

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

2 (15)
2013

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **Каюпова Н. А.**
Репродуктивный потенциал страны
- **Люненфельд Б.**
Лечение бесплодия: прошлое, настоящее, будущее (точка зрения)
- **Гюльмамедова И. Д., Доценко О.С.**
Антимюллеров Горمون как прогностический маркер контролируемой овариальной стимуляции
- **Кобзарь Н. Н., Дзучева Л. Б., Агламова А. Б., Мирзараимова Н. С., Байбулекова Д. Т., Абдикасымова Г. Е.**
Методы родоразрешения беременных после экстракорпорального оплодотворения
- **Сенчук А. Я., Покровенко О. Б.**
Роль тромболитика Дистрептазы в комплексной терапии гиперпластических процессов эндо- и миометрия
- **Аншина М. Б., Исакова Э. В., Калинина Е. А., Калинина Е. А., Корнеева И. Е., Корсак В. С., Назаренко Т. А., Смольникова В. Ю.**
Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации



Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины

Главный редактор

В. Н. Локшин, член-корреспондент НАН РК, профессор

**Заместители
главного редактора**

Т. К. Кудайбергенов, профессор, А. И. Избасаров, профессор

Редакционная коллегия

Л. М. Актаева, О. А. Алимбекова, А. А. Ахметова, А. А. Байназарова, Х. М. Бикташева,
Р. К. Валиев, Т. М. Джусубалиева, А. М. Доцанова, Д. Р. Кайдарова,
Ш. К. Карибаева, Н. А. Каюпова, И. П. Коркан, Н. М. Мамедалиева, Г. К. Омарова,
В. Е. Полумисков, Г. С. Святова, Т. М. Укыбасова, Т. Е. Хусаинов, В. В. Чистяков

Ответственный секретарь

Л. А. Бадельбаева

Редакционный совет

М. К. Алчинбаев (Казахстан), М. Б. Аншина (Россия), Асымбекова Г. У. (Кыргызстан),
Ф. В. Дахно (Украина), М. Dirnfeld (Израиль), В. М. Здановский (Россия),
В. Д. Зукин (Украина), Е. А. Калинина (Россия), Н. А. Каюпова (Казахстан),
М. В. Киселева (Россия), В. С. Корсак (Россия), Р. С. Куздембаева (Казахстан),
Л. А. Левков (Финляндия), И. О. Маринкин (Россия), Н. Н. Мезинова (Казахстан),
Т. А. Назаренко (Россия), А. И. Никитин (Россия), А. А. Попов (Россия),
Е. Б. Рудакова (Россия), С. Н. Султанов (Узбекистан), Т. Ф. Татарчук (Украина),
R. Frydman (Франция), Б. В. Шалекенов (Казахстан), А. Е. Schindler (Германия),
А. М. Юзько (Украина).

Адрес редакции

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 99
тел.: +7 (727) 234 34 34, 234 37 37, факс: +7 (727) 292 77 84
e-mail: karm2008@mail.ru

Собственник

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель



Республика Казахстан, 050008
г. Алматы, пр. Абылай хана, 58, 2 эт., оф. 209
уг. ул. Макагаева (вход с ул. Макагаева)
тел.: +7 (727) 273 85 84
e-mail: comdir@medmedia.kz, editor@medmedia.kz

Издается с 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК

Свидетельство о регистрации № 10329-Ж от 24.08.2009 г.

Периодичность 4 раза в год

Территория распространения – Республика Казахстан

Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ТОО “DeLuxe Printery”

Казахстан, г. Алматы, ул. Бегалина, 38

Редакция не всегда разделяет мнение авторов публикаций. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, неразрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств и предметов медицинского назначения. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.

Содержание

<i>От главного редактора</i>	3
<i>Общественное здравоохранение</i>	
Репродуктивный потенциал страны	
<i>Каюпова Н. А.</i>	4
Лечение бесплодия: прошлое, настоящее, будущее (точка зрения)	
<i>Люненфельд Б.</i>	7
<i>Обзоры</i>	
Антимюллеров Гормон как прогностический маркер контролируемой овариальной стимуляции	
<i>Гюльмамедова И. Д., Доценко О.С.</i>	21
<i>Проблемы репродукции</i>	
Пренатальная диагностика хромосомных болезней	
<i>Ким И. Г.</i>	26
<i>Беременность и ВРТ</i>	
Методы родоразрешения беременных после экстракорпорального оплодотворения	
<i>Кобзарь Н. Н., Дзуцева Л. Б., Агламова А. Б., Мирзараимова Н. С., Байбулекова Д. Т., Абдикасымова Г. Е.</i>	32
<i>Обмен опытом</i>	
Роль тромболитика Дистрептазы в комплексной терапии гиперпластических процессов эндо- и миометрия	
<i>Сенчук А. Я., Покровенко О. Б.</i>	36
<i>В помощь практикующему врачу</i>	
Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации	
<i>Аншина М. Б., Исакова Э. В., Калинина Е. А., Калинина Е. А., Корнеева И. Е., Корсак В. С., Назаренко Т. А., Смольникова В. Ю.</i>	39
<i>Правила оформления статей</i>	45
<i>Для заметок</i>	46

От главного редактора



Локшин Вячеслав Нотанович,
главный редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

Уважаемые коллеги!

В Ваших руках очередной номер журнала «Репродуктивная медицина», который регулярно выходит уже четвертый год. За этот короткий срок Казахская Ассоциация репродуктивной медицины стала хорошо узнаваемым среди специалистов научно-профессиональным объединением. На нашем счету большое количество конференций и мастер-классов, прошедших с участием ведущих специалистов в области ВРТ из разных стран мира. Улучшается бюджетное финансирование здравоохранения Казахстана, в том числе, – ВРТ. Число оплачиваемых государством программ выросло до 700. В распределении программ между клиниками действует принцип свободного выбора клиники и врача, при этом учитываются результаты работы за прошедший год. КАРМ стала партнером Министерства здравоохранения РК. При нашем участии разрабатываются новые нормативные акты в области ВРТ, завершается разработка современных стандартов диагностики и лечения пациентов с бесплодием.

КАРМ представила руководству МЗ РК анализ эффективности программ ВРТ, проведенных за счет средств республиканского бюджета в 2011 г. В настоящее время только благодаря бюджетным программам, проведенным в 2010-2011 гг. родилось более 220 детей. Началась работа над регистром ВРТ.

2013 год ознаменовался новым начинанием – состоялась первая Международная конференция Израиль-СНГ по проблемам, связанным с развитием ВРТ. В форуме приняли участие около 300 врачей и специалистов ВРТ из стран постсоветского пространства и Израиля. Казахская делегация была одной из самых больших. Нами были представлены 5 научных докладов, четыре наших специалиста председательствовали на пленарных заседаниях конференции. Большая группа казахстанских специалистов участвовала в симпозиуме Украинской Ассоциации репродуктивной медицины во Львове, где было продолжено обсуждение наиболее важных вопросов репродуктивной медицины, гинекологии и перинатологии. Впереди много важных событий – конгресс ESHRE в Лондоне и конференция РАРЧ в Волгограде, которые традиционно пройдут с нашим активным участием. Несомненно, казахстанским репродуктологам, эмбриологам и генетикам есть чем поделиться со своими коллегами и в то же время «сверить часы».

Только при постоянном общении с коллегами, проведении научных исследований и анализе собственного опыта возможно поступательное развитие, цель которого повышение эффективности программ ВРТ. И, по уже сложившейся доброй традиции, наш лучший опыт будет представлен на ежегодном форуме КАРМ 8-9 ноября 2013 г. Всего Вам доброго и, конечно же, творческих успехов!

С уважением, член-корр. НАН РК,
проф. **В. Н. Локшин**

РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТРАНЫ

Н. А. Каюпова, председатель Национальной Ассоциации акушеров-гинекологов, заслуженный деятель Республики Казахстан, профессор



В новом Послании Президента – Лидера нации Н.А. Назарбаева «Казахстан – 2050: новый политический курс состоявшегося государства» «Стратегия Казахстан - 2050» поставлена цель – наше государство должно войти в число 30 самых развитых стран мира. Основные ресурсы нашей страны – это образованная и здоровая нация, качественный труд, сплочен-

ность и духовность народа. Главная движущая сила – это молодежь, инновационное мышление всех, знания и профессиональные навыки. Новыми принципами социальной политики являются гарантии и ответственность. Знаменательным в Послании, как и в предыдущих Посланиях Президента, остается всемерная защита материнства и детства. Среди десяти вызовов современности Президент отметил проблему демографического дисбаланса.

Послание Президента – как платформа социально-экономического процесса закладывает государственный фундамент во имя дальнейшего устойчивого развития страны, доминирующим в котором являются благополучие и благосостояние каждого казахстанца.

Благодаря независимости и политической воле Лидера Нации осуществляемые крупномасштабные политические, законодательные, экономические и социальные инициативы по поддержке женщин, мужчин и детей на протяжении всей жизни, укреплению института семьи и сохранению здоровья и генофонда нации способствовали воспроизводству населения, как трудового капитала. Ведь успешная реализация Послания Президента зависит от количественного, качественного состава и структуры населения.

В стране законодательная база нацелена на защиту прав и интересов детей, семьи, на признание обязанностей родителей и детей, на ответственность каждой супружеской пары за здоровое начало жизни, рождение здорового ребенка, гарантом этому становятся отец, мать, семья.

В Основном Законе – Конституции в статье 27 сказано: «Забота о детях и их воспитание являются естественным правом и обязанностью родителей». В Кодексе «О здоровье народа и системе здравоохранения» солидарной ответственности государства, работодателя и гражданина за сохранение и укрепление индивидуального и общественного здоровья, обязанности граждан принимать меры и заботиться о сохранении и укреплении своего здоровья посвящены статьи 4, 90, 92. Статьей 91 Кодекса предусмотрено право на медико-генетическое обследование, потому что здоровое начало жизни закладывает основу здоровой нации.

В феврале 2012 года Президент подписал Закон «О Ратификации Конвенции об охране материнства и детства», касающийся «необходимости обеспечения защиты беременности, что является общей обязанностью правительства и общества». Статья 3 предписывает, что беременная женщина или кормящая мать не должны выполнять вредную для здоровья матери или ребенка работу, либо представляют существенный риск для их здоровья. Более того, «по окончании беременности или родов женщине гарантируется право вернуться на свое прежнее или эквивалентное место работы с оплатой труда по прежним ставкам» (статья 8). Каждое государство, подписавшее закон, определяет целесообразность увеличения продолжительности отпуска, повышения суммы или ставок денежных пособий, чтобы женщина могла иметь надлежащий уровень жизни и содержать себя и своего ребенка в достойных условиях (статьи 6, 11).

Государственная семейная политика в стране подкреплена также ресурсами социальной защиты и национальной системы здравоохранения. Ежегодно улучшаются надежные социальные гарантии, увеличиваются размеры различных социальных выплат и вводятся новые их виды, учитываются количество детей. Деятельность национальной системы здравоохранения направлена на модернизацию здравоохранительных структур, повышение качества медицинской помощи до мирового уровня, обеспечение справедливой и отзывчивой медициной. Чрезвычайно важный раздел здравоохранения – первичная медико-санитарная помощь в соответствии с Алма-Атинской декларацией (1978 г.) и статьей 45 Кодекса «О здоровье народа и системе здравоохранения» включает решение не только медицинских задач (профилактика и лечение заболеваний, санитарно-гигиенические мероприятия), но и решение таких факторов, как рациональное питание и снабжение доброкачественной водой. Данное требование выходит далеко за пределы медицинских проблем и диктует необходимость скоординированных и интегрированных действий различных ведомств в деле охраны здоровья населения.

Социально-экономические преобразования страны и приоритеты государственной семейной политики позволили значительно улучшить основные детерминанты демографической ситуации. По Стратегии «Казахстан - 2030» численность населения к этому году должна составить 25 млн. человек. Сегодня общая численность населения 17 млн. человек.

С начала XXI века демографическая ситуация в стране характеризуется положительной динамикой и рядом особенностей. По данным Агентства РК по статистике доля сельского населения 45,3%. Общая численность женского населения 51,8%. Изучение структуры возрастных групп женского населения показывает, что доля женщин репродуктивного возраста за период 2000-2011 гг. в

пределах 53% и 53,7%. В целом, по стране увеличивается коэффициент рождаемости, естественный прирост населения, суммарный коэффициент рождаемости. Характеристика репродуктивной способности, а именно повозрастных коэффициентов рождаемости показывает наибольшую репродуктивную активность у женщин в возрасте 20-29 лет. Пик рождаемости отмечен в возрасте 24 года (175 родов на 1000 женщин данной возрастной группы). Такая демографическая картина требует проведения целевых работ по подготовке к будущему материнству, по оказанию конкретной и эффективной поддержке молодых семей. Большой груз ответственности возлагается на тружеников сельской медицины.

Оценивая положительно демографическую ситуацию, следует отметить, что мы перешагнули порог критического уровня суммарного коэффициента рождаемости (СКР). Группировка областей по СКР показывает, если в 2000 г. с критическим уровнем СКР (1,0-1,4) было 7 областей, а с высоким уровнем СКР (3 и более) областей не было, то сегодня с критическим уровнем СКР областей нет, а с высоким уровнем СКР уже 6 областей.

Все изложенные факты свидетельствуют о принятии на национальном уровне исторических мер по поощрению миссии материнства, признанию его как важнейшей социальной функции, по пропаганде престижности иметь детей и упрочению нравственного состояния общества.

Казахстанская делегация 18 лет тому назад на Международной конференции по народонаселению и развитию (Каир, 1994 г.) поддержала платформу действий, которая в современном мире является основополагающим в достижении взаимосвязи между народонаселением, устойчивым экономическим развитием и укреплением национальных механизмов для улучшения положения женщин.

В последующем, на Всемирной конференции по положению женщин (Пекин, 1995 г.) все эти принципы и обязательства платформы действий Каирской конференции были усилены. Сегодня мы говорим о репродуктивном потенциале (о возможности воспроизводства населения), который тесно связан с репродуктивным здоровьем. От репродуктивного здоровья зависят репродуктивные функции (количество беременностей и их исход), репродуктивная заболеваемость (частота гинекологической патологии). Особо следует подчеркнуть репродуктивные способности (умение воспроизводить).

В свою очередь репродуктивное здоровье зависит от репродуктивного поведения (действия, определяющие рождение ребенка или отказ от рождения). Изменение репродуктивного поведения повлияло на паритет и интергенетический интервал между родами в регионах с различным коэффициентом рождаемости. Наши многоаспектные исследования о репродуктивном поведении женщин в различных регионах с низким, средним и высоким коэффициентом рождаемости выявили определенную закономерность. Для региона с низким коэффициентом рождаемости характерны высокая доля первородящих (56,6%), повторнородящих (38,8%), среди которых интервал между родами до 5 лет у 42,3%. Доля многорожавших низка (4,65). В регионе со средним ко-

эффициентом рождаемости высока доля повторнородящих 39,7%. Доля многорожавших 3,6%, среди них интергенетический интервал между родами менее 2 лет у 43,1%. В регионе с высоким коэффициентом рождаемости доля многорожавших 33,4%, что почти в 8-10 раз превышает их долю в других регионах. Среди многорожавших в регионе с высоким коэффициентом рождаемости интергенетический интервал между родами менее 2 лет у 86,6%. Первородящих всего 29,9%. За последние годы возрастает когорта женщин 30 лет и старше, рожавших в первый раз.

Такой ситуационный анализ паритета и интергенетического интервала у женщин, готовящихся стать матерью, знание контингента беременных и комплексная оценка состояния их здоровья, дает основание предпринять реальные шаги по управлению риском возможных осложнений. Поэтому модель репродуктивного поведения должна быть направлена на снижение числа беременностей, сопряженного с высокой степенью риска, на регулирование интергенетического интервала между родами для сохранения жизни матери.

В этом контексте социально значимой проблемой остается проблема нереализованного материнства, которая вносит весомый вклад в процесс воспроизводства населения и полноценности семей. Составляющими нереализованного материнства являются материнская и перинатальная смертность, аборт – общие репродуктивные потери, бесплодие и сознательный отказ от рождения ребенка – бездетность. Каждая семья вольна сама принимать решение в вопросах планирования семьи, а именно – рождение желанного ребенка.

Не теряет своей остроты проблема бесплодного брака, которая решается благодаря новейшим вспомогательным репродуктивным технологиям, совершенствованию хирургических методов лечения, органосохраняющих операций, техники реконструктивно-пластических операций и современным методам коррекции нарушения репродуктивных функций. Среди вспомогательных репродуктивных технологий особое место занимает экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), частично имеющее государственное финансирование. У нас в стране функционирует 13 центров ЭКО, в т.ч. 2 государственных на базе Национального научного центра материнства и детства и Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии. Эффективность наступления беременности после ЭКО в 25-40% случаев. Вспомогательные репродуктивные технологии применяются исключительно для терапии бесплодия, когда бесплодие не излечивается никакими иными подходами, закреплены медицинскими, правовыми, нравственными и этическими нормами. Вспомогательные репродуктивные технологии действуют в рамках Кодекса «О здоровье народа и системе здравоохранения». Глава 17 «Охрана репродуктивных прав» посвящена репродуктивному выбору (использование необходимых методов и технологий) на основании норм и правил, регулирующих узаконенную возможность воспроизвести. Такими действиями исключается репродуктивный бизнес.

Негативное влияние на процесс воспроизводства населения оказывает показатель материнской смертности

– один из глобальных показателей достижения здоровья для всех (ВОЗ). По Целям тысячелетия материнская смертность за период 1990–2015 гг. должна снизиться на $\frac{3}{4}$ и должна составить 19 на 100.000 живорожденных. По Государственной программе «Саламатты Қазақстан» прогноз материнской смертности в 2015 г. составит 24,5 на 100.000 живорожденных. Материнская смертность снижается. Национальные исследования по прогнозированию и предупреждению материнской смертности были ориентированы на программно-целевой подход по предотвратимости управляемых факторов. В первую очередь – это заболевания внутренних органов. Для их снижения в структуре причин материнской смертности была мобилизована вся медицинская общественность. В настоящее время передовые технологии казахстанского здравоохранения (развитие трансплантологии, операции на сердце, легких и другие) предъявляют акушерам-гинекологам новые требования по развитию инновационных и научных направлений, разработке дифференцированной тактики введения беременности и родов с оценкой степени риска для благополучного исхода беременности и родов для матери и плода. Но главенствующим остается тезис – воспроизводство через ответственность супружеских пар и осознанный выбор планирования семьи. Первоочередным приоритетом медицинской науки и практики на современном этапе остается совершенствование научных основ восстановления репродуктивной функции, которые ориентированы на изыскание новых системных подходов по выполнению женщиной своего основного предназначения – материнства.

Прогнозирование будущих тенденций требует инвестирования в здоровье женщины, инвестирования в будущее поколение. Доказательством тому служат результаты наших социологических исследований этнодемографических процессов среди пяти этносов (казахов, русских, узбеков, немцев и корейцев). Они убедительно показали желание иметь большое количество детей независимо от пола ребенка. Мотивацией были: обеспеченность старости и укрепление семейных традиций. Главы семейств всех исследованных этносов высказали желание иметь много детей (42%-54%). Социологическое исследование среди студенческой молодежи пяти крупных университетов на вопрос: «Каково их отношение к структуре семьи и каково планирование рождения ребенка?» ответили, что семья должна быть многопоколенной (21%), троих детей желают иметь 33%, а четверых – 27% опрошенных. Сознательный отказ от рождения ребенка у 20% студентов из-за желания повышать свое образование. Такой обнадеживающий настрой требует многогранной поддержки молодого поколения и зависит от их умения вести здоровый и продуктивный образ жизни, как будущих родителей.

Таким образом, репродуктивный потенциал основан на таких взаимозависимых и взаимосвязанных компонентах, как:

1. Репродуктивное поведение;
2. Репродуктивное здоровье;
 - a. репродуктивные функции;
 - b. репродуктивная заболеваемость;
3. Репродуктивные способности;

- a. репродуктивная возрастная активность;
4. Репродуктивный выбор;
5. Репродуктивные потери;
6. Репродуктивные права.

Для укрепления репродуктивного потенциала необходимы:

1. Законодательная база:
 - Кодекс «О здоровье народа и системе здравоохранения»;
 - Закон «О ратификации конвенции об охране материнства и детства»;
 - Хартия о репродуктивных правах;
 - Кодекс «О браке (супружестве) и семье».
2. Социальные гарантии:
 - пособия по беременности и родам;
 - единовременные пособия при рождении ребенка;
 - пособия по уходу за ребенком;
 - пособия многодетным матерям.
3. Медицинская деятельность:
 - осознанный выбор планирования семьи;
 - соблюдение интергенетического интервала между родами;
 - предупреждение беременности, сопряженной с риском для жизни матери и новорожденного;
 - управление акушерским и перинатальным риском;
 - дифференцированный подход к ведению беременности и родов в группах риска с оценкой их риска.
4. Информационно-просветительская работа (медицинское просвещение):
 - о здоровом образе жизни;
 - о подготовке к будущему материнству;
 - о подготовке к будущему отцовству;
 - об ответственности супружеских пар за рождение здорового ребенка.
5. Повышение правовой грамотности и культуры населения:
 - за соблюдение солидарной ответственности;
 - за соблюдение своего здоровья и за здоровье будущего потомства;
 - за воспроизводство через ответственность супружеских пар.

Политика демографического возрождения строится с учетом репродуктивного потенциала и определением вариантов регионального развития населения. На национальном уровне она предусматривает не только увеличение численности населения, но и повышение качества жизни, достойное и полноценное участие в общественных и политических процессах казахстанского общества.

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

(ТОЧКА ЗРЕНИЯ)

Б. Люненфельд

Почетный профессор факультета естественных наук университета Бар-Илан, Рамат-Ган, Израиль, президент Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин, генеральный секретарь Азиатско-Тихоокеанской Инициативы в Репродуктивной Эндокринологии, казначей Международного общества гинекологической эндокринологии и редактор The Aging Male - журнала, посвященного вопросам старения и мужского здоровья.

Ранние представления о репродуктивном процессе

Первые (помимо Библии) систематические записи, имеющие отношение к изучению человеческой репродукции, представляют собой древние египетские тексты, написанные на папирусе, в частности Кахунский медицинский (гинекологический) папирус, датированный 1825 годом до н.э., который содержит около 25 страниц описаний целого ряда интересных методов лечения женских заболеваний [1]. Диагностика в те времена основывалась на предположении, что половые органы составляют единое целое с другими системами человеческого тела, в частности с желудочно-кишечным трактом, концепции, впоследствии принятой Гиппократом и средневековыми врачами.

Следующие записи, отражающие знания о бесплодии, принадлежат Арабской школе 700-1200 гг. Наиболее значимым ее представителем является Авиценна, или Ибн Сина (980-1037) - персидский врач, философ и ученый, которому принадлежит концепция, согласно которой бесплодие может быть мужского или женского происхождения, может быть связано с аномалией половых путей или психологическими проблемами, такими как меланхолия или дурные предчувствия [2].

Эта эра сменилась периодом научного прогресса эпохи Возрождения, особенно интенсивно протекавшего в Италии. Прекрасные картины Леонардо да Винчи демонстрируют доскональное знание анатомии; в атлас Везалия «О строении человеческого тела» (Humani Corporis Fabrica), опубликованный в 1543 г. [3], включены иллюстрации, представляющие изображения поперечного

среза женского таза. В 1672 г. Фаллопий дал описание маточных труб, клитора, влагалища и плаценты [4], а де Грааф описал яичники и фолликулы [5]. Исследователи, продолжавшие изучение проблемы в период с 17-го по 19-й век, также внесли значительный вклад в современное понимание процесса репродукции. Среди них Антуан ван Левенгук [6], микроскопист, который, помимо других многочисленных открытий, первым провел тщательное изучение сперматозоидов человека; Карл Эрнст фон Бэр [7], эмбриолог, идентифицировавший ооциты млекопитающих, и Оскар Гервиг [8], обнаруживший, что процесс оплодотворения включает слияние ядер двух клеток - сперматозоида и яйцеклетки.

Эндокринология: истоки (рис. 1)

В 1849 г. Арнольд Бертольд (Arnold Berthold) обнаружил, что гребень петуха является андрогензависимой структурой, что после кастрации гребень атрофируется, исчезает агрессивное мужское поведение и пропадает интерес к курам. При этом Бертольд также обнаружил, что перечисленные изменения, связанные с кастрацией, могут быть устранены введением неочищенного экстракта яичек [9]. Несколько позже, в 1860 г., французский физиолог Клод Бернар (Claude Bernard) впервые дал определение термина «milieu intérieur» (внутренняя среда организма) [10]. Наконец, Старлинг и Бейлис (Starling, Bayliss) в 1905 г. [11] положили начало эндокринологии благодаря введению в обращение термина «гормон».

Наблюдения Кроу, Кушинга и Хоманса (Crawe,

В 1849 г. Арнольд Бертольд создал концепцию «гормона»

В 1878 г. Клод Бернар дал определение термина «внутренняя среда организма»

В 1905 г. Старлинг и Бейлис ввели в обращение термин «гормон»

Ранние исследования в области репродукции человека

1910	1912	1926	1930
Кроу, Кушинг и Хоманс показали, что частичная абляция гипофиза ведет к атрофии половых органов	Ашнер обнаружил, что заболевания, опухоли или травмы гипофиза, воронки гипофиза, продолговатого мозга или выше расположенных структур приводят к гипопитуитаризму и атрофии половых органов	Зондек продемонстрировал, что имплантация передней доли гипофиза вызывает быстрое половое развитие у неполовозрелых животных	Смит показал, что неполовозрелые мужские или женские особи животных после гипофизэктомии не могут достичь полового созревания

Cushing, Homans), проведенные в 1910 г. [12] и засвидетельствовавшие роль гипофиза в регуляции функции гонад [13], могут быть описаны как начало репродуктивной эндокринологии (рис. 2). Ученые показали, что частичная деструкция гипофиза приводит к атрофии половых органов. В 1912 г. Ашнер (Aschner) [14] подтвердил выводы Кроу и обнаружил, что заболевания, опухоли или травмы гипофиза, воронки гипофиза, продолговатого мозга или выше расположенных структур приводят к гипопитуитаризму и атрофии половых органов. В 1926 г. Зондек (Zondek) обнаружил, что имплантация передней доли гипофиза вызывает быстрое половое развитие у неполовозрелых животных. В 1927 г. Смит (Smith) показал, что неполовозрелые мужские или женские особи животных после гипофизэктомии не могут достичь полового созревания. 2 года спустя Зондек [15] предложил теорию, согласно которой гипофиз выделяет два гормона, стимулирующие половые железы, и назвал эти биологические вещества «Пролан А» и «Пролан В». Согласно этой теории Пролан А отвечает за активацию фолликулярного роста, совместно Пролан А и Пролан В стимулируют секрецию «фолликулина», в то время как сам по себе Пролан В индуцирует овуляцию, формирование желтого тела, секрецию лютеина и фолликулина. Эти два гормона способствовали железистой трансформации и пролиферации эндометрия, а также вызывали изменения в эпителии влагалища. Зондек понял, что динамика секреции Пролана А передней долей гипофиза и выброс Пролана В в соответствующие сроки отвечают за ритм яичниковой функции, что, в свою очередь, контролирует пролиферацию и функцию эндометрия по созданию оптимальных условий для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если заменить названия веществ Пролан А и В на термины фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, а названия фолликулин и лютеин на термины эстроген и прогестерон, становится ясно, что в 1930 г. Зондек описал гипофизарно-

ные отношения в том виде, в каком они известны нам сегодня. Однако молекулярный механизм действия гонадотропинов оставался неизвестным еще в течение трех десятков лет. «Утилизационная теория клиренса гонадотропинов», предложенная в 1950 г., осталась недоказанной [16]. В 1960-х стало понятно, что нормальное развитие фолликулов, созревание яйцеклетки и яичниковый стероидогенез основаны на системе «две клетки - два гонадотропина» [17], а также, что:

- под воздействием ЛГ клетки теки превращают холестерин в андрогены;
- образуемые андрогены поступают в клетки гранулезы, где под влиянием ФСГ преобразуются в эстрадиол (благодаря активности ароматазы);
- ЛГ также действует на клетки гранулезы в течение поздней фолликулярной фазы;
- согласованное действие ФСГ и ЛГ на гранулезные клетки фолликула и клетки теки приводит к созреванию ооцита, росту фолликула и синтезу эстрадиола.

После доклада Ялоу и Берсона (Yalow, Bersone) о йодировании гликопротеиновых гормонов [18] и визита этих ученых в нашу лабораторию мы поместили ХГЧ радиоактивным йодом, после чего вводили меченый ХГЧ в яичники крыс и в 1967 г. продемонстрировали специфическое поглощение ХГЧ яичниками [19]. Это открытие было независимо подтверждено Нафтолином (Naftolin) и соавт. [20]. Только 25 лет спустя были клонированы рецепторы к ЛГ и ХГЧ, и было показано наличие общего рецепторного белка [21].

Победа над эндокринным бесплодием

Открытия 1930-х годов, обнаружившие физиологические эффекты гонадотропинов в нормальном яичниковом цикле, побудили многих ученых искать возможность получения экстрактов гонадотропинов со степенью чистоты, позволяющей использовать их

в лечении бесплодных пациенток, страдающих от дефицита гонадотропинов.

Гонадотропины сыворотки крови жеребых кобыл (PMSG) впервые использовались для стимуляции яичников в 1930 г., а в 1945 г. Мазер (Mazer) и соавт. сообщили о первой беременности, полученной при помощи введения комбинации PMSG и ХГЧ [22]. Однако использование PMSG приводило к образованию антител, и потому должно было быть прекращено.

Работая над моей докторской диссертацией, посвященной влиянию эстрогена и тестостерона на постменопаузальные симптомы, вместе с профессором Де Ватвилем (De Watteville) [23], мы обнаружили, что экстракты, полученные из мочи постменопаузальных женщин, стимулируют рост матки и яичников у неполовозрелых мышей и крыс. Поскольку постменопаузальная моча не содержит эстрогены, стало ясно, что был получен экстракт гонадотропинов, которые в повышенном количестве содержатся в постменопаузальной моче. В 1954 г. мы продемонстрировали возможность выделения гонадотропинов из постменопаузальной мочи, используя каолин-ацетоновый метод обработки мочи [24]. Менопаузальные гонадотропины (чМГ), вводившиеся неполовозрелым крысам, оказались способны стимулировать рост фолликулов в яичниках и сперматогенез в яичках

[25]. После этих наблюдений мы были уверены в том, что у клинического применения гонадотропинов, безусловно, большое будущее [26]. Однако наши надежды натолкнулись на скепсис со стороны коллег, как показывают архивы Франка Стаблера (Frank Stabler), 1954 г. [27], написавшего: [...] «Думаю, я могу сказать, что не знаю ни одного доступного мне гормона, который естественным образом сможет запустить овуляцию у женщины». Было чрезвычайно трудно убедить фармацевтические компании участвовать в проекте, требовавшем масштабных сборов мочи, решения проблем безопасности и развития процедуры промышленной экстракции на основании одной только нашей гипотезы и результатов экспериментов на животных. В 1957 г. я обратился к Пьетро Донини (Pietro Donini), бывшему тогда старшим научным сотрудником института Serono, который уже занимался выделением чМГ и он пригласил меня посетить Институт фармакологии Serono и обсудить с членами совета директоров возможность массового производства чМГ и начала клинических исследований. Я представил наши открытия совету, но не смог убедить их.

С 1952 года Ватикан обладал основным пакетом акций института Фармакологии Serono 1 и, к счастью, один из директоров, Дон Джулио Пачелли (Don Giulio Pacelli), представитель Ватикана и племянник Папы, за-

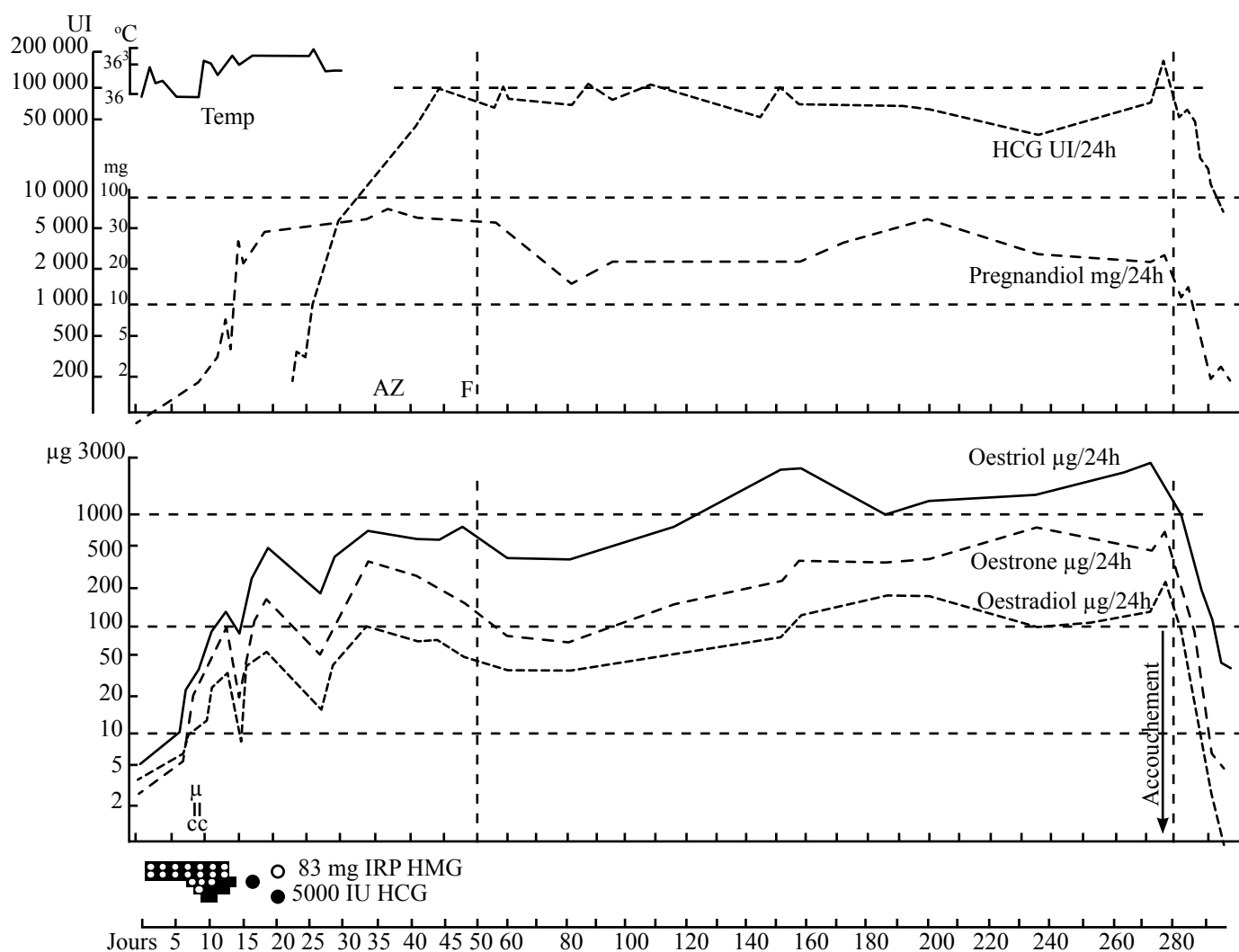


Рисунок 3 – Динамика уровней гормонов в фолликулярную фазу, фазу овуляции, лютеиновую фазу и во время беременности после стимуляции чМГ (подъем, плато, спуск) у пациентки с первичной аменореей на фоне гипофизарного гипогонадизма.

интересовался моим проектом, и после нескольких продолжительных и очень интересных бесед обратился к совету с заявлением, что дома презрения престарелых монахинь могли бы обеспечить необходимое количество мочи, таким образом убедив их принять участие в реализации этого проекта. В центрах сбора мочи работали порядка 300 женщин, что позволило получить чМГ в количестве, достаточном для начала клинических исследований. Чистота полученных препаратов составляла только 5%, они содержали ФСГ и ЛГ, и, тем не менее, в отсутствие альтернативы их приняли как регуляторные органы, так и научное сообщество.

В 1959 г. при помощи гранта (С 4377) Национального института рака США Министерство здравоохранения провело научно-практическую конференцию, посвященную человеческим гонадотропинам, в Гатлинбурге, штат Теннесси [28]. Именно на этой конференции мы сделали доклад о наших первых клинических исследованиях чМГ у мужчин и женщин с гипопитуитарным гипогонадизмом [29].

В 1960 г. мы представили клинические эффекты применения человеческого менопаузального гонадотропина у мужчин и женщин на первом Международном конгрессе эндокринологов в Копенгагене [30]. В 1961 г. мы пришли к выводу, что женщины с гипого-

надотропной аменореей требуют введения 6,8-13,6 мг (75-150 МЕ/сут) чМГ (Pergonal 22A©) в зависимости от индивидуальной чувствительности, для того чтобы стимулировать синтез эстрогенов в яичниках [31]. Лечение контролировалось с помощью ежедневной 24-часовой оценки эстрадиола, эстрона и эстриола в моче и подтверждением лютеиновой фазы путем экстракции прегнандиола и взвешивания кристаллов. Однако только через 7 лет после наших первых экспериментов на животных мы смогли сообщить о первой успешной индукции овуляции с последующим развитием беременности у женщины с гипогонадотропной ановуляцией с использованием последовательно повышающе-понижающего режима введения чМГ-Пергонала 25Е-35 [32]. Начальная доза препарата у нашей первой пациентки составила 240 мг международного эталонного препарата человеческого менопаузального гонадотропина (IRP-чМГ), что соответствовало дозе 150 МЕ в день; дозу постепенно увеличивали до 360 мг (225 МЕ), потом до 480 мг IRP-чМГ (300 МЕ), а затем постепенно уменьшали до 360 мг и, наконец, на 11-й и 12-й день - до 240 мг IRP-чМГ ежедневно. Овуляция индуцировалась введением 10 000 МЕ ХГЧ с последующим введением 10 000 и 5 000 МЕ ХГЧ в последовательные дни (рис. 3).

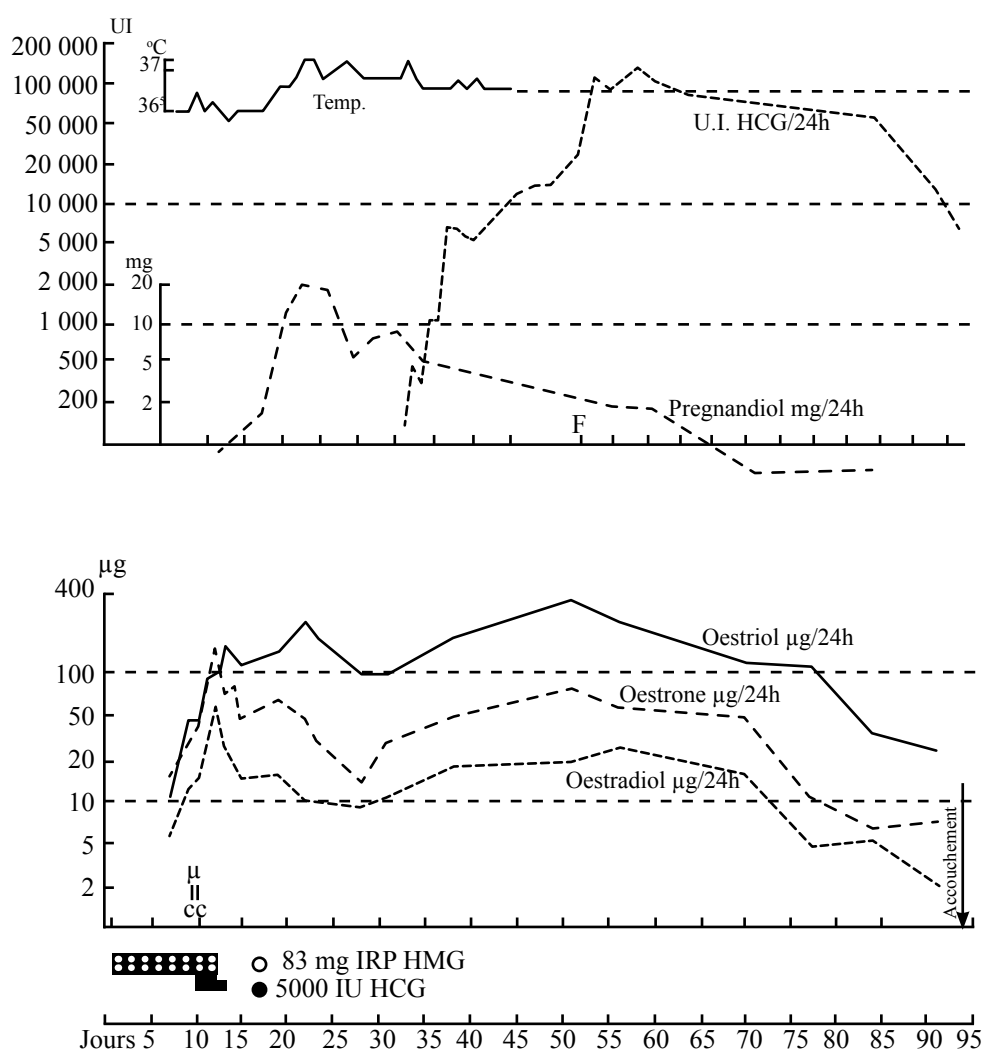


Рисунок 4 – Уровни гормонов после лечения с применением чМГ с последующей овуляцией, недостаточностью желтого тела и самопроизвольным прерыванием беременности у пациентки с первичной аменореей на фоне гипофизарного гипогонадизма [33]

Эта доза ХГЧ была достаточной для того, чтобы поддерживать функцию желтого тела до появления эндогенного ХГЧ примерно 13 дней спустя. В течение всей беременности проводился мониторинг посредством ежедневного определения уровней эстрадиола, эстриола, эстрона, прегнандиола и ХГЧ вплоть до рождения здорового ребенка. В случаях №2 и №3, у женщин, получавших аналогичное лечение, беременность самопроизвольно прервалась на 90-й и 93-й день соответственно. Эти два случая впервые представили динамику прерывания беременности, связанного с недостаточностью желтого тела. Интересно, что в обоих случаях, несмотря на то, что уровень ХГЧ по-прежнему демонстрировал ежедневный рост, было отмечено снижение секреции прегнандиола (рис. 4). В случае №3 была предпринята попытка сохранить беременность путем введения 10 мг медроксипрогестерона ацетата (МАР) и 0,1 мг этинилэстрадиола ежедневно, а также введением 100 мг прогестерона на 55-й день. Эти действия сопровождались повышением уровня прегнандиола (вероятно, вследствие метаболизации экзогенного прогестерона) и дальнейшим снижением эстриола, эстрона и эстрадиола с последующим выкидышем на 93-й день (рис. 5) [33].

Вместе с Донини мы убедили Фабио Бертарелли (Fabio Bertarelli), на тот момент руководителя Института Serono, предоставить чМГ-Пергонал 25Е-35 моим коллегам из Франции и США. Наши результаты в отно-

шении индукции овуляции с последующим развитием беременности позже получили подтверждение в работах Палмера (Palmer) и Дораджина (Dorangeon) [34], Саломона (Salomon) и Неттера (Netter) [35] во Франции, Розенберга (Rosenberg) и соавт. [36], Джонса (Jones) [37], Тэймора (Taumor) и соавт. [38] в США. Кроме того, аналогичные результаты были получены Карлом Гемзолом (Gemzel) с использованием гонадотропинов, выделенных из гипофизов умерших людей [39]. Позже Апостолакис (Apostolakis), Беттендорф (Bettendorf) и Войт (Voigt) показали, что овуляция с последующей беременностью также может быть индуцирована у женщин после гипофизэктомии [40]. Скоро стало очевидно, что индукция овуляции сопровождается повышенным риском многоплодной беременности и синдрома гиперстимуляции яичников [41, 42].

В 1972 г. экспертный комитет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по биологической стандартизации под моим председательством определил международную единицу (МЕ) для ФСГ и МЕ для гормона, стимулирующего интерстициальные клетки (ICSH) (ЛГ), как соответствующие 0,2295 мг ИРП-чМГ [43], что позволило использовать стандартизированные дозы гонадотропинов. Мониторинг эффективности лечения с проведением функциональных тестов позволил сократить количество анализов на уровень эстрогенов и избежать чрезмерной стимуляции [44].

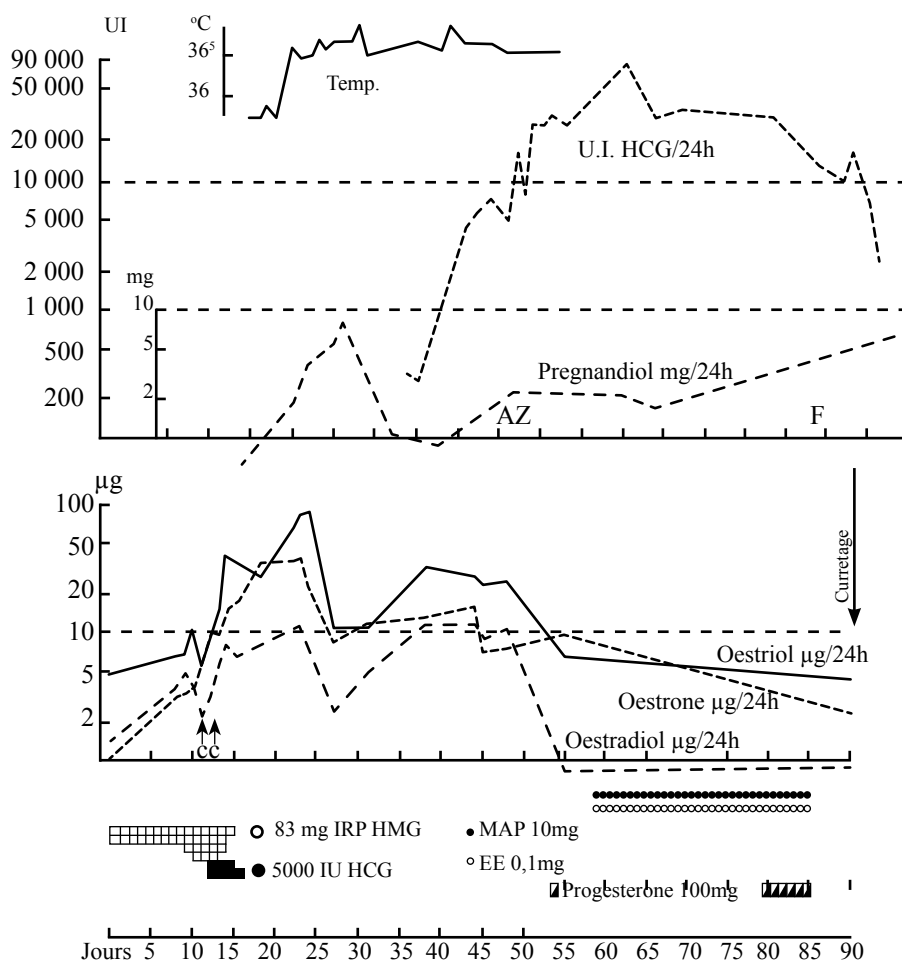


Рисунок 5 – Уровни гормонов после терапии с применением чМГ с последующей овуляцией и недостаточностью желтого тела, с попыткой лечения недостаточности желтого тела с Э=П у пациентки с первичной аменореей на фоне гипофизарного гипогонадизма [33].

В 1973 г. в Женеве ВОЗ провела совещание научной группы под моим председательством [45]. Во время этой встречи были разработаны руководства по диагностике и лечению бесплодных пар и рекомендована система классификации состояний, сопровождающихся аменореей [46] (рис. 6а). Сообщалось, что эффективная суточная доза для гипогонадотропных пациенток находится в диапазоне 150-225 МЕ, тогда как для ановуляторных нормогонадотропных пациенток этот диапазон составляет 75-150 МЕ. Было также отмечено, что отношение ФСГ/ЛГ варьируется в разных препаратах чМГ, но имеющиеся данные показали, что препараты с соотношением в диапазоне 0,1-10 являлись приемлемыми терапевтическими агентами при условии введения пациентке достаточной общей дозы ФСГ [45].

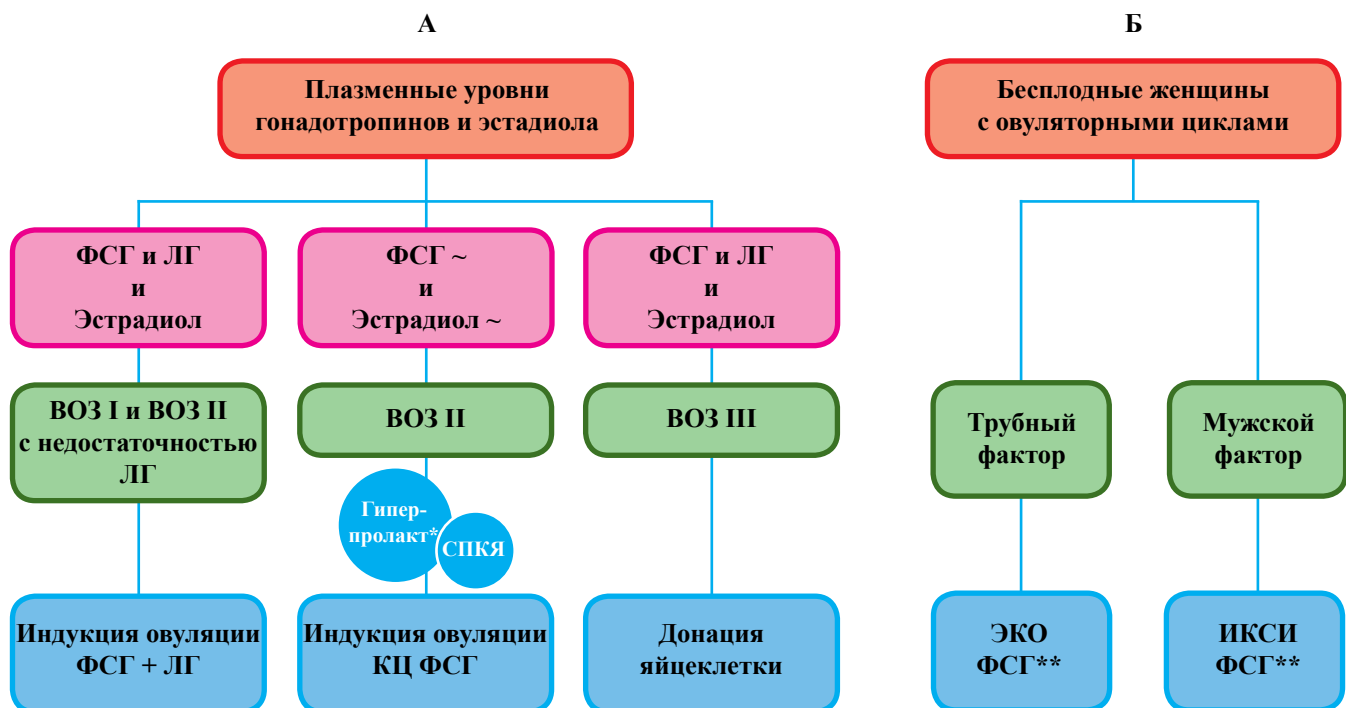
В 1961 г. [47] мы достигли успеха в производстве антител к человеческим гонадотропинам и в 1967 г. [48], используя технику иммунной очистки с поликлональными антителами к ХГЧ (перекрестно реагирующими с ЛГ), из чМГ был получен препарат ФСГ, очищенный от ЛГ. Окончательный продукт (Метродин) содержал 150 МЕ ФСГ и <1 МЕ ЛГ на 1 мг белка. Мы смогли продемонстрировать, что очищенный препарат ФСГ способен стимулировать развитие фолликулов у неполовозрелых мышей, не оказывая стимулирующего воздействия на матку [49]. Это поддерживает теорию «2 клетки - 2 гонадотропина», ранее предложенную Райаном (Ryan) [17]. Наши выводы подтвердили, что ФСГ без ЛГ не способен инициировать продукцию стероидов, ответственных за рост матки.

Дальнейшее развитие технологии сделало возможной замену поливалентных антител высокоспецифичными моноклональными антителами. Полученный в результа-

те улучшенной обработки препарат ФСГ (Метродин НР) содержал менее 0,1 МЕ ЛГ и менее 5% неидентифицированных белков мочи. Удельная активность ФСГ была увеличена с примерно 100-150 МЕ/мг белка в очищенном препарате ФСГ (Метродин) до примерно 9000 МЕ/мг белка в продукте высокой степени очистки (Метродин НР). Чистота была увеличена с 1-2 до 95%.

Ялоу и Берсон разработали систему, с помощью которой «метили» известный образец инсулина радиоактивным изотопом, а затем смешивали исследуемый образец крови неизвестного состава с меченым инсулином и антителами к нему [50]. Поскольку антитела систематически «отказывались» от меченого гормона в пользу «природного» гормона того же типа, было установлено, что количество «отвергнутых» гормонов, меченных радиоизотопом, в конечной смеси точно отражает количество того же гормона в исследуемом образце. Это открытие стало отправной точкой для создания радиоиммунологического метода определения инсулина, а затем и всех пептидов, а также стероидных гормонов в крови и других жидкостях и тканях организма.

Совершенствование радиоиммунологических исследований для определения уровней стероидных гормонов, УЗИ для контроля за развитием фолликулов [51] и хорошо стандартизированных препаратов гонадотропинов позволило разработать различные протоколы лечения. Низкодозовые режимы с комбинированным использованием серийной ультразвукографии и измерениями уровня эстрадиола позволили значительно снизить риск гиперстимуляции. На 20 апреля 1985 года у меня была запланирована встреча с Карлом Гезмелем (Karl Gemzel) в Нью-Йорке. Ранним утром я прочел в газете о трех смер-



КЦ - кломифена цитрат

* Производные эрголина, например Бромокриптин
** Добавление ЛГ в случае индуцированной недостаточности ЛГ

Рисунок 6 – Классификация бесплодия

тельных случаях, произошедших среди лиц, получавших лечение гипофизарным гормоном роста (ГР) 8 лет назад. За обедом Карл сказал мне: «То, что случилось с ГР, может произойти и с гипофизарным ФСГ».

Он был прав. Развитие препаратов человеческих гипофизарных гонадотропинов было остановлено после того, как была признана ятрогенная природа случаев болезни Крейтцфельда-Якоба (CJD) [52, 53] у больных, получавших лечение этими препаратами.

В 1961 г. Гринблатт (Greenblatt) и соавт. [54] показали, что кломифенацитрат (КЦ) способен стимулировать развитие фолликулов с последующей овуляцией у женщин с ановуляторными циклами (ВОЗ II). В 1966 г. мы смогли продемонстрировать, что кломифен может также вызвать овуляцию у женщин с аменореей и галактореей [55]. В то же время мы обнаружили, что эргокорнин ингибирует пролактин у кроликов и оценили влияние введения эргокорнина на женщин [56, 57]. Но только 10 лет спустя, в 1973 г. [58], было обнаружено, что Вг-эргокриптин (СВ 154) является более безопасным препаратом и может восстанавливать овуляторную функцию и фертильность у женщин с повышенным уровнем пролактина.

В 1963 г. Гиллемин (Guillemin) описал частичную очистку фактора гипоталамуса (LRF), стимулирующего гипофизарную секрецию ЛГ [59], и продемонстрировал индукцию овуляции очищенным LRF у животных, страдающих ановуляцией вследствие поражения гипоталамуса [60]. В 1971 г. эта группа успешно выполнила полный синтез твердой фазы декапептида, стимулирующего секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом [61].

Одновременно Шали (Schally) и соавт. [62] структурно определили ГнРГ как (пиро) глутаминовая кислота-гистидин-триптофан-серин-тирозин-глицин-лейцин-аргинин-пролин-глицин-NH (Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH) и синтезировали его. Эта группа ученых также показала, что данный пептид представляет собой гипоталамический гормон, регулирующий секрецию ЛГ и ФСГ.

В 1975 г. наша попытка индуцировать рост фолликула непрерывным интраназальным введением ГнРГ оказалась неудачной. Тем не менее, мы смогли продемонстрировать, что после фолликулярной стимуляции чМГ можно индуцировать овуляцию при помощи самостоятельного интраназального введения ГнРГ [63]. Только после того, как Нобил (Knobil) и его группа показали, что непрерывное ведение ГнРГ ингибирует гонадотропины и только пульсовое введение ГнРГ стимулирует их секрецию [64], Лейендекер (Leyendecker) сообщил об успешной индукции беременностей у больных с тяжелой гипоталамической аменореей посредством пульсового введения ГнРГ [65].

Таким образом, в середине 1980-х ученые пришли к общему мнению, согласно которому заместительная терапия с введением ГнРГ в пульсовом режиме корректирует недостаточность эндогенной секреции ГнРГ и активизирует, посредством стимуляции выброса гонадотропинов, функции периферических органов-мишеней. При этом непрерывное введение ГнРГ приводит к десенситизации ГнРГ-рецепторов гипофиза и угнетению секреции ЛГ и ФСГ. Были синтезированы мощные и длительно дей-

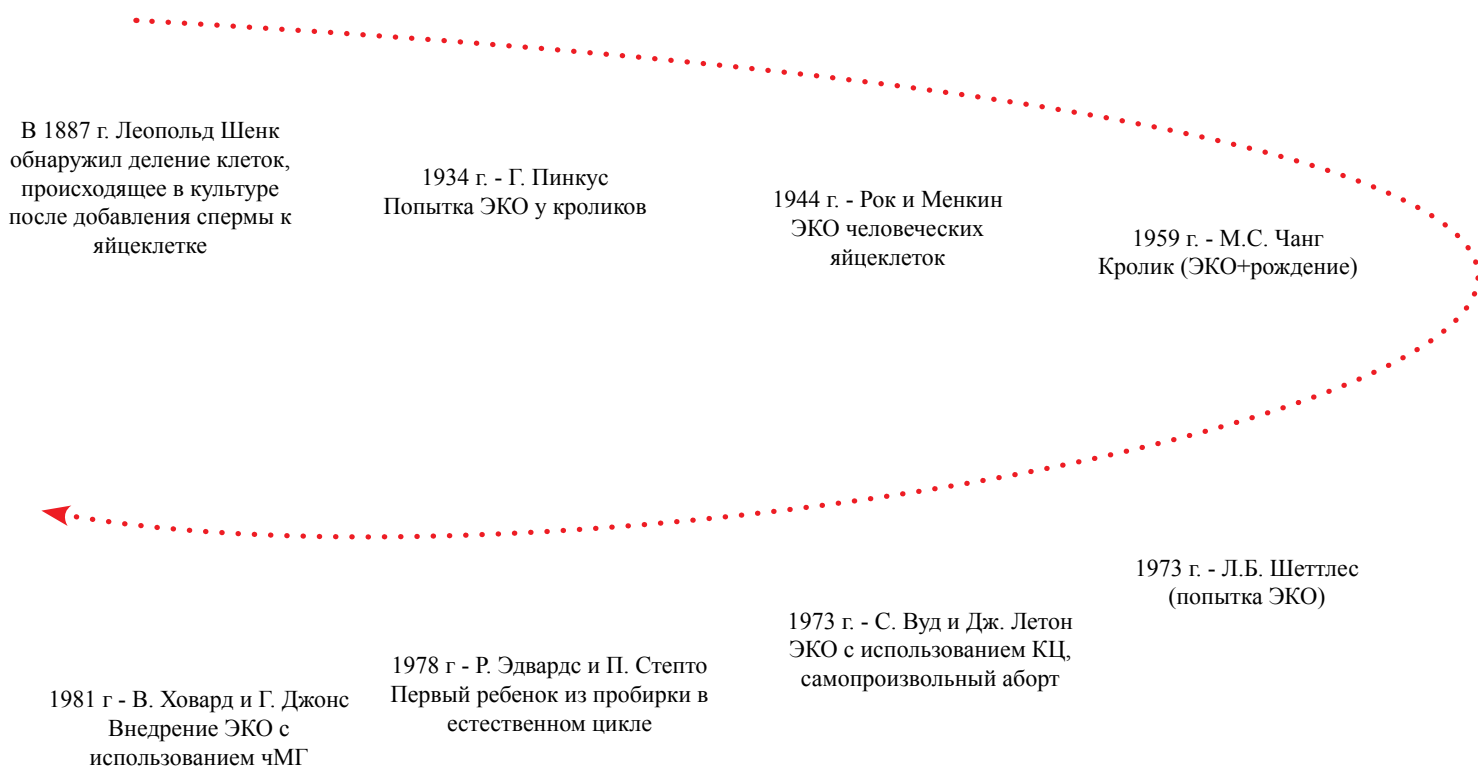


Рисунок 7 – Основоположники экстракорпорального оплодотворения

ствующим аналогом агонистов ГнРГ, обеспечивающим селективное торможение секреции гонадотропинов.

В течение последних 50 лет, после того, как мы научились контролировать активность половых желез, стимулируя ее гонадотропинами или ингибируя синтез эндогенных гонадотропинов при помощи ГнРГ, отмечается беспрецедентный рост знаний о возможностях контроля репродуктивного процесса. Получив в пользование чМГ, кломифена цитрат, агонисты и антагонисты ГнРГ (производные спорыньи), ученые разработали алгоритмы для их оптимального применения, что способствовало победе над гормонозависимым бесплодием у женщин и мужчин.

Основными средствами для контролируемой стимуляции яичников в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) были гонадотропины и аналоги ГнРГ. В настоящее время рекомбинантные ДНК-технологии позволяют получать фармакологически активные чистые препараты ФСГ, ЛГ и ХГЧ в неограниченном количестве, сводя к минимуму риск передачи заболеваний через биологические загрязнения. Внедрение рекомбинантных гонадотропинов с более чем 99% чистотой постепенно заменяет препараты чМГ во всем мире.

Победа над механическими факторами бесплодия и бесплодием неизвестной этиологии (рис. 7)

Для лечения бесплодия, связанного с механическими факторами, долгое время применялись только хирургические и микрохирургические процедуры. Витал Нагеш Широдка (Vithal Nagesh Shirodka), известный индийский акушер-гинеколог [66], Бакстон (Buxton) и Мастроянни (Mastroianni) [67] в США и Виктор Гомель (Victor Gomel) [68] в Канаде были новаторами в проведении этих вмешательств. Однако указанные методы были не очень эффективными. После того как Леопольд Шенк (Leopold Schenk) обнаружил деление клеток в культуре после добавления спермы к яйцеклетке (у кроликов и морских свинок) [69], Хипа (Heape) провел первый перенос эмбриона кролику (1880 г.) [70], Пинкус (Pincus) выполнил попытку ЭКО у кроликов (1934 г.) [71], Рок (Rock) и Менкин (Menkin) провели экстракорпоральное оплодотворение человеческих яйцеклеток (1944 г.) [72], а в эксперименте Чанга (Chang) самка кролика родила после ЭКО [73]. О первой беременности у человека, развившейся после ЭКО (к сожалению, закончившейся выкидышем), сообщили Тронсон (Trounson) и соавт. в 1973 г. [74]. Через пять лет Эдвардс (Edwards) и Степто (Stephoe) доложили о рождении первого человека после ЭКО [75] в естественном цикле. Вслед за этим в 1981 г. последовало сообщение Джонса (Jones) и коллег о первой группе детей, рожденных после ЭКО, с использованием ранее описанного метода, а именно с применением чМГ для стимуляции развития фолликулов и ХГЧ для индукции овуляции. Этот метод с некоторыми незначительными модификациями остается стандартным методом ЭКО и на сегодняшний день [76].

Одним из основных недостатков этих протоколов

был преждевременный выброс ЛГ. Аналоги ГнРГ подавляют колебания уровня ЛГ и формируют состояние гипогонадотропного гипогонадизма. Это действие в сочетании с применением человеческих менопаузальных гонадотропинов (чМГ) затем было использовано в программах индукции фолликулярного роста у бесплодных женщин, как для естественного, так и для экстракорпорального оплодотворения, что позволило улучшить клинический контроль над процессом овуляции и устранить преждевременную лютеинизацию преовуляторного фолликула [77].

Победа над мужским фактором бесплодия

Следующим технологическим прорывом стала возможность разрешения проблемы, связанной с мужским фактором бесплодия. В 1984 г. Темпл-Смит (Temple-Smith) и соавт. описали получение сперматозоидов из придатка яичка мужчины со вторичной обструктивной азооспермией с последующим использованием клеток для экстракорпорального оплодотворения [78]. Ученые заявили, что этот метод станет полезным альтернативным лечением для некоторых мужчин с обструктивной азооспермией. Затем в 1989 г. Патрицио (Patrizio) и соавт. сделали сообщение о первых двух детях, рожденных после аспирации сперматозоидов из придатка яичка у мужчин с врожденным отсутствием семявыносящих протоков, и назвали технику MESA [79].

В 1988 г. Нг (Ng), Бонгсо (Bongso) и Ратнам (Ratnam) и соавт. сообщили о первой беременности, наступившей в результате инсеминации под блестящую оболочку [80]. Вслед за этим в 1992 г. Палермо (Palermo) и соавт. доложили о беременности, развившейся после интрацитоплазматической инъекции (ИКСИ) в ооцит единственного сперматозоида [81]. Эта процедура предоставила возможность лечения пар с бесплодием, связанным с тяжелыми нарушениями характеристик спермы.

Вскоре Чойсман (Schoysman) и соавт. сообщили о беременности, полученной при помощи программы экстракорпорального оплодотворения с применением сперматозоидов, извлеченных из яичек мужчины [82]. В 1995 г. Зильбер (Silber) и соавт. писали: «При невозможности извлечения сперматозоидов из придатка яичка может быть выполнена биопсия яичка; несколько малоподвижных сперматозоидов, полученных таким образом, могут быть использованы для ИКСИ. Похоже, что теперь можно лечить все случаи обструктивной азооспермии» [83].

Внедрение рекомбинантных гонадотропинов

Введение протоколов с применением гонадотропинов в процедуры ЭКО и ИКСИ значительно повысило спрос на постменопаузальную мочу [84] - в начале этого тысячелетия глобальная потребность в этом материале достигла 120 000 000 литров. Стало очевидно, что для удовлетворения растущего спроса достаточное количество мочи уже не будет получено никогда. Технология рекомбинантных ДНК в настоящее время дает возможность производить фармакологически активные препа-

раты чистого ФСГ, ЛГ и ХГЧ в неограниченных количествах, сводя к минимуму риск передачи заболеваний через биологические загрязнения. В 1997 г. Агравал (Agrawal) и соавт. [85] сделали сообщение о первых родах после стимуляции фолликулярного роста у гипофизарно-гипогонадотропной женщины (ВОЗ, группа I) при помощи рекомбинантного ФСГ и рекомбинантного ЛГ; рекомбинантный ХГЧ использовался для индукции овуляции. В 2002 г. Дондервинкель (Donderwinkel) и соавт. [86] сообщили о беременности, наступившей после индукции овуляции с рФСГ у пациентки с поликистозом яичников. Недавний прогресс в процессе производства рФСГ (фоллитропин альфа) способствовал получению высокой межсерийной однородности распределения профиля изоформ и компонентов гликана. Самое важное преимущество этого препарата по сравнению с ФСГ, полученным из мочи, заключается в том, что дозирование ФСГ может быть надежно произведено по содержанию протеина (масса в 1 мг), а не по биологической активности. Этот индикатор чистоты обеспечивает оптимальное снижение риска, а также повышает контроль качества и межсерийную однородность. Коэффициент вариации для биологического анализа *in vivo* обычно равен 20%, для физико-химических аналитических методик, таких как эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография [SE-ВЭЖХ; Драйберген (Driebergen) и соавт., 2002], данный показатель не превышает 2%. В результате Serono International в настоящее время проводит количественную оценку протеина своего рФСГ (Gonal-Fw) при помощи SE-ВЭЖХ - точной и надежной методики, которая приводит к значительному улучшению межсерийной однородности по сравнению с сериями, количественно оцениваемыми способом Стилмана-Поли (Steelman-Pohley) [87].

С 2007 г. существует фиксированная комбинация рек-чФСГ (150 МЕ) и рек-чЛГ (75 МЕ) в соотношении 2:1. Опыт ежедневного использования этой комбинации для стимуляции развития фолликулов у женщин с тяжелой недостаточностью ФСГ и ЛГ, у «бедных» ответчиков и женщин старшего возраста показывает перспективные результаты [88-90]. Потенциальные выгоды связаны с лекарственной формой, содержащей фоллитропин альфа и лютропин альфа в соотношении 2:1, что устраняет необходимость в двух отдельных инъекциях или смешивании гонадотропинов перед введением.

Технология рекомбинантных ДНК позволила создать терапевтически мощные агонисты и антагонисты гонадотропина путем изменения ключевых протеинов и углеводных участков в α - и β -субъединицах ФСГ и ЛГ. ФСГ имеет относительно короткий, а ХГЧ - относительно длинный период полувыведения. Направленный мутагенез и перенос генов сделали возможным сплавление карбокситерминального расширения ХГЧb (гибридный длительно действующий, СТР) с 30 концом последовательности, кодирующей ФСГ, и произвести ФСГ-подобный продукт с более длинным периодом полувыведения. Одна инъекция может обеспечивать активность циркулирующего ФСГ выше порога, необходимого для поддержки мультифолликулярного роста, в течение недели и индуцирует поддержку развития множествен-

ных фолликулов в течение первой недели подготовки к ЭКО. То есть, одна инъекция корифоллитропина альфа заменяет первые семь ежедневных инъекций рФСГ. О первом случае рождения живого ребенка после стимуляции яичников с использованием этого гибридного длительно действующего агониста человеческого рФСГ (рФСГ-СТР) сообщил Беккерс (Beckers) [91]. Программа клинических исследований корифоллитропина альфа, включая набор пациентов, страховку и т.д., в настоящее время является крупнейшей в ВРТ, включает более 2500 пациентов в 78 центрах ЭКО в 23 странах. Эти исследования показали, что лечение с однократной инъекцией корифоллитропина альфа безопасно и хорошо переносится. Доза корифоллитропина альфа 150 мкг является достаточной для достижения оптимального результата по количеству ооцитов для пациенток с массой тела свыше 60 кг. Для женщин с массой тела до 60 кг аналогичные результаты показала более низкая доза - 100 мкг [92-96].

Развитие миметиков гонадотропина с биодоступностью при пероральном применении

Для компаний, стремящихся к развитию все более широкого спектра инновационных лекарственных препаратов для лечения бесплодия, поколение оральных биодоступных миметиков гонадотропина было «Святым Граалем» исследований по разработке лекарственных препаратов в течение нескольких лет. Благодаря накоплению знаний об участках активации гонадотропина и аналогах ГнРГ, появилась возможность создавать малые непептидные молекулы, которые индуцируют передачу сигнала без связывания с внеклеточными доменами мембранных белков. Такие молекулы будут, в конечном счете, преобразованы в сильнодействующие активные лекарственные препараты для перорального приема, которые либо заменят димерные гликопротеиновые гормоны, либо будут действовать как антагонисты. Первый доложенный биологически активный низкомолекулярный (LMW) гонадотропин был описан как ФСГ-R антагонист [97] и потенциальное соединение для женской контрацепции. Также есть сообщения о небольших молекулярных модуляторах рецепторов ФСГ [98] и низкомолекулярных соединениях (тиазолидинонах) с высоким сродством к рецепторам ФСГ [99, 100].

О первом низкомолекулярном соединении (Org 43553) с наномолярной активностью в отношении ЛГ-R, показавшем биодоступность при пероральном применении и индуцирующем овуляцию у различных животных, сообщили ван де Лагемаат (van de Lagemaat) и соавт. [101]. Это соединение было разработано в качестве безопасной пероральной альтернативы современным инъекционным препаратам ЛГ/ХГЧ для клинического применения, чтобы индуцировать овуляцию или созревание яйцеклетки как для оплодотворения *in vivo*, так и для ЭКО.

Заключение и планы на будущее

Применение гормонов вместе с основными вышеописанными методиками дало возможность разработать

протоколы (рис. 6, а и б), позволившие получить генетическое потомство у более 90% включенных бесплодных пар. Было подсчитано, что при помощи гонадотропинов родились более 10 млн детей. Теперь я призываю своих коллег не только развивать и совершенствовать методы, позволяющие бесплодным парам иметь здоровое потомство, но и поощрять пациентов в профилактике бесплодия. Предупредить патологию дешевле, чем вылечить «даже используя самые мягкие протоколы стимуляции». Такой подход может быть менее выгодным для поставщиков разного рода услуг и фармацевтических компаний, но это не наша забота. Профилактика заболеваний передающихся половым путем (ЗППП) использованием презерватива, предупреждение подростковых и нежелательных беременностей при помощи методов контрацепции и уроков полового воспитания в школах, все это может снизить частоту бесплодия, для лечения которого и создано ЭКО.

На создание лучших и самых безопасных методов ЭКО идет большая часть бюджетов, выделенных для обеспечения здоровья женщины, так неужели мы не должны потратить некоторое время и определенные средства на предотвращение состояний, создающих потребность в применении ЭКО? Открытие метода ИКСИ было большой удачей, но, впечатлившись методикой, способной помочь многим людям иметь генетических потомков, мы совсем перестали инвестировать в андрологию. Более того, в медицинских школах многих стран идет сокращение штатных андрологов и замена этих врачей высококлассными специалистами, основная задача которых - найти несколько сперматозоидов и постараться, иногда с применением технически сложных методов, выбрать самый лучший и них. Практически никто более не инвестирует в андрологию, как в науку.

Уважаемые коллеги, давайте же будем содействовать санитарному просвещению, борьбе с глобальной эпидемией ожирения, способствовать здоровому образу жизни с правильным питанием, физическими упражнениями и борьбой со стрессом - это может стать очень хорошей инвестицией и сможет снизить риск гипоталамо-гипофизарных и метаболических нарушений, вызывающих мужскую и женскую субфертильность или бесплодие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dawson W.R. *The Egyptian medical papyri*. In: Brothwell DR, Sandison AT (eds). *Diseases in Antiquity*. Charles C. Thomas Publ., London, 1967: 98–111.
2. Ahmed M. *Ibn Sina (Avicenna) – Doctor of Doctors*. http://www.ummah.net/history/scholars/ibn_sina/1990 (last seen: 10.7.2012)
3. Vesalius A. *De humani corporis fabrica libri septem*. Basileae [Basel]: Ex offi cina Joannis, Oporini; 1543.
4. Fallopius G. *Observationes anatomicae*. Venise; 1561.
5. De Graaf R. *De Mullerium Organis*. Paris; 1672.
6. von Leeuwenhoek A. *Epistolae Physiologicae*; 1719.
7. Von Baer K.E. *Treatise, De ovi mammalium et hominis genesi, 1827 (De Ovi Mammalium et Hominis Genesi)*. *Encyclopædia Britannica*. *Encyclopædia Britannica Online*. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/153896/DeOvi-Mammalium-et-Hominis-Genesis> (last seen: 10.7.2012).
8. Hertwig O. *Das Werden der Organismen: zur Widerlegung von Darwin's Zufallstheorie durch das Gesetz in der Entwicklung*. G. Fischer, Jena, 1916.
9. Berthold A. *Transplantation der Hoden*. *Arch Anat Physiol Wissensch* 1849; 4.
10. Bernard C. *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*; 1865.
11. Starling E.H. *The Croonian lecture on the chemical correlation of the function of the body*. *Lancet* 1905; 83: 339–42.
12. Crowe S.J., Cushing H., Homans J. *Experimental hypophysectomy*. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1910; 21: 127–67.
13. Ludwig M., Felberbaum R.E., Diedrich K. et al. *Ovarian Stimulation: From Basic Science to Clinical Application*. *Reprod Biomed Online* 2002; 5 (Suppl 1): 73–86.
14. Lunenfeld B. *Historical Perspectives in Gonadotropin Therapy*. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 453–67.
15. Zondek B. *Weitere Untersuchungen zur Darstellung, Biologie und Klinik des Hypophysenvorderlappenhormones (Prolan)*. *Zentralblatt für Gynaekologie* 1929; 14: 834–48.
16. Heller C.G., Paulson C.A., Mortimore G.E., Junck E.C., Nelson W.O. *Urinary gonadotrophins, spermatogenic activity, and classification of testicular morphology—their bearing on the utilization hypothesis*. *Ann N Y Acad Sci U.S.A.* 1952; 55: 685–702.
17. Ryan K.J., Petro Z. *Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells*. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26: 46–52.
18. Yalow R., Berson S. *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man*. *J Clin Invest* 1960; 39: 1157–75.
19. Lunenfeld B., Eshkol A. (eds). *Immunology of human chorionic gonadotropin in Vitamins and Hormones*. Academic Press, New York, 1967; 137–90.

20. Naolin F., Dillard Jr E.A., Paulsen C.A. Serum HLH levels in ovarian and systemic vein blood by radioimmunoassay. In: Rosenberg E (ed). *Gonadotropins*. Geron-X, Los Altos, 1968; 373–9.
21. Saless R., Remy J.J., Levin J.M. et al. Towards understanding the glycoprotein hormone receptors. *Biochimie* 1991; 73: 109–20.
22. Mazer C. *Diagnosis and Treatment of Menstrual Disorders and Sterility*. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 46: 474–588.
23. de Watteville H., Lunenfeld B. Effets cliniques et cytologiques d'un traitement combine par les oestrogenes et androgenes dans le syndrome menopausique. *J Suisse Med* 1953; 83: 14.
24. Albert A. The kaolin-acetone method for processing urine for the routine clinical assay of human pituitary gonadotrophin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1966; 52 (Suppl 106): 5–64.
25. Borth R., Lunenfeld V., de Watteville H. Active gonadotrope d'un extrait d'urines de femmes en menopause. *Experientia* 1954; 10: 266–8.
26. Borth R., Lunenfeld B., Riotton G., de Watteville H. Activite gonadotrope d'un extrait d'urines de femmes en menopause (2me communication). *Experientia* 1957; 13: 115.
27. Stabler S. A Criticism of the Present-day Management of the Barren Woman. *Ulster Med J* 1954; 3: 14–22.
28. Albert A. *Human Gonadotropins*. Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1961.
29. Borth R., Lunenfeld B., Menzi A. Pharmacologic and clinical effects of a gonadotropin preparation from post menopausal urine. In: Albert A (ed). *Human Gonadotropins*, Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1961.
30. Lunenfeld B., Menzi A., Volet B. Clinical effects of human post-menopausal gonadotrophin. In: Fuchs F (ed). *Advance abstracts of short communications. First International Congress of Endocrinology, Copenhagen, 1960*; 587.
31. Lunenfeld B., Rabau E., Rumney G., Winkelsberg G. The responsiveness of the human ovary to gonadotropin. (*Hypophysis III*). *Proc of Third World Cong Gynecol Obstet (Vienna)* 1961; 1:22.
32. Lunenfeld B., Sulimovici S., Rabau E., Eshkol A. L'induction de l'ovulation dans les amenorrheas hypophysaires par un traitement combiné de gonadotropins urinaires menopausiques et de gonadotropins chorioniques. *CR Soc Franc Gynecol* 1962; 32/5: 346.
33. Lunenfeld B., Donini P. Le traitement de l'anovulation par les hormones gonadotropes humaines. *Annales d'Endocrinologie* 1964; 25: 156.
34. Palmer R., Dorangeon P. Les gonadotropines dans les traitements de la stérilité féminine. *CR Soc Franc Gynecol* 1962; 32: 407–15.
35. Salomon Y., Netter A. Traitement de l'anovulation par les gonadotrophines humaines. *Gazette Medicale de France* 1965; 72: 3615–28.
36. Rosenberg E., Coleman J, Damani M, Garcia CR. Clinical effect of post Menopausal gonadotropin. *Clin Endocrinol Metab* 1962; 23: 181–9.
37. Jones G.S., De Moraes-Ruehsen M. Induction of ovulation with human gonadotropins and with clomiphene. *Fertil Steril* 1965; 16: 461–84.
38. Taimor M.L., Sturgis S.H., Lieberman B.L., Goldstein D.P. Induction of ovulation with human postmenopausal gonadotropin. I. Case selection and results of therapy. *Fertil Steril* 1966; 17: 731–5.
39. Gemzell C., Kjessler B. Treatment of infertility after partial hypophysectomy With human pituitary gonadotrophins. *Lancet* 1964; 1: 644.
40. Apostolakis M., Bettendorf G., Voigt Kd. [Clinico-experimental studies on human pituitary gonadotropin]. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1962; 41: 14–30.
41. Mozes M., Bogokowsky H., Antebi E., Lunenfeld B., Rabau E, Serr D.M, David A., Salomy M. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotropins. *Lancet* 1965; 2: 1213.
42. Lunenfeld B. Complications following ovarian stimulation. *Harefuah* 1968; 74: 382.
43. WHO Expert Committee on biological Standardization (Chair B. Lunenfeld). *Technical Report Series*. Geneva, World Health Organization, 1972; 565: 56–57.
44. Insler V., Melmed H., Eichenbrenner I., Serr D.M., Lunenfeld B. The cervical score - a simple semiquantitative method for monitoring of menstrual cycle. *Int J Gynec Obstet* 1972; 10: 223.
45. WHO Expert Committee. Agents stimulating gonadal function in human (Chair B. Lunenfeld). *Technical Report Series*. Geneva, World: Health Organization, 1973; 514.
46. Lunenfeld B., Insler V. Classification of amenorrheic states and their treatment by ovulation induction. *Clinical Endocrinology* 1974; 3: 223.
47. Lunenfeld B., Givol D., Sela M. Immunologic properties of urinary preparations of human menopausal gonadotropins, with special reference to Pergonal. *J. Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 478.
48. Eshkol A., Lunenfeld B. Purification and separation of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) from human menopausal gonadotropin (HMG). Part III. *Acta Endocrinol* 1967; 54: 919.
49. Lunenfeld B., Eshkol A. Immunology of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. *Vitam Horm* 1970; 27: 131–59.
50. Yalow R., Berson S. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959; 184 (Suppl 21): 1648–9.
51. Hackelöer B.J. Ultrasonic demonstration of follicular development. *Lancet* 1978; 1: 941.

52. Dumble L.D., Klein R.D. Creutzfeld-Jakob disease legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotropins. *Lancet* 1992; 330: 848.
53. Cochiuș J.I., Mack K., Burns R.J. Creutzfeld-Jakob disease in a recipient human pituitary derived gonadotropin. *Aust NZ J Med* 1990; 20: 592.
54. Greenblatt R., Barfi eld W., Jungck E., Ray A. Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *JAMA* 1961; 178: 101–4.
55. Greenblatt R.B., Faucher G., Mahesh V.B., Lunenfeld B, Rabau E, David A, Insler V. Ovulation and pregnancy in the Chiari-Frommel syndrome. Report of 10 cases. *Fertil Steril* 1966; 17: 742–56.
56. Shelesnyak M., Lunenfeld B., Honig B. Studies on the mechanism of ergocornine interference with decidualization and nidation III urinary steroids a eradministration of ergocornine to women. *Life Sci* 1963; 1: 73–9.
57. Lindner H.R., Lunenfeld B., Shelesnyak M.C. Plasma levels of progesterone and cortisol, and urinary pregnanediol excretion during the postovulatory phase of the cycle in normal and ergocorninetreated women. *Acta Endocrinologica* 1967; 56: 35.
58. Varga L., Wenner R., Del Pozo E. Treatment of galactorrhoeamenorrhoea syndrome with Bregocryptine (CB 154): restoration of ovulatory function and fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 75–9.
59. Guillemin R., Jutisz M., Sakiz E. [The partial purifi cation of an hypothalamic factor (LRF) stimulating the secretion of pituitary luteinizing hormone (LH)]. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1963; 256: 504–7.
60. Schiavi R., Jutisz M., Sakiz E., Guillemin R. Stimulation of ovulation by purifi ed LH-releasing factor (lrf) in animals rendered anovulatory by hypothalamic lesion. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963; 114: 426–9.
61. Monahan M., Rivier J., Burgus R., Amoss M., Blackwell R., Vale W., Guillemin R. Total synthesis by solid phase of a decapeptide stimulating the secretion of LH and FSH pituitary gonadotropins. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1971; 273: 508–10.
62. Schally A.V., Arimura A., Kastin A.J., Matsuo H., Baba Y., Redding T.W., Nair R.M., Debeljuk L., White W.F. Gonadotropinreleasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science* 1971; 173: 1036–8.
63. Potashnik G., Homburg R., Eshkol A., Lunenfeld B. Clinical application of intranasal self-administered gonadotrophin releasing hormone. *Isr J Med Sci* 1975; 11: 518.
64. Knobil E., Plant T.M., Wildt L., Belchetz P.E., Marshall G. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1980; 21; 207: 1371–3.
65. Leyendecker G., Wildt L., Hansmann M. Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH by means of a portable pump („Zyklomat“) – a new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhoea. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1214–6.
66. Shirodkar V.N. Surgical treatment of female sterility. *J Indian Med Assoc* 1957; 29: 56–7.
67. Buxton C.L., Mastroianni I. Jr. Surgical treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1962; 20: 844–51.
68. Gomel V. Laparoscopic tubal surgery in infertility. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 47–8.
69. Emed A. Leopold Schenk (1840–1902). *Vesalius* 2004; 10: 37.
70. Biggers J.D. Walter Heape, FRS: a pioneer in reproductive biology. *J Reprod Fert* 1991; 173:186.
71. Pincus G., Enzmann E.V. Can Mammalian Eggs Undergo Normal Development in Vitro? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1934; 20: 121–2.
72. Rock J., Menkin M.F. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science* 1944; 100: 105–7.
73. Chang Mc. Fertilization of rabbit ova in vitro. *Nature* 1959; 184 (Suppl 7): 466–7.
74. Trounson A.O., Leeton J.F., Wood C., Webb J., Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 1981; 212: 681–2.
75. Steptoe P.C., Edwards R.G. Birth a er the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2:366.
76. Jones G.S., Andrews M.C., Acosta A. et al. The program for in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1982; 38: 14–21.
77. Fleming R., Jamieson M.E., Hamilton M.P., Black W.P., Macnaughton M.C., Coutts J.R. The use of GnRH analogues in combination with exogenous gonadotropins in infertile women. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1988; 288: 77–84.
78. Temple-Smith P.D., Southwick G.J., Yates C.A., Trounson A.O., de Kretser D.M. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1985; 2: 119–22.

Краткая биография

Профессор Бруно Люненфельд, MD, PhD, член Королевского колледжа акушеров и гинекологов, почетный член Американского колледжа акушерства и гинекологии, почетный член Польского общества акушерства и гинекологии.

Родился в 1927 г. в Вене, женат, двое детей.

Бруно Люненфельд является почетным профессором факультета естественных наук университета Бар-Илан, Рамат-Ган, Израиль, президентом Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин, генеральным секретарем Азиатско-Тихоокеанской Инициативы в Репродуктивной Эндокринологии, казначеем Международного общества гинекологической эндокринологии и редактором *The Aging Male* – журнала, посвященного вопросам старения и мужского здоровья.

Бруно Люненфельд окончил медицинскую школу в Женеве, Швейцария. После аспирантуры в Женеве он стал работать в институте Вейцмана в роли старшего научного сотрудника, после чего, в 1962-1995 гг., возглавлял Институт эндокринологии, медицинский центр Хаима Шибя и Международный центр содействия препаратам, воздействующим на фертильность, под эгидой ВОЗ. В 1984-1986 гг. Бруно Люненфельд был исполняющим обязанности Главного специалиста Министерства здравоохранения. Он выступал в качестве консультанта и члена экспертных комитетов Всемирной организации здравоохранения в течение более 25 лет.

Профессор Люненфельд наиболее известен благодаря его новаторской работе в области репродукции человека. После описания клинического использования человеческих менопаузальных гонадотропинов (чМГ) у мужчин и женщин в 1960 г., его группа впервые добилась наступления беременности на фоне применения чМГ в 1961 г., продемонстрировала связывание хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) с рецепторами лютеинизирующего гормона (ЛГ) клеток теки в 1967 г. и впервые индуцировала овуляцию с последующим развитием беременности с ГнРГ в чМГ-стимулированном цикле в 1975 г. Научные интересы Б. Люненфельда затрагивают область физиологии и патологии мужской и женской фертильности и распространяются на стимуляторы, модуляторы и регуляторы половых стероидов, сперматогенеза, спермиогенеза, фолликулогенеза и овуляции, механизм действия гонадотропинов, ГнРГ и факторов роста на экспрессию генов и стероидогенез.

Как педагог и организатор проф. Люненфельд был одним из основателей Клуба гонадотропинов (G-Club) в 1953 г. и Израильского эндокринного общества; позже с

целью обеспечения высококачественного лечения нарушений репродуктивного здоровья он основал общество под названием “Азиатско-Тихоокеанской Инициативы в Репродуктивной Эндокринологии”.

Профессор Люненфельд сыграл важную роль в изучении проблем пожилых мужчин и стал основателем Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин (ISSAM) – организации, чьей целью стало постоянное улучшение “качества жизни”, “стиля жизни” и “качества медицинской помощи” для стареющих мужчин путем распространения информации и развития научных и медицинских знаний, а также поддержка достижений в области повышения качества социальных услуг, профилактики и лечения заболеваний, и обеспечения общедоступности медицинских услуг.

При поддержке Всемирной организации здравоохранения профессор Люненфельд стал организатором первого, второго и третьего Всемирных конгрессов по проблемам пожилых мужчин, прошедших в Женеве.

Им опубликовано более 400 статей, 19 книг, включая учебник по мужскому и женскому бесплодию и один из первых учебников по мужскому здоровью. Профессор Бруно Люненфельд прочел более 700 лекций в качестве приглашенного профессора и был председателем или сопредседателем более чем 100 сессий на национальных/международных конгрессах.

Он обучил более 200 врачей (как израильтян, так и иностранцев), руководил подготовкой более 50 кандидатов, докторов и магистров наук.

За свои научные достижения профессор Люненфельд получил ряд известных международных наград, в том числе награду Министерства здравоохранения США за особые достижения и выдающийся вклад в укрепление здоровья, врученную начальником медицинской службы (1983); орден “За достижения” 1 класса – одна из самых высоких почестей Германии – врученный президентом Германии Романом Херцогом (1995); премию Фонда Бертарелии за прижизненные достижения в области здоровья женщин (2002) и Всемирную Премию Фертильности за прижизненные достижения (2005).

Профессор Люненфельд является почетным членом Европейского Общества Репродукции Человека и Эмбриологии (ESHRE), Международной Федерации Обществ по Проблемам Фертильности (IFFS), Немецкого, Польского, Итальянского и Швейцарского Обществ Акушерства и Гинекологии, Немецкого Общества Эндокринной Репродукции, Австрийского Общества Фертильности и Стерильности и Азиатского Общества Андрологии.

Curriculum vitae

Bruno Lunenfeld, MD, PhD, FRCOG, FACOG (hons),
POGS (hons) Born in Vienna 1927, married +2

Bruno Lunenfeld is Professor Emeritus at the Faculty of Life Sciences, Bar-Ilan University, and Ramat Gan, Israel. He is also President of the International Society for the Study of the Aging Male, General Secretary of The Asian-Pacific Initiative on Reproductive Endocrinology, Treasurer of the International Society of Gynaecological Endocrinology and Editor of *The Aging Male*, a journal devoted to men's health and aging.

He graduated from the medical School in Geneva, Switzerland. Following his post graduate work in Geneva he joined the Weitzman Institute as senior Scientist, and from 1962–1995 he was chairman of the Institute of Endocrinology, Chaim Sheba Medical Center and the WHO International Reference Center for Fertility Promoting Drugs. From 1984–1986 he was Acting Chief Scientist Ministry of Health. He acted as a Consultant and member of Expert Committees at the World Health Organization for more than 25 years.

Professor Lunenfeld is best known for his pioneering work in human reproduction. After describing the clinical use of hMG in men and women in 1960, his group was the first to achieve a pregnancy with hMG in 1961, demonstrated binding of hCG to LH receptors in theca cells in 1967 and were the first to induce ovulation followed by pregnancy with GnRH in an hMG-stimulated cycle in 1975. His research interests pertain to the physiology and pathology of male and female reproduction and include stimulators, modulators and regulators of sex steroids, spermatogenesis, spermiogenesis, folliculogenesis and ovulation, and the mechanism of action of gonadotrophins, GnRH and growth factors on gene expression and steroidogenesis.

As an educator and organizer he was cofounder of the Gonadotropin Club (G-Club) in 1953, the Israel Endocrine Society, and lately to promote high quality treatment of reproductive disorders he founded "The Asian-Pacific Initiative on Reproductive Endocrinology."

He was instrumental in the study of the aging male, was the founder of the International Society for the study of the aging male (ISSAM). An organization whose goal is to support improvement of "Quality of Life", "life style" and "healthcare" for the aging man, through dissemination of information, and advancement of scientific and medical knowledge and to support advancements in quality of social services, preventive measures, treatment and universal patient access.

He organized in collaboration with the World Health Organization the first, second and third world Congress of the aging male in Geneva.

He published more than 400 papers, 19 books including a textbook on Male and Female Infertility and one of the „First textbooks on Men's Health. He gave more than 700 invited lectures and chaired or co-chaired more than 100 sessions at national/international meetings. He trained more than 200 local and foreign physicians and supervised more than 50 MD, MSC, and Ph.D. Students.

Professor Lunenfeld has received several distinguished international awards for his scientific achievements, including the special recognition award of the United States Public Health Service for his outstanding contribution in the promotion of health from the Surgeon General (1983), the Verdienstkreuz 1. Klasse – one of Germany's highest honours – signed by the President of Germany, Roman Herzog (1995), the Bertarelli Foundation Award for his lifetime achievements in women's health (2002) and the World Fertility Awareness Month Lifetime Achievement Award (2005).

Professor Lunenfeld is honorary member of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), the International Federation of Fertility Societies (IFFS), German, Polish and Italian. Swiss Society of Gynecology and Obstetrics, German Endocrine Society of Reproduction, Austrian Society of Fertility and Sterility, and the Asian Society of Andrology.

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР КОНТРОЛИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

И. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецк, Украина*

Расшифровка и синтез антител к антимюллерову гормону (АМГ) сделала возможным измерение его уровня в сыворотке крови. АМГ секретируется гранулезными клетками поздних преантральных и ранних антральных фолликулов. По сравнению с другими биохимическими и биофизическими маркерами, АМГ дает более достоверную оценку овариального резерва. Важную роль играет определение уровня АМГ при контролируемой овариальной стимуляции в программе ВРТ у женщин с низким овариальным резервом.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, овариальная стимуляция, овариальный резерв

Антимюллеров гормон (АМГ) – или Mullerian-inhibiting substance (MIS) высокогликозилированный гомодимерический гликопротеин с двумя дисульфидными цепями, продуцируется только соматическими клетками гонад. Ген, кодирующий АМГ, расположен на коротком плече 19 хромосомы. АМГ – представитель суперсемейства трансформирующих факторов роста В (TGF β), вместе с ингибинами и активинами выполняет различные функции в системе репродукции, процессах развития и дифференцировки эмбриона. У эмбрионов мужского пола АМГ продуцируется клетками Сертоли; индуцирует дифференцировку яичек и регресс Мюллеровых протоков.

Ранние этапы развития женской репродуктивной системы проходят при отсутствии АМГ. Экспрессия АМГ в человеческом фетальном яичнике проявляется только с 32 недель гестации, исследования показывают, что АМГ необходим для развития маточных труб. АМГ впервые выделен в человеческой сыворотке 15 лет назад Lee et al. [1,2]. У женщин концентрация АМГ в сыворотке низкая на протяжении препубертатного периода. До периода полового развития АМГ повышается только у дочерей от матерей с СПКЯ. АМГ присутствует в сыворотке взрослых людей обоих полов. У женщин сывороточная концентрация АМГ постепенно снижается в течение репродуктивной жизни, и приближается к нулю в менопаузе. Колебания уровня АМГ в сыворотке в течение менструального цикла не существенны, что говорит о том, что гормон не принимает участие в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси регуляции.

В яичнике синтез АМГ ограничен гранулезными клетками преантральных и ранних антральных фолликулов диаметром не более 4 мм. АМГ не определяется в примордиальных фолликулах. Экспрессия АМГ быстро повышается при переходе фолликула из преантральной в антральную стадию. Большие антральные (4-8 мм), доминантные и преовуляторные фолликулы не секретируют АМГ. Желтое тело на всех стадиях развития также не секретирует АМГ.

Выход фолликулов из примордиального пула происходит постоянно в течение репродуктивной жизни женщи-

ны до наступления менопаузы. Предполагают, что АМГ участвует в регуляции выхода фолликулов из «состояния покоя», устанавливает темп, в котором фолликулы возобновляют мейоз и регулирует скорость уменьшения примордиального пула. АМГ оказывает сдерживающее влияние на рост фолликула. Гранулезные клетки маленьких антральных фолликулов секретируют АМГ как в фолликулярную жидкость, так и в кровоток. АМГ является уникальным среди известных продуктов секреции фолликула, так как в доминантном фолликуле происходит снижение его синтеза. В отличие от ингибина В и яичниковых эстрогенов, концентрация АМГ во время средней и поздней фолликулярной фазы отражает не функцию доминантного «фолликула месяца», но, прежде всего, дает информацию о числе маленьких фолликулов, входящих в фазу роста перед селекцией доминантного фолликула. Согласно этой гипотезе экспрессия АМГ практически не зависит от факторов, которые подавляют поздние ФСГ-зависимые стадии развития фолликула (прием оральных контрацептивов, АГнРГ, беременность) [3,4].

Механизмы регуляции выхода пула примордиальных фолликулов из спящей стадии, их роста и возобновления мейоза остаются неизвестными. У мышей, семейство TGF- β , кроме АМГ, включает протеины морфогенеза кости 4, 7 и 15, а также фактор роста и дифференцировки – 9.

Загадка фертильности человечества состоит в остановке роста фолликулов в 1-м мейотическом делении в фетальный период. Затем в течение многих лет женской репродуктивной жизни «избранные» фолликулы возобновляют фазу роста. Связь между ооцитом и окружающей его оболочкой гранулезных клеток играет ключевую роль в определении точки, в которой фолликул покидает фазу покоя. Процесс имеет сложную регуляцию и значительные межвидовые различия.

Только один фолликул в течение цикла становится доминантным и достигает овуляции, остальные подвергаются атрезии. Количество фолликулов, которые каждый месяц входят в фазу роста с возрастом снижается и коррелирует с объемом пула оставшихся примордиальных фолликулов.

Поэтому уровень АМГ можно рассматривать как маркер овариального резерва (ОР) (количество примордиальных фолликулов в яичниках в определенный период репродуктивной жизни женщины). ОР максимальный в последние месяцы фетальной жизни, затем непреклонно снижается до периода менопаузы, когда остается 1000 и менее фолликулов. Женщины отмечают прекращение менструаций и симптомы, присущие гипоэстрогении. Средний возраст наступления менопаузы в Западном мире составляет около 50-51 года, хотя границы колебания этого периода значительно шире (между 35 и 60 годами). Генетические и эпидемиологические исследования, включая близнецовый метод, доказывают, что на возраст наступления менопаузы в значительной мере влияет наследственность. Несмотря на многочисленные научно-популярные публикации, влияние факторов окружающей среды на возраст менопаузы является ограниченным. Курение может приблизить возраст менопаузы на 1-2 года у длительно курящих женщин, выкуривающих до 20 сигарет в день, однако изменение образа жизни не обеспечивает продления репродуктивной жизни [5].

Таким образом, у женщин АМГ не определяется до начала пубертата, своего максимума достигает в период расцвета репродуктивной функции. Концентрация АМГ снижается в старшем репродуктивном возрасте. Супрафизиологическая концентрация АМГ наблюдается у женщин с избытком маленьких антральных фолликулов (классический СПКЯ). В то же время, концентрация АМГ аномально низкая у женщин с преждевременным истощением яичников (СПИЯ) или после химиотерапии [6,7].

Методы измерения АМГ проходят этапы своего развития и совершенствования. Результаты могут быть выданы в пкмоль/литр, нг/мл. Необходимо как можно быстрее провести стандартизацию в этом направлении [8,9].

АМГ и другие маркеры овариального резерва. Термин ОР используется для описания количества и/или качества ооцитов в яичниках. Прямое измерение пула примордиальных фолликулов невозможно. Биопсия ткани яичника, в сочетании с компьютерным подсчетом, дает оценку ОР, однако клинически приемлемая (без вреда для пациентки) «маленькая» биопсия не позволяет точно просчитать число ооцитов, так как существует проблема неравномерного распределения фолликулов в яичниках. Понятие ОР является фундаментальным. Методы оценки ОР в клинической практике основаны на предположении о том, что число антральных фолликулов коррелирует с объемом большого пула примордиальных фолликулов.

Многочисленные исследования ОР основаны на оценке результатов контролируемой овариальной стимуляции (КОС) в цикле IVF. Число полученных ооцитов, при этом, – конечный итог оценки качества прогностических маркеров. Достоинство метода – возможность быстрой оценки ОР. Однако, невозможно абсолютное соответствие результатов прогноза ОР и числа полученных ооцитов при IVF. Необходимо учитывать, что максимальная стимуляция яичников большими дозами ФСГ не является целью КОС. Правильно подобранная доза необходима для предотвращения риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Кроме того, количество полученных ооцитов при аспирации фолликулов зависит не только от ответа яичников на

стимуляцию, но и от навыков хирурга и эмбриолога. Поэтому, в каком-то проценте случаев число полученных ооцитов может не совпадать с ОР.

Существуют и другие, более длительные и трудоемкие критерии оценки ОР, при которых определение АМГ производится в группе относительно молодых женщин в течение многих лет до менопаузы. Предварительное проспективное исследование выявило ожидаемое снижение АМГ у стареющих женщин.

Знание ОР имеет клиническое значение у пациенток программы IVF. Женщины с риском повышенного ответа (СГЯ) должны проходить более тщательный ультразвуковой и гормональный мониторинг, стартовая доза гонадотропинов (Гн) у них должна быть значительно ниже. В то же время, пациентки с ожидаемым низким ответом могут быть заранее предупреждены о том, что количество и качество ооцитов может быть снижено. Это знание смягчает разочарование плохого ответа и делает возможным более быстрое окончание бессмысленного лечения.

Методы диагностики ОР разделяют на два типа. Биохимические тесты включают измерение базального уровня ФСГ, ЛГ, Е2, ингибина В.

В качестве альтернативы используют трансвагинальное ультразвуковое исследование. Оценивают кровоснабжение и объем яичников, проводят подсчет антральных фолликулов (ПАФ). Результаты многочисленных исследований показывают, что уровень АМГ более точно коррелирует с ОР, чем все другие тесты. Существует хорошая корреляция между уровнем АМГ, возрастом женщины, ПАФ и результатами IVF.

СПКЯ и риск овариальной гиперстимуляции

Исходя из физиологии секреции АМГ, при СПКЯ гранулезный слой каждого кистозноизмененного фолликула секретирует АМГ, что приводит к аномально высокой концентрации гормона как в фолликулярной жидкости, так в общем кровотоке. При СПКЯ существует взаимосвязь между уровнем сывороточного АМГ и ожирением, хотя у женщин с СПКЯ концентрация АМГ остается повышенной и при нормальной массе тела.

Критерии диагностики СПКЯ были приняты до проведения первых исследований секреции АМГ поликистозными яичниками. Поэтому АМГ не включен в триаду диагностики СПКЯ (гиперандрогения, ультразвуковые критерии, олиго- или аменорея). Однако измерение АМГ может быть использовано для прогнозирования ответа яичников на индукцию овуляции кломифен-цитратом или гонадотропинами; при лапароскопическом дреллинге яичников.

СГЯ остается наиболее серьезной угрозой для здоровья женщины. Процесс КОС включает ежедневное назначение рекомбинантного или мочевого ФСГ, начиная со 2-3 дня МЦ. Экзогенное введение предотвращает физиологическое снижение ФСГ в естественном цикле. В натуральном цикле доминантный фолликул выступает в роли «кукушки в гнезде» и останавливает развитие других фолликулов, путем секреции Е2 и ингибина В, что по принципу отрицательной обратной связи приводит к снижению уровня ФСГ. При проведении IVF, механизм натуральной селекции отменяется путем введения экзогенного ФСГ. Это позволяет другим представителям фолликулярной когорты продолжать рост. В зависимости от овариального ответа,

при трансвагинальной пункции, можно получить от 1 до 50 и более ооцитов.

Овариальный ответ на КОС значительно варьирует между индивидуумами, а также у одних и тех же женщин в разные периоды репродуктивной жизни. Количество ооцитов больше у молодых пациенток, особенно у женщин с СПКЯ. В идеале, большинство клиник предпочитают получать от 6 до 15 ооцитов на пункцию. Это количество дает высокую вероятность получения одного или двух эмбрионов для переноса и избыточные эмбрионы для криоконсервации и дальнейшего использования. Хотя в этом случае у пациенток наблюдается супрафизиологическая концентрация E2, риск развития СГЯ невысокий, или же это осложнение будет протекать в мягкой форме.

К сожалению, у 5-10% молодых женщин наблюдается гиперответ на введение ФСГ. Несмотря на многочисленные методы профилактики СГЯ, ни один из них не совершенен, и 1-2% молодых женщин программы IVF требуют госпитализации. Из них в 30-50% случаях требуется абдоминальный парацентез или кульдоцентез. Могут возникнуть многочисленные осложнения, такие как, плевральный и перикардиальный выпоты, тромбоэмболия, смертельные исходы.

Это обуславливает огромную важность профилактики этого грозного осложнения. Для прогнозирования гиперответа применяют биохимические и биофизические маркеры. У пациенток с высоким риском развития СГЯ снижают стартовые дозы ФСГ, применяют протоколы с антагонистами ГнРГ, не производят перенос эмбрионов, а производят их криоконсервацию, применяют метод созревания незрелых ооцитов, полученных в естественном или стимулированном цикле *in vitro*. Детальное обсуждение профилактики СГЯ выходят за рамки нашей статьи, но все они основаны на выявлении пациенток группы риска.

В последних научных работах показана важность измерения АМГ во время цикла, предшествующего КОС для прогноза риска СГЯ.

Гипосекреторные состояния. Преждевременное истощение яичникового резерва (ПИЯР). Аномально низкое содержание АМГ в сыворотке может быть полезным в диагностике ПИЯР. Это печальное, необратимое явление, патогенез которого в большинстве случаев необъясним. Известна его связь с мозаицизмом при синдроме Тернера, хрупкой X хромосомой, мутациями и полиморфизмом генов рецептора ФСГ, галактоземией. Другие случаи носят семейный характер, но их этиология не известна. Несмотря на то, что одна женщина из ста страдает тяжелой формой ПИЯР с полным прекращением менструаций к 40 (36) годам, намного больше женщин сталкиваются с бесплодием, обусловленным снижением количества и качества ооцитов после 30 лет. В современном обществе женщины откладывают первые роды к 30 и более годам. Эта демографическая тенденция приводит к резкому увеличению частоты необъяснимого бесплодия, обусловленного снижением ОР.

Термин «качество ооцита» используется как условное обозначение и характеризует аномалии ядра, митохондрий, цитоплазматической архитектоники. Эти отклонения чаще выявляются в ооцитах женщин старшего возраста, а также гипотетически лежат в основе плохого оплодотворения и развития эмбрионов после IVF у молодых женщин с

ПИЯР. Плохой овариальный ответ с 4 или менее ооцитами, является нормальным для женщин после 40, но может наблюдаться у молодых пациенток («плохие ответчики»). Наблюдается снижение как количества, так и качества ооцитов в этой группе женщин с необъяснимым бесплодием при условии спонтанной овуляции, отсутствии патологии маточных труб и эндометрия, нормальным анализом спермы. Научные публикации свидетельствуют о том, что «плохие ответчики» находятся на ранней стадии ПИЯР. Для них закономерно возрастание риска наступления трисомии во время беременности и раннего наступления менопаузы [10,11].

Как продукт секреции гранулезных клеток, АМГ более точно отражает размер когорты растущих фолликулов, чем качество и способность к оплодотворению потенциальных ооцитов, находящихся внутри фолликулов. Количество и качество ооцитов четко связано с возрастом женщин, в то время как молодые «плохие ответчики», чаще всего имеют ооциты хорошего качества, о чем свидетельствует высокая частота наступления беременности после IVF.

Измерение АМГ в сыворотке – надежный маркер ОР у женщин репродуктивного возраста [12, 13]. Анализ крови может быть взят в любую фазу менструального цикла [14, 15]. На уровень АМГ не влияет употребление ОК или ЗГТ. Использование АМГ для определения ОР является новым и требует тщательного обсуждения перед введением в рутинную практику. Оценка уровня АМГ еще не автоматизирована, нормальный диапазон у большого количества здоровых волонтеров разного возраста продолжает уточняться. Тем не менее, опубликованные исследования показали, что АМГ, как правило, эквивалентен числу антральных фолликулов, при вагинальном ультразвуковом исследовании, с меньшей вариабельностью от цикла к циклу, и информативнее по сравнению с ФСГ или ингибином. Большой помехой для широкомасштабных исследований на здоровых волонтерах является длительный период наблюдения, который требует предварительного разделения на группы согласно возрасту наступления менопаузы, для подсчета динамических возрастных изменений ОР.

Измерение АМГ информативно для подтверждения диагноза ПИЯР [6]. Многие пациентки с ПИЯР бесплодны и нуждаются в донации ооцитов (ДО), назначении ЗГТ для предотвращения остеопороза и облегчения симптомов климактерия. АМГ может быть использован как самостоятельный прогностический маркер либо в комплексе с другими биохимическими или ультразвуковыми методами исследования. Низкая концентрация АМГ при планировании беременности ориентирует пациенток на более раннее проведение цикла IVF. Следует помнить и о том, что измерение АМГ дает информацию только об ОР. Имеют место другие многочисленные факторы, которые влияют на вероятность наступления беременности, включая трубный и мужской фактор.

Таким образом, АМГ является инновационным методом определения ОР. Его применение может быть полезным при диагностике и лечении яичниковой патологии и позволит здоровым женщинам установить продолжительность их последующей репродуктивной жизни. На протяжении последних 30 лет критерием оценки ОР было измерение ФСГ (менее надежный и удобный маркер) в

раннюю фолликулярную фазу. Несмотря на отсутствие информации о длительных ретроспективных исследованиях, о прогностической ценности АМГ у женщин в возрасте от 30 до 50 лет, оправдано широкое применение этого нового маркера в репродуктивной гинекологии.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку овариального резерва у пациенток с первым эффективным и первым неэффективным циклом IVF.

Материалы и методы

Обследовано 50 супружеских пар, обратившиеся для проведения первого цикла ВРТ, с января по декабрь 2011 г. 24 пациентки с первым эффективным циклом составили I группу; 26 пациенток с первым неэффективным циклом составили II группу.

Результаты исследования

Возраст пациенток был от 24 до 44 лет и, в среднем, составил $32,7 \pm 1,01$ года у пациенток I группы и $32,16 \pm 1,05$ года у пациенток II группы ($p > 0,05$). Средний рост пациенток I группы $165,74 \pm 1,35$ см, пациенток II группы $164,92 \pm 1,51$ см ($p > 0,05$); вес – $65,91 \pm 2,07$ кг и $66,6 \pm 2,74$ кг ($p > 0,05$); МРИ $24,07 \pm 0,79$ и $24,46 \pm 0,93$ соответственно ($p > 0,05$). Средний возраст менархе пациенток I группы был $13,43 \pm 0,31$ лет; во II группе – $12,93 \pm 0,2$ года ($p > 0,05$).

Нарушение менструального цикла наблюдалось у 5 (20,83%) пациенток с успешным циклом ВРТ и у 4 (15,38%) пациенток с неэффективным циклом ($p > 0,05$).

Продолжительность периода бесплодия в I группе составила $5,32 \pm 0,97$ лет, во II группе – $5,68 \pm 0,62$ лет ($p > 0,05$). Первичное бесплодие было у 15 (62,50%) пациенток группы I группы и у 12 (46,15%) пациенток II группы. Вторичное – у 9 (37,50%) и у 14 (53,85%) соответственно ($p > 0,05$).

Иммунологический фактор бесплодия выявлен у 4 (16,67%) пациенток с первым эффективным циклом и у 18 (69,23%) пациенток, у которых первая попытка была неэффективной ($p < 0,05$). Эндометриозная болезнь была одним из факторов бесплодия у 4 (16,67%) и у 13 (50%) пациенток соответственно ($p < 0,05$). Трубно-перитонеальная форма бесплодия была у 13 (54,17%) пациенток I группы и у 18 (69,23%) пациенток II группы ($p > 0,05$). Гидросальпинксы в анамнезе отмечены у 6 (25%) пациенток с эффективным циклом, и у 7 (26,92%) с отсутствием беременности ($p > 0,05$). Одна пациентка первой группы (4,17%) и две второй (7,69%) отметили гидрогубации в анамнезе. Миома матки различной локализации была у 3 (12,5%) пациенток с эффективным циклом и у 6 (23,08%) с неэффективным

ЕКО ($p > 0,05$). Оперативные вмешательства на органах малого таза отметили 3 (12,5%) пациентки с эффективным циклом и 14 (53,85%) пациенток с отсутствием беременности ($p < 0,05$).

Мужской фактор бесплодия наблюдался у 17 (70,83%) супружеских пар с первой эффективной попыткой ВРТ и у 14 (53,85%) с отсутствием имплантации ($p > 0,05$). Эти данные свидетельствуют о широком распространении мужского фактора бесплодия, и о высокой эффективности эмбриологической лаборатории, которая нивелирует негативное влияние мужского фактора на эффективность ВРТ.

Отклонения эндокринного статуса наблюдались у 10 (41,67%) пациенток I группы и у 17 (65,38%) пациенток II группы ($p < 0,09$). Снижение ОР было у 4 (16,67%) пациенток с эффективным и у 12 (46,15%) с неэффективным циклом ($p < 0,05$).

При анализе 4 амбулаторных карт пациенток со сниженным ОР и эффективным циклом ВРТ возраст женщин был от 29 до 37 лет, показатели АМГ колебались от 0,46 до 0,81 нг/мл. В цикле ВРТ у 3 пациенток было получено 5, у одной – 4 ооцита; При проведении ИКСИ получено от 2 до 5 эмбрионов хорошего качества на цикл.

При анализе 12 амбулаторных карт пациенток со сниженным ОР и неэффективным циклом ВРТ возраст пациенток был от 26 до 42 лет, показатели АМГ колебались от 0,1 до 0,9 нг/мл. В цикле ВРТ у 12 пациенток было получено 42 ооцита (от 1 до 5 на пункцию). При проведении ИКСИ получено 30 эмбрионов (от 1 до 4), из них 15 эмбрионов с морфологическими отклонениями. Можно предположить, что причиной низкого качества ооцитов у женщин со сниженным ОР и неэффективным циклом ВРТ является высокая частота эндометриозной болезни – 8 (66,67%). У пациенток с низким овариальным резервом и эффективным циклом эндометриозная болезнь наблюдалась в 1 случае (25%).

Выводы

1. У пациенток с неэффективным циклом ВРТ достоверно чаще наблюдался иммунологический фактор бесплодия, эндометриозная болезнь, оперативные вмешательства на органах малого таза, снижение ОР;

2. Эндометриоз и оперативные вмешательства на органах малого таза являются факторами снижения ОР; сниженный ОР наблюдался у 16,67% пациенток с эффективным циклом и у 46,15% женщин с отсутствием беременности ($p < 0,05$);

3. Измерение АМГ наряду с возрастом – информативный прогностический маркер ОР и ответа яичников на КОС. Для уточнения и детализации полученных результатов необходимо проведение дальнейших широкомасштабных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee M. M. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions / M.M. Lee, P.K. Donahoe // *Endocr. Rev.* - 1993. – Vol. 14. – P. 152-164.
2. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood / [Lee M.M., Donahoe P.K., Hasegawa T. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 571-576.
3. Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids / [Streuli I., Fraisse T., Fillet C. et al.] // *Fertil. Steril.* - 2008. – Vol. 90. – P. 395-400.
4. Longitudinal assessment of antimullerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin / [Nelson S.M., Stewart F., Fleming R., Freeman D.J.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93. – P. 1356-1358.

5. *Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis* / [Waylen A.L., Metwally M., Jones G.L. et al.] // *Hum. Reprod. Update.* - 2009. - Vol. 15:31-44
6. *Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure* / [Knauff E.A., Eijkemans M.J., Lambalk C.B. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2009. - Vol. 94. - P. 786-792.
7. *Ovarian reserve in women who remain pre-menopausal after chemotherapy for early stage breast cancer* / [Partridge A.H., Ruddy K.J., Gelber S. et al.] // *Fertil. Steril.* - 2010. - Vol. 94. - P.638-644.
8. *Two immunoassays for antimullerian hormone measurement: analytical and clinical performances* / [Taieb J., Belville C., Coussieu C. et al.] // *Ann. Riol. Clin. (Paris).* - 2008. - Vol. 66. - P. 537-547.
9. *Clinical uses of anti-Miullerian hormone assays: pitfalls and promises* / [Streuli I., Fraisse T., Chapron C. et al.] // *Fertil. Steril.* - 2009. - Vol. 91. - P. 226-230.
10. *A reduced size of the ovarian follicle pool is associated with an increased risk of a trisomic pregnancy in IVF- treated women* / [Haadsma M.L., Mooij T.M., Groen H. et al.] // *OMEGA Project Group. // Hum. Reprod.* - 2010. - Vol. 25. - P. 552-558.
11. *Miscarriage risk for IVF pregnancies in poorresponders to ovarian hyperstimulation* / [Haadsma M.L., Groen H., Mooij T.M. et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* - 2010. - Vol. 20. - P. 191-200.
12. *Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization* / [Nardo L.G., Gelbaya T.A., Wilkinson H. et al.] // *Fertil. Steril.* - 2009. - Vol. 92. - P. 1586-1593.
13. *The cohort of antral follicles measuring 2- 6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Mullerian hormone and response to controlled ovarian stimulation* / [Jayaprakasan K., Deb S., Batcha M. et al.] // *Fertil. Steril.* - 2009.
14. *Anti-Miullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles* / [Sowers M., McConnell D., Gast K. et al.] // *Fertil. Steril.* - 2009.
15. *Statistically significant changes of antimullerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women* / [Wunder D.M., Bersinger N.A., Yared M. et al.] // *Fertil. Steril.* - 2008. - Vol. 89. - P. 927-933.

ТҮЙІНДЕМЕ

БАҚЫЛАНҒАН ОВАРИАЛДЫ ҢНТАЛАНДЫРУДЫҢ БОЛЖАЛДЫ МАРКЕРІ РЕТІНДЕГІ АНТИМЮЛЛЕРЛІ ГАРМОНЫ

И. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко

*М. Горький атындағы доцентті ұлттық медициналық университеті
Донецк, Украина*

Антимюллер гормонына қатысты қарсы денелердің мағынасын ашу мен синтездеу қан іріткісіндегі оның деңгейін өлшеуге мүмкіндік берді. АМГ кешіктірілген преантральды және ерте антральды фолликулаларының бүртiкті жасушаларымен секрецияланады. Басқа биохимиялық және биофизикалық маркерлермен салыстырғанда, АМГ овариалды қордың аса толық бағасын береді. Овариалды қоры төмен әйелдерде ҚРТ бағдарламасында бақыланған овариалды ынталандыру кезінде АМГ деңгейін анықтау маңызды рөл атқарады.

Түйін сөздер: антимюллерлі гормон, овариалды ынталандыру, овариалды қоры

SUMMARY

ANTI-MULLERIAN HORMONE AS A PROGNOSTIC MARKER OF CONTROLLED OVARIAN STIMULATION

I. D. Gulmamedova, O.S. Dotsenko

*Donetsk National Medical University named after M.Gorky
Donetsk, Ukraine*

Decoding and synthesis of antibodies to Anti-Mullerian Hormone (AMH) have made it possible to measure its level in the blood serum. AMH is secreted by granulosa cells of late pre-antral and early antral follicles. As compared with other biochemical and biophysical markers, AMG provides a more reliable estimate of ovarian reserve. Of major importance is the determination of AMH levels at a controlled ovarian stimulation within the framework of ART programs in women with low ovarian reserve.

Keywords: Anti-Müllerian Hormone, ovarian stimulation, ovarian reserve

УДК 618,3

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

И. Г. Ким

Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ»,

Казахстан, Астана

АННОТАЦИЯ

Цитогенетические исследования с целью кариотипирования плода – одно из важнейших разделов пренатальной диагностики. В работе проведена оценка эффективности инвазивной пренатальной диагностики, представлены данные о частоте выявления хромосомной патологии у плодов в разных группах риска.

Ключевые слова: хромосомные болезни, цитогенетика, пренатальная диагностика

По данным Национального Генетического Регистра (НГР), в Республике Казахстан ежегодно рождается 2,5-3,5 тысячи детей с врожденными и наследственными заболеваниями (ВНЗ). Больные с ВНЗ занимают 30% коек в детских стационарах. На их лечение государство вынуждено расходовать огромные средства. Около 30% детей до года умирают вследствие врожденных пороков развития (ВПР). Таким образом, профилактика и пренатальная диагностика (ПД) наследственной и врожденной патологии имеет не только большое медицинское, но и важное социальное значение.

За последние двадцать лет ПД наследственных заболеваний и врожденных пороков развития стала мощным инструментом современной медицины, позволяющим существенно снизить перинатальные потери и уменьшить число больных с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями.

Значительный прогресс в области ПД хромосомных болезней обусловлен совершенствованием техники получения плодного материала, а также появлением надежных методов хромосомного анализа. Инвазивные методы пренатальной диагностики включают хорионбиопсию в I триместре беременности, плацентобиопсию, амниоцентез и кордоцентез во II и III триместрах, реже – биопсию кожи, печени и других органов плода. Они относятся к верифицирующим методам, так как позволяют получить материал плода, необходимый для точной диагностики с помощью специальных лабораторных методов исследования [1]. Поскольку проведение инвазивных вмешательств сопровождается определенным уровнем осложнений, эти операции осуществляются только при наличии показаний. Для эффективного формирования групп высокого риска по рождению детей с хромосомными болезнями используются программы ультразвукового и биохимического скрининга.

Цель исследования

Определение эффективности проведения инвазивной пренатальной диагностики (ИПД) хромосомных болезней.

Материалы и методы исследования

С целью отбора материала проведен ретроспективный анализ обследования женщин в различные сроки беременности, имеющих высокий риск рождения детей с хромосомной патологией и обратившихся в медико-генетическую консультацию г. Астана. Инвазивная пренатальная диагностика проведена 652 пациенткам по следующим показаниям:

- возраст беременной 35 лет и старше (возрастной фактор – ВФ);
- наличие в семье ребенка или выявление при предыду-

щей беременности плода с болезнью Дауна и другими хромосомными болезнями;

- наличие в анамнезе ребенка или плода с множественными врожденными пороками развития (МВПР);
- аномалии кариотипа у родителей;
- высокий риск рождения ребенка с хромосомной болезнью по результатам биохимического скрининга (биохимические маркеры хромосомных аномалий – БХМ ХА);
- пороки или отклонения развития, выявленные при ультразвуковом исследовании (ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий – УЗМ ХА).

Плодный материал для цитогенетического исследования получали путем трансабдоминальной пункции под контролем ультразвукового исследования без анестезии с соблюдением правил асептики и антисептики. В зависимости от сроков проведения инвазивных внутриматочных вмешательств, проводилась хорионбиопсия, плацентобиопсия и кордоцентез.

Для приготовления хромосомных препаратов из ворсин хориона и плаценты использовался метод анализа «прямых» препаратов, основанный на исследовании спонтанно делящихся клеток цитотрофобласта без их предварительного культивирования [2,3]. Препараты метафазных хромосом из лимфоцитов пуповинной крови получали путем культивирования в условиях *in vitro*, в соответствии со стандартной методикой [3]. Анализ хромосомных препаратов проводился на микроскопах исследовательского класса с помощью программ автоматического кариотипирования Cytovision 3.9. и Карио-тест 3.1. При проведении кариотипирования руководствовались правилами, рекомендованными для цитогенетических исследований в учреждениях медико-генетической службы [4].

Результаты исследования и обсуждение. За 2009-2011 г. в медико-генетической консультации г. Астана ИПД проведена 652 женщинам группы риска. В 78 случаях цитогенетическое исследование оказалось невозможным в связи с количественными и/или качественными характеристиками полученного плодного материала и/или хромосомных препаратов. Следовательно, эффективность инвазивной пренатальной диагностики составила 88%. Таким образом, в данном исследовании проведена статистическая обработка результатов обследования 574 беременных, которым была проведена ИПД и получено цитогенетическое заключение.

В структуре инвазивных внутриматочных вмешательств (Диаграмма 1) биопсия ворсин хориона (БВХ) составила 7% (36), биопсия ворсин плаценты (БВП) – 24% (138) и кордоцентез (КЦ) – 69% (400).

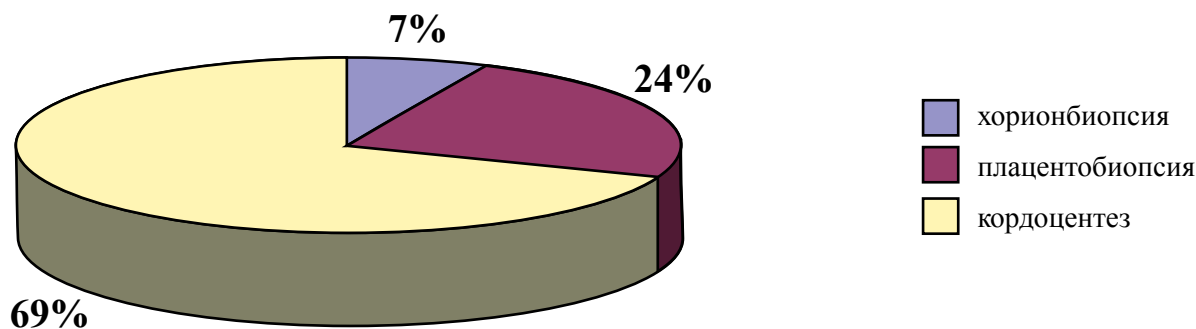


Рисунок 1 – Структура инвазивных внутриматочных вмешательств с целью пренатальной диагностики хромосомной патологии плода

Не вызывает сомнения, что по многим причинам медицинского, лабораторного и социального характера, пренатальную диагностику целесообразно проводить в максимально ранние, но безопасные для плода сроки беременности. Исследование ворсин хориона в I триместре беременности имеет важное преимущество перед другими инвазивными методами. Оно позволяет получить быстрый ответ и, при необходимости, прервать беременность уже на ранних сроках с наименьшим риском для здоровья женщины. Из диаграммы 1 отмечается явная тенденция к более широкому использованию кордоцентеза, такое предпочтение вряд ли оправдано и свидетельствует о наличии дефектов в организации пренатального скрининга беременных и цитогенетической диагностики.

Все беременные ($n=574$), прошедшие ИПД, были сформированы в группы риска по показаниям, структура которых представлена в диаграмме 2. Анализируя причины обращения на ИПД, необходимо отметить, что наиболее частым показанием является комбинированный риск (ВФ + УЗМ ХА, ВФ + БХМ ХА, УЗМ + БХМ ХА, и др.).

В результате цитогенетического анализа у 31 беременной с высоким риском была выявлена хромосомная патология плода, что составило 5,4%. Следует отметить, что по данным литературы, хорошим показателем выявления хромосомных аномалий считается уровень превышающий 5% [5]. Результаты проведения инвазивной пренатальной диагностики представлены в таблице 1.



Рисунок 2 – Структура показаний для проведения пренатальной инвазивной диагностики ($n=574$)

Таблица 1 – Результаты проведения инвазивной пренатальной диагностики

№	ВФ риска	ТВП мм	ДКН мм	БХМ ХА		УЗМ ХА	Другие показания	Кариотип плода
				I трим	II трим.	II трим.		
								47, XX, +21
1						+	*	47, XX, +21
2	+	7,0						47, XX, +21
3	+	2,8				+		47, XX, +21
4	+							47, XX, +21
5	+					+		47, XX, +21
6	+	6,7						47, XX, +21
7		2,5	1,3	+			**	47, XX, +21
8						+		47, XX, +21
9	+	6,0						47, XX, +21
10	+	4,9						47, XX, +21
11	+	2,9						47, XX, +21
12	+	2,3		+				47, XX, +21
13	+							47, XY, + 21/46, XY
14						+	***	47, XY, + 21/46, XY
15		9,8	1,2		+	+		46, XX, der(21;21)
16	+	6,0						47, XX, +18
17	+					+		47, XX, +18
18	+			+		+		47, XX, +18
19		2,9	1,5	+				47, XX, +18
20	+	7,9						47, XX, + 18/46, XX
21							****	47, XX, + 18/46, XX
22		3,4	1,8					47, XX, + 18/46, XX
23	+				+			47, XX, + 18/46, XX
24				+				47, XX, + 18/46, XX
25	+							47, XX, + 18/46, XX
26	+	4,0						47, XX, + 7/46, XX
27				+				47, XX, + 7/46, XX
28	+	3,7			+			47, XXX
29				+				46, XY, t(10;19)
30						+		46, XX, t(7;11)
31				+			****	46, XY, inv(7)

ВФ – возрастной фактор

ТВП – толщина воротникового пространства

ДКН – длина костей носа

БХМ ХА – биохимические маркеры хромосомных аномалий

УЗМ ХА – ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий

* – отягощенный акушерский анамнез

** – выявление при предыдущей беременности плода с болезнью Дауна

*** – выявление при предыдущей беременности плода с МВПП

**** – наличие в семье ребенка с хромосомной патологией

Анализ результатов кариотипирования показал, что основная часть хромосомной патологии (74%) выявлена у пациенток с комбинированным риском (23 беременных), 68% (21) обследованных имели ультразвуковые

маркеры ХА I и/или II триместров. В таблице 2 представлены результаты пренатального кариотипирования в I и II триместрах в разных группах риска.

Таблица 2 – Частота хромосомной патологии у плодов в разных группах риска (n=574)

Характеристика группы	Численность группы	Выявлено хромосомной патологии у плода		
		Абсолютное число	% от числа в группе	% от числа обследованных
Возраст беременной 35 лет и старше (только возрастной риск)	88	2	2,3%	0,35%
Возраст беременной 35 лет и старше + УЗ и/или БХ маркёры ХА (комбинированный риск)	216	16	7,4%	2,8%
Возраст беременной до 35 лет + УЗ и/или БХ маркеры ХА (комбинированный риск)	254	9	3,5%	1,57%
Возраст беременной до 35 лет (ребенок или плод с хромосомной патологией или МВПР)	16	4	25%	0,7%
Всего	574	31		5,4%

В настоящее время многочисленными цитогенетическими исследованиями доказана линейная зависимость между возрастом женщины и частотой нерасхождения хромосом 21, 18, 13 при созревании яйцеклетки, а благодаря развитию методов вспомогательной репродукции – и хромосомы 16 [7,11].

По данным разных авторов, группа «возрастных» беременных является самой многочисленной и составляет 34-83% от всех цитогенетических исследований в ПД [1]. В данном исследовании из 574 обследованных 53% (304 пациентки) составили беременные старше 35 лет, 71% из них имели комбинированный риск рождения ребенка с ХА, 29% – только возрастной фактор риска.

На долю возрастных беременных пришлось 58% хромосомных аномалий. В группе риска только по возрастному фактору частота выявления ХА составила 2,3%, в группе «возрастных» беременных с биохимическими и/или ультразвуковыми маркерами хромосомные болезни у плодов выявлены в 7,4% случаев (Таблица 2). Суммарная частота хромосомной патологии у плодов матерей старшего репродуктивного возраста составляет 5,9% (18 из 304). Все хромосомные аномалии представлены анеуплоидиями (Таблица 1). Эти данные, в целом, согласуются с результатами ПД других исследователей [1,8].

Из данных таблицы 2 также можно отметить значительную разницу в частоте выявления ХА (более чем в 2 раза) у плодов беременных старшей возрастной группы с дополнительным риском по БХМ и/или УЗМ по сравнению с группой беременных до 35 лет с комбинированным риском. Частота хромосомных болезней в этих группах составила 7,4% и 3,5% соответственно.

Следует отметить, что результаты комбинированного биохимического и ультразвукового скрининга позволяют увеличить эффективность ИПД и сократить число инвазивных вмешательств у возрастных беременных. Однако скрининговые программы в этой группе лишь сдвигают на более поздние сроки не только пренатальное кариотипирование, но и прерывание беременности, что вряд ли оправдано.

Риск повторения анеуплоидии, при наличии в семье ребенка или выявлении плода с ХА или МВПР, оценивается выше, чем средний популяционный [6,8]. Частота хромосомной патологии, выявленной пренатально в этой группе беременных, составила 25% (4 из 16), что значительно выше популяционной. Факт повторного рождения детей с хромосомной патологией свидетельствует о существовании наследственной предрасположенности к нерасхождению хромосом и целесообразности проведения пренатального кариотипирования в группе беременных с отягощенным анамнезом.

В диаграмме 3 представлена структура хромосомной патологии, выявленной пренатально. Числовые аномалии (полные и мозаичные формы) составили 90% (28 случаев). Среди анеуплоидий лидирует трисомия 21-48% (15 случаев). Причем, в 12 случаях (80%) диагностирована полная форма синдрома Дауна, в 2 случаях (13%) обнаружен мозаицизм клеток плода, когда наряду с аномальным клоном встречался нормальный диплоидный клон клеток и в 1 случае (7%) выявлена транслокационная форма синдрома Дауна (робертсоновская транслокация) – 46, XX, der(21;21).

Второе место занимает трисомия 18-26% (8 случаев), – в данном исследовании синдром Эдвардса также встречался в полной (50%) и мозаичной формах (50%) [9].

Трисомии по 13 (2 случая) и 7 (2 случая) хромосомам в мозаичных формах составили по 6,5% от общего количества числовых аномалий, а также диагностирован один случай трисомии X (3,2%).

Помимо числовых аномалий при цитогенетическом исследовании в 2 случаях выявлены структурные хромосомные нарушения, что составило 9,8%. В обоих случаях супружеские пары решили пролонгировать беременность, так как в результате исследования их кариотипов у обеих женщин были выявлены аналогичные хромосомные аномалии (носительство сбалансированных структурных перестроек).

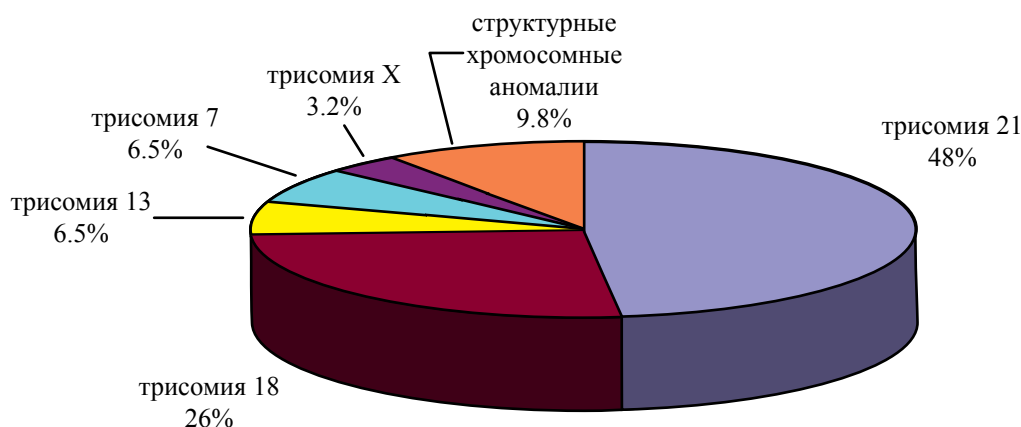


Рисунок 3 – Структура хромосомных аномалий, выявленных при проведении инвазивной пренатальной диагностики

Выводы:

- Эффективность инвазивной пренатальной диагностики составила 88%.

- Анализ структуры инвазивных внутриматочных процедур выявил преобладание кордоцентеза (69%), что свидетельствует о необходимости усовершенствования инструментальной и методической оснащенности центра и повышения квалификации специалистов с целью увеличения количества ИПД проводимых в I триместре беременности.

- Наиболее частым показанием для поведения ИПД является наличие комбинированного риска.

- Эффективность цитогенетических исследований в пренатальной диагностике хромосомных болезней составила 5,4%. Числовые аномалии составили 90%. Наиболее часто встречался синдром Дауна – 48%.

- 74% хромосомной патологии выявлено у пациенток с комбинированным риском, что свидетельствует о высокой эффективности сочетанного ультразвукового и биохимического скрининга и необходимости его проведения в I триместре беременности.

- На долю возрастных беременных пришлось 58% хромосомных аномалий, частота выявления ХА у плодов беременных старшей возрастной группы более чем в 2 раза выше, чем у беременных до 35 лет с комбинированным риском. Результаты анализа доказывают целесообразность проведения пренатального кариотипирования у женщин старше 35 лет в I триместре беременности без проведения скрининговых исследований.

- Цитогенетические исследования ворсин хориона, плаценты и лимфоцитов пуповинной крови являются информативным методом профилактики рождения детей с хромосомной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В. С. Баранова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006 г. – 416 с.*
2. *Ускоренный прямой метод получения метафазных и профазных хромосом из клеток биоптата хориона и эмбрионов человека в первом триместре беременности / Баранов В.С., Лебедев А.М., Полев А.В. [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 1990. – Т.110. – с. 196-198*
3. *Цитогенетические методы / Кузнецова Т. В., Логинова Ю. А., Чиряева О. Г. [и др.] // Медицинские лабораторные технологии. Т.2./ Под ред. проф. А. И. Карпищенко – СПб., 1999 г. – с. 550-578*
4. *Назаренко С. А. Тест-система внешнего контроля качества цитогенетических исследований в учреждениях медико-генетической службы / Назаренко С. А., Васильева Е. О. – Т.: Печатная мануфактура, 2003 г.*
5. *Пренатальная диагностика хромосомных болезней у плода: десятилетний опыт / Кузнецова Т. В., Баранов А. Н., Киселева Н. В. [и др.] // Вестн. Росс. Ассоц. акуш.-гин. – 1997 г. - №3.*
6. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С. И., Демикова Н. С., Семанова Е., Блиникова О. Е. – М.: Практика, 1996 г. – 416 с.*
7. *Jacobs P, Hassold T. The origin of numerical chromosome abnormalities // Adv. Genet. – 1995. – Vol. 1. – p. 101-133*
8. *Золотухина Т.В. Пренатальная диагностика хромосомных болезней / Автореф. дисс. докт. биол. наук. – М. – 1994 г.*
9. *Трисомия 18: анализ 28 случаев пренатальной диагностики / Юдина Е. В. / Пренатальная диагностика. – 2002 г. – Т.1. с. 35-42*
10. *Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы / Кузнецова Т. В., Вахарловский В. Г., Баранов В. С. и др.// Методическое пособие. – СПб.: ООО «Издательство Н.Л». – 2002 г. – 64 с.*
11. *Пайкачева Ю. М. Профилактика и лечение невынашивания беременности у женщин после экстракорпорального оплодотворения / Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб. – 2000 г.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ХРОМОСОМАЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ТУУ АЛДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ

И. Г. Ким

*Адам репродукциясының медициналық орталығы «Астана ЭКОЛАЙФ»
Астана, Қазақстан*

Ұрықты кариотиптеу мақсатындағы цитогенетикалық зерттеулер – құрсақтық диагностиканың маңызды бөлігі. Бұл жұмыста инвазивті құрсақтық диагностиканың тиімділігіне баға беріліп, түрлі тәуекел топтарындағы ұрықтардың хромосомдық патологиясының анықталу жиілігі жөніндегі мәліметтер ұсынылған.

Түйін сөздер: *хромосомалық аурулар, цитогенетика, туу алды диагностика*

SUMMARY

PRENATAL DIAGNOSIS OF CHROMOSOMAL DISEASES

I.G. Kim

*Medical Center of Human Reproduction “Astana ECOLIFE”,
Astana, Kazakhstan*

Cytogenetic studies to fetal karyotyping – one of the most important parts of prenatal diagnosis. We evaluated the effectiveness of invasive prenatal diagnosis, data on the frequency of detection of chromosomal abnormalities in fetuses in different risk groups are presented.

Key words: *chromosomal disease, cytogenetics, prenatal diagnosis*

УДК 618.4-089; 618.177-089-888.11

МЕТОДЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Н. Н. Кобзарь, Л. Б. Дзудева, А. Б. Агламова, Н. С. Мирзараимова,
Д. Т. Байбулекова, Г. Е. Абдикасымова

Казахстанско-Российский медицинский университет, Городской Перинатальный центр
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В Перинатальном центре г. Алматы частота родов через естественные родовые пути у женщин после экстракорпорального оплодотворения остается на низком уровне. За период 2007-2012 гг. этот показатель колебался от 9,3% до 17,9%. Частота операции кесарево сечение среди указанной группы беременных составила 85,0%. Показатель ПНС составил 80,9% в большей степени за счет РНС в группе новорожденных с чрезвычайно и низкой массой тела. Среди доношенных новорожденных перинатальных потерь не было. Таким образом, результаты родов через естественные пути у беременных после ЭКО при доношенном сроке беременности показали, что возможно вагинальное родоразрешение с хорошими результатами. В дальнейшем необходимо обеспечить в группе беременных после ЭКО возможность оправданного увеличения количества вагинальных родов, а это возможно при совместных усилиях врачей репродуктологов, акушеров-гинекологов, неонатологов.

Ключевые слова: роды, экстракорпоральное оплодотворение, беременность

Характеризуя терапевтический потенциал методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), можно констатировать, что обеспечиваемая им частота наступления беременности на цикл (30-40%) практически сравнялась с аналогичным показателем, регистрируемым в циклах при оплодотворении естественным путем (3).

Достижения ЭКО в обеспечении эффективного зачатия за последнее десятилетие впечатляет, в тоже время, необходимо признать, что ситуация, связанная как с ведением беременности после успешного искусственного оплодотворения, так и с выбором оптимальных методов родоразрешения остается далеко не идеальной. Особую озабоченность вызывает очень высокая частота операции кесарева сечения, которая приближается к 70-80% (4) или даже составляет 100% (2).

Абдоминальное родоразрешение потенциально всегда более опасно для состояния здоровья матери, чем родоразрешение через естественные родовые пути (1). В связи со сложившейся ситуацией, многие специалисты рекомендуют искать подходы к вагинальным родам у беременных после ЭКО.

Цель исследования

Определение частоты вагинальных родов после ЭКО. Изучение особенностей течения гестационного периода, родов, показателя перинатальной смертности (ПНС) у женщин после ЭКО, родоразрешенных через естественные родовые пути

Материалы исследования

Учетно-отчетная документация перинатального центра г.

Алматы за период 2007-2012 гг. Проанализировано 116 случаев родов через естественные родовые пути после ЭКО.

Результаты исследования и их обсуждение

В г. Алматы беременные после ЭКО до 34 недель беременности на родоразрешение госпитализируются в городской перинатальный центр (ПНЦ), если имеются осложнения гестационного периода, то поступление осуществляется во все сроки беременности. Частота родов после ЭКО в ПНЦ колебалась, наименьший показатель зарегистрирован в 2010 г. – 1,5%, наибольший в 2012 г. – 1,9%. По г. Алматы отмечен рост данного показателя от 0,3% до 0,6% (таблица 1).

Способ оплодотворения теоретически никак не влияет на течение родов, но ЭКО, проведенное у женщин после многолетнего бесплодия, особенно, если это не первая попытка, является относительным показанием для проведения операции кесарева сечения. При осложнениях со стороны матери и плода роды заканчивают путем операции кесарева сечения. Только незначительное количество беременных родоразрешаются через естественные родовые пути. Частота вагинальных родов в ПНЦ за период 2007-2012 гг. колебалась от 9,3% до 17,9% (таблица 2). Таким образом, за период 2007-2012 гг. частота оперативного родоразрешения после ЭКО составила 85,0%.

Средний возраст беременных после ЭКО, родоразрешенных через естественные родовые пути составил 32,1+1,7 года. Наибольший удельный вес составили беременные возрастной группы от 31 до 35 лет-43,1% (таблица 3).

Таблица 1 – Частота родов после ЭКО по г. Алматы и ПНЦ за период 2007-2012 гг.

Показатель / год	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Частота по ПНЦ, %	1,8	1,8	1,9	1,5	1,8	1,9
Частота по г. Алматы, %	0,3	0,5	0,5	0,4	0,5	0,6

Таблица 2 – Частота вагинальных родов после ЭКО по ПНЦ за период 2007-2012 гг.

Показатель / год	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Частота по ПНЦ, %	16,9	16,0	15,9	9,3	15,0	17,0

Таблица 3 – Распределение беременных, родивших через естественные родовые пути после ЭКО, по возрасту (2007-2012 гг., ПНЦ)

	Возраст беременных, лет					Всего
	20-25	26-30	31-35	36-40	41-45	
Кол-во, абс. число	11	31	50	19	5	116
Частота, %	9,5	26,7	43,1	17,2	3,5	100,0

Частота экстрагенитальной патологии в изучаемой группе высокая, на одну беременную пришлось 2,3 заболевания. Отмечается высокий уровень носительства цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, токсоплазмоза, хламидиоза, уреаплазмоза – 56,0%. Хронический пиелонефрит, анемия легкой степени, эндемический зуб, ожирение выявлено соответственно у 31,0%, 62,0%, 12,9%, 6,0% беременных. Артериальная гипертензия, хронический гастрит, холецистит, частые инфекционные заболевания встречались с частотой от 2,0% до 5,0%. В изучаемой группе частота первичного, вторичного бесплодия соответственно составила 26,7% и 73,3%. Отмечается высокий уровень гинекологических заболеваний. Медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, внематочная беременность имели место в анамнезе соответственно у 4,4%, 11,2%, 8,6%, 12,1% беременных. Среди беременных после ЭКО, родоразрешенных через

естественные родовые пути, частота в анамнезе хронического воспаления придатков матки составила 12,1%, миомы – 6,0%, эндометриоза – 3,5%. Общее количество рожденных новорожденных составило 136, так как у 20 беременных была диагностирована двойня. Частота многоплодия в изучаемой группе составила 17,2%. Течение беременности осложнилось маловодием и многоводием в 11,2%, внутриутробной задержкой развития плода – 7,8%, низкой плацентацией в 3,4% случаев. Частота преэклампсии легкой степени составила 14,7%. При преэклампсии тяжелой степени вопрос решался в пользу оперативного родоразрешения.

Как видно из представленной таблицы 4, в 56,9% случаев были беременные в сроке 38 и более недель. В сроке 22-27 недель родоразрешено 5 беременных, что составило 4,3%. При данном сроке гестации в 4 случаях были двойни, родилось 9 новорожденных, пять из них умерло антенатально, четыре в раннем неонатальном периоде.

Таблица 4 – Сроки родоразрешения беременных, родивших через естественные родовые пути после ЭКО (2007-2012 гг., ПНЦ)

	Сроки родоразрешения (нед.)				Всего
	22-27	28-35	36-37	38-41	
Кол-во, абс. число	5	24	21	66	116
Частота, %	4,3	20,7	18,1	56,9	100,0

Масса 2500,0 г и более зарегистрирована у 61,8% новорожденных, 7 из них (5,1%), родились крупными (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение новорожденных, родившихся через естественные родовые пути по массе (2007-2012 гг., ПНЦ)

	Масса новорожденных (г)					Всего
	500,0 - 999,0	1000,0 - 2499,0	2500,0 - 3499,0	3500,0 - 3999,0	4000,0 и более	
Кол-во, абс. число	9	43	50	27	7	136
Удельный вес, %	6,6	31,6	36,8	19,9	5,1	100,0

В удовлетворительном состоянии родилось 106 новорожденных, в асфиксии тяжелой степени – 6, что соответственно составило 77,8% и 4,4%. При доношенных сроках беременности случаев рождения детей в асфик-

сии не было. Представляют интерес показатели ранней неонатальной смертности (РНС), мертворождаемости и перинатальной смертности (ПНС) среди беременных, родоразрешенных вагинально.

Таблица 6 – Показатели РНС, мертворождаемости, ПНС среди беременных после ЭКО, родивших через естественные родовые пути (2007-2012 гг., ПНЦ)

Кол-во случаев, абс. число	Масса новорожденных (г)			Всего	Показатель, %
	500,0 - 999,0	1000,0 - 2499,0	2500,0 и более		
РНС	4	2		6	44,1
Мертворожденные	5			5	36,8
ПНС	9	2		11	80,9

Показатель ПНС составил 80,9% в большей степени за счет РНС в группе новорожденных с чрезвычайно и низкой массой тела. Случаи мертворождаемости зарегистрированы только среди новорожденных с чрезвычайно низкой массой тела. Среди доношенных новорожденных перинатальных потерь не было. В родах в 10 случаях, что составило 8,6%, было диагностировано тазовое предлежание второго плода. В двух случаях ранний послеродовой период осложнился гипо-атоническим кровотечением, безэффективность консервативных методов лечения в одном из них, послужила причиной проведения экстирпации матки.

Выводы

Частота вагинальных родов после ЭКО в ПНЦ остается на низком уровне. За период 2007-2012 гг. частота оперативного родоразрешения после ЭКО составила 85,0%. Вопрос решается в пользу оперативного родоразрешения с учетом отягощенного гинекологического и соматического анамнеза этих пациенток, их возрастом и длительностью бесплодия, а также материальной затратностью лечения, пропорциональной количеству выполненных попыток ЭКО. В тоже время, результаты родов через естественные пути, показали, что, несмотря на перечисленные факторы, вагинальное родораз-

решение с хорошими результатами возможно. Среди доношенных новорожденных перинатальных потерь не было. Показатель ПНС составил 80,9% в большей степени за счет РНС в группе новорожденных с чрезвычайно низкой и низкой массой тела. Случаи мертворождаемости зарегистрированы только среди новорожденных с чрезвычайно низкой массой тела. Данные результаты свидетельствуют о необходимости улучшения антенатального наблюдения за беременными после ЭКО в женской консультации, а также повышении эффективности выхаживания новорожденных, родившихся при ранних сроках гестации. Огромное значение имеет психопрофилактическая подготовка беременных после ЭКО к родам. Иногда психологическая неподготовленность женщины к естественным родам может стать более значимым фактором. В таком случае кесарево сечение будет лучшим решением. Однако избежать оперативное родоразрешение в данном случае можно, для этого понадобится терапия и общение с психологом.

В связи со сложившейся ситуацией, необходимо обеспечить в группе беременных после ЭКО возможность оправданного увеличения количества вагинальных родов, а это возможно при совместных усилиях врачей репродуктологов, акушеров-гинекологов, неонатологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ан А.В. Материнская летальность после кесарева сечения. / А.В. Ан, Ж.Е. Пахомова // Проблемы репродукции. 2010 г.; т. 16; №3; с. 83-86
2. Анчокова М.Х. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО и ПЭ. / М.Х. Анчокова // Дис. канд. мед. наук. М., 2007 г.; 114 с.
3. Корсак В.С. ВРТ в России. Отчет за 2007 год. / В.С. Корсак // Проблемы репродукции. 2009 г.; т. 15; №6; с. 14-23
4. Сидельникова В.М., Леонов Б.В., Ходжаева З.С., Стрельченко М.Б. Особенности гестационного процесса после ЭКО+ПЭ. // Проблемы беременности. 2000 г.; №2; с. 26-30

ТҮЙІНДЕМЕ

МЕТОДЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛДЫ ҰРЫҚТАНДЫРУДАН КЕЙІН ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРГЕ БОСАНУҒА РҰҚСАТ БЕРУ ӘДІСТЕРІ

Н. Н. Кобзарь, Л. Б. Дзуцева, А. Б. Агламова, Н. С. Мирзараимова,
Д. Т. Байбулекова, Г. Е. Абдикасымова

Қазақстандық – Ресейлік медицина университеті
Қалалық Перинаталдық орталығы
Қазақстан, Алматы

Түйіндеме Алматы қ Перинаталды орталығында экстракорпоралды ұрықтандырудан кейін әйелдердің табиғи босануы арқылы босану жиілігі төмен деңгейде қалып отыр. 2007-2012 жылдары бұл көрсеткіш 9,3% дан 17,9% құбылып отырды. Жүкті әйелдердің аталған тобының арасында баланы іштен кесіп алу операциясының жиілігі 85,0% құрады. ПНЖ көрсеткіші 80,9% аса және төменгі дене массасындағы жаңадан туылған нәрестелердің тобында ЕНӨ есебінен үлкен деңгейді құрады. Мерзіміне жетіп туған балалардың арасында перинаталды қаза болған жоқ. Осылайша ЭКҰ кейін жүкті әйелдердің мерзіміне жеткен жүктілік кезінде табиғи жолдары арқылы босану нәтижелері жақсы қорытындымен қынаптық босануға рұқсат берілуі мүмкін. Бұдан әрі ЭКҰ кейін жүкті әйелдердің тобында қынаптық босану санын орынды арттыру мүмкіндігін қамтамасыз ету, ал бұл репродуктолог, акушер-гинекологтардың, неонатолог дәрігерлердің бірлескен күшімен болуы мүмкін.

Түйін сөздер: босану, экстракорпоралды ұрықтану, жүктілік.

SUMMARY

METHODS OF DELIVERY IN PREGNANT AFTER IN VITRO FERTILIZATION

N.N. Kobzar, L.B. Dzutseva, A.B. Aglamova, N.S. Mirzaraimova, D.T. Baibulekova, G.E. Abdikassymova

Kazakhstan-Russian Medical University

City Perinatal Center

Kazakhstan, Almaty

In perinatal center of Almaty city the frequency of vaginal delivery in women after in vitro fertilization remains low. The figure ranged from 9.3% to 17.9% over the period from 2007 to 2012. The frequency of cases of delivery by cesarean section in this group of pregnant women was 85.0%. PNS index was 80.9% largely due to RNS in the group of newborns with extremely low body weight. No fatal outcomes were registered in full-term newborns during perinatal period. Thus, the results of vaginal delivery in pregnant after IVF, subject to full-term pregnancy, have demonstrated the vaginal delivery's potential for good outcomes. Further efforts are necessary to ensure a justifiable increase in the number of vaginal births in the group of pregnant after IVF, and this is possible through the joint efforts of reproduction specialists, obstetricians, and neonatologists.

Key words: *delivery, in vitro fertilization, pregnancy*

УДК 618.14-006.5

РОЛЬ ТРОМБОЛИТИКА ДИСТРЕПТАЗЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДО- И МИОМЕТРИЯ

А. Я. Сенчук, О. Б. Покровенко

Киевский медицинский университет Украинской Ассоциации народной медицины
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Приведены протоколы обследования и лечения женщин с патологией шейки матки. Отмечено значение колькоскопии в диагностировании шейки матки. Изучена эффективность внутриматочной криодеструкции с курсом терапии у 100 пациенток с полипозом эндометрия. Установлено, что включение Дистрептазы в послеоперационном периоде достоверно повышает эффективность проведенного лечения.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, криодеструкция, Стрептокиназа

Многолетние клинические и научные исследования показали неэффективность гормональной терапии такой формы гиперпластических процессов эндометрия, как полипоз. В современной научной литературе все чаще встречаются данные, в которых ведущую роль в этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия отдается «воспалительному» фактору [1,2,3]. По нашим данным, использование только противовоспалительной терапии для лечения полипоза эндометрия также не дает достаточного эффекта, и рецидивы полипов через 6-9 месяцев фиксируются почти у 30% больных. Это можно объяснить, прежде всего, недостаточным поступлением антибактериальных препаратов к очагу воспаления в эндометрии, который является причиной гиперпролиферативного процесса с формированием полипов.

Сказанное выше обуславливает необходимость дальнейшего усовершенствования подходов к лечению полипов эндометрия.

Цель исследования

Изучение эффективности использования внутриматочной криодеструкции с курсом противовоспалительной и антитромботической терапии для лечения полипоза эндометрия.

Материалы и методы

До и после использования комплексной терапии мы обследовали 100 пациенток (средний возраст составил 48,6±5,1 лет). Все пациентки обследованы в объеме колькоскопии, вагинального УЗИ во 2-ю фазу менструального цикла до лечения и еженедельно после лечения, на протяжении 3 месяцев (ультразвуковой сканер HDI-1500, частота 9,5 МГц), гистологического исследования материала после выскабливания стенок матки и цервикального канала до и через 3 месяца после криохирургического лечения. Криохирургические вмешательства осуществляли с помощью установки «Криоэлектроника-4», в которой в качестве хладагента используют жидкий азот. В зависимости от размеров полости матки, осуществляли от 3-х до 4-х внутриматочных криоаппликаций зондом, который охлаждали до температуры -160, -170°С. После криохирургического вме-

шательства, на протяжении недели, пациенткам назначали антибиотики в зависимости от чувствительности к ним, выявленной патогенной или условно-патогенной флоры.

С целью улучшения проникновения антибиотиков к очагу крионекроза, после внутриматочного криохирургического вмешательства патогенетически обусловленным мы считали назначение препарата Дистрептаза в форме ректальных суппозиторий. Суппозитории рекомендовали вводить глубоко в прямую кишку 2 раза в сутки на протяжении 2-х недель после криохирургического лечения (на курс лечения 28 суппозиторий).

Лечебные и профилактические эффекты Дистрептазы объясняют фармакодинамикой составляющих ее компонентов – стрептокиназы и стрептодорназы.

Стрептокиназа имеет фибринолитическое действие вследствие активации проэнзима плазминогена, который под действием стрептокиназы переходит в свою активную форму – плазмин, который не разрушает, а трансформирует фибринную пленку в растворимую форму. Стрептокиназа входит в реакцию с энзиматично неактивным плазминогеном, предотвращает саж-синдром, улучшает микроциркуляцию в очаге воспаления, уменьшает отек, увеличивает доступ (концентрацию) антибактериальных и лечебных средств в очаг воспаления, увеличивает концентрацию макрофагов.

Стрептодорназа разрушает ДНК в результате ее деполимеризации, растворяет «мостики» нуклеопротеинов мертвых клеток и липкие массы гноя, облегчает резорбцию мертвых клеток и олигопротеинов, активирует фагоцитоз, не влияет на структуру и функцию живых здоровых клеток.

Такое сочетание способствует улучшению микроциркуляции и проникновению компонентов препарата к поврежденным тканям. Сгустки крови, гной, накопленные дефектные лейкоциты растворяются, в то время как живые клетки, прежде всего, лейкоциты, остаются неповрежденными. В присутствии стрептокиназы и стрептодорназы способность лейкоцитов к размножению и подвижности значительно увеличиваются.

Приведенная информация терапевтических возможностей стрептокиназы и стрептодорназы дает нам

возможность использовать препарат Дистрептаза, который содержит энзимы, для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. Препарат принадлежит к фармацевтической группе антитромботических препаратов (код АТС: B01AD). Соотношение энзимов в препарате Дистрептаза составляет: 15 000 МЕ стрептокиназы и 1 250 МЕ стрептодорназы, вспомогательными веществами являются жидкий парафин (0,16 г) и витепсол (1,84 г). Дистрептазу используют в Польше с 1967 года. Высокая клиническая эффективность и безопасность Дистрептазы доказана большим количеством клинических и научных исследований в Украине и Польше [4,5,6,7].

Результаты и их обсуждение

Операция и послеоперационный период проходили без осложнений. На протяжении первой и второй недели после эндохирургического лечения полипоза все пациентки (100 женщин – 100%) указывали на периодическую ноющую боль в нижних отделах живота, умеренные, а в 36% случаев обильные серозные выделения из половых путей. Общее состояние было нарушено у 50% больных, что проявлялось слабостью и снижением работоспособности на протяжении первых 2-3 суток после операции.

Во время УЗИ в сроки 1-2 недели после операции размеры матки были увеличены в 1,2-1,5 раза, в ее полости (размеры, в среднем, 15-19 мм) преобладал жидкий компонент с пристеночно расположенными некротизированными тканями.

На протяжении следующих двух недель пациентки ощущали значительное улучшение общего состояния, не отмечали снижения работоспособности, резко снижалось количество выделений из влагалища, и они уже имели слизистую консистенцию.

Во время УЗИ, проведенного на 3-й неделе послеоперационного периода, размеры матки уменьшались на 10-15% в сравнении с исследованием, проведенным на 2-й неделе после внутриматочной криохирургии. Полость матки уменьшалась почти в 2 раза (9-11 мм) и была заполнена неоднородным, преимущественно эхопозитивным содержимым.

Дальнейшее наблюдение за пациентками не выявило каких-либо отклонений в состоянии их здоровья. Размеры матки и ее полости уменьшались и через 2 месяца соответствовали данным исследования до операции.

Цитологические заключения аспирата из полости матки, которые мы получали через 3 месяца после внутриматочной криохирургии, указывали на отсутствие атипичного или предопухолевого процессов.

Данные УЗИ, которые были получены через 3 месяца после лечения, указывали на отсутствие призна-

ков полипоза эндометрия и уменьшение передне-задних размеров матки.

Таким образом, через 3 месяца клиническая эффективность эндохирургического метода лечения, которая была подтверждена данными УЗИ, составляла 100%. Критериями эффективности лечения мы считали отсутствие жалоб, характерных для полипоза, отсутствие жалоб во время бимануального исследования, уменьшение размеров матки пальпаторно и по данным УЗИ, толщина эндометрия 3-4 мм. Обязательным было заключение цитолога о результате исследования аспирата из матки, который определялся как цитограмма аспирата без особенностей.

Через 6 месяцев после эндохирургического лечения полипоза эффективность лечения по клиническим данным и результатам УЗИ, составляла 98%. У 2-х пациенток мы не наблюдали уменьшения размеров матки (до и через 6 месяцев размеры матки были как в 10-12 недель беременности), оставались те же величины передне-заднего размера матки. Больных беспокоили незначительные, нерегулярные кровянистые выделения из влагалища. Во время УЗИ наблюдали увеличение матки, в полости матки визуализировались включения, характерные для полипа эндометрия, а толщина эндометрия составляла 8-10 мм. Заключение цитологического исследования аспирата из полости матки указывал в обоих случаях на отсутствие предопухолевых или опухолевых процессов. По желанию пациенток они были прооперированы в полном объеме надвлагалищной ампутации матки без придатков.

Непосредственно, на протяжении года после операции, женщины были под нашим диспансерным наблюдением. Через 1 год после эндохирургического лечения все 98 пациенток чувствовали себя удовлетворительно. Клинические, клинико-лабораторное, ультразвуковое и доплерометрическое (констатировано возобновление показателей кровотока в артериальном русле матки, которые приближались к нормальным) исследование не имело негативных тенденций. Пациентки, у которых были месячные, а таких женщин было 48 из 98, указывали на отсутствие геморрагического синдрома. Весь период наблюдения с числа первых прооперированных больных составляет 5 лет. Количество пациенток с аменореей за это время увеличилось с 44 (через 3 месяца после лечения) до 50. Женщины не имели признаков патологического климакса, вели активный образ жизни, не отмечали снижения работоспособности или нарушений сексуальной функции.

Таким образом, наш опыт органосохраняющей внутриматочной криохирургии полипоза эндометрия с последующим назначением в послеоперационном периоде антибиотиков и Дистрептазы без дополнительного использования гормональной терапии указывает на высокую эффективность метода в случаях использования низких температур криовоздействия (от -160 до -170°C).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.*
2. *Полякова В.А. Современная гинекология. – Тюмень: издательство ФГУИПП «Тюмень». – 2004. – 608 с.*
3. *Кисилев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Изд-во*

- Димитрейд График Групп, 2005. – 348 с.
4. Подольський В.В. Ефективність застосування препарату Дістрептаза в акушерсько-гінекологічній практиці // Здоровье женщины. – 2007.-№2 (30). – с.201-204.
 5. Hellebrekers B.W., Trimbos-Kemper T.C., Trimbos J.B., Emeis J.J., Kooistra T., Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation // Fertil Steril. – 2000. – 74. – p.203-212.
 6. Jozwik M. Expert's report regarding clinical documentation of preparation Distreptase (intyrearectal suppositories) Department of Gynecology of Medical Academy in Bialystok.
 7. Pietrzycki B., Jozwik M., Okunbowa O. Assessment of therapeutic efficacy of preparation Distreptase in chronic pelvic pain in women //Ginekologia Praktyczna. – 2004. – V.10. – p.17-22.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЭНДО ЖӘНЕ МИОМЕТРИЯ ГИПЕРПЛАСТИКАЛЫҚ ҮДЕРІСТЕРІНІҢ КЕШЕНДІК ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ ДИСТРЕПТАЗА ТРОМБОЛИТИКА РӨЛІ

А. Я. Сенчук, О. Б. Покровенко

Ұлттық медицинаның Украиналық Ассоциациясының Киев медициналық университеті
Қазақстан, Алматы

Зерттеу хаттамалары мен жатыр мойыншағының патологиясы бар әйелдерді емдеу жұмыстары келтірілген. Жатыр мойнын диагностикалауда колпоскопия мағынасы белгіленген. Эндометрия полипозомы бар 100 емделушінің терапия курсы бар жатыр ішін мұзбен бұзу тиімділігі зерттелген. Операциядан кейінгі кезеңде Дистрепазаны қосқанда емдеу жүргізудің тиімділігі артатындығы анықталды.

Түйінді сөздер: Эндометрияның гиперпластикалық үдерістері, мұзбен бұзу, Стрептокиназа

SUMMARY

THE ROLE OF DISTREPTAZA THROMBOLYTIC IN THE TREATMENT OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDO- AND MYOMETRIUM

A.Y. Senchuk, O.B. Pokrovenko

Kiev Medical University of Ukrainian Association of Traditional Medicine
Kazakhstan, Almaty

The authors of the article provide reports of examination and treatment of women with cervical pathology. The role of colposcopy in diagnosing cervical cancer is described. The efficiency of endometrial cryoablation is studied with a course of therapy in 100 patients with endometrial polyposis. The postoperative inclusion of Distrepaza was found to ensure a significant increase in the effectiveness of the treatment.

Keywords: endometrial hyperplasia, cryosurgery, streptokinase

СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

М. Б. Аншина, Э. В. Исакова, Е. А. Калинина, Е. А. Калинина, И. Е. Корнеева, В. С. Корсак,
Т. А. Назаренко, В. Ю. Смольникова

*Российская Ассоциация репродукции человека
Центр Репродукции и Генетики «ФертиМед»
Россия, Москва*

*Международный Центр Репродуктивной Медицины
Россия, Санкт-Петербург*

*Клиника Арт-ЭКО
Россия, Москва*

*ФБГУ НЦ АГиП им. В. И. Кулакова Минздрава РФ
Россия, Москва*

*ФГБУ ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова
Россия, Санкт-Петербург*

*МОНИИАГ
Россия, Москва*

«Необходимость написания настоящих клинических рекомендаций стала очевидной в ходе круглого стола, посвященного синдрому гиперстимуляции яичников, который состоялся во время XXII ежегодной конференции РАРЧ 10 сентября 2012 года в г. Геленджике. Авторы видели свою задачу в сжатом и четком изложении современных данных о различных аспектах СГЯ с тем, чтобы дать практическим врачам рекомендации по прогнозу, профилактике, диагностике и лечению этого опасного осложнения ВРТ. Каждое из положений рекомендаций было детально обсуждено и оставлены только те из них, которые не вызывали сомнения в достоверности и полезности. Авторы искренне надеются, что эта их работа поможет врачам и пациентам избежать больших проблем».

Определение. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ): чрезмерная системная реакция на стимуляцию яичников, характеризующаяся широким спектром клинических и лабораторных проявлений. Известны случаи развития синдрома при наступлении спонтанной беременности.

Эпидемиология. Эпидемиологическая оценка СГЯ затруднена в связи с отсутствием единой классификации синдрома. Индукция суперовуляции в абсолютном большинстве случаев сопровождается развитием симптомов, каждый из которых может быть отнесен к проявлению СГЯ. По этой причине международные профессиональные организации EIM ESHRE и ISMART, как и большинство национальных регистров ВРТ, собирают и анализируют сведения о случаях, потребовавших госпитализации больных. РАРЧ следует этому принципу, поскольку, несмотря на возможные различия в подходах к госпитализации, данный критерий позволяет получить представление о частоте развития тяжелых степеней СГЯ. По данным отчета EIM ESHRE за 2008 год, СГЯ был зарегистрирован в 1,0% (0,02%-2,2%) лечебных циклов.

Регистр ВРТ РАРЧ собирает сведения о СГЯ с 1999 года. За 11 лет наблюдений было зарегистрировано 288 829 циклов ВРТ (включая искусственные инсеминации) и 4986 случаев

СГЯ. Таким образом, частота СГЯ, в расчете на лечебный цикл, составила 1,7% (ежегодные колебания в пределах от 1,1% до 4,7%).

По данным литературы, летальность при СГЯ относительно низкая и составляет 1:400000 – 1:500000 циклов стимуляции яичников.

Регистром ВРТ РАРЧ зарегистрировано 2 случая летальных исходов, связанных с СГЯ. В одном из них причиной смерти стал сепсис при разлитом перитоните, который развился в результате перфорации острой язвы желудка, возникшей как осложнение острой почечной недостаточности, которая, в свою очередь, была вариантом критической стадии СГЯ. В другом случае смерть наступила вследствие кровоизлияния в мозг (тромботическое осложнение СГЯ). В отечественной практике были случаи инсультов как с исходом в инвалидность, так и с временным парезами.

Клинические варианты развития СГЯ. Различают ранний СГЯ (рСГЯ), который развивается в течение первых семи дней после пункции фолликулов и ассоциируется с введением препаратов, стимулирующих рост и созревание фолликулов (Rizk B, 2006). В случае имплантации эмбриона, чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до срока 12 недель беременности. Однако если беременность не наступает, симптомы рСГЯ, при любой степени его выраженности, у большинства женщин исчезают с наступлением менструации. Лишь у отдельных пациенток, на фоне отсутствующей беременности, симптомы СГЯ могут сохраняться какое-то время и даже нарастать. **Поздний СГЯ (пСГЯ)** как диагноз устанавливается при развитии синдрома на сроках более 7 дней после пункции фолликулов. Данный вариант СГЯ связывают с наступлением беременности и рассматривают как следствие активной продукции эндогенного ХГ.

Патофизиологические аспекты СГЯ. В основе развития синдрома лежит феномен повышенной сосудистой проницаемости, приводящий к массивному выходу жидкости,

богатой протеинами, в «третье пространство» и формированию асцита, гидроторакса и анасарки. Гиповолемия ведет к гемодинамическим изменениям: гипотензии, тахикардии и снижению перфузии почек, гемоконцентрации. В настоящее время СГЯ рассматривают с позиций синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), на фоне которого возникает массивное повреждение сосудистого эндотелия. Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. Выраженная гиперкоагуляция является неотъемлемой частью патогенеза ССВО. Гемоконцентрация и повышение свертываемости крови являются причиной тромботических осложнений у

пациентов с СГЯ. Считается, что в развитии СГЯ большую роль играет сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР, vascular endothelial growth factor – VEGF). СЭФР представляет собой ангиогенный цитокин, являющийся мощным стимулятором эндотелия сосудов, который, кроме того, участвует в процессах роста фолликулов, функционирования желтого тела и ангиогенеза яичников. СЭФР повышает проницаемость мелких кровеносных сосудов, что создает условия для выхода белков плазмы из сосудистого русла. Установлено, что концентрация СЭФР в сыворотке и перитонеальной жидкости у женщин с СГЯ существенно выше, чем в контрольных группах.

Таблица 1 – Классификация СГЯ

Тяжесть	Симптомы
СГЯ легкой степени	Жалобы: абдоминальный дискомфорт (чувство тяжести, напряжение, вздутие и незначительные тянущие боли в животе). Общее состояние удовлетворительное. Частота дыхания, пульс, АД в пределах нормы. УЗИ: диаметр яичников < 8 см, в них множество фолликулов и лютеиновых кист. Асцит может отсутствовать или быть в виде выпота в малом тазу. Гематокрит < 40%.
СГЯ средней степени	Жалобы: явления абдоминального дискомфорта и боли в животе более выраженные. Появляются гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, рвота, реже диарея. Общее состояние больных удовлетворительное. Частота дыхания, пульс могут быть несущественно учащены, АД в пределах нормы или понижено. Прибавка массы тела. Увеличение окружности живота. УЗИ: диаметр яичников > 8 см, в брюшной полости асцит. Гематокрит 40-45%.
СГЯ тяжелой степени	Жалобы: те же, что при средней степени тяжести, могут быть более выраженными; иногда чувство страха. Вынужденное положение в постели (сидя). Общее состояние средней тяжести или тяжелое. Одышка, тахикардия, гипотония. Живот увеличен в объеме за счет выраженного напряженного асцита. Жидкость может быть обнаружена в плевральной и перикардиальной полостях. Отеки, анасарка. Расстройство гемодинамики органов малого таза может проявляться развитием отека наружных половых органов. Яичники превышают 12 см в диаметре. Олигурия. Гемоконцентрация, гематокрит > 45%. Гипопротеинемия. Лейкоцитоз > 15х10 ⁹ /л.
СГЯ критической степени	Жалобы и объективные данные те же, что при тяжелой степени. Напряженный асцит или массивный гидроторакс. Гематокрит > 55%. Лейкоцитоз > 25х10 ⁹ /л. Острая почечная недостаточность, анурия. Тромбоэмболические осложнения. Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

*размер яичников может не коррелировать со степенью тяжести СГЯ

Клиника СГЯ. Клинические проявления СГЯ определяют степень тяжести процесса. Эксперты РАРЧ рекомендуют использовать классификацию, которая, в зависимости от клинико-лабораторных данных, выделяет 4 степени тяжести синдрома (таблица 1)

Диагностика. Необходимо тщательно соблюдать требования классического врачебного опроса, осмотра и объективного исследования по системам и органам; полученные сведения следует отражать в полном объеме в медицинском документе (амбулаторная карта, история болезни).

Анамнез: указание на стимуляцию функции яичников в данном менструальном цикле.

Объективные данные, на которые необходимо обратить внимание для установления диагноза и оценки степени тяжести СГЯ. Положение в постели может быть вынужденное (приподнятый головной – ограничения в акте дыхания в связи с асцитом). Кожные покровы обычно сухие, бледные; возможны: акроцианоз и субиктеричность, возможна иктеричность склер. Слизистые оболочки чистые, сухие. Могут наблюдаться отеки передней брюшной стенки, наружных половых органов, верхних и нижних конечностей, в особо тяжелых случаях – анасарка. В связи с риском возникновения тромбоза глубоких вен необходимо провести целенаправленное исследование конечностей, области головы, шеи. Зачастую единственным клиническим признаком тромбоза сосудов шеи является боль и небольшой отек в зоне поражения.

Повышение температуры встречается у пациенток с тяжелой формой синдрома и обычно является симптомом развития сопутствующих инфекционных процессов мочевыводящих или верхних дыхательных путей, флебита в месте постановки катетера, воспаления в месте внутримышечных инъекций. Описаны случаи сепсиса при тяжелом течении СГЯ. Однако возможна лихорадка неинфекционного генеза, связанная с эндогенными пирогенными механизмами.

При исследовании сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипотензия, тоны сердца приглушены.

При исследовании дыхательной системы: тахипноэ при физической нагрузке или в состоянии покоя. Перкуссия позволяет выявить притупление легочного звука в проекции нижних отделов легких с одной или обеих сторон за счет плеврального выпота. Аускультация – ослабление дыхательных шумов в зоне выпота, при выраженном гидротораксе – дыхательные шумы не выслушиваются.

Осмотр органов брюшной полости: живот увеличен, может быть напряжен за счет асцита, незначительно болезненный во всех отделах, но чаще – в нижних отделах в области проекции яичников; участвует в акте дыхания или отстаёт, могут наблюдаться слабо положительные симптомы раздражения брюшины. Яичники легко пальпируются через переднюю брюшную стенку, размеры их увеличены. Печень может выступать из-под края реберной дуги.

Мочевыделительная система: задержка мочеиспускания, суточный диурез < 1000 мл, олигурия (< 500 мл), анурия. Симптом поколачивания по пояснице – отрицательный, с обеих сторон. Дизурические явления при отсутствии патологических изменений в анализах мочи могут быть обусловлены давлением увеличенных в размерах яичников на мочевой

пузырь.

Нарушение функции печени проявляется повышением сывороточного уровня аспартат аминотрансферазы, аланин аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и билирубина в сопровождении со снижением концентрации альбумина.

Нервная система: пациентка в сознании, контактна, адекватна. Появление неврологической симптоматики в виде мелькания мушек перед глазами, шума в ушах, снижения остроты слуха, забывчивость – могут быть симптомами тромбоза сосудов головного мозга.

Гинекологическое исследование: в связи с большими размерами яичников бимануальное исследование малоинформативно; для оценки состояния органов малого таза достаточно УЗ-исследования.

Лабораторные исследования

Анализ крови клинический: гемоконцентрация: гематокрит > 45%, гемоглобин > 14 г/л, тромбоцитоз до 500x10⁶/л-600x10⁶/л – указывают на развитие СГЯ тяжелой степени. Гематокрит > 55% свидетельствует о потенциальной угрозе для жизни! Лейкоцитоз отражает выраженность системной воспалительной реакции и гемоконцентрации: в некоторых случаях достигает 50x10⁹/л без сдвига влево. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево демонстрирует нарастание воспалительной реакции, которая может быть обусловлена обострением хронических заболеваний (например, пиелонефрита), активацией условно-патогенной флоры с развитием пневмонии или присоединением осложнений, требующих хирургического вмешательства (перекрут придатков матки, острый аппендицит, пельвиоперитонит, перитонит).

Биохимический анализ крови: нарушение электролитного баланса, включая гиперкалиемию и гипонатриемию, что приводит к снижению осмолярности плазмы. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, высокий уровень С-реактивного белка, повышение уровня печеночных трансаминаз, или щелочной фосфатазы, у части больных – увеличение креатинина и мочевины.

Гемостазиограмма: повышение уровня фибриногена до 8 г/л, фактора Виллебранда до 200-400%, снижение концентрации антитромбина III ниже 80%, увеличением Д-димера более чем в 10 раз (норма 0,05-0,42 мкг/мл). Нормальные показатели АЧТВ, протромбинового индекса, МНО.

Анализ мочи общий: возможна протеинурия.

Онкомаркеры в плазме крови: концентрация СА-125 может достигать максимальных значений (до 5125 ЕД/мл). Определение их не информативно для дифференциальной диагностики со злокачественной опухолью яичников.

Прокальцитонин в сыворотке крови определяется у 50% больных в диапазоне значений 0,5-2,0 нг/мл, что расценивается как системная воспалительная реакция умеренной степени.

Инструментальные исследования

УЗИ органов малого таза: увеличенные яичники от 6 до 25 см в диаметре с множественными кистами, матка нормальных размеров или увеличена, наличие свободной жидкости в полости малого таза.

УЗИ органов брюшной полости: наличие в брюшной полости свободной жидкости. Нормальные размеры и структура печени или гепатомегалия. Эхо-признаки дискенезии

желчных путей. При исследовании почек чашечно-лоханочный комплекс не изменен.

УЗИ плевральных полостей: наличие свободной жидкости с одной или обеих сторон.

Эхокардиография: на фоне гемодинамических нарушений – снижение фракции выброса, уменьшение конечного диастолического объема, снижение венозного возврата, в некоторых случаях – наличие свободной жидкости в перикардиальной полости.

ЭКГ: нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии тахикардии; диффузные изменения миокарда метаболического и электролитного характера.

Рентгенография органов грудной клетки: решение о проведении исследования принимается по строгим показаниям, при подозрении на угрожающие жизни осложнения: РДСВ и тромбоэмболию, с учетом возможности беременности раннего срока. В этой связи предпочтительно МРТ, которая не противопоказана при ранних сроках беременности.

При установлении диагноза и в процессе ведения больных, необходимо учитывать, что на фоне СГЯ могут иметь место: внутрибрюшное кровотечение, связанное с апоплексией яичника; внематочная беременность, перекрут придатков матки. Течение СГЯ может сопровождаться обострением хронических соматических заболеваний. Известны случаи острого аппендицита, обострения язвенной болезни желудка и формирование острой язвы желудка (осложнение ОПН) с перфорацией и развитием перитонита.

Лечение

Цель лечения: профилактика развития полиорганной дисфункции посредством восстановления ОЦП, устранения гемоконцентрации, нормализации электролитного дисбаланса, поддержания достаточной почечной фильтрации, профилактики ОПН, РДСВ и тромбоэмболических осложнений.

Рекомендуемая терапия при СГЯ легкой степени. Случаи СГЯ легкой степени обычно не требуют госпитализации и медикаментозного лечения. Достаточным считается: ограничение физической активности и половой жизни, обильное питье, белковая диета, ограничение клетчатки. Принимая во внимание, что нарушения электролитного баланса играют важную роль в патогенезе СГЯ, предпочтительно использование минерализованных напитков.

Рекомендуемая терапия при СГЯ средней и тяжелой степени. Лечение средней и тяжелых стадий СГЯ должно проводиться в условиях стационара с тщательным контролем за функцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, электролитным и водным балансом. Диурез, динамика веса тела, изменение окружности живота достаточно информативны для оценки состояния водного баланса в организме. Величина гематокрита рассматривается как один из важнейших критериев в оценке степени тяжести СГЯ.

Эксперты РАРЧ считают целесообразным рекомендовать параметры контроля за состоянием пациенток с СГЯ тяжелой степени, предложенные J. Schenker:

- жизненные показатели (пульс, артериальное давление, частота дыхания)
- суточный или почасовой диурез
- масса тела
- окружность живота

- центральное венозное давление (по показаниям)
- кровь:
 - клинический анализ крови
 - гематокрит
 - электролиты
 - белки
 - печеночные показатели
 - коагулограмма, гемостазиограмма
 - осмолярность
 - кислотно-щелочной состав
 - газовый состав
- анализ мочи
- ультразвуковое исследование:
 - живота
 - грудной клетки
- МРТ (при необходимости):
 - живота
 - грудной клетки

В лечении СГЯ рекомендуется использовать ступенчатый подход. Инфузионную терапию рекомендуется начинать с введения 500 мл кристаллоидного раствора при уровне гематокрита до 45% и 1000 мл – при уровне гематокрита 45% с последующим назначением коллоидов в дозе 1000 или 1500 мл соответственно. После введения начальной дозы кристаллоидных, а затем коллоидных растворов объем дальнейшей инфузионной терапии определяется показателями, эхокардиографии, мочеотделения, артериальным давлением, величиной гематокрита, при необходимости – величиной центрального венозного давления (ЦВД). При нормализации указанных параметров (гематокрит менее 40% и восстановлении диуреза) инфузионную терапию следует прекратить. Несоблюдение этого подхода ведет к развитию гемодилюции, которая провоцирует быстрое нарастание явлений полисерозитов (асцита, гидроторакса) и ухудшение состояния пациентки. На фоне увеличения ОЦК и улучшения почечной перфузии может наблюдаться парадоксальное снижение диуреза, увеличение содержания креатинина в плазме. В этом случае оправдано назначение лазикса. Применение лазикса не рекомендуется при сохраняющейся гипотензии и высокой гемоконцентрации.

Выбор раствора кристаллоидов определяется электролитным дисбалансом. Препаратом выбора является раствор Рингера, 0,9% раствор хлорида натрия или стерофундин.

Раствор ГЭК 6%, 10% (130/0,4 – Волювен, Тетраспан) используют в суточном объеме 15-30 мл/кг массы тела. При критическом СГЯ возможно увеличение дозы до 50 мл/кг массы тела.

Показаниями к введению растворов альбумина, в условиях генерализованного повреждения эндотелия при СГЯ, является только гипоальбуминемия (альбумин плазмы менее 25 г/л или белок менее 47 г/л). Рекомендуется 20% раствор альбумина в суточном объеме 3,5 мл/кг массы тела с последующим введением фуросемида в дозе 10-20 мг, применение которого обосновано представлениями о том, что белок в условиях «эндотелиоза» легко проникает через поры эндотелия и способствует переходу жидкости в интерстициальное пространство, увеличивая риск развития интерстициального отека легких.

Свежезамороженная плазма может быть рекомендована в комплексной терапии СГЯ только при подтвержденном де-

фиците факторов свертывания крови.

Попытки отечественных специалистов использовать плазмаферез и плазмообмен не принесли желаемого результата, в связи с чем эти методы не могут быть рекомендованы к использованию в терапии СГЯ.

Диуретики неэффективны для эвакуации жидкости из третьего пространства и противопоказаны при гиповолемии и гемоконцентрации из-за еще большего снижения объема внутрисосудистой жидкости. Их ограниченное назначение оправдано при достижении значений гематокрита 36-38%, на фоне тщательного мониторинга гемодинамики, сохраняющейся олигурии и периферических отеках.

Купирование болей: рекомендуются – парацетамол и спазмолитики. Нестероидные противовоспалительные препараты не должны использоваться, ввиду возможного негативного влияния на плод в ранние сроки беременности.

Основой профилактики тромботических осложнений при СГЯ является устранение гемоконцентрации. Анти тромботическая терапия показана при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции. Рекомендуемые препараты: нефракционированный гепарин (НГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Необходимым условием для назначения нефракционированного гепарина (НГ) является нормальное значение антитромбина III. Суточная доза – 10-20 тыс. ЕД п/к. Лабораторный контроль – АЧТВ, определение количества тромбоцитов на 7 сутки лечения.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ): надропарин – фраксипарин (суточная доза 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза п/к), дальтепарин – фрагмин (100-150 анти-Ха МЕ/кг 2 раза п/к), эноксапарин – клексан (1 мл/кг в сутки 1-2 раза п/к). Лабораторный контроль – определение анти-Ха активности плазмы через 3 часа после введения низкомолекулярного гепарина (НМГ) – позволяет поддерживать эффективную дозу препарата в рамках безопасного терапевтического диапазона и таким образом минимизировать вероятность кровотечения. Назначение анти тромботических препаратов рекомендуется продолжать до нормализации коагуляционных параметров крови. Мониторинг тромбинемии может осуществляться путем количественного определения концентрации Д-димера в плазме крови. Длительность назначения НМГ зависит от индивидуальных особенностей и, при необходимости, может превышать 30 дней.

Целесообразность назначения глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, в комплексной терапии не доказана.

Показанием для проведения эмпирической антибактериальной терапии является риск возникновения вторичной инфекции у больных в критическом состоянии или при нестабильной гемодинамике. Смена подобранного эмпирически препарата производится по результатам бактериологического исследования. При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо руководствоваться информацией о тяжести заболевания, факторах риска возникновения инфекции, особенностей антибиотикорезистентности в данном отделении. Для снижения риска инфекционных осложнений у этих пациенток проведение инвазивных манипуляций в частности, абдоминального парацентеза, торакоцентеза, лапароскопии, лапаротомии, должно выполняться только по строгим показаниям.

Нутритивная поддержка пероральными белковыми препаратами рекомендуется всем пациенткам с СГЯ.

Эвакуации асцита. Повышенное внутрибрюшное давление, вызванное напряженным асцитом, нарушает дыхание, способствует развитию застойных явлений в органах брюшной полости и почках, тромбозу сосудов. Эвакуация асцита благоприятно сказывается на состоянии и самочувствии больных, приводит к нормализации ударного и минутного объема сердца, функции дыхания, к восстановлению диуреза.

Показаниями для эвакуации асцитической жидкости у женщин с СГЯ является прогрессирующий напряженный асцит и связанные с ним нарушения общего состояния, акта дыхания. Для этой цели может быть выбран трансабдоминальный или трансвагинальный доступ. Техническую сложность создают увеличенные яичники, в связи с чем необходим УЗ-контроль (вне зависимости от доступа). По причине высокого риска ранения яичников и развития внутрибрюшного кровотечения предпочтительно, чтобы это вмешательство проводилось врачом-специалистом, владеющим данной манипуляцией.

При тяжелом течении позднего СГЯ рекомендуется пролонгированное дренирование брюшной полости от 14 до 30 дней с порционным удалением перитонеального трансудата апиrogenным катетером.

Одномоментный объем эвакуированной жидкости для каждой пациентки индивидуален и определяется изменениями в состоянии и самочувствии больной. Заметное улучшение состояния и уменьшение выраженности симптомов СГЯ может быть получено в ответ на выведение 1000-1500 мл жидкости, однако возможно медленное удаление до 4-х литров асцитической жидкости. Следует подчеркнуть, что эвакуация асцита является паллиативным вмешательством, которое не устраняет нарушенную проницаемость сосудов. У 30% пациенток через 3-5 дней возникает необходимость повторной эвакуации асцита. Необходимо помнить, что асцитическая жидкость содержит большое количество белка (47 ± 22 г/л), потери которого должны быть восполнены, если альбумин плазмы менее 25 г/л.

Показанием для эвакуации трансудата из плевральных полостей является дыхательная недостаточность, сохраняющаяся после удаления асцитической жидкости из брюшной полости при показателях гематокрита < 40%.

Динамическое наблюдение пациенток с тяжелым СГЯ включает: ежедневную оценку баланса жидкости в организме; исследование показателей клинического анализа крови, электролитов плазмы крови, уровня креатинина, белка, альбумина, активности ферментов печени, показателей коагулограммы, протромбинового индекса.

Показанием для хирургического вмешательства является кровотечение, разрыв и перекрут яичника. Хирургическое вмешательство в отношении яичников должно быть минимальным и бережным, ограничено объемом, необходимым для остановки кровотечения. Большие размеры кист и яичника не являются показанием для их резекции. Следует предпринять все возможное к сохранению яичников даже в случаях очаговых кровоизлияний и признаков ишемии. Пе-

рекрут гиперстимулированных яичников – это особое состояние, требующее большего внимания и максимально ранней диагностики для спасения органа.

Показанием к прерыванию беременности является критическая стадия СГЯ.

Осложнения СГЯ. Тромбоэмболия, почечная недостаточность и респираторный дистресс-синдром взрослых – являются осложнениями СГЯ, угрожающими жизни больной. Лечение этих больных должно проводиться с участием профильных специалистов в отделении интенсивной терапии.

Тромбоэмболия. Гиповолемия и гемоконцентрация создают условия для развития коагулопатии.

Ограничение двигательной активности, снижение венозного возврата в связи с увеличением яичников, повышение активности факторов свертывающей системы, ингибиторов фибринолиза и тромбоцитов вносят дополнительный вклад в высокий риск развития тромботических осложнений у этих больных. Тромбоз может развиваться после купирования симптомов СГЯ на фоне беременности. Типично тромбообразование в венозном русле с преимущественной локализацией в сосудах верхней конечности, шеи и головы, однако известны случаи спонтанного артериального тромбоза с локализацией в сосудах головного мозга. Образование тромбов в бедренно-подколенных, сонных, подключичных, подвздошных, локтевых, брыжеечных артериях и аорте встречается реже. Описан случай тромбоза с окклюзией центральной артерии сетчатки с невосстановившейся впоследствии потерей зрения, а также случаи смертельного исхода в результате тромбоза сонной артерии и серьезных осложнений при тромбозе плечевой артерии.

Острая почечная недостаточность. Гиповолемия, вызываемая перераспределением жидкости из сосудистого русла в третье пространство, приводит к недостаточной перфузии почек и может быть причиной преренальной формы почечной недостаточности, которая является первым проявлением нарушения функции почек и может прогрессировать до анурии. При развитии почечной недостаточности нарастает электролитный дисбаланс. Креатинин крови превышает 1,0/100 мл. Удельный вес мочи обычно более 1,020.

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) возникает редко. Основными клиническими симптомами РДСВ являются дыхательная недостаточность и рефракторная гипоксемия, которая не может быть купирована даже при дыхании 100% кислородом. Лечение РДСВ должно проводиться на фоне искусственной вентиляции легких.

Профилактика. Идентификация групп риска по развитию СГЯ – это первый и важный шаг к профилактике этого осложнения. К так называемым исходным факторам риска развития СГЯ относятся:

- СГЯ в анамнезе;
- СПКЯ;
- мультифолликулярные яичники (8-10 фолликулов, диаметром до 10 мм)
- возраст < 35 лет;
- астеническое телосложение,
- дефицит массы тела (индекс массы тела < 18,5)
- уровень АМГ – > 3,6 нг/мл

В ходе индукции суперовуляции необходимо оценивать так называемые поздние факторы риска СГЯ, среди которых наиболее значимым считается рост большого числа фолликулов (больше 20), а в посттрансферном периоде наступление беременности, особенно многоплодной. Необходимо помнить, что небольшое число фолликулов в ответ на стимуляцию яичников не исключает развития СГЯ, поэтому осторожность в отношении СГЯ должна соблюдаться в отношении всех пациентов.

При проведении каждого из этапов лечебного цикла ЭКО рекомендуется придерживаться тактики снижающей риск развития СГЯ. Активная регуляция яичникового ответа является одним из основных направлений в предупреждении и снижении тяжести СГЯ. Существует несколько подходов, позволяющих достигнуть необходимого результата:

- 1) уменьшение стартовой дозы и использование меньших доз гонадотропинов,
- 2) укорочение периода стимуляции путем более позднего начала введения гонадотропинов, либо раннего назначения ХГ,
- 3) отказ от овуляторной дозы ХГ,
- 4) проведение индукции суперовуляции с использованием антагонистов ГнРГ и препаратов р-ФСГ,
- 5) триггер овуляции с помощью агониста ГнРГ вместо ХГ,
- 6) аспирация всех доступных фолликулов,
- 7) отказ от поддерживающей терапии лютеиновой фазы цикла с помощью ХГ в пользу препаратов прогестерона,
- 8) отказ от переноса эмбрионов в стимулированном цикле, криоконсервация эмбрионов и перенос их в последующих естественных циклах,
- 9) применение агонистов D2-рецепторов (каберголин) в день триггера овуляции и/или посттрансферном периоде.

Отечественный опыт указывает на важность участия врачей, проводивших лечение бесплодия и знающих особенности развития СГЯ, в принятии решения о тактике ведения пациенток совместно с коллегами, которые оказывают медицинскую помощь вне зависимости от места нахождения и подчиненности медицинского учреждения, в котором они работают. Известны случаи, когда СГЯ тяжелой степени расценивался как злокачественная опухоль яичников и пациенткам проводилось удаление матки и придатков. К сожалению, имеются сообщения о неоправданном удалении и «терапевтической» резекции яичников.

В этой связи исключительно важным представляется информирование пациенток о необходимости связаться с лечащим врачом или специалистами центра ВРТ при ухудшении самочувствия и состоянии. С позиции заботы об интересах пациентов целесообразно, чтобы центры ВРТ обеспечили возможность такой связи организационно.

Одобрено Советом Российской Ассоциации
Репродукции Человека
11 декабря 2012 года

Правила оформления статей

1. Журнал «Репродуктивная медицина» публикует статьи, освещающие фундаментальные и частные вопросы репродуктивной медицины.

2. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в операционной системе Windows (перенос слов не делать).

3. Материалы должны быть напечатаны на одной стороне листа формата А4, размер шрифта – 12. Рекомендуемый объем статьи – не более 8 страниц.

Статьи в формате PDF не высылать.

4. Титульное оформление статьи:

- название статьи;
- инициалы и фамилии авторов статьи;
- наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
- статью предваряет аннотация (резюме) объемом не более 100 слов. Здесь должны быть изложены цели исследования, приведены основные результаты.

5. Текст статьи, содержащий результаты собственных наблюдений, исследований и экспериментов, обычно делится на разделы: введение, материалы, методы, результаты, обсуждения, выводы.

6. В целях эффективного взаимодействия с редакцией журнала, необходимо сообщить информацию об авторе (фамилия, имя и отчество, адрес, телефон, e-mail). Статья должна быть тщательно выверена автором.

7. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко. С указанием на полях букв афавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из текста.

8. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.

9. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на электронном носителе (CD, USB-накопитель) в любом графическом редакторе (PSD, Tiff, JPEG) и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотошрафии и рентгенограммы должны быть размером 6x9 см и хорошего качества (не менее 250 dpi).

10. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставленным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клин. Геронол. 1995; 1:3-5; Ringold A., Davanger M. Brit. J. Ophthal. 1981; 65:138-141.

11. Для книг и сборников необходимо указать точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.

12. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).

13. Материалы, содержащие специальную информацию о лекарственных препаратах, публикуются на правах рекламы согласованно с фирмой-производителем.

14. Направление в редакцию работ, которые уже были посланы в другие редакции или изданы в них, не допускается.

15. Редакция оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

