классический «понижающий» протокол состоит в назначении стартовой дозы 150—225 мЕД ФСГ в течение первых 5—7 дней стимуляции, и при достижении лидирующего фолликула 10 мм

в диаметре дозировка препаратов снижается на 75 мЕД. Недостатком этих протоколов является то, что при их применении не всегда удается достигнуть монофолликулярного роста. Это можно отнести за счет слишком большого «шага» в одну ампулу (75 мЕД) при изменении дозировки препарата. Новые возможности открываются при использовании меньших стартовых и пошаговых доз рекомбинантного ФСГ.

В недавно опубликованном многоцентровом рандомизированном исследовании S. Christin-Maitre и соавт. были сравнены результаты применения модифицированных «повышающего» и «понижающего» протоколов в индукции овуляции у 83 пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), резистентных к кломифенцитрату. Индукция овуляции проводилась у пациенток до 3 попыток. «Повышающий» протокол включал в себя подкожное назначение рекомбинантного ФСГ (пурегон, органон) в дозе 50 мЕД начиная с 3-го дня цикла в течение 14 дней. При отсутствии размеров доминантного фолликула менее 9 мм доза повышалась на 25 мЕД каждые 7 дней до дозы 100 мЕД. Если в первом цикле не было ответа на дозу 100 мЕД, вторая попытка начиналась с дозы 75 мЕД. Во второй и третьей попытках максимальная доза была определена в 125 мЕД. «Понижающий» протокол состоял в назначении пурегона в дозе 100 мЕД начиная с 3-го или 5-го дня цикла. Как только лидирующий фолликул достигал более 9 мм, доза ФСГ была снижена на 25 мЕД в течение 3 дней, и в дальнейшем еще на 25 мЕД, и эта доза поддерживалась до дня назначения чХГ. При отсутствии роста фолликулов в течение 5 дней лечения доза была повышена до 150 мЕД, когда размер лидирующего фолликула достигал более 9 мм в диаметре, дозу снижали до 125 мЕД. Эта доза поддерживалась в течение 3 дней, затем снижалась до 100 и 75 мЕД до дня назначения чХГ. При применении «повышающего» протокола рост 1—2 фолликулов отмечался в 83,5% случаев по сравнению с 55,6% при «понижающем» протоколе. Также при применении «повышающего» протокола наблюдалась более высокая общая частота наступления беременности — 38,6% при 30,8% в группе пациенток, у которых применялась схема с понижением дозы ФСГ [35].

В другом многоцентровом исследовании, доложенном на сентябрьской конференции ассоциации «ALPNA», было проведено сравнение результатов «повышающего» протокола при увеличении дозы на 25 и 50 мЕД при одинаковой стартовой дозе 50 мЕД. Выяснилось, что изменение дозы на 25 мЕД более эффективно в плане наступления овуляции и монофолликулярного роста, уменьшает угрозу гиперответа, уменьша-

ет общую дозу пурегона, необходимого для стимуляции овуляции [36]. Все эти данные свидетельствуют, что «повышающий» протокол с применением низких доз рекомбинантного ФСГ позволяет действительно контролировать фолликулярный рост, даже у пациенток с резистентностью к кломифенцитрату. Однако эта же схема может работать и при использовании у пациенток в программе ВИСМ. P. Karlstrom и O. Lundkvist сравнили два низкодозовых протокола в программе ВИСМ. В одной группе стартовая доза составляла 75 мЕД, в другой — 37,5 мЕД рекомбинантного ФСГ. Выяснилось, что частота наступления беременности в первой группе составила 13,3% на цикл, а во второй — 9%. Однако во второй группе не наблюдалось многоплодной беременности, и тотальная доза рекомбинантного ФСГ была ниже [37].

Другой возможностью является применение в программе ВИСМ препаратов—аналогов люлиберина. С целью снижения числа преовуляторных фолликулов F. Hohmann и соавт. предложили начинать назначение рекомбинантного ФСГ с 5-го дня цикла при овариальной стимуляции с применением антагонистов ЛГ-РГ в программе ЭКО-ПЭ. При сравнении этой схемы с назначением препаратов ФСГ со 2-го дня цикла с «длинным» протоколом выяснилось, что частота прогрессирующей беременности статистически не различалась, хотя ооцитов было получено меньше [38]. Этот протокол, вероятно, можно будет использовать для стимуляции овуляции в программе ВИСМ. P. Egbase и соавт. сообщили о результатах рандомизированного исследования, в котором было показано влияние назначения чХГ или агониста ЛГ-РГ в программе ВИСМ, при использовании рекомбинантного ФСГ и антагонистов ЛГ-РГ. Во всех случаях эта процедура была применена у пациенток с СПКЯ, страдающих резистентностью к кломифенцитрату. Установлено, что частота наступления беременности была несколько выше в группе с применением в качестве триггера овуляции агониста ЛГ-РГ. Авторы объясняют это более высоким уровнем прогестерона, измеренного через 36 ч после назначения триггера [39]. Однако этот вывод можно подвергнуть сомнению, так как недавно была опубликована работа, в которой были сравнены характеристики лютеиновой фазы после использования в качестве триггера овуляции препаратов рекомбинантных чХГ, ЛГ и агониста люлиберина. Выяснилось, что при применении агонистов ЛГ-РГ в качестве триггера овуляции характеристики лютеиновой фазы цикла в достаточной степени изменены, что выражается в крайнем укорочении лютеиновой фазы цикла. Уровень прогестерона и эстрадиола быстро снижается

после непродолжительной фазы подъема и гораздо ниже такового при назначении препаратов рекомбинантных чХГ и ЛГ [40]. Более высокие результаты при применении триггера овуляции препаратами агониста ЛГ-РГ при ВИСМ можно скорее объяснить выбором в качестве пациенток женщин, страдающих СПКЯ, у которых наблюдается лучшая реакция на агонист ЛГ-РГ, чем на чХГ.

Нами было проведено исследование по использованию так называемого «длинного» протокола в программе ВИСМ. В исследование было включено 19 пациенток (20 циклов) в возрасте до 35 лет с проходными трубами, бесплодие у которых было определено как необъяснимое, ановуляторное, умеренное мужское или связанное с эндометриозом I или II стадии. «Длинный» протокол включал назначение препаратов декапептила с 21-го дня менструального цикла в дозе 0,05—0,1 мг. При достижении десенситизации гипофиза назначались только препараты рекомбинантного ФСГ (пурегон, органон; гонал-Ф, сероно) в виде подкожных инъекций, или в комбинации с препаратами чМГ, вводимыми внутримышечно. Дозы препаратов подбирали индивидуально и обычно составляли 75—150 мЕД ежедневно или через день. При достижении лидирующего фолликула 18—20 мм в диаметре овуляторная доза чХГ (прегнил, органон или профази, сероно) 5000—8000 мЕД назначалась в виде внутримышечной инъекции. Через 40 ч после этой инъекции была проведена однократно процедура ВИСМ. Подготовка спермы осуществлялась методом всплытия (*swim up*) с применением соответствующих сред фирмы «Меди-Калт», Дания. Объем спермы составлял 0,5—1,0 мл. Через 3—4 дня после овуляторной дозы чХГ назначалась поддержка лютеиновой фазы цикла препаратами утрожестан, в виде вагинальных таблеток в дозе 600 мг в сочетании с препаратами эстрадиола валерата в дозе 2—4 мг ежедневно. Через 14—16 дней после инсеминации был проведен мочевого тест на беременность, и при положительном результате поддержка лютеиновой фазы была продолжена. Через 28 дней после процедуры проводилась вагинальная ультразвуковая сонография и подтверждалось наличие клиниче-

ской беременности. В результате было получено 12 клинических беременностей (60% к числу циклов), из них две прервались на сроке до 12 нед. Из прогрессирующих 10 беременностей две оказались многоплодными, одна двойней и одна четверней, что потребовало редукции числа плодов до двух. Относительно высокую частоту многоплодной беременности можно отнести за счет трудности контроля конечного числа растущих фолликулов при применении «длинного» протокола. Использование низкодозного «повышающего» протокола или перевод процедуры ВИСМ в ЭКО-ПЭ возможно помогло бы избежать многоплодной беременности. Данная работа была доложена в виде стендового доклада на ежегодной встрече Российской ассоциации репродукции человека, состоявшейся в сентябре 2003 г. в Санкт-Петербурге.

Следует отметить несомненную важность поддержки лютеиновой фазы цикла. Существует мнение, что лютеиновая фаза цикла повреждена во всех циклах с применением овариальной стимуляции, однако это особенно касается схем в которых используются препараты аналогов ЛГ-РГ как агонистов, так и антагонистов. В своей практике мы остановились на использовании микроинзированного прогестерона в дозе 400—600 мг в виде влагалищных таблеток в сочетании с эстрадиолом валератом в дозе 2—4 мг.

В заключение хотелось бы высказать точку зрения, что ВИСМ незаслуженно находится как бы в стороне от широкого применения в клинике ВРТ. Интерес к этой технологии в международной литературе остается высоким. Использование самых современных схем овариальной стимуляции, поддержка лютеиновой фазы цикла, несомненно, повысят частоту наступления беременности, позволят избежать нежелательной многоплодной беременности и, что важно, помогут сэкономить денежные средства пациентов, необходимые для достижения беременности при лечении бесплодия. Важнейшим является применение ВИСМ только у тех пациенток, у которых данная процедура показана, когда имеются все необходимые условия для ее проведения: проходные трубы, достаточное количество и качество спермы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсак В.С., Каменецкий Б.А., Исакова Э.В., Мариченко А.Г. Место внутриматочной искусственной инсеминации в преодолении бесплодия. Пробл репрод 2001; 7: 5: 13—17.
2. Hamilton J., Latache E., Gillott C., Lower A., Grudzinskas G. IUI results are not affected if hysterosalpingocontrast sonography is used as the sole test of tubal potency. Fertil Steril 2003; 80: 165—171.
3. Van Voorhis B., Barnett M., Sparks A. et al. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of IUI and IVF. Fertil Steril 2001; 75: 661—668.
4. Lee V., Wong J., Loh S., Leong N. Sperm motility in the semen analysis affects the outcome of superovulation IUI in the treatment of infertility Asian couples with male factor infertility. Brit Jour Obstet Gynaec 2002; 109: 115—120.

5. Khalil M., Rasmussen P., Erb K., Laursen S., Rex S., Westergaard L. Homologous IUI. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 74—81.
6. Miller D., Hollenbeck B., Smith G., Randolph J. et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after IUI. *Urology* 2002; 60: 497—501.
7. Van Waart J., Kruger T., Lombard C., Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in IUI: a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 495—500.
8. Dodson W., Moessner B., Miller J., Legro R., Gnatuk C. A randomized comparison of the methods of sperm preparation for IUI. *Fertil Steril* 1998; 70: 574—575.
9. Cantineau A., Heineman M., Cohlen B. Single versus double IUI in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod* 2003; 18: 941—946.
10. Brzechffa P., Buyalos R. Female and male partner age and menotropin requirements influence pregnancy rates with HMG therapy in combination with IUI. *Hum Reprod* 1997; 12: 29—33.
11. Duran H., Morshedi M., Kruger T., Oehninger S. IUI: a systematic determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 4: 373—384.
12. Van Voorhis B., Stovall D., Allen B., Syrop C. Cost — effective treatment of the of the infertile couple. *Fertil Steril* 1998; 70: 995—1005.
13. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы). *Пробл репрод* 2002; 8: 3: 36—42.
14. Hohmann F., Laven J., de Jong F., Eijkemans M., Fauser B. Low dose exogenous FSH initiated during the early, mid or late follicular phase can induce multiple dominant follicle development. *Hum Reprod* 2001; 16: 846—854.
15. Боярский К.Ю. Клиническое значение тестов определения овариального резерва в лечении бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2000.
16. Scheffer G., Broekmans F., Dorland M. et al. Antral follicle counts by transvaginal US are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845—851.
17. Young S., Opsahl M., Fritz M. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. *Fertil Steril* 1999; 71: 639—644.
18. Kerin J., Uu J., Phillipou G., Yen S. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *J Clin Endocrin Metab* 1985; 61: 265—268.
19. Pildes R. Induction of ovulation with clomiphene. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 466—479.
20. Hammond M., Haime J., Talbert L. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynec* 1983; 62: 196—202.
21. Dickey R., Olar T., Taylor S. et al. Relationship of follicle number and other factors to fecundity and multiple pregnancy in clomiphene-induced IUI cycles. *Fertil Steril* 1992; 57: 613—619.
22. Dickey R., Olar T., Taylor S. et al. Relationship of follicle number, serum estradiol, and other factors to birthrate and multiparity in human menopausal gonadotropin induced IUI cycles. *Fertil Steril* 1991; 56: 89—92.
23. Abdul-Karim R., Terry F., Badway S., Sheene P. Effect of US monitoring of follicular growth on the conception rate. *J Reprod Med* 1990; 35: 147—151.
24. Karlstrom P., Bergh T., Lundkvist O. A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with HMG or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1993; 59: 554—559.
25. Corsan G., Kemmann E. The role of superovulation with menotropins in ovulatory infertility a review. *Fertil Steril* 1991; 55: 468—477.
26. Guzik D., Carson S., Coutifaris C. et al. Efficacy of superovulation and IUI in the treatment of infertility. *National Cooperative Reproductive Medicine. N Engl J Med* 1999; 340: 177—183.
27. Stone B., Vargyas G., Ringler G. et al. Determinants of the outcome of IUI: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1522—1534.
28. Nuojua-Huttunen S., Tomas C., Bloigu R. et al. IUI treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 698—703.
29. Healy D., Rombauts L., Vollenhoven B. et al. One triplet pregnancy in 510 controlled ovarian hyperstimulation and IUI. *Fertil Steril* 2003; 79: 1449—1451.
30. Dickey R., Taylor S., Lu P. et al. Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3608 IUI cycles. *Fertil Steril* 2001; 75: 69—78.
31. Khalil M., Rasmussen P., Erb K. et al. Homologous IUI. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynec Scand* 2001; 80: 74—81.
32. Tummon I., Asher L., Martin J., Tulandi T. A randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997 68: 8—12.
33. Mitwally M., Casper R. Aromatase inhibition reduces gonadotropin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1588—1597.
34. Sagle M., Hamilton-Fairley D., Kiddy D., Franks S. A comparative, randomized, study of low — dose human menopausal gonadotropin and follicle — stimulating hormone in women with PCOS. *Fertil Steril* 1991; 55: 56—60.
35. Christin-Maitre S., Hugues J. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in PCOS. *Hum Reprod* 2003; 18: 1626—1631.
36. Leader A. Achieving best outcomes with IUI. *TWIN-Meeting Alpha-Andrology*, September 24—27, 2003.
37. Karlstrom P., Lundkvist O. A randomized comparison of two low dose protocols of Gonal-F during ovarian stimulation for IUI. *Hum Reprod* 2002; 17: Abs Book 1: O-054: 20.
38. Hohmann F., Macklon N., Fauser B. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with GnRH antagonist co-treatment for IVF commencing recFSH on cycle day 2 or 5 with standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 166—173.
39. Egbase P., Grudzinkas J., Al sarhan M., Ashkenani L. HCG and GnRH agonist-treated IUI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17: Abs Book 1: O-006: 2.
40. Fauser B., de Jong D., Olivennes Beckers N., Macklon N., Eijkemans M. et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recHCG, recLH, or agonist GnRH to induce final oocyte maturation in IVF patients after ovarian stimulation with recFSH and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 4186—4192.

Множественные дефекты ультраструктурной организации жгутика сперматозоида у пациента с абсолютной астенотератозооспермией

Е.Е. БРАГИНА, Л.Ф. КУРИЛО, Р.А. АБДУМАЛИКОВ, Е.Н. БОЧАРОВА, Е.М. МИХАЙЛОВА, Е.М. ГРИШИНА, Л.В. ШИЛЕЙКО, Т.М. СОРОКИНА

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Минздрава РФ; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Изучали ультраструктуру сперматозоидов у пациента, у которого при проведении спермиологического исследования была обнаружена 100% астенотератозооспермия. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружили множественные аномалии морфологии жгутиков: тотальное отсутствие центральной пары микротрубочек аксонемы, дисплазию фиброзного слоя основного отдела жгутика, дезорганизацию митохондриальной спирали среднего отдела. Сочетание дисплазии фиброзного слоя с аномальным строением аксонемы и митохондриальной спирали описано в литературе у родственников, что позволяет предполагать генетическую природу данного синдрома.

Ключевые слова: сперматозоиды, ультраструктура жгутика, аксонема, астенотератозооспермия, микротрубочки.

Одним из первых этапов проведения диагностики мужского бесплодия является спермиологическое исследование, позволяющее поставить предварительный диагноз и наметить пути дальнейшего обследования пациентов. Определение числа сперматозоидов, характеристика их подвижности и морфологических свойств дает общие представления об оплодотворяющей способности спермы, оставляя в стороне вопросы о механизмах возникновения патозооспермии. Примерно в 30% случаев по результатам спермиологического исследования нельзя дать однозначный ответ относительно этиологии суб- или инфертильности, так как причина нарушений лежит на функциональном или молекулярно-биологическом уровне.

Снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) наблюдается примерно у половины пациентов с нарушениями фертильности [1]. Астенозооспермия может быть вызвана действием различных факторов: эндогенных, генетически обусловленных аномалий сперматозоидов и экзогенных факторов внешней среды, к которым можно отнести экологические и инфекционные факторы. Классические работы скандинавских исследователей середины 70-х годов XX века [2, 3], показавших, что абсолютная астенозооспермия связана с врожденной аномалией строения аксонемы жгутика, положили начало использованию методов электронно-микроскопического анализа для диагностики мужской суб- и инфертильности. Ультраструктурное исследование, проводимое совместно с медико-генетическим консультированием, позволяет дифференцировать

генетически обусловленные и преходящие, вызванные действием экзогенных факторов аномалии морфологии сперматозоидов [4–6].

Мы продолжаем публикацию случаев диагностики нарушений фертильности с помощью ультраструктурного исследования. Ранее мы опубликовали результаты электронно-микроскопического анализа эякулята у пациента с астенозооспермией, у которого было выявлено тотальное отсутствие динеиновых ручек микротрубочек — составной части аксонемы жгутика [7]. В настоящей работе мы представляем результаты электронно-микроскопического исследования эякулята у пациента, у которого при проведении спермиологического исследования была обнаружена абсолютная 100% астенотератозооспермия. У пациента выявлены тотальное отсутствие центральной пары микротрубочек аксонемы, дисплазия фиброзного слоя и дезорганизация митохондриальной спирали.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент Б., 32 лет, находится 10 лет в бесплодном браке. В анамнезе: варикоцеле, простатит. Спермиологическое исследование проводили неоднократно согласно руководству ВОЗ [8]. Заключение спермиологического исследования — 100% астенотератозооспермия. Не наблюдается какой-либо патологии со стороны дыхательной системы. Имеет старшую сестру, состоящую в браке и имеющую детей.

Для электронно-микроскопического изучения материал фиксировали 2,5% раствором глутаро-

вого альдегида на 0,1 М какодилатном буфере ($pH 7,2$). Эякулят разбавляли раствором глутарового альдегида в соотношении 1:20 [9], центрифугировали, осадок фиксировали 2 ч в свежей порции глутарового альдегида, затем в 1% растворе осмиевой кислоты на том же буфере, заливали в эпоксидную смолу (смесь эпон—аралдит). Ультратонкие срезы получали с помощью ультратома Reichert-UltraCutIII, окрашивали 2% раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 100S.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологической основой подвижности сперматозоидов является специализированный клеточный органоид — жгутик, состоящий из аксонемы и добавочных парааксонемных структур. Аксонема (рис. 1) организована по универсальной схеме, характерной для большинства типов ресничек и жгутиков клеток эукариотических организмов [10]. Она состоит из 9 периферических пар (дуплетов) микротрубочек, расположенных по окружности, и центральной пары микротрубочек — (9+2). В зависимости от строения парааксонемных структур жгутик морфологически разделяется на средний, основной и концевой отделы. В среднем отделе аксонема жгутика окружена слоем из 9 дополнительных фибрилл (9+9+2), снаружи от которых по спирали расположены митохондрии. В основном отделе дополнительные фибриллы заменяются фиброзным слоем [11], который исчезает в концевом

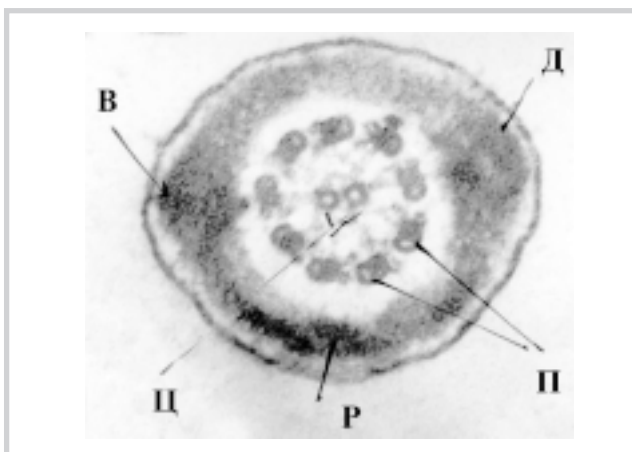


Рис. 1. Поперечный срез основного отдела морфологически нормального жгутика сперматозоида. Ув. 135 000. Здесь и на рис. 2—5 следующие буквенные обозначения: *A* — аксонема; *Акр* — акросома; *B* — вентральная колонна фиброзного слоя; *Г* — головка сперматозоида; *Д* — дорсальная колонна фиброзного слоя; *М* — митохондрии; *П* — периферические дуплеты микротрубочек; *Р* — поперечные ребра фиброзного слоя; *Ф* — гипертрофированный фиброзный слой; *Ц* — центральная пара микротрубочек;

отделе. Фиброзный слой окружает аксонему сплошным кольцом, слегка утолщенным в двух участках. Эти утолщения представляют собой два тяжа — дорсальную и вентральную колонны, вытянутые вдоль оси жгутика. Дорсальный и вентральный тяжи соединены между собой поперечными ребрами, которые на поперечных срезах выглядят прерывисто расположенными участками электронно-плотного вещества.

Исследование сперматозоидов пациента Б. позволило выявить многочисленные нарушения нормального строения компонентов жгутика как аксонемы, так и периаksonемных структур.

Отсутствие центральной пары микротрубочек аксонемы видно на поперечном срезе основного отдела жгутика сперматозоида (рис. 2). Аналогичные строение и аномалию имели все 26 аксонем, изученных на поперечных срезах жгутиков сперматозоидов. Строение аксонемы таких жгутиков описывается по формуле (9+0). На рис. 2 видна дезорганизация фиброзного слоя жгутика, которая проявляется в нерегулярном расположении поперечных ребер и отсутствии ясно выраженных вентральной и дорсальной колонн.

Аналогичная картина дисплазии фиброзного слоя наблюдается на рис. 3. На рис. 3, *a* представлен фрагмент продольного среза сперматозоида пациента Б. Ядро головки содержит конденсированный хроматин и небольшие вакуоли. Средний отдел жгутика укорочен, митохондриальная спираль вокруг аксонемы отсутствует. Единичные митохондрии с электронно-плотным матриксом сгруппированы под плазматической мембраной. Аксонема, лишенная центральной пары микротрубочек, окружена гипертрофированным фиброзным слоем из беспорядочно расположенных фибрилл (ребер фиброзного слоя). Аналогичная картина на рис. 3, *b* на котором представлен продольно-поперечный срез жгутика. Жгутик имеет неравномерную толщину, под плазматической

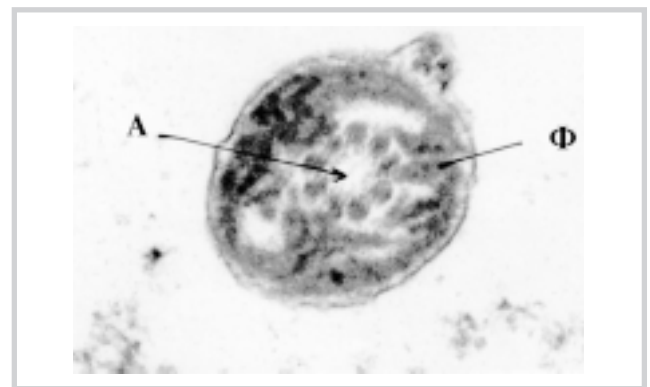


Рис. 2. Поперечный срез основного отдела жгутика сперматозоида пациента Б. Ув. 125 000.

В аксонеме (*A*) отсутствует центральная пара микротрубочек. *Ф* — фиброзный слой, состоящий из разрозненных фибрилл.

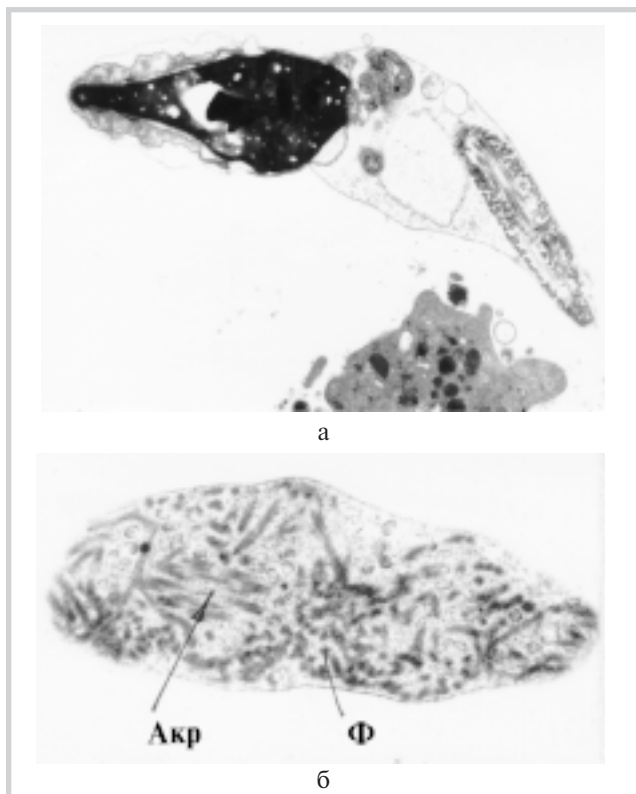


Рис. 3. Продольный срез сперматозоида (а) и основного отдела жгутика сперматозоида (б) пациента Б. Ув. 12 000 (а), 28 000 (б).

А — аксонема, в которой отсутствует центральная пара микротрубочек.

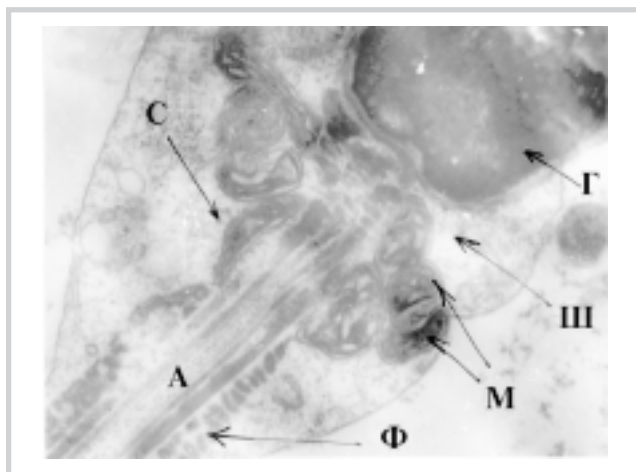


Рис. 4. Продольный срез шейки сперматозоида (Ш), укороченный средний отдел (С) и часть основного отдела (О) жгутика сперматозоида пациента Б. Ув. 36 000.

мембраной беспорядочно расположены многочисленные фибриллы фиброзного слоя.

На продольных срезах сперматозоидов четко видно, что средний отдел жгутика укорочен, митохондриальная спираль состоит из одного витка, митохондрии сгруппированы под плазматической мембраной (рис. 4).

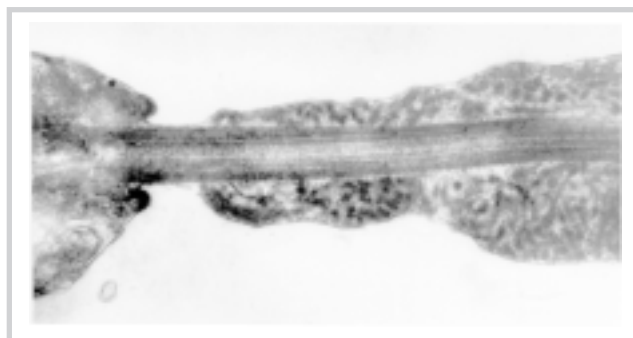


Рис. 5. Продольный срез жгутика сперматозоида пациента Б. Ув. 36 000.

На границе среднего и основного отделов жгутика отсутствуют периаксонемные структуры (стрелка).

Неравномерная толщина жгутика и прерывистость периаксонемных структур хорошо выявляются в переходной зоне между укороченным средним и основным отделом жгутика (рис. 5). Плазматическая мембрана в этой зоне примыкает непосредственно к аксонеме, лишенной периаксонемного окружения. Хорошо заметны неравномерная толщина фиброзного слоя и беспорядочное расположение его фибрилл.

Таким образом, у пациента Б. со 100% астенозооспермией выявлены множественные anomalies строения компонентов жгутика:

- 1) тотальное отсутствие центральной пары микротрубочек аксонемы (9+0);
- 2) дисплазия фиброзного слоя;
- 3) нарушение строения митохондриальной спирали.

Эти anomalies не выявляются на окрашенных мазках в светооптическом микроскопе и могут быть выявлены только при электронно-микроскопическом исследовании. У фертильных мужчин с нормозооспермией около 20% жгутиков могут иметь различные ультраструктурные anomalies [12], однако только при выраженной астенозооспермии наблюдается тотальное нарушение морфологии жгутиков.

Сочетание дисплазии фиброзного слоя среднего отдела жгутика с anomalies строения аксонемы и митохондриальной спирали описано Н. Chemes и соавт. [13] у пациентов с выраженными нарушениями подвижности. Авторы обнаружили подобные нарушения у 5 братьев. Семейный характер нарушений фиброзного слоя и связь выявленной anomalies с этнической и семейной предрасположенностью выявляли и другие авторы [14, 15].

Изучение биоптата яичек или незрелых сперматид из эякулята позволило установить, что указанная anomalies возникает в процессе спермиогенеза как дефект формирования фиброзного слоя [16—18]. Эти данные, также как и выяв-

ленные авторами случаи семейной дисплазии фиброзного слоя, позволяют предполагать генетическую природу описываемого синдрома. По мнению Н. Chemes [19], дисплазия фиброзного слоя является первичным дефектом и не поддается терапии.

Помимо нарушений строения аксонемы и фиброзного слоя, у данного пациента отмечаются также нарушения строения митохондриальной спирали, которые сами по себе могут приводить к астенозооспермии [20]. Мы наблюдали кластерное расположение митохондрий в сперматозоидах, которое характерно для незрелых половых клеток. По-видимому, у пациента Б. наряду с аномальным созреванием фиброзного слоя нарушено формирование митохондриальной спирали, что выражается в сохранении расположения митохондрий, характерного для незрелых половых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acacio B.D., Gottfried T., Israel R., Sokol R.Z. Evaluation of a large cohort of men presenting for a screening semen analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 595—597.
2. Afzelius B., Eliasson R., Johansen D., Lindholmer C. Lack of dynein arms in immobile human spermatozoa. *J Cell Biol* 1975; 66: 225—232.
3. Pedersen H., Rebbe H. Absence of arms in the axoneme of immobile human spermatozoa. *Biol Reprod* 1975; 12: 541—544.
4. Zamboni L. The ultrastructural pathology of the spermatozoon as a cause of infertility: the role of electron microscopy in the evaluation of semen quality. *Fertil Steril* 1987; 48: 711—734.
5. Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. Электронно-микроскопическое изучение сперматозоидов и его роль в диагностике мужского бесплодия. *Пробл репрод* 2000; 6: 6: 62—71.
6. Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А. Руководство по сперматологии. М: СОРЕК-полиграфия 2002; 108.
7. Брагина Е.Е., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Абдумаликов Р.А. Ультраструктурный и количественный кариологический анализ состава половых клеток из эякулята пациента с абсолютной астенозооспермией. *Пробл репрод* 1997; 3: 72—75.
8. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University press 1999.
9. Holstein A. Morphologische studien an abnormen spermatiden und spermatozoen des Menschen. *Virchows Arch A* 1975; 367: 93—134.
10. Gibbons I. Structure and functions of flagellar microtubules. In: Brinkley B., Porter K., eds. *Pathology of infertility*. N.Y. Rockefeller Univ Press 1977; 348.
11. Fawcett D. The mammalian spermatozoon. *Dev Biol* 1975; 44: 394—436.
12. Bartoov B., Eltes F., Pansky M., Langzam J., Reichart M., Soffer Y. Improved diagnosis of male fertility potential via a combination of quantitative ultramorphology and routine semen analyses. *Hum Reprod* 1994; 9: 2069—2075.
13. Chemes H., Brugo Olmedo S., Carrere C., Carizza C., Leisner M., Blaquier J. Ultrastructural pathology of the sperm flagellum pathology and fertility prognosis in severely asthenozoospermic men. *Hum Reprod* 1998; 13: 2521—2526.
14. Bisson J., Leonard C., David G. Caractere familial de certaines perturbations morphologiques des spermatozoïdes. *Arch Anat Cytol Pathol* 1979; 27: 230—233.
15. Bacetti B., Burrini A., Capitani S., Collodei G., Costantino-Ceccarini E., Di Cairano G. et al. The “short tail” and “stump” defect in human spermatozoa (notulae semiologicae 2). *Andrologia* 1993; 25: 331—335.
16. Ross A., Christie S., Edmond D. Ultrastructural tail defects in the spermatozoa from men attending a subfertility clinic. *J Reprod Fertil* 1973; 32: 243—251.
17. Chemes H., Brugo Olmedo S., Zanchetti F., Carrere C., Lavieri J. Dysplasia of the fibrous sheath. An ultrastructural defect of human spermatozoa associated with sperm immotility and primary sterility. *Fertil Steril* 1987; 48: 664—669.
18. Barthelemy C., Tharanne M., Lebos C., Lecomte P., Lansac J. Tail stump spermatozoa: morphogenesis of the defect. An ultrastructural study of sperm and testicular biopsi. *Andrologia* 1990; 22: 417—425.
19. Chemes H. Phenotypes of sperm pathology: genetic and acquired forms in infertile men. *J Androl* 2000; 21: 799—808.
20. Nistal M., Panagua R. Testicular and epididymal pathology. N.Y. 1984; 227.
21. Wolf D., Feneux D., Escalier D., Rodrigues D., Frydman R., Jouanet P. Pregnancy after subzonal insemination with spermatozoa lacking dynein arms. *J Reprod Fertil* 1993; 97: 487—492.
22. Nijs M., Vanderswalmen P., Vandamme B., Segal-Bertin G., Lejeune B., Segal L. et al. Fertilizing ability of immotile spermatozoa after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11: 2180—2185.
23. Abu-Musa A., Hannoun A., Khabbaz A., Devroey P. Injection in a patient with Kartagener’s syndrome and totally immotile spermatozoa: case report. *Hum Reprod* 1999; 14: 2588—2595.

Перевод Т. Чечуровой

СОЗДАНИЕ БАНКА ЯИЧНИКОВОЙ ТКАНИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК, ИМЕВШИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

S. Samuel Kim, Южная Корея

Обсуждается вопрос о возможности сохранения фертильности у пациенток после химио- или лучевой терапии путем создания банка криоконсервированной яичниковой ткани. Несмотря на то что не доказана эффективность этого метода у человека, подобные исследования успешно проведены на животных, что требует дальнейших исследований в этом направлении. (1759—61)

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИСТОЩЕНИЕ ЯИЧНИКОВ: ГИПОТЕЗА. ЧТО ТАКОЕ РАННЕЕ ИСТОЩЕНИЕ ЯИЧНИКОВ?

R. Lobo, США

Рассматриваются различные аспекты теории преждевременного истощения яичников. Обсуждаются возможность прогнозирования развития этой патологии по клинико-гормональным параметрам, а также профилактические советы таким женщинам. (1762—4)

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ. ОПРОВЕРЖЕНИЕ

N. Gleicher, США

В продолжение дебатов о безопасности программ ВРТ, автор согласен с мнением о том, что необходимо нести ответственность за проведение программ ВРТ. (1765—6)

ВЛИЯНИЕ АНАЛОГОВ ГнРГ НА АПОПТОЗ И ВЫДЕЛЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 β СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

G. Meresman и соавт., Аргентина

Показано в культуре эндометрия 16 женщин, не получавших терапии по поводу эндометриоза, и 14 женщин контрольной группы, что агонисты ГнРГ оказывают прямое действие на клетки эндометрия, влияя на процент апоптозных клеток и снижая выделение таких промитогенных цитокинов, как интерлейкин 1 β и сосудистый эндотелиальный фактор роста. (1767—71)

СОЗРЕВАНИЕ ООЦИТОВ, ОВУЛЯЦИЯ И ЛЮТЕИНИЗАЦИЯ ФОЛЛИКУЛОВ В КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ТКАНИ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ КСЕНОГРАФИРОВАНИЯ

D. Gook и соавт., Австралия

Показана возможность созревания ооцитов человека до антральной стадии с последующими преову-

ляторными изменениями в ответ на введение чХГ после процедуры криоконсервации и последующей пересадки под капсулу почки иммунодефицитным мышам. (1772—81)

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ШЕЕЧНОЙ СЛИЗИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕТОВОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

M. Menarguez и соавт., Швеция

Описаны четыре различные морфологии шейечной слизи. Сделан вывод, что шейечная слизь представляет собой морфологически гетерогенную среду, состоящую из различных типов секретов, пропорция которых изменяется на протяжении менструального цикла. Различные секреторные типы имеют различную кристаллизацию и различные ультраструктурные части, которые вырабатываются в разных секреторных зонах шейечных крипт. (1782—9)

УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО АДИПОНЕКТИНА У ЖЕНЩИН С СПКЯ

Dimitrios Panidis и соавт., Греция

В трех группах женщин: 1-я — 35 с СПКЯ и повышенным индексом массы тела (ИМТ > 25 кг/м²); 2-я — 35 с СПКЯ и нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м²) и 3-я, контрольная — 15 женщин, — изучали пробы крови, взятые с 3-го по 6-й день цикла. Показано, что уровень адипонектина был достоверно снижен в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами. Не отмечено достоверных различий в уровне адипонектина во 2-й и 3-й группах, однако установлены достоверные различия в уровне инсулина и соотношении глюкоза/инсулин. Вывод: уровень сывoroточного адипонектина снижен у женщин с ожирением и СПКЯ. Авторы предполагают, что существует взаимосвязь уровня адипонектина и синтеза стероидов. (1790—6)

СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ИПФР-1 ПОСЛЕ ДЕСЕНСИТИЗАЦИИ ГИПОФИЗА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ НА СТИМУЛЯЦИЮ ГОНАДОТРОПИНАМИ В ПРОГРАММЕ ЭКО

S. Keay и соавт., Великобритания

В исследовании случай-контроль принимало участие 78 пациенток в программе ЭКО: 39 пациенток с плохим ответом (более 50 ампул 75 МЕ ФСГ на цикл) и 39 с нормальным ответом (менее 50 ампул). Отмечено, что сывoroточные концентрации ИПФР-1 достоверно не различались в обеих группах. Не отмечено корреляции между количеством ооцитов, общей дозой гонадотропинов на цикл и сывoroточной концентрацией ИПФР-1. Вывод: несмотря на то что ИПФР-1

влияет на развитие фолликулов, он не является прогностическим признаком яичникового ответа. (1797—801)

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: РАДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, СРАВНИВАЮЩЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОТРЕКСАТА-МИФЕПРИСТАНА И МЕТОТРЕКСАТА-ПЛАЦЕБО

P. Rozenberg и соавт., Франция

В проспективном мультицентровом двойном слепо-рандомизированном исследовании ($n=212$) сравнивалась эффективность метотрексата-мифепристана (600 мг *per os*) и метотрексата-плацебо. Не отмечено достоверных различий в эффективности терапии между группами метотрексата-мифепристана ($n=113$) и метотрексата-плацебо ($n=99$): 79,6% (у 90 из 113 женщин) и 74,2% (у 72 из 97 женщин) соответственно. Тем не менее отмечена взаимосвязь количества прогестерона и эффективности терапии: при уровне прогестерона более 10 нг/л эффективность комбинации мифепристан—метотрексат была достоверно выше (83,3 и 38,5% соответственно). Вывод: дополнительный прием мифепристана следует ограничить случаями эктопической беременности, при которых отмечается повышение сывороточной концентрации прогестерона. (1802—8)

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РИЛИЗИНГ-СИСТЕМЫ (LNG-IUS) НА ФАКТОРЫ РОСТА АНГИОГЕНЕЗА В ЭНДОМЕТРИИ

B. Roora и соавт., Сингапур

Пробы крови и эндометрия были взяты у 15 женщин до введения LNG-IUS и через 1, 3, 6 и 12 мес. Отмечено достоверное повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в эндометрии через 3 и 6 мес, трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) через 6 и 12 мес и основного фактора роста фибробластов (β FGF) через 1 и 6 мес. Отмечено повышение экспрессии мРНК TGF- β 1 и β FGF. LNG-IUS не оказывала влияния на уровень эндотелиального фактора роста (EGF) в эндометрии. Не отмечено достоверных различий в количестве β FGF, EGF и TGF- β 1 в плазме. Отмечена положительная корреляция между уровнем VEGF в эндометрии и количеством кровяных выделений. Вывод: при введении LNG-IUS на ангиогенез в эндометрии оказывают влияние несколько факторов роста, приводящих к кровотечениям пролива. (1809—19)

ДОЗАЗВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ АНТИПРОГЕСТИНА CDB-2914 НА ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ У ЖЕНЩИН С РЕГУЛЯРНЫМ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ

M. Passaro и соавт., США

Проведена оценка биологической активности, уровня в крови и безопасности CDB-2914 у 36 женщин с регулярным менструальным циклом. CDB-2914 в дозе 1—100 мг не влиял на продолжительность лютеиновой фазы, но в дозе выше 200 мг у всех женщин наблюдались ранние кровотечения. У 4 женщин с ран-

ними кровотечениями отмечен лютеолиз (в дозе 10, 50, 100 и 200 мг). Не отмечено биохимических или клинических проявлений токсичности и влияния на уровень кортизола в моче, уровень тироксина, АКТГ и ренина в плазме. Сделан вывод, что CDB-2914 оказывает антипрогестероновое влияние на эндометрий в дозозависимом режиме, не изменяя уровень глюкокортикоидов в крови. (1820—7)

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ХЭТЧИНГА (АН) НА КОЛИЧЕСТВО РОДОВ В ПРОГРАММЕ ВРТ: ОБЗОР

E. Edi-Osagie и соавт., Великобритания

Проведен обзор рандомизированных контролируемых исследований влияния АН на частоту родов, клинических беременностей и имплантации. При анализе базы Cochrane, MEDLINE, EMBASE и опубликованных библиографий был сделан вывод, что АН, вероятно, влияет на частоту наступления клинических беременностей у женщин с предыдущими неудачными попытками ВРТ и у женщин старшего возраста, однако доступные исследования не отвечали в полной мере качеству, поэтому результаты могут быть искажены. (1828—35)

ЧАСТОТА РОДОВ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ ИКСИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕЖЕЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ СПЕРМЫ: 7-ЛЕТНИЙ ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ

K. Osmanagaoglu и соавт., Бельгия

Проведен анализ 609 циклов TESE-ICSI у 364 пар с обструктивной азооспермией и 303 циклов у 235 пар с необструктивной азооспермией. У пациентов с обструктивной азооспермией частота родов после 3 циклов составила 35%, тогда как ожидаемая частота была 48%; у пар с необструктивной азооспермией — 17 и 31% соответственно. Отмечена высокая частота неудачных циклов у пар с обструктивной и необструктивной азооспермией — 50 и 75% соответственно. Вывод: необходимо проведение нескольких попыток TESE-ICSI у пар с обструктивной и необструктивной азооспермией. (1836—40)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ МАТОЧНЫХ ТРУБ ПО СЕРОЛОГИЧЕСКИМ ТЕСТАМ НА ХЛАМИДИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

V. Akande и соавт., Великобритания

У 1006 женщин с бесплодием проведено исследование сочетания титра сывороточных антител к хламидиям (CATs) и состояния маточных труб. Обнаружена обратная корреляционная зависимость между CAT и возрастом. Отмечено достоверное повышение титра CAT у женщин с нарушением проходимости маточных труб по сравнению с эндометриозом и нормой. У женщин с умеренным повышением титра CAT более вероятно было наличие спаечного процесса, чем непроходимости маточных труб. Вывод: титр CATs является прогностическим маркером нарушения проходимости маточных труб и количественно связан со степенью повреждения труб. В клинической практике серологические реакции к хламидиям позволяют проводить скрининг и выделить группы пациенток, кото-

рым необходимо проведение углубленного обследования. (1841—7)

ПРИСУТВИЕ КРОВИ В КАТЕТЕРЕ НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ

R. Alvero u соавт., США

Проведен анализ 584 циклов, в которых переносились эмбрионы высшего качества (классы I и II и бластоцисты). Беременность наступила в 49,7% случаев. Отмечено, что множественные попытки переноса, субъективные трудности во время переноса и присутствие слизи в катетере не оказывают влияния на частоту наступления беременности и имплантации. Отмечено достоверное снижение частоты клинических беременностей и имплантации при наличии крови на/в катетере. При задержке эмбрионов в катетере также снижается частота имплантации. Вывод: при переносе эмбрионов высшего качества или бластоцист наличие крови в катетере ассоциируется со снижением частоты имплантации и беременности. (1848—52)

ПОВТОРНОЕ НАСТУПЛЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММАХ ВРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЗАМОРОЖЕННОЙ ДОНОРСКОЙ СПЕРМЫ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

F. Guerif u соавт., Франция

В исследовании приняли участие 222 пары с вторичным бесплодием [в анамнезе роды в программе ЭКО с использованием донорской спермы (*IVF-D*)]. У 65% пар наступила повторная беременность, большинству из них (77%) понадобилось всего 4 цикла для наступления беременности. Сделан вывод, что с супружескими парами, обратившимися для проведения *IVF-D*, необходимо проводить консультирование о возможности получения донорской спермы, а также согласовывать эффективность предыдущих циклов. (1853—7)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫБОРОЧНОГО ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА В ЦИКЛАХ ДОНАЦИИ ООЦИТОВ

V. Södeström-Anttila u соавт., Финляндия

Отмечено, что при переносе одного эмбриона высшего качества по сравнению с переносом двух эмбрионов частота наступления беременности и частота родов достоверно не различаются (36,8 и 45,8%; 31,6 и 33,9% соответственно). При переносе одного эмбриона процент наступления многоплодной беременности снижается с 29 до 10. Вывод: при переносе одного эмбриона снижается частота многоплодных беременностей без снижения частоты родов у реципиентов. (1858—63)

СИНДРОМ ПУСТОГО ФОЛЛИКУЛА (*EFS*) НА ПРОТЯЖЕНИИ 3 ЦИКЛОВ У 2 СЕСТЕР: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

G. Önalın u соавт., Турция

Авторы высказывают предположение о существовании генетических факторов, вовлеченных в формирование некоторых форм *EFS*, приводя пример из клинической практики. В 3 циклах ЭКО-ИКСИ у 2

сестер с умеренной тугоухостью при нормальном ответе яичников, адекватном уровне E_2 после введения чХГ не было получено ооцитов. Этот случай свидетельствует о возможном влиянии генетических факторов на потерю слуха и формирование *EFS*. (1864—7)

ГЕПАРАН СУЛЬФАТ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ДЕКОНДЕНСИРУЮЩИЙ СПЕРМАТОЗОИДЫ ЧЕЛОВЕКА *IN VIVO*

M. Romanato u соавт., Аргентина

Показано, что деконденсирующая способность гепарина *in vitro* связана с сульфатными характеристиками молекулы; предполагается, что гепаран сульфат, структурный аналог гепарина, может являться спермодеконденсирующим веществом *in vivo*. (1868—73)

РЕПРОДУКТИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ СПЕРМЫ, ПОЛУЧЕННОЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕРМИНАТИВНЫХ КЛЕТОК У МЫШЕЙ

E. Goossens u соавт., Бельгия

На мышинной модели показано, что сперма, полученная после трансплантации стволовых клеток, способна оплодотворять ооциты в программах ВРТ. (1874—80)

РИСК ПЕРЕДАЧИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА (*CMV*) С КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ СПЕРМОЙ: ИЗУЧЕНИЕ 635 ПРОБ СПЕРМЫ У 231 ДОНОРА

J. Bresson u соавт., Франция

В проспективном мультицентровом исследовании показано, что для предотвращения риска передачи *CMV* оптимальным является тестирование спермы доноров на наличие антител *IgG* и *IgM* к *CMV* в момент сдачи спермы и через 6 мес, исключение *IgM*-положительных доноров и доноров, у которых произошла сероконверсия за указанный период. (1881—6)

АЛЬТЕРНАТИВА ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНУ (*PVP*) ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПОДВИЖНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОГРАММЕ ИКСИ

B. Balaban u соавт., Швеция

Показана возможность использования вещества, содержащего гиалуронат (*Sperm Catch*), для снижения подвижности сперматозоидов в программе ИКСИ. *Sperm Catch* эффективен для захвата сперматозоидов в пипетку, предотвращает прилипание к пластику или стеклу и не влияет на последующее развитие зиготы. Частота клинических беременностей была сопоставима с группой *PVP*. Вывод: гиалуронат может быть альтернативой *PVP* для снижения подвижности сперматозоидов в программе ИКСИ. (1887—9)

ВЛИЯНИЕ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА В МОМЕНТ КРИОКОНСЕРВАЦИИ НА КОЛИЧЕСТВО БЕРЕМЕННОСТЕЙ В ПРОГРАММЕ ПЕРЕНОСА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ

A. Salumets u соавт., Финляндия

Проведен анализ 4006 эмбрионов в 1657 циклах. Наилучшая выживаемость отмечена в группе зигот

(86,5%), эмбрионов 2-го (61,7%) и 3-го (43,1%) дня. Перенос был осуществлен в 1586 (95,7%) циклах, частота клинических беременностей и частота имплантаций составила 20,7 и 14,2% соответственно. Не отмечено достоверных различий в частоте наступления клинических беременностей, частоте имплантации, родов и количестве рожденных детей в группе переноса размороженных зигот, эмбрионов 2-го и 3-го дня. Наибольшее количество неразвивающихся беременностей отмечено в группе эмбрионов 3-го дня (45%) по сравнению с зиготами (21,3%) и эмбрионами 2-го дня (18,3%). Вывод: стадия развития эмбриона в момент криоконсервации влияет на их последующую выживаемость, но не оказывает влияния на количество родов. Увеличение количества неразвивающихся беременностей в группе эмбрионов 3-го дня связано, по-видимому, с повреждениями в процессе проведения процедуры замораживания-оттаивания. (1890—5)

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОПСИИ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА И ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (PGD) ПОСЛЕ ДРИЛЛИНГА ZONA PELLUCIDA КИСЛОЙ СРЕДОЙ ТИРОДЕ ИЛИ ЛАЗЕРОМ

H. Joris и соавт., Бельгия

Отмечено, что использование лазера для дреллинга *zona pellucida* перед проведением PGD способствует сохранности большего количества blastomeres (98,3%), чем при использовании кислой среды Тироде (95,2%). Частота прогрессирующих беременностей и имплантации не различалась в двух группах (31,3 и 25%; 18,9 и 14,9% соответственно). Вывод: использование лазера для дреллинга *zona pellucida* предпочтительнее. (1896—902)

ПЕРЕСАДКА ЯДРА НА СТАДИИ МЕТАФАЗЫ II ИЗ ГЕРМИНАТИВНОГО ПУЗЫРЬКА В МЫШИНЫЕ ООЦИТЫ СПОСОБСТВУЕТ СВОЕВРЕМЕННОМУ РАЗВИТИЮ ЭМБРИОНОВ

H. Liu и соавт., США

Рождение потомства после переноса герминативного пузырька в ооциты мышей показывает важность созревания ооциты на стадии формирования пронуклеуса для нормального развития эмбриона и плода. (1903—7)

МЕЙОЗАКТИВИРУЮЩИЙ СТЕРОЛ (FF-MAS) ЗАЩИЩАЕТ ООЦИТЫ ОТ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ДЕЛЕНИЯ ХРОМОСОМ

S. Sukurcat и соавт., Германия

Определялось развитие, состав хромосом и их расположение в спонтанно созревших и в заблокированных гипоксантином (HX) мышинных ооцитах, культивированных в присутствии или в отсутствие FF-MAS. Установлено, что FF-MAS индуцирует полное созревание ядра до стадии МII и правильную сегрегацию хромосом. Высказано предположение, что FF-MAS защищает ооциты млекопитающих от преждевременно деления хроматид. (1908—17)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АУТОКРОСС-СВЯЗАННОГО (АСР) ГЕЛЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБРАЗОВАНИЯ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ ПОСЛЕ ГИСТЕРОСКОПИЧЕСКОГО АДГЕЗИОЛИЗИСА: РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

G. Asinzo и соавт., Италия—Великобритания

Показано достоверное снижение образования внутриматочных синехий у пациенток, которым вводился АСР гель. (1918—21)

ЭФФЕКТЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА: ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ 2—5 ЛЕТ

J. Abbott и соавт., Австралия

Под наблюдением находились 254 женщины с хроническими тазовыми болями. Из них у 216 произведено оперативное вмешательство и у 176 подтвердилось наличие эндометриоза. В течение 2—5 лет наблюдения отмечено снижение болевой шкалы для дисменореи, внеменструальных болей, диспареунии и дисхезии, улучшение качества жизни. У женщин с повторным оперативным вмешательством эндометриоз был подтвержден в 68% случаев. Вывод: лапароскопическое удаление эндометриодных очагов достоверно улучшает качество жизни и снижает болевые ощущения за 5-летний период наблюдений. Возникновение болевых ощущений после лапароскопического удаления эндометриодных очагов не всегда является клиническим признаком рецидива эндометриоза. (1922—7)

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ У ПАЦИЕНТОК С АНОВУЛЯЦИЕЙ И СПКЯ: ВЛИЯНИЕ ДИЕТЫ НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ, ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКОВ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Pier Giorgio Crosignani и соавт., Италия

В исследовании принимали участие 33 пациентки с СПКЯ, которым была рекомендована диета 1200 ккал/сут и физическая активность. После снижения массы на 5—10% оценивались антропометрические индексы и состояние яичников. Отмечено достоверное снижение объема талии, бедер, толщины кожных складок, индекса массы тела, объема яичников и количества фолликулов. Из 27 пациенток с олигоменореей у 18 восстановился регулярный менструальный цикл и у 15 — спонтанная овуляция, наступило 10 спонтанных беременностей у женщин, снизивших массу на 5%. Вывод: снижение массы у больных ожирением и с СПКЯ приводит к уменьшению объема и числа фолликулов в яичниках, восстановлению овуляторных циклов и наступлению спонтанных беременностей у части больных. (1928—32)

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕТАЛЬНЫХ ЭРИТРОБЛАСТОВ, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ИЗ МАТЕРИНСКОЙ КРОВИ, ПРИ МНОГОПЛОДНЫХ БЕРЕМЕННОСТЯХ

R. Al-Mufti и соавт., Великобритания

Установлено, что при многоплодной беременности наблюдается повышение физиологического фетоматеринского тока клеток по сравнению с одноплод-

ной беременностью, что, по-видимому, связано с увеличением площади плаценты и ее васкуляризации. (1933—6)

МОНОЗИГОТНЫЕ ДВОЙНИ В ПРОГРАММАХ ВРТ: АНАЛИЗ 81 СЛУЧАЯ

M. Alikani и соавт., Великобритания

Анализ работы за 7-летний период показал, что частота монозиготных двоен составила 1,88% (81 из 4305) от всех клинических беременностей. Возникновение монозиготной двойни не зависело от возраста родителей, дозы гонадотропинов, пиковых концентраций эстрадиола и прогестерона, количества полученных ооцитов и перенесенных эмбрионов. У пар, имеющих монозиготную двойню, отмечено достоверно большее количество попыток ВРТ по сравнению с немозиготными многоплодными беременностями. Вывод: проведение программ ВРТ и воздействие на *zona pellucida* повышают риск возникновения монозиготной двойни. (1937—43)

ВАГИНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

E. Harville и соавт., США

Показано, что кровотечение на ранних сроках беременности (до 8 нед) обычно незначительное, и его вряд ли возможно спутать с менструацией. Не отмечено связи между имплантацией и возникновением кровотечения. Половая жизнь не приводит к возникновению кровотечения; обычно незначительные кровяные выделения на ранних сроках имеют благоприятный прогноз. (1944—7)

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТ РЕДУКТАЗЫ (*MTHFR* 677C>T И ТРАНСКОБАЛАМИНА (*TC* 776C>G) ПРИ СПОНТАННЫХ АБОРТАХ У ЧЕЛОВЕКА

H. Zetterberg и соавт., Швеция

Произведено типирование 76 абортусов в сроках 6—20 нед и взяты пробы крови у 114 здоровых доноров; определяли полиморфизм *MTHFR* 677C>T и *776C>G*. Установлено, что у эмбрионов, имеющих генотип, связанный с нарушением метаболизма гомоцистеина у взрослых, *MTHFR* 677TT и *TC* 776CG или *776GG*, меньше шансов для дальнейшего развития, чем у эмбрионов, имеющих только один из этих генотипов. (1948—50)

РИСК РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ НА СТИМУЛЯЦИЮ В ПРОГРАММЕ ЭКО: НАБЛЮДЕНИЕ ЗА 8714 ЖЕНЩИНАМИ

H. Klijn и соавт., Нидерланды

В когортном исследовании оценивался риск развития доброкачественных гинекологических заболеваний в зависимости от ответа яичников на стимуляцию в программе ЭКО минимум через 12 мес от последнего цикла. Учитывалось возникновение лейоми-

ом, кист яичников и заболеваний щитовидной железы. Женщины были разделены на 3 группы: с избыточным ответом (>14 ооцитов в цикле ЭКО; $n=1562$); с нормальным ответом (4—13 ооцитов; $n=6033$) и с плохим ответом (0—3 ооцита; $n=1119$). Вывод: у женщин с избыточным ответом не повышен риск гинекологических заболеваний. Женщины с плохим ответом имеют более высокий риск развития гинекологических заболеваний, чем женщины с избыточным ответом. (1951—8)

НАСТУПЛЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ГЕРМАНИИ И ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

C. Gnoth и соавт., Германия

Проводилось наблюдение за 346 женщинами, которые планировали беременность. Из 346 женщин забеременели 310, не забеременели 36 (10,4%). Кумулятивная частота наступления беременности в группе ($n=340$) через 1, 3, 6 и 12 циклов составила 38, 68, 81 и 92% соответственно. Для фертильных женщин ($n=304$) частота наступления беременности составила 42, 75, 88 и 98% соответственно. Вывод: у большинства пар беременность наступает приблизительно через 6 мес. После этого срока у каждой второй незабеременевшей пары возможно наличие субфертильности или бесплодия. Кумулятивная частота наступления беременности снижается с возрастом, однако в группе фертильных пар эта зависимость не выражена. (1959—66)

УПОТРЕБЛЕНИЕ ВИНА, ПИВА, СПИРТА И ВРЕМЯ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

M. Juhl и соавт., Дания

Проведено обследование 29 844 беременных женщин. Отмечено, что у употребляющих вино в умеренных количествах беременность наступала несколько быстрее, чем у женщин, не употребляющих вина или при употреблении других алкогольных напитков. Однако не известно, является ли это следствием влияния самого вина или других факторов. (1967—71)

СООТНОШЕНИЕ ПОЛОВ В ДВУХ ГЕРМАНИЯХ: ГИПОТЕЗА ЭКОНОМИЧЕСКОГО СТРЕССА

A. Ralph Catalano, США

На примере Западной и Восточной Германии за период 1946—1999 гг. подтверждена теория о том, что ухудшение экономической ситуации приводит к снижению соотношения полов. (1972—5)

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ. ПРОГРАММА ESHRE

Этический комитет *ESHRE*, рассматривая проблему многоплодных беременностей, сделал следующие рекомендации: перенос одного эмбриона; оценка многоплодных беременностей как осложнение, а не успех; унифицирование способа представления результатов. (1976—9)

Перевод Н. Зыряевой

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ ПРИЧИНОЙ БЕСПЛОДИЯ?

M. Porter и соавт., Великобритания

Одновременно с увеличением частоты кесарева сечения (КС) в последние 20 лет отмечается увеличение числа пар с бесплодием. Имеющиеся данные подтвердили наличие взаимосвязи КС и бесплодия, которая представляет собой сложный механизм и включает не только простую патофизиологическую связь. Возможно, имеет место произвольный компонент, лучше всего объяснимый с помощью качественных методов. Предполагаем, что КС обуславливает бесплодие, но более вероятен социальный и психологический, а не патологический механизм. (1983—6)

БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛЯ ПОТОМСТВА ПРИ ВРТ: ПРИЧИНЫ ПРОБЛЕМ СО ЗДОРОВЬЕМ У ДЕТЕЙ ОТ ОДНОПЛОДНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ

R. Lambert, Канада

Причины более высокой частоты проблем со здоровьем у детей от одноплодных беременностей после ВРТ по сравнению с таковой у детей от спонтанных беременностей могут быть следующие: технологии *in vitro*, индукторы овуляции или само бесплодие. На основании анализа данных литературы по преждевременным родам, низкой массе тела при рождении, перинатальной смертности и основным врожденным порокам развития у детей, рожденных после терапии бесплодия, проведено сравнение исходов беременностей у пациенток с бесплодием и здоровых женщин того же возраста. Анализ исходов одноплодных беременностей после ВРТ по сравнению с таковыми после искусственной инсеминации, с индукцией овуляции или без таковой, с использованием спермы донора или без такового предполагает, что женское бесплодие является важным фактором риска. Критерии для скрининга бесплодных женщин с высоким риском пока не установлены. Следует провести проспективные исследования. (1987—91)

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕБАТОВ ПО ИНИЦИАТИВНОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН (WHI). ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗГТ): ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИЛЕММА?

K. Machens, K. Schmidt-Gollwitzer, Германия

В июле 2002 г. в журнале Американской медицинской ассоциации были представлены результаты преждевременно прекратившегося исследования WHI Эстроген + Прогестин. В этом же номере были опубликованы результаты исследования Сердце и заместитель-

ная терапия Эстроген/Прогестин (*HERS/HERS II*). Результаты исследования WHI у здоровых женщин в постменопаузе часто интерпретируют как аналогичные результатам исследования *HERS/HERS II* у женщин в постменопаузе с установленным диагнозом ишемической болезни сердца. Как результат исследований *HERS/HERS II* и WHI, в целом применение ЗГТ представляется сомнительным, что следует признать несправедливым. Этот сводный обзор и критический анализ обоих исследований выявят методологически слабые места и их последствия и причины ограниченного распространения результатов исследований *HERS/HERS II* и WHI на нормальных пользователей ЗГТ. (1992—9)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКО ПРИ БЕСПЛОДИИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР COCHRANE

Z. Pandian и соавт., Великобритания

На основании обзора Cochrane определяли, повышает ли ЭКО при бесплодии неясного генеза частоту рождения живого ребенка (на женщину/пару) (ЧРЖР) по сравнению с выжидательной тактикой (ВТ), использованием кломифенцитрата (КЦ), внутриматочной инсеминацией (ВМИ), ВМИ с контролируемой индукцией овуляции (КИО), и переносом гамет в маточные трубы (*GIFT*). Из 9 найденных рандомизированных контролируемых исследований пять включены в метаанализ. Не найдено сравнительных данных по КЦ и ЧРЖР при ВТ или *GIFT*. Не выявлено достоверных различий по частоте наступления клинической беременности (ЧКБ) при ЭКО и ВТ. Нет доказательств различий по ЧРЖР при ЭКО и ВМИ с КИО или без таковой. ЧКБ при ЭКО достоверно выше, чем при *GIFT*, как и частота многоплодных беременностей. Эффективность ЭКО при бесплодии неясного генеза остается недоказанной. (2001—7)

СРАВНЕНИЕ ПРОТОКОЛОВ С ДЕПО И ЕЖЕДНЕВНЫМ ВВЕДЕНИЕМ а-ГнРГ ДЛЯ ДЕСЕНСИТИЗАЦИИ ГИПОФИЗА В ЦИКЛАХ ВРТ: ОБЗОР COCHRANE

L. Albuquerque и соавт., Бразилия

На основании анализа 6 исследований (552 женщины) не выявлено статистически достоверных различий по частоте наступления клинической беременности на женщину между длинными протоколами с использованием депо или ежедневным введением а-ГнРГ в циклах ЭКО. Тем не менее при использовании депо а-ГнРГ требуется большее количество ампул гонадотропинов и больше дней для стимуляции овуляции. То есть применение депо а-ГнРГ повышает общую стоимость программы ЭКО. (2008—17)

УСПЕШНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МАТКИ У МЫШЕЙ: БЕРЕМЕННОСТЬ И ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА

R. El-Akouri, G. Kurlberg, M. Brannstrom, Швеция

У мышей трансплантировали матку (сосудистый анастомоз аорта/нижняя полая вена конец-в-бок), одновременно оставив собственную; шейку матки соединяли со стомой из кожи. Частота наступления беременности после переноса бластоцист в трансплантированных, собственных матках и в контроле была сравнимой. Масса тела, длина плодов и длительность гестации были сходны во всех группах. Траектории роста рожденных мышей были сходны в трех группах, все потомство было фертильным. Второе поколение потомства от мышей из трансплантированной матки было нормальным по массе тела при рождении и фертильным. Данные наблюдения демонстрируют возможность донашивания беременности в трансплантированной матке и рождения полноценного потомства. (2018—23)

БЕРЕМЕННОСТЬ В ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ МАТКЕ У МЫШЕЙ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ

R. El-Akouri и соавт., Швеция

Матки мышей изолировали и сохраняли при 4 °C *in vitro* в течение 24 или 48 ч в 0,154 моль/л NaCl или в растворе Университета Висконсин (УВ). Матки после 24 ч хранения имели нормальную морфологию, а после 48 ч отмечены минимальные дегенеративные изменения. Спонтанные сокращения наблюдались в матках как после 24 ч, так и после 48 ч хранения в условиях охлаждения и ишемии, ответы на стимуляцию ПГ F₂ были сохранены. Кровоток и морфология были нормальными через 2 нед после трансплантации в матках, хранившихся 24 ч, а в трансплантатах, хранившихся 48 ч, отмечен сниженный кровоток и тотальный некроз. После переноса бластоцист в матки, хранившиеся 24 ч, наступила беременность, потомство имело нормальные характеристики массы тела и длины. Исследование впервые показало, что матки мышей устойчивы к охлаждению при ишемии и что вынашивание беременности возможно в трансплантированной матке, которая до этого находилась в течение 24 ч в условиях охлаждения при ишемии. (2024—30)

ТОКСИЧНОСТЬ ГАЛАКТОЗЫ У КРЫС В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИСТОШЕНИЯ ЯИЧНИКОВ (ПИЯ): ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПОДХОД

S. Vandyopadhyay и соавт., Индия

Крыс во время беременности, начиная с 3-го дня после зачатия и до рождения потомства, и во время грудного вскармливания кормили с добавлением 35% галактозы. У рожденных мышей женского пола отмечена задержка пубертата и состояние гипергонадотропной гипоестрогении. В яичниках имелось нормальное или недостаточное количество фолликулов. Ответ яичников на экзогенные гонадотропины снижен, но достоверно повышался при сти-

муляции с предварительной десенсилизацией гипофиза. Токсичность галактозы в эксперименте может служить моделью для объяснения некоторых основных моментов ПИЯ. (2031—8)

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА АНГИОГЕНЕЗ ПРИ СОВМЕСТНОЙ КУЛЬТИВАЦИИ ЖЕЛЕЗИСТЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ И СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ИЗ МИКРОСОСУДОВ МИОМЕТРИЯ

E. Albrecht и соавт., США

Предполагаем, что эстрогены, регулируя экспрессию и секрецию ангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), железистыми эпителиальными клетками эндометрия, регулируют ангиогенез в эндометрии. (2039—47)

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ЭСТРАДИОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ГнРГ (антГнРГ) ПРИВОДИТ К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ РЕЗУЛЬТАТАМ В ЦИКЛАХ ДОНАЦИИ ООЦИТОВ

S. Lindheim, A. Morales, США

В 37 (93%) из 40 циклов донации ооцитов (рекГТ 225 МЕ/день со 2-го дня цикла) получены ооциты и проведено 36 переносов эмбрионов. В 14 (35%) циклах отмечено снижение уровня эстрадиола после начала введения антГнРГ (с 6-го дня контролируемой гиперстимуляции яичников). Не выявлено различий по количеству ампул ФСГ, дней стимуляции, пиковому значению эстрадиола в плазме крови, количеству полученных ооцитов, частоте оплодотворения и качеству ооцитов. Частота клинической (14% против 54%) и прогрессирующей беременности (7% против 46%) на цикл и имплантации (4% против 24%) была достоверно ниже в циклах со снижением уровня эстрадиола после введения антГнРГ. Полученные данные демонстрируют неблагоприятные клинические результаты в циклах, сопровождающихся снижением уровня эстрадиола в плазме крови после введения антГнРГ. Этот эффект был непредсказуем (не найдено различий по возрасту донора, уровню ФСГ и E₂ на 2-й день, морфологии яичников или уровню E₂ до введения антГнРГ) и обеспечивал упрощенный протокол циклов донации ооцитов; тем не менее необходимы дальнейшие исследования для выяснения неблагоприятного влияния антГнРГ в циклах донации ооцитов. (2048—51)

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К МУТАГЕНАМ — МАРКЕР ЭНДОМЕТРИОЗА

J. Lin, X. Zhang, Y. Chen, Кумай

Полученные предварительные данные предполагают, что чувствительность к мутагену блеомицину, проявляющаяся в виде блеомицининдуцированных поломок хроматид (определенных с помощью цитогенетического анализа) в лимфоцитах периферической крови (при краткосрочном их культивировании) у женщин, связана с риском развития эндометриоза. (2052—7)

СБАЛАНСИРОВАННАЯ СЛОЖНАЯ ХРОМОСОМНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА (ССХП) В СЕМЬЕ С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ*J. Lespinasse и соавт., Франция — Швейцария*

ССХП — крайне редко встречается в человеческой популяции. Представлено клиническое наблюдение — семейная сложная хромосомная аномалия, включающая хромосомы 13, 14 и 22: робертсоновская транслокация между хромосомами 13 и 14; реципрокная транслокация между длинными плечами хромосомы 14 и длинным плечом хромосомы 22. Обсуждается тактика в отношении репродуктивной функции и генетическое консультирование. (2058—66)

ДЕТИ В ВОЗРАСТЕ 5 ЛЕТ, ЗАЧАТЫЕ ПУТЕМ ИКСИ, НЕ ОТЛИЧАЮТСЯ ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ЗАДЕРЖКИ УМСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ*G. Leslie и соавт., Австралия*

Оценили умственное развитие 97 детей в возрасте 5 лет: 97 — после ИКСИ, 80 — после ЭКО и 110 — после естественного зачатия по коэффициенту интеллекта (*IQ*). Полученные результаты свидетельствуют, что генетическое влияние познавательных способностей родителей более важно, чем способ зачатия, для интеллектуального развития детей, зачатых с помощью ИКСИ. (2067—72)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРНЕТА И ПРЕДПОЧТЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ЭКО И ИКСИ*E. Naagen и соавт., Нидерланды*

На основании письменного опроса установлено, что большинство пар с бесплодием используют Интернет для решения проблем, связанных с бесплодием, и интересуются информацией о медицинской помощи при бесплодии. Провайдеры медицинской помощи при бесплодии должны активно участвовать в развитии и обеспечении информацией соответствующих сайтов в Интернете. (2073—8)

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПУСТОГО ФОЛЛИКУЛА С ПОМОЩЬЮ ВВЕДЕНИЯ АГОНИСТА ГнРГ В КАЧЕСТВЕ ТРИГГЕРА ПИКА ЭНДОГЕННОГО ЛГ В ЦИКЛАХ ЭКО С ПОДАВЛЕНИЕМ АНТАГОНИСТАМИ ГнРГ*F. Lok, J. Pritchard, H. Lashen, Великобритания*

Синдром пустого фолликула может наблюдаться в циклах ЭКО с подавлением антагонистами ГнРГ и может быть успешно устранен с помощью использования агониста ГнРГ в качестве триггера пика эндогенных гонадотропинов при неэффективности предшествующих методов лечения. Представлен новый вариант терапии этого нераспространенного, но нежелательного состояния. (2079—81)

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ СПЕРМЫ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН*C. Alvarez и соавт., Испания*

Выявлено, что концентрация сперматозоидов является параметром с наивысшей вариабельностью у

одного и того же индивида и между разными индивидами, а жизнеспособность — параметром с наименьшей вариабельностью. Результаты исследования показывают, что общепринятые референтные параметры спермы имеют малое диагностическое значение из-за их заметной индивидуальности, хотя параметры спермы могут быть полезны для оценки различий в серии результатов у индивида, в частности, прогрессивной подвижности, морфологии и жизнеспособности. (2082—8)

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОВЫШЕНИЕМ ТЕМПЕРАТУРЫ НА КАЧЕСТВО СПЕРМЫ*E. Carlsen и соавт., Дания*

Повышение температуры во время постмейотического периода сперматогенеза (спермиогенеза) оказывает неблагоприятное влияние на концентрацию сперматозоидов, их морфологию и подвижность в анализах спермы. Повышение температуры во время периода мейоза также неблагоприятно влияет на концентрацию сперматозоидов, в то время как в другие периоды сперматогенеза, по-видимому, не оказывает достоверного влияния на эти параметры спермы. Неблагоприятное влияние, видимо, зависит от числа дней повышенной температуры. (2089—92)

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ИКСИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТИКУЛЯРНЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ (ОА) И НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИИ (НОА)*V. Vermaeve и соавт., Бельгия*

Не выявлено различий между беременностями после ИКСИ при ОА и НОА, за исключением выраженной тенденции к более малому гестационному возрасту при одноплодных беременностях и более высокому проценту преждевременных родов при беременностях двойней в группе НОА. Хотя наши исследования основаны на ограниченном количестве наблюдений (204 ОА и 70 НОА), выявленные различия требуют дальнейшего анализа. Учитывая низкую частоту наступления беременности после ИКСИ при НОА, необходимы мультицентровые исследования у пациентов с НОА и ОА. (2093—7)

ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ОДНОЙ ДОЗЫ ОКСИТОЦИНА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ОЛИГОЗОСПЕРМИЕЙ*M. Byrne и соавт., Германия*

Результаты рандомизированного слепого перекрестного исследования показали, что внутривенное введение одной дозы окситоцина не оказывает заметного влияния на параметры спермы у пациентов с тяжелой олигозооспермией. (2098—102)

Mycoplasma genitalium ПРИКРЕПЛЯЕТСЯ К СПЕРМАТОЗОИДАМ ЧЕЛОВЕКА*H. Svenstrup и соавт., Дания*

Показано, что *Mycoplasma genitalium* может прикрепляться к головке, шейке и хвосту сперматозои-

дов. Сперматозоид становится неподвижным в случае прикрепления к нему множества микроорганизмов. Сперматозоид сохраняет подвижность, если *Mycoplasma genitalium* не прикрепляются к хвосту. То есть, *Mycoplasma genitalium* может прикрепляться к сперматозоидам человека и переноситься подвижными сперматозоидами. Эта способность может иметь значение для возникновения заболеваний половых органов у женщин и бесплодия. (2103—9)

ЗНАЧЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ГИПОФИЗАРНО-ТЕСТИКУЛЯРНОЙ АКТИВНОСТИ (НГТА) ДЛЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕРМИНОГЕННЫХ КЛЕТОК (ГК) В ЯИЧКАХ ПРИМАТОВ

R. Sharpe и соавт., Великобритания

Терапия антагонистами ГнРГ у приматов с рождения до 14 нед ослабляет увеличение массы яичек и числа ГК, но этот эффект частичный (24—30% снижение), и относительная пропорция гоноцитов, пресперматогоний и сперматогоний остается неизменной, такой же, как в контроле. НГТА играет минимальную роль в пролиферации и дифференцировке ГК у приматов. Изменения после лечения антагонистами ГнРГ у приматов-близнецов могут отражать нарушение выживаемости ГК вследствие отсутствия поддержки гонадотропинами клеток Сертоли. Данные результаты не поддерживают наличие основной роли НГТА в неонатальном развитии ГК у приматов. (2110—7)

«СПАСИТЕЛЬНОЕ» ИКСИ ПРИ ОТСУТСТВИИ ФОРМИРОВАНИЯ ВТОРОГО ПОЛЯРНОГО ТЕЛЬЦА У ООЦИТОВ ЧЕРЕЗ 6 Ч ПОСЛЕ ИНСЕМИНАЦИИ В ОБЫЧНОЙ ПРОГРАММЕ ЭКО

C. Chen, S. Kattera, Сунганур

«Спасительная» ИКСИ через 6 ч после инсеминации (46 ч после введения чХГ) обеспечивает достоверно более высокую частоту оплодотворения (70,3% против 48,5%), имплантации (20,2% против 1,72%) и наступления беременности (48% против 5%) по сравнению с ИКСИ через 22 ч после инсеминации, когда ооциты уже «состарились». (2118—21)

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОТРУБОЧЕК И ХРОМАТИНА ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ НЕСОСТОЯВШЕГОСЯ МЕЙОТИЧЕСКОГО СОЗРЕВАНИЯ IN VIVO И IN VITRO

C. Combelles, D. Albertini, C. Racowsky, США

Представленный анализ иллюстрирует два случая, когда ооциты имеют довольно распространенный дефект — прекращение мейоза. Наличие или отсутствие аномальных веретен или организации хроматина доказывает различную этиологию этого дефекта. Данное исследование подтверждает существование у некоторых пациенток внутренних дефектов ооцитов, молекулярная и клеточная основа которых требует дальнейших исследований. (2124—30)

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЛГ ТАК ЖЕ ЭФФЕКТИВЕН, КАК РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧХГ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЕ СОЗРЕВАНИЯ IN VITRO (IVM): РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

J. Hreinsson и соавт., Швеция — Финляндия

Частота созревания ооцитов *in vitro* составила 54,8% с рекомбинантным чХГ и 55,9% с рекомбинантным ЛГ. Рекомбинантные чХГ и ЛГ одинаково эффективны для поддержки созревания ооцитов в клинической программе IVM. (2131—6)

17-ЭСТРАДИОЛ И ПРОГЕСТЕРОН УЛУЧШАЮТ СОЗРЕВАНИЕ IN VITRO ЦИТОПЛАЗМЫ ООЦИТОВ ОТ НЕСТИМУЛИРОВАННЫХ ПУБЕРТАТНЫХ И ВЗРОСЛЫХ РЕЗУС-МАКАК

P. Zheng и соавт., Китай — США

Полученные результаты демонстрируют, что у макак-резус при созревании ооцитов *in vitro*: 1) эстрадиол или прогестерон могут улучшать способность ооцитов к развитию; 2) незрелые ооциты от женских особей в препубертате в отличие от взрослых обладают дифференцированным ответом на добавление эстрадиола или прогестерона. (2137—44)

ОДИНАКОВАЯ ЧАСТОТА РОДОВ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ НА 2-Й ИЛИ 5-Й ДЕНЬ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

S. Emiliani и соавт., Бельгия

Частота родов на перенос составила 44,1 и 37,1% (NS), имплантации — 31,4 и 29,4% (NS) и многоплодных родов — 22 и 36% (NS) при переносе эмбриона на 2-й (94 цикла) и 5-й день (99 циклов) соответственно. У 10 (10,1%) пациенток не получено пригодных для переноса бластоцист. Не обнаружено четкого положительного эффекта при переносе бластоцист у пациенток моложе 39 лет, которые имели менее 4 попыток ЭКО в анамнезе. (2145—50)

ВИТРИФИКАЦИЯ БЛАСТОЦИСТ КРОЛИКА, СВОБОДНЫХ ОТ ZONA PELLUCIDA ПОСЛЕ ПРОДЛЕННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ИЛИ ХЭТЧИНГА: ВОЗМОЖНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ БЛАСТОЦИСТ ЧЕЛОВЕКА

R. Cervera, F. Garcia-Ximenez, Испания

Результаты исследования показывают, что лишённые *zona pellucida* после продленного культивирования или хэтчинга бластоцисты кролика большего размера могут быть благополучно витрифицированы с помощью двухступенчатой процедуры. Сходство растворов для витрификации с таковыми, применяемыми у человека, может дать возможность опробовать данную процедуру на «раздетых» бластоцистах человека различного размера. (2151—6)

АНОМАЛИИ ПЛОДОВ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПОСЛЕ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ЭМБРИОНОВ МЫШИ В ХЛОРИДЕ АММОНИЯ

S. Sinawat и соавт., Великобритания — Таиланд — Тайвань

Результаты исследования демонстрируют, что ненормальные условия преимплантационного культиви-

рования могут обуславливать наличие аномалий у плодов мыши, но риск, возможно, ниже, чем ранее предполагалось. Для полной оценки риска требуются дальнейшие исследования, но наличие риска следует учитывать при планировании новых стратегий ВРТ у человека. (2157—65)

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* ГИНСЕНОСИДА *Rb1*-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТЕРАТОГЕННОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЭМБРИОНОВ КРЫС

L. Chan, P. Chiu, T. Lau, Гонконг

Гинсеносид — широко используемое во всем мире лекарство растительного происхождения. Исследование показало, что гинсеносид *Rb1* оказывает прямое тератогенное действие на эмбрионы крыс. Пока нет большей информации об эффектах гинсеносида у женщин репродуктивного возраста, полагаем, что следует использовать его осторожнее. (2166—8)

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ГОРМОНАЛЬНЫЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У КИТАЙСКИХ ЖЕНЩИН С ДОКАЗАННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

E. Ng и соавт., Гонконг — Китай

Из всех исследуемых параметров (объем яичников, общее число антральных фолликулов — чАФ, пиковая систолическая скорость кровотока в сосудах стромы яичника, уровень ФСГ и ингибина *B* в плазме крови на 2—4-й день цикла) чАФ более всего коррелирует с возрастом женщин (далее следуют уровень ФСГ и объем яичников) и снижается линейно на 3,8% за год. (2169—74)

НАРУШЕНИЕ КРОВОТОКА В ЯИЧНИКАХ И СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА АНТРАЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ САЛЬПИНГОЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

C. Chan и соавт., Гонконг — Китай

Сравнили функцию яичников с оперированной и неоперированной сторон в группе женщин после односторонней сальпингоэктомии по поводу эктопической беременности путем лапаротомии или лапароскопии. Объем яичников, число антральных фолликулов (чАФ) и индексы при трехмерной доплеровской ультрасонографии были сравнимы между оперированной и неоперированной сторонами во всей группе и в группе после лапаротомии. чАФ и индексы трехмерной доплеровской ультрасонографии были достоверно ниже с оперированной стороны в группе после лапароскопии. По результатам краткосрочной оценки отмечено нарушение функции яичников после лапароскопической односторонней сальпингоэктомии. (2175—80)

ВЛИЯНИЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ГЕНЕРАЦИЮ 8-ИЗО ПРОСТАГЛАНДИНА F_2 (8-ИЗО ПГ F_2) В БРЮШИНЕ ВО ВРЕМЯ ЛАПАРОСКОПИИ У КРОЛИКОВ

A. Bentes de Souza и соавт., Гонконг

Пневмоперитонеум углекислым газом (CO_2) вызывает оксидантный стресс в брюшине, маркером

которого служит 8-изо ПГ F_2 . Интраабдоминальное давление (ИД) CO_2 повышает содержание 8-изо ПГ F_2 в париетальной брюшине в степенной зависимости от времени и величины давления, в то время как безгазовая лапароскопия не дает такого эффекта. ИД CO_2 также влияет на частоту формирования и распространенность спаек (прямая зависимость от количества CO_2 и величины давления), но не найдено причинной связи между уровнем 8-изо ПГ F_2 и послеоперационным формированием спаек. (2181—8)

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ МАТРИКСНЫХ (ЭЦМ) ПРОТЕИНОВ В КАРДИНАЛЬНЫХ СВЯЗКАХ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ ИЛИ БЕЗ ТАКОВОГО: КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫЙ ИММУНОГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

A. Ewies, F. Al-Azzawi, J. Thompson, Великобритания

Кардинальные связки у женщин с пролапсом гениталий характеризуются повышенной экспрессией коллагена III и тенастина и низким количеством эластина. Наши исследования показывают, что в противоположность коллагену I экспрессия коллагена III имеет прямое отношение к наличию пролапса гениталий, больше, чем к возрасту или менопаузальному статусу, и подавляется на фоне приема ЗГТ. Характер изменений может отражать картину фазы восстановления после травматизации ткани, доказательством чего служит повышенная экспрессия тенастина. Травма сама по себе может быть инициирована такими событиями, как роды, а дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к декомпенсации. Несмотря на улучшение некоторых изменений, таких как подавление экспрессии коллагена III, терапия эстрогенами быстро снижает экспрессию других необходимых протеинов. Если эти механизмы будут раскрыты, терапия дополнительными лекарствами наряду с эстрогенами может помочь восстановить эти связки. (2189—95)

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО: ОПЫТ СУРРОГАТНЫХ МАТЕРЕЙ

V. Jadva и соавт., Великобритания

Выявлено, что суррогатные матери не испытывают проблем во взаимоотношениях с родительской парой во время передачи ребенка и в отношениях с окружающими. Эмоциональные проблемы, возникающие у некоторых из них в первую неделю после родов, со временем сглаживаются. Суррогатные матери, по-видимому, не испытывают психологических проблем после реализации суррогатного материнства. (2196—204)

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ООЦИТОВ В ШВЕЦИИ

A. Svanberg и соавт., Швеция

Донация ооцитов в Швеции легализована с января 2003 г. Результаты опроса показывают наличие интереса к донации ооцитов у части женщин в Швеции. Потенциальные доноры объясняют желание быть донором альтруистическими мотивами. Реализация права потомков знать о своем происхождении, види-

мо, будет сложной. Это предполагает, что информация о последствиях донации имеет важное значение. (2205—15)

СЕМЬИ ЛЕСБИЯНОК: ИХ ЖЕЛАНИЕ И МОТИВАЦИИ ИМЕТЬ ДЕТЕЙ

H. Bos, F. van Balen, D. van den Boom, Нидерланды

На основании письменного опроса 100 семей лесбиянок и 100 гетеросексуальных семей выявлено, что родители лесбиянки отличаются от гетеросексуальных родителей намного более сильным желанием иметь детей. (2216—24)

МАССА ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ И ВОЗРАСТ МЕНАРХЕ У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ И СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ В РЕТРОСПЕКТИВНОЙ КОГОРТЕ

S. Sadrzadeh и соавт., Нидерланды

Из 26 428 женщин с диагнозом бесплодия выделили следующие группы: женщины с СПКЯ ($n=265$); женщины со сниженным овариальным резервом — имевшие циклы донации ооцитов ($n=98$) и имевшие плохой ответ в 2 попытках программы ЭКО (менее 3

фолликулов) ($n=351$); женщины с трубным фактором бесплодия — контрольная группа ($n=957$). Масса тела при рождении не различалась между группами. Женщины с СПКЯ имели более поздний возраст менархе. Женщины со сниженным овариальным резервом имели более ранний возраст менархе. Гипотеза фетального происхождения, связывающая внутриутробную задержку развития и возникновения заболевания во взрослом возрасте, не подтверждается, хотя установлена взаимосвязь между возрастом менархе и СПКЯ и сниженным овариальным резервом. Необходимы дальнейшие исследования влияния массы при рождении на реализацию фертильности. (2225—30)

ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ СЕЛЕКЦИЯ ПОЛА ПО НЕМЕДИЦИНСКИМ ПРИЧИНАМ: РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫЙ ОБЗОР ИЗ ГЕРМАНИИ

E. Dahl и соавт., Германия

Большинство опрошенных не склонны выбирать пол ребенка до зачатия. Свободно доступная услуга по преконцепционной селекции пола по немедицинским причинам вряд ли обусловит сильный дисбаланс полов в Германии. (2231—4)

Издательство МЕДИА СФЕРА

лицензия на издательскую деятельность ИД № 02132
127238 Москва, Дмитровское ш., 46, корп. 2, этаж 4.
Отдел подписки и распространения: Тел.: (095) 488-6637
Отдел рекламы: Тел.: (095) 488-6000 Факс: (095) 482-4312
E-mail: mediasph@mediasphera.ru; <http://www.mediasphera.ru>
Адрес для корреспонденции: 127238 Москва, а/я 54

Оригинал-макет журнала “Проблемы репродукции” изготовлен Издательством МЕДИА СФЕРА

Компьютерный набор и верстка: С.В. Олефир, М.Л. Калужнин
Редактор Л.П. Поленова. Корректоры Е.А. Папоян, В.Ю. Глазунова

“Проблемы репродукции” — научно-практический журнал. Основан в 1995 г.
Problemi reprodukcii (**Russian journal of human reproduction**) is published
6 times a year by Media Sphera Publishing Group. Founded in 1995.

Отпечатано в “Информполиграф”
Формат 60×90 1/8 Усл. печ. л. 10,0 Заказ