

Т.А.Назаренко, Н.Г.Мишиева

# **БЕСПЛОДИЕ И ВОЗРАСТ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ**

*2-е издание*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2014

УДК 612.663.5

ББК 57.12

Н19

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

*Авторы:*

**Назаренко Татьяна Алексеевна** – проф., докт. мед. наук

**Мишиева Нона Годовна** – докт. мед. наук

*Соавторы:*

**Сухих Геннадий Тихонович** – акад. РАМН, проф., докт. мед. наук

**Тер-Аванесов Габриель Варганович** – докт. мед. наук

**Абубакиров Айдар Назимович** – канд. мед. наук

**Назаренко Т.А.**

Н19 Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т.А.Назаренко, Н.Г.Мишиева. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 216 с. : ил.  
ISBN 978-5-00030-109-8

Данное издание посвящено лечению бесплодия женщин, находящихся в позднем репродуктивном возрасте. Авторами рассматриваются физиология репродуктивной функции в период ее угасания и медико-социальные аспекты этой проблемы. Книга содержит сведения об особенностях лечения бесплодия, в том числе на фоне таких заболеваний, как миома матки и генитальный эндометриоз, а также о программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин позднего репродуктивного возраста, о принципах ведения таких пациенток во время беременности и родов. Отдельная глава посвящена новым клеточным технологиям в репродуктивной медицине.

Книга будет полезна акушерам-гинекологам, врачам общей практики, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

УДК 612.663.5

ББК 57.12

ISBN 978-5-00030-109-8

© Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., 2010

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2010

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1. Проблема репродукции в современном обществе (медико-социальные аспекты)</b> .....	7
<b>Глава 2. Физиология репродуктивной функции человека</b> .....	23
2.1. Физиология репродуктивной функции женщины (физиология фолликулогенеза, созревания ооцитов и овуляции) .....	23
2.2. Физиология репродуктивной функции мужчины ( <i>Г.В.Тер-Аванесов, Т.А.Назаренко, Н.Г.Мишинева</i> ) .....	33
2.3. Гаметогенез и оплодотворение .....	39
<b>Глава 3. Старение человека и угасание его репродуктивной функции</b> .....	48
3.1. Старение репродуктивной системы женщины.....	49
3.2. Старение репродуктивной системы мужчины и позднее отцовство .....	58
3.3. Клинические и экспериментальные новации в репродуктивной медицине .....	70
<b>Глава 4. Овариальный резерв: его значение в обеспечении фертильности и реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий</b> .....	75
4.1. Физиологические факторы, определяющие овариальный резерв .....	76
4.2. Патофизиологические факторы, определяющие овариальный резерв .....	77
4.3. Физиологические основы овариального резерва: изменения, происходящие в яичниках с возрастом .....	79
4.4. Тесты, определяющие овариальный резерв .....	84
4.5. Изменения репродуктивной функции женщины при уменьшенном овариальном резерве.....	95
<b>Глава 5. Особенности лечения бесплодия в позднем репродуктивном возрасте</b> .....	98
<b>Глава 6. Программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин позднего репродуктивного возраста</b> .....	111
<b>Глава 7. Достижение беременности при миоме матки</b> .....	123
<b>Глава 8. Достижение беременности при генитальном эндометриозе</b> .....	129

8.1. Тактика лечения бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста с эндометриодными кистами яичников.....	133
8.2. Тактика лечения бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста с наличием аденомиоза I–II степени распространения.....	139
8.3. Тактика лечения бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста с наличием эндометриодных кист яичников и аденомиоза I–II степени распространения.....	141

<b>Глава 9. Донорство гамет и эмбрионов: показания и способы проведения программ.....</b>	<b>144</b>
Показания к использованию ооцитов донора .....	145
Условия для проведения программы «Донация ооцитов» .....	146
Обследование донора ооцитов.....	146
Ведение наступившей беременности.....	149

<b>Глава 10. Течение беременности, родов и здоровье детей, рожденных от матерей позднего репродуктивного возраста.....</b>	<b>153</b>
--	------------

<b>Глава 11. Новые клеточные технологии в репродуктивной медицине: каковы перспективы? (Г.Т.Сухих, А.Н.Абубакиров, Т.А.Назаренко).....</b>	<b>162</b>
Общая характеристика стволовых клеток .....	163
Ниши стволовых клеток .....	167
Иммуногенность стволовых клеток .....	170
Функциональные свойства и результаты клинического применения мезенхимальных стволовых клеток.....	172
Роль стволовых клеток в становлении и поддержании функции яичников.....	174

<b>Заключение.....</b>	<b>198</b>
------------------------	------------

<b>Литература .....</b>	<b>200</b>
-------------------------	------------

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- А-ГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг-гормона  
Ант-ГнРГ – антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона  
АМГ – антимюллеров гормон  
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии  
ВПр – врожденные пороки развития  
ГГГ – гипогонадотропный гипогонадизм  
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон  
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки  
ГТ – гонадотропины  
ДО – донация ооцитов  
ДЭА – дегидроэпиандростерон  
E<sub>2</sub> – эстрадиол  
ИЦИС – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит  
ИПФР – инсулиноподобный фактор роста  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
ЛВХ – лазерный вспомогательный хетчинг  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСК – мезенхимальные стволовые клетки  
НСК – ниша стволовых клеток  
ОР – овариальный резерв  
ПГ – прогестерон  
ПГД – преимплантационная генетическая диагностика  
ППК – первичные половые клетки  
ПРЛ – пролактин  
РС – репродуктивная система  
СК – стволовые клетки  
СПКЯ – синдром поликистозных яичников  
ТНКЦ – тест с нагрузкой кломифенцитратом  
Тс – тестостерон  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ТВП – трансвагинальная пункция яичников  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
ХГ – хорионический гонадотропин  
чМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин  
ЧАФ – число антральных фолликулов  
ЧНБ – частота наступления беременности  
ЭКО и ПЭ – экстракорпоральное оплодотворение ооцитов и перенос дробящихся эмбрионов в полость матки  
ЭСК – эмбриональные стволовые клетки

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

Предлагаемое издание посвящено лечению бесплодия у супружеских пар, находящихся в позднем репродуктивном возрасте. Действительно, это актуальная проблема сегодняшнего дня и, скорее всего, ближайшего будущего. Планирование позднего материнства является одним из удивительных явлений демографии в течение последних десятилетий, которое, как ожидается, будет иметь продолжение.

Увеличение средней продолжительности жизни и современные социальные тенденции способствовали формированию медицинского и общественного интереса к здоровью лиц, прежде всего женщин позднего репродуктивного возраста. Этот интерес был сосредоточен в основном в области компенсации эндокринных и метаболических нарушений у женщин в период менопаузы и климактерия (Сметник В.П., 2003).

На этом пути достигнуты значительные успехи. Исследовано состояние эндокринной, сердечно-сосудистой, костно-суставной систем, процессы метаболизма, нейровегетативные, уродинамические нарушения у женщин в этот период жизни. Многолетние фундаментальные исследования обосновали принципы терапии, дающие возможность сохранять здоровье, качество жизни, трудоспособность и социальную активность женщинам старшего возраста (Байни Р.Л., Сперов Л., 2001).

Вместе с тем, несмотря на отчетливую тенденцию откладывать рождение детей на поздний репродуктивный возраст, имеющуюся в большинстве развитых стран мира, медицинские и социальные аспекты этого явления далеки от разрешения.

Известно, что физиологическое старение репродуктивной системы предполагает снижение (вплоть до полной утраты) способности к зачатию, наличие значительного числа неполноценных яйцеклеток, трудности наступления и вынашивания беременности, опасения по поводу здоровья рожденных детей.

Конечно, исходя из биологического смысла репродукции, рождение детей – это прерогатива молодых людей, но социальные реалии диктуют необходимость решать эти проблемы у женщин, находящихся в позднем репродуктивном возрасте. Как поступать врачу в подобных ситуациях? Как оценить перспективы лечения бесплодия у каждой конкретной пациентки? Каков наиболее рациональный путь достижения беременности? Каковы возможности для обеспечения желаемого результата – рождения здорового ребенка и сохранения здоровья женщины? Этим и ряду других вопросов посвящено настоящее издание.

---

## **Глава 1. ПРОБЛЕМА РЕПРОДУКЦИИ В СОВРЕМЕННОМ ОБЩЕСТВЕ (МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)**

---

Проблема репродукции является одной из наиболее обсуждаемых в современном обществе. Частота бесплодия у супружеских пар детородного возраста колеблется от 10 до 20% и имеет тенденцию к увеличению.

Важным фактором, определяющим благополучие репродуктивной функции, а также успех лечения бесплодия, является возраст женщины. Первые признаки угасания репродуктивной функции появляются у женщины уже в 27–28 лет, когда статистически достоверно начинает повышаться базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижается частота зачатия, рассчитанная на один менструальный цикл. Клиническим симптомом старения может служить сокращение продолжительности менструального цикла, которое происходит в конце четвертой декады жизни женщины и связано с укорочением фолликулярной фазы цикла. Исследования показали, что незначительное снижение репродуктивной способности отмечается с 27–28 лет, более выраженное между 35 и 40 годами, а к 45 годам репродуктивная способность приближается к нулю (Menken. J., 1986).

В последние годы наметилась тенденция к увеличению среди супружеских пар доли пациенток позднего репродуктивного возраста (по данным Американской ассоциации репродукции человека – до 12,3%), обращающихся с целью достижения беременности и рождения ребенка. Эта возрастная группа имеет ряд особенностей, затрудняющих и усложняющих реализацию репродуктивной функции. Овариальный резерв у таких пациенток, как правило, снижен. По данным ряда авторов (Faddy M.J., 1992), у женщин позднего репродуктивного возраста скорость атрезии фолликулов увеличена вдвое. Возможно, основную роль в старении фолликулярного аппарата яичников играют изменения, происходящие с возрастом в клетках гранулезы, что выражается в уменьшении продукции эстрадиола и ингибина В (Farquhar C.M., 2004).

Кроме того, у пациенток позднего репродуктивного возраста чаще встречаются гинекологические заболевания: аденомиоз или наружный генитальный эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, наличие

длительно текущих воспалительных процессов, оперативные вмешательства в области малого таза и др.

Условия современной цивилизации и низкая информированность пациенток и зачастую врачей о процессах старения репродуктивной системы приводят к тому, что деторождение откладывается на долгий срок. Но, к сожалению, в то время, когда женщина готова к рождению ребенка и чувствует себя уверенно в социальном плане, ее биологические возможности снижены, и гораздо чаще, чем молодые женщины, она сталкивается с различными медицинскими проблемами.

Рождение детей в позднем репродуктивном возрасте – реальность современного цивилизованного общества, вызывающая определенное беспокойство у врачей. Средний возраст первородящих матерей в Голландии вырос с 24,4 года в 1970 г. до 29,2 года в 1999 г., при этом большинство рожениц старше 30 лет. Сведения, основанные на анализе данных о рождаемости в Великобритании за 2001–2003 гг. показали, что 5% англичанок рожали своего первого ребенка после 35 лет, что на 25% превышает аналогичный показатель за 1988–1990 гг. Доля женщин, родивших первого ребенка в возрасте старше 40 лет, возросла с 1% за период с 1988-го по 1990 г. до 2% в 2001–2003 гг. Среди всех пациенток, которым проводят лечение методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), около 10% составляют пациентки старше 40 лет; это соотношение варьирует в разных странах от 4,9 до 37,5% (Lampic С., 2006).

Демографические исследования ряда стран показывают, что по различным социально-экономическим причинам все большее число женщин откладывают беременность на конец репродуктивного периода. Женщины стремятся к получению высшего образования, имеют интенсивный график работы вне дома, поздно выходят замуж и не торопятся рожать детей (Боярский К.Ю., 1996). Супружеские пары планируют рождение детей на более поздний возраст. W.Mosher, W.F.Pratt (1991) представили данные американского исследования, включающего 8450 женщин в возрасте от 15 до 44 лет, которые показали, что абсолютное число бездетных женщин в возрасте от 35 до 44 лет выросло с 1982-го по 1988 г. на 37%. Однако доля бездетности, обусловленная бесплодием (21%), у женщин данной возрастной группы за этот же период изменилась незначительно. Таким образом, из исследования понятно, что рост частоты бесплодия обусловлен преимущественно социальными и демографическими факторами, влияющими на образ жизни женщин репродуктивного возраста, приводящими к изменению их репродуктивного поведения и откладыванию рождения детей на поздний репродуктивный возраст. В США рождаемость у женщин в возрасте 40–44 года увеличилась за период с 1990-го по 2002 г. на 51% (с 48 607 до 95 788 родов) и составила 8,3% на 1000 женщин. Аналогичный показатель для возрастной группы 45–49 лет вырос за период с 1984-го по 2002 г. почти в 4 раза (с 1108 до 5224 родов) и составил 0,5. В возрастной группе 50 лет и более рождаемость за период с 1997-го по 2002 г. также выросла на 13%, со 144 до 239 родов [US IVF registry, 2002].



Мы являемся свидетелями относительно нового феномена: можно считать, что наше общество стареет. Мы также находимся в начале становления «прямоугольного общества», что является одной из значительных особенностей XX в. Это такое общество, в котором почти все члены доживают до преклонного возраста, а затем умирают в течение небольшого возрастного промежутка, центрируемого ближе к 85 годам.

В тысячном году до нашей эры ожидаемая продолжительность жизни человека составляла всего 18 лет. В сотом году до нашей эры, во времена Цезаря, она достигла 25 лет. В 1900 г. в США ожидаемая продолжительность жизни повысилась всего до 49 лет. К 1991 г. она поднялась в среднем до 78,9 года у женщин и до 72 лет у мужчин. В наши дни мужчины, достигшие 65 лет, могут рассчитывать дожить до 80, а женщины – до 84 лет. Можно ожидать, что в дальнейшем примерно 2/3 населения проживут 85 лет и более и свыше 90% проживут более 65 лет, т.е. сформируется почти идеальное «прямоугольное общество». В современном мире ближе всего к такому демографическому составу подошли Швеция и Швейцария. В скором времени старение населения заменит собой рост его численности и станет самой серьезной социальной проблемой.

В отличие от западных стран, в России снизилась ожидаемая продолжительность жизни в период с 1995-го по 2005 г. для женщин с 74,3 года до 73 лет и для мужчин – с 63,8 года до 59 лет; до «прямоугольного общества» нам еще далеко. Особенно в Европейской части РФ уровень смертности превалирует над рождаемостью. Причина такой ситуации связана с медицинскими, социальными, экологическими, демографическими проблемами. Во-первых, уменьшается абсолютное число женщин репродуктивного возраста даже по сравнению с послевоенными годами. Парадокс заключается в том, что благодаря акселерации, снизившей возраст начала менструаций у девочек до 11–12 лет, а возраст начала половой жизни до 13–14 лет, а также благодаря более позднему наступлению климактерия, рамки репродуктивного возраста формально расширились. Однако прослойка женщин, способных к воспроизводству, снизилась по сравнению с теми же 1950–60-ми годами в несколько раз. Так, например, средний возраст женского населения Москвы составляет 46 лет, а это возраст, когда о воспроизводстве у превалирующего числа женщин речь не идет в принципе по естественным причинам.

Здоровье общества и возможность продолжения человеческого рода всегда выступало одним из важнейших факторов, определяющих статус цивилизации на временном векторе истории человечества. Выполнение этой важной социальной функции требует высокого уровня морально-нравственного потенциала, достаточных технико-экономических ресурсов, эффективной организации здравоохранения и медицины.

К началу нашей эры на земле было около 300 млн человек, а в настоящее время – более 6 млрд. Ответственность современного человека за будущее развитие жизни на планете возрастает с каждым годом.

До настоящего времени одной из основных гарантий существования биологического вида было повышение воспроизводства себе подобных.

Создание благоприятных условий для существования человека привело к демографическому взрыву, который сам по себе начинает создавать угрозу благоприятному существованию этого вида жизни ввиду ограниченности жизненного пространства на планете и ухудшения экологических условий, вызванного научно-техническим прогрессом. Кроме того, сам по себе научно-технический прогресс не всегда обеспечивает оптимальные условия для совершенствования человеческого рода как биологического вида.

Регулирование рождаемости – одна из важных задач каждого государства и основной фактор обеспечения нормальных условий существования будущих поколений людей на Земле. Наибольшую важность для общества представляют показатели естественного движения населения: рождаемость, смертность (общая, младенческая), естественный прирост, средняя продолжительность предстоящей жизни.

Рождаемость – процесс возобновления новых поколений, в основе которого лежат биологические факторы, влияющие на способность человека к воспроизведению потомства (зачатие, оплодотворение, вынашивание). Рождаемость в человеческом обществе детерминирована социально-экономическими процессами, условиями жизни, быта, традициями, религиозными установками и другими факторами. Рождаемость, общая смертность, естественный прирост рассматриваются на 1000 населения.

Проблема снижения рождаемости приобретает все большее значение в разных странах мира. Одним из направлений ее решения является развитие процессов планирования семьи. Однако традиционно основное внимание уделяется методам внутрисемейного ограничения количества детей. Значительно меньше исследованы проблемы обеспечения желаемого числа детей в случае патологии репродуктивной функции, т.е. бесплодия.

Детородность волновала людей, вероятно, с момента возникновения человеческого общества. Более того, дошедшие до нас произведения искусства древности указывают на то, что тайна деторождения была одной из основных (если не первой) интеллектуальных проблем разумного человека.

Первые научные труды по лечению бесплодия относятся к периоду Древнего Рима и Византии. В русской литературе первое упоминание о бесплодии встречается в руководстве Амбодика (1784 г.).

Начало XX в. характеризуется интенсивными исследованиями в области бесплодного брака: в 1866 г. Симс, в 1895 г. Шуварский, а в 1919 г. Гулер описали посткоитальный тест-пробу; в 1920 г. Рубин применил введение воздуха в цервикальный канал для исследования проходимости маточных труб; в 1924 г. Аллен и Дойзи создали первую научную концепцию о менструальном цикле; в 1931 г. Монгем описал основные параметры семенной жидкости.

Однако лишь с 30–40-х годов прошлого столетия учение о бесплодии стало развиваться наиболее интенсивно. Этому способствовали фундаментальные открытия в области науки и техники: открытие рентгеновских лучей и применение их в медицине, биохимические и радиоиммунологические методы исследования гормонов и биологически активных веществ

в жидкостях и тканях человеческого организма, эндоскопические методы исследования.

Достижения научно-технической мысли последних лет позволили раскрыть основные закономерности физиологии и патологии женского и мужского организма, что сделало проблему бесплодного брака одной из основных в гинекологии и медицине в целом.

Бесплодие – явление не только антифизиологическое, но и в значительной мере антисоциальное. Это не всегда болезнь как состояние физического дискомфорта. Между тем бесплодие нельзя отнести и к разряду здоровья, ибо, по определению ВОЗ, «здоровье – это физическое, психическое и социальное благополучие, а не в коей мере не отсутствие болезней». Исходя из этого определения, вряд ли бесплодную пару можно отнести к числу здоровых людей, так как даже при отсутствии физического дискомфорта, социальное и психологическое состояние этих супругов не является благополучным.

Вместе с тем вопросы частоты бесплодных браков – зависимость бесплодия от социальных, экономических, экологических условий жизни человека – изучены недостаточно. На это указывают ряд исследователей, занимающихся эпидемиологией бесплодия (Menken. J., 1986).

Частота бесплодных браков зависит от множества причин: географических, социально-экономических, культурных и религиозных особенностей, расовой принадлежности людей.

На протяжении всей истории человечества уровень деторождения у людей приспосабливается к меняющимся условиям их жизни за счет регулирующего влияния физиологических механизмов и социальных условий. У кочевых племен рождаемость меньше, чем у оседлых, вследствие задержки возраста менархе, более позднего наступления детородного периода, увеличения периода лактационной аменореи. Племена каменного века сохранили рождаемость низкой за счет различных ритуалов, отказов от половых сношений, детоубийства.

Наше время характеризуется определенными социальными тенденциями: эмансипация женщин, стремление их к активной социальной жизни, карьере, образованию, разделение супружескими парами понятий «сексуальные отношения» и «деторождение», распространение контрацептивных средств, разрешение аборт – все эти и многие другие факторы обеспечивают так называемое «добровольное бесплодие». В связи с этим частота бесплодных браков определяется в основном по обращаемости. Бесплодные браки – проблема медико-социальная.

Специфика демографической ситуации в современной России характеризуется уровнем рождаемости, едва ли не самым низким для мирных лет за всю историю статистического наблюдения в стране. Произошедшие социальные и экономические изменения последних лет сказались и продолжают сказываться на репродуктивном здоровье населения России и на демографической ситуации в стране. Так, по числу жителей уже 12 лет мы живем в режиме депопуляции. Россия занимает 8-е место в мире по коли-

честву населения, и женское население страны насчитывает 76,8 млн человек. Численность женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) составляет 39,4 млн (51,7%), а их доля в общей численности населения – 27,7%. Детское население страны (до 18 лет) составляет 29 млн, среди них девочек 14,2 млн. Сохраняется низкий уровень рождаемости – 9,8 на 1000 человек населения в 2002 г., 10,4 в 2004 г., 10,2 в 2005 г. Суммарный показатель рождаемости (число родившихся на одну женщину в течение жизни) в России не превышает 1,23 против 2,14–2,15, необходимых для простого воспроизводства населения. Общая смертность населения остается высокой (16,1 на 1000 населения) и в 1,6 раза превышает рождаемость. Сложившийся уровень рождаемости под влиянием социально-экономических и политических факторов отражает существенное изменение тенденций в репродуктивном поведении населения: сокращение числа женщин, семей, желающих иметь детей. На протяжении последних лет число бесплодных супружеских пар остается стабильно высоким – 4–5 млн.

Рождаемость в конечном итоге определяется репродуктивным поведением людей, которые по-разному оценивают социально-экономические условия и делают соответствующий выбор – рожать или не рожать. В связи с этим чрезвычайно важна позиция государственных служб по отношению к этой проблеме. Сегодня необходимо принятие мер социально-экономического характера для стимуляции рождаемости, а именно принятие эффективных программ поддержки материнства, детства, семьи.

Рождение ребенка – одна из самых важных функций женского организма, но для обеспечения этой функции необходимо гармоничное развитие всего организма в целом и репродуктивной системы в частности. Рассматривая проблемы здоровья женщин, необходимо иметь в виду состояние здоровья на протяжении всей жизни, поскольку есть периоды, от которых зависит не только собственное здоровье женщин, но и здоровье будущих поколений. Поддержание связи между поколениями является уникальной особенностью женщины. Функция материнства осуществляется в детородном периоде, однако подготовка организма женщины к воспроизведению вида начинается задолго до наступления зрелого возраста и во многом определяется состоянием здоровья будущей женщины в период детства и полового созревания (Назаренко Т.А., 1998).

В зависимости от того, насколько здоровой родилась девочка, насколько благополучно протекает ее детство и особенно период полового созревания, этот своеобразный «критический» период постнатального развития женского организма, зависит вся дальнейшая жизнь женщины как в социальном, так и в медицинском аспекте.

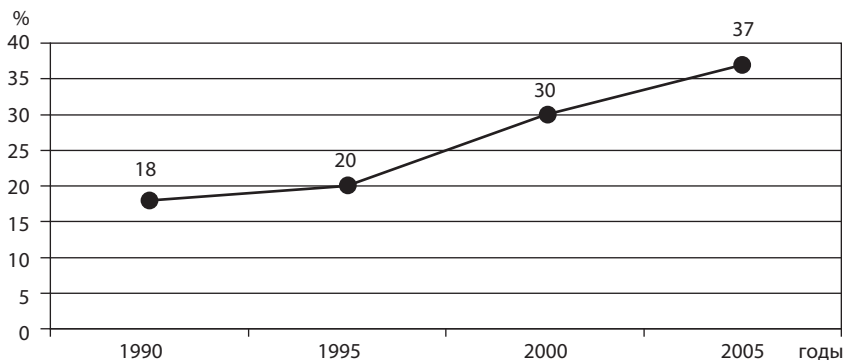
Итак: девочка – девушка – женщина – мать – ее ребенок. Вот основные физиологические и социальные этапы развития женского организма. Нарушение какого-либо из них приводит подчас к необратимому последствию – бесплодию. Бесплодие ведет к физической, психической и социальной дезадаптации женщины. Психическое неблагополучие проявляется повышением лабильности нервных процессов или заторможенностью, снижением

интереса к окружающей среде и работе, возникновением комплекса неполноценности, психосексуальных расстройств и неустойчивостью семейных отношений (Колчин А., 2005).

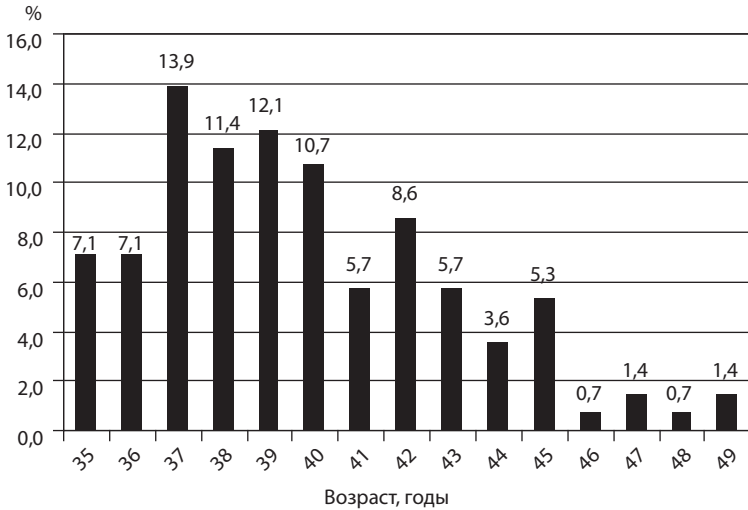
Отсюда следует, что, обретая материнство, женщина реабилитирует свой социальный и психоэмоциональный статус. Как показывает ряд исследований, анализирующих состояние детей, рожденных от матерей после лечения бесплодия, у потомства не выявлено достоверных отклонений физического и психического состояния от популяционных норм. Более того, все исследователи отмечают тот факт, что столь долгожданные дети опережают в развитии своих сверстников за счет большего внимания, любви и заботы со стороны родителей (Назаренко Т.А., 1998). «Бывшие бесплодные женщины – лучшие мамы», – к такому выводу приходят врачи и психологи. Очевидно, что ухудшение демографической ситуации, достаточный медицинский опыт в лечении женского бесплодия, «полноценность» рожденного потомства должны обеспечить психологическую, социальную и экономическую поддержку женщинам, лечущимся от бесплодия.

Как было сказано выше, откладывание деторождения на поздний репродуктивный период является реальностью сегодняшнего дня. Пытаясь выяснить причины этого феномена, авторы провели исследование основных мотиваций обращения женщин позднего возраста по поводу бесплодия, сравнивая полученные результаты с данными, приведенными в исследованиях специалистов других стран.

Мы приводим результаты проведенного медико-социального исследования пациенток позднего репродуктивного возраста, так как подобные работы в нашей стране не проводились. Анализируя возрастную структуру женщин, обращающихся по поводу бесплодия за последние 15 лет, нами была зарегистрирована отчетливая тенденция к увеличению числа пациенток позднего репродуктивного возраста. Так, если доля этих пациенток в 1990 г. составила 18%, то в 2005 г. – уже 37% (рис. 1.1).



**Рис. 1.1.** Доля пациенток позднего репродуктивного возраста, обратившихся в ФГУ НЦ АГиП Росмедтехнологий им. В.И.Кулакова по поводу лечения бесплодия.



**Рис. 1.2.** Возрастное распределение женщин, обратившихся по поводу бесплодия.

Медико-социальное обследование 1200 пациенток позднего репродуктивного возраста (35–49 лет), обратившихся по поводу бесплодия, было проведено нами с 2003-го по 2005 г. на базе отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГУ НЦ АГиП Росмедтехнологий им. В.И.Кулакова совместно с сотрудниками Института социально-экономических проблем народонаселения РАН. Целью обследования было определение социального статуса и мотивов обращаемости женщин позднего репродуктивного возраста по поводу лечения бесплодия. В задачи обследования входило выяснение семейного положения, образования, количества имеющихся и желаемых детей, уровня доходов, приоритетов в жизненных целях. Особый интерес представляют собственная оценка респонденток состояния соматического и репродуктивного здоровья; выявление возможных этических проблем при лечении бесплодия (репродуктивное донорство); выяснение знаний респонденток о функционировании репродуктивной системы, способности к зачатию, вынашиванию и рождению здоровых детей в позднем репродуктивном возрасте. В качестве метода обследования было выбрано анкетирование, проведенное способом анонимного самостоятельного заполнения специально разработанных анкет-опросников. Возрастной диапазон респонденток 35–49 лет (см. рис. 1.2).

Следует отметить, что среди пациенток, которым предлагали заполнить анкету, не было ни одной отказавшейся принять участие в исследовании. Анализ результатов медико-социального анкетирования, проведенный после сбора всех анкет, позволил выявить некоторые особенности исследуемой группы респонденток, а именно: 60% составили респондентки, проживающие в Москве и Подмосковье, 25% – женщины, проживающие в кавказских республиках, лишь 15% пациенток из других регионов России.

Абсолютное большинство женщин (более 90%) были городскими жительницами.

Проведенный анализ продемонстрировал наличие достаточно выраженных этнических и социальных особенностей, различия в менталитете респонденток, проживающих в Центральной России и респонденток – жительниц кавказских республик, что не позволило характеризовать представленную группу как общую. В связи с этим в представленном анализе были отдельно рассмотрены респондентки, проживающие в Москве, Подмосковье, Центральной России – 900 женщин (I группа) и 300 респонденток – жительниц кавказских республик (II группа).

Возраст респонденток I группы (85% этнически русские) колебался от 36 до 49 лет, в среднем составил  $42,3 \pm 4,8$  года. Все женщины были хорошо образованы – лишь у каждой пятой уровень образования не превысил среднее специальное, остальные (почти 80%) имели высшее образование, в том числе 6% – ученую степень. Большинство женщин работают, домохозяйка только 19%, а 3% респонденток считают себя безработными, т.е. хотят найти работу. Места приложения труда разнообразны и соответствуют традиционной структуре женской занятости. Среди медицинских работников это врачи различных специальностей, в том числе акушеры-гинекологи, медицинские сестры, фельдшеры, инструкторы лечебной физкультуры. Так же разнообразны и их профессиональные позиции – от медицинской сестры в поликлинике до заведующей отделением в стационаре. Занятые в предпринимательстве представлены как владельцами фирм (предприниматели без образования юридического лица), так и наемными работниками (исполнительными и финансовыми директорами, бухгалтерами). Занятых в предпринимательстве столько же, сколько педагогических работников и инженеров. Несколько меньше занятых в науке и высшем образовании, но женщины этой группы демонстрируют весьма успешную карьеру – они занимают должности старших научных сотрудников и доцентов. О профессиональных вредностях не упомянула ни одна из женщин.

Среди респонденток 48% женщин оценивали свое экономическое положение выше среднего и имели возможность самостоятельно оплатить лечение, другая часть расценивала свое экономическое положение как среднее, они указывали на то, что могут оплатить лечение с помощью родственников. Все опрошенные женщины осознавали, что лечение требует затрат и сознательно относились к этому.

Абсолютное большинство опрошенных женщин состояли в официально зарегистрированном браке (светском или религиозном). 82% опрошенных пациенток считали себя находящимися в браке, у 75% брак зарегистрирован, у остальных – гражданский, 25% женщин не состояли в браке, однако из них 15% имели постоянного полового партнера, остальные 10% женщин говорили о возможности использования спермы донора при лечении бесплодия.

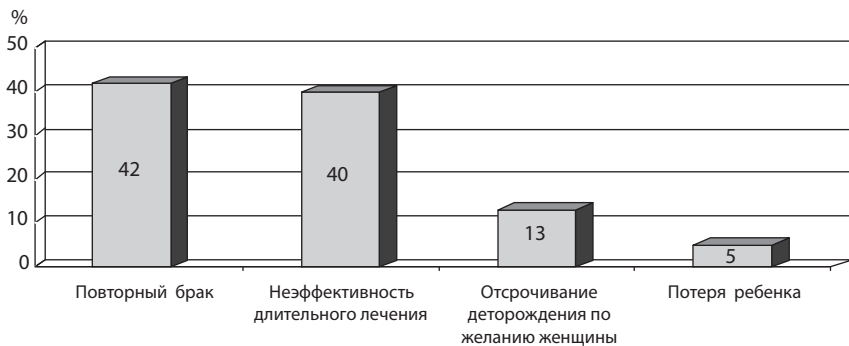
Из всех опрошенных женщин 78% имели повторный брак, у 22% брак был первым. Из состоящих в повторном браке длительность последнего

колебалась от 2 до 5 лет, для респонденток, состоящих в первом браке – от 5 до 18 лет. Среди респонденток, состоящих в повторном браке, подавляющее большинство (90%) имели детей от первых браков. Мотивацией обращения этих пациенток по поводу лечения бесплодия было желание иметь детей во вновь созданном браке. 40% мужей в повторном браке не имели детей. Длительность первого брака менее 5 лет была лишь у 10% пациенток, т.е. лишь 10% женщин отложили создание семьи на поздний репродуктивный возраст. Среди оставшейся части пациенток брачный возраст оказался среднестатистическим и был равен 25 годам, а длительность бесплодия превышала 15 лет и у некоторых пар составила 20 лет.

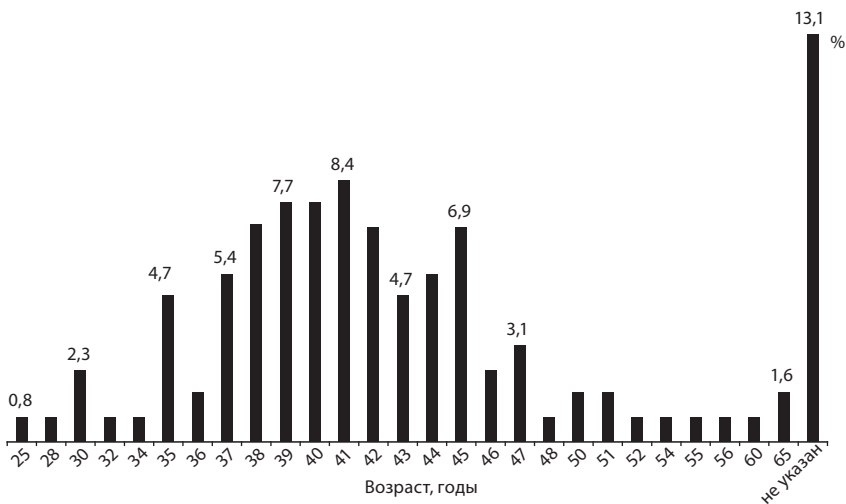
Учитывая столь длительное первичное бесплодие у этих супружеских пар, особый интерес представляет анализ причин этого явления. Все пациентки отмечали, что обращались по поводу лечения бесплодия. Однако у большинства обращение было поздним, по истечении 5–7 лет регулярной половой жизни. При этом часть пациенток применяли контрацепцию, а часть не обращались за помощью, считая, что все произойдет самостоятельно. Скрупулезный анализ длительного бесплодия позволил выявить существенные дефекты как во врачебной тактике, так и в репродуктивном менталитете пациенток: врачебный персонал неадекватно оценивал состояние репродуктивной системы как мужа, так и жены, подвергая их необоснованным диагностическим и лечебным мероприятиям. Так, например, 28% женщин были рекомендованы неоднократные реконструктивно-пластические операции по поводу непроходимости маточных труб, спаечного процесса в малом тазу II–III степени. В 8% случаев проводились неоднократные гидротубации маточных труб. У подавляющего большинства этапы обследования были крайне длительными: неоднократные исследования гормонального статуса, инфекционный скрининг. Проводились неоднократные курсы терапии урогенитальных инфекций, применялись различные гормональные препараты при отсутствии показаний для их применения. У супругов пациенток также применялись многочисленные необоснованные мероприятия, направленные на улучшение показателей спермы, причем курсы терапии проводили неоднократно. Во врачебной практике не прослеживалась четкая последовательная тактика, направленная на достижение беременности. Однако и сами пациенты не были последовательны в своих действиях, меняли лечебные учреждения, врачей, делали длительные перерывы между различными этапами лечения (от 3 до 5 лет).

Обобщая этот раздел исследования, мы выявили основные причины обращаемости пациенток позднего репродуктивного возраста по поводу бесплодия. Так, повторный брак был назван как основная причина 42% пациенток. 40% женщин обратились по поводу лечения бесплодия в раннем репродуктивном возрасте, однако длительное неэффективное лечение в течение 10 лет и более со сменой ряда лечебных учреждений привело к тому, что за специализированной помощью эти пациентки обратились уже в позднем репродуктивном возрасте. Отсроченное деторождение по желанию женщины составило лишь 13%, тогда как именно эта мотива-





**Рис. 1.3.** Причины обращаемости женщин позднего репродуктивного возраста по поводу лечения бесплодия.



**Рис. 1.4.** Возраст мужей респондентов (% соотношение).

ция по результатам исследователей европейских стран является наиболее значимой причиной обращения женщин позднего репродуктивного возраста; гибель единственного ребенка была мотивацией 5% женщин. Установленные причины обращаемости представлены на рисунке 1.3.

Позднее материнство обычно сопровождается поздним отцовством – об этом свидетельствует возрастная структура мужей наших респондентов (или будущих отцов их детей) (рис. 1.4).

Возраст большинства мужчин\* (71,8%) находился в пределах от 35 до 47 лет, а женщин этих же возрастных групп среди опрошенных гораздо

\* Мужчин не опрашивали, на все связанные с ними вопросы отвечали женщины.

больше – 92,13%. При этом границы возраста у мужчин шире, чем у женщин, – самому молодому 25 лет, самому старшему 65 (у женщин это 35 и 49 лет соответственно).

Лишь треть опрошенных мужчин уже имела детей. Бездетных мужчин чуть больше половины (56%), т. е. ровно столько же, сколько и бездетных женщин (55,7%). Одного ребенка имели 62,5% мужчин, двух – ровно на половину меньше, и лишь у нескольких мужчин было трое детей и более.

По мнению опрошенных женщин, 2/3 их супругов относятся к желанию рождения ребенка безусловно положительно. Такое единодушие связано с тем, что решение о «позднем» ребенке, как правило, принимается совместно женщиной и мужчиной – так поступают каждые две пары из трех. Однако каждая пятая женщина (18% среди опрошенных) принимает решение о рождении ребенка самостоятельно, т. е. не советуется со своим мужчиной, и это примерно соответствует суммарной доле незамужних и разведенных женщин (24% среди опрошенных).

В каждой третьей семье респондентки были «поздние» дети, но в большинстве случаев это не первые и даже не вторые роды. К тому же понятие «позднее материнство» у всех разное – некоторые называли «поздними» даже роды в 29 лет.

Нас интересовал вопрос об осведомленности респонденток о временных параметрах функционирования репродуктивной системы, об опасности вынашивания в позднем репродуктивном возрасте и рождении детей с врожденной генетической патологией. Хотя все респондентки отвечали, что осведомлены об этих фактах, однако при более скрупулезном анализе выяснено, что эти знания не являются достаточными. Даже образованные женщины не знали, что 35 лет – это возраст, после которого резко снижается способность к зачатию, а в 40 и после 40 лет она практически сводится к нулю. Респондентки ориентировались на популярные передачи и статьи в СМИ, печатающие сенсационные репортажи о рождении детей у женщин в 50, 58 лет, при этом, не подозревая, что во всех случаях используется яйцеклетка донора. По их мнению, научный прогресс дошел до такого уровня развития, что беременность может состояться в любом возрасте. В связи с этим представляет интерес отношение респондентов к донорству гамет.

Одними из наиболее морально сложных вопросов остаются вопросы об использовании ооцитов и сперматозоидов доноров при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Каждая третья респондентка либо еще не приняла никакого решения по этому поводу, либо вообще не ответила на поставленные вопросы.

Пациентки данного исследования воспринимают использование ооцитов донора более позитивно, чем использование спермы донора. Однако в ранее проводимых исследованиях были получены и прямо противоположные результаты. Очевидно, это связано с почти равновесными значениями ответов «да» и «нет», по удельному весу равными ответам «не знаю». Вопрос в пользу или против репродуктивного донорства решается не просто индивидуально, но и по-разному на разных этапах лечения с помощью

ВРТ, которые требуют значительных материальных и эмоциональных затрат. Не вызывает сомнения лишь одно – в случаях, когда планируется рождение ребенка в первом браке после того, как старшие дети уходят из родительской семьи, любое репродуктивное донорство, касающееся и яйцеклетки и сперматозоидов, категорически отвергается.

Основными факторами, влияющими на решение женщин, явились: кратность брака, возраст супругов, наличие у супругов собственных детей. Женщины, вступившие в повторный брак, супруг которых был гораздо моложе, в подавляющем большинстве (98%) не хотели использовать сперму донора, даже несмотря на выраженные нарушения сперматогенеза у супруга. Более того, имеющие детей от первых браков в 65% случаев отказывались от использования яйцеклеток донора, если им объяснялась необходимость этого вида лечения. Женщины, имеющие детей, настаивали на стимуляции функции яичников с целью получения собственной яйцеклетки. При этом спокойно относились к тому, что лечение может быть бесперспективным, и в этом случае они были готовы отказаться от достижения беременности вообще. Часть пациенток, находящихся в повторном браке, не имеющих собственных детей, соглашались на использование ооцитов донора в случае использования только спермы супруга. Пациентки, которые состояли в первом браке, не имея своих детей, длительно лечившиеся от бесплодия, соглашались на использование как ооцитов донора, так и донорской спермы. Следует отметить, что такое решение они принимали после пробного неэффективного курса стимуляции функции яичников в программе ЭКО.

Женщины принимают решение о рождении ребенка в позднем репродуктивном возрасте вполне осознанно. Об этом свидетельствует то, что абсолютное большинство опрошенных женщин хорошо понимают все риски, которым подвергается и мать, и ребенок.

Большинство женщин (55%) полагают, что состояние здоровья в данный момент не мешает им планировать «позднюю» беременность – они считают себя «практически здоровыми». Наличие хронических заболеваний признала лишь каждая третья респондентка, утверждая, что, заболевания находятся в стадии компенсации и не являются причиной отказа от лечения бесплодия и вынашивания беременности.

8 из 10 респонденток ответили, что знают о проблемах, которые могут возникнуть со здоровьем женщины в ходе вынашивания и рождения ребенка в позднем репродуктивном возрасте; лишь 10% женщин ответили, что им ничего об этом не известно и еще 10% не дали никакого ответа. Однако одна женщина была намерена решить этот вопрос кардинально – она подобрала себе суррогатную мать.

Почти такая же ситуация с информацией об опасностях поздних родов для детей. Среди наиболее вероятных проблем называют болезнь Дауна и пороки внутриутробного развития, но многие добавляют, что им известны способы сокращения риска подобных аномалий, имея в виду пренатальную диагностику.

Наиболее щекотливым был вопрос о том, как пациентки планируют воспитывать и обеспечивать ребенка, родившегося у родителей в позднем репродуктивном возрасте, особенно если семейные отношения не были стабильными. Многие из пациенток отвечали, что это их личное дело (30%). Другие говорили о том, что имеют родственников, готовых им помочь (30%). 40% респонденток не отвечали на этот вопрос.

Таким образом, проведенный анализ позволил сделать вывод, что женщины позднего репродуктивного возраста социально состоятельны для вынашивания, рождения и воспитания планируемых детей. Однако пациентки имели неправильное представление о физиологии и угасании функции репродуктивной системы. В подавляющем большинстве случаев они считали, что возможность реализации репродуктивной функции сохраняется до момента наступления менопаузы. Сложным и разноречивым оказалось отношение женщин к донорству гамет как мужских, так и женских. Также выявлена неадекватная оценка своего соматического здоровья и возможных осложнений, которые могут возникнуть во время беременности.

II группу обследованных составили 300 женщин из кавказских республик – этнически чеченки, ингушки и другие кавказские народности. Возраст пациенток колебался от 36 до 49 лет и в среднем составил  $42,1 \pm 4,1$  года. Причинами обращения этой группы респонденток по поводу бесплодия в позднем репродуктивном возрасте явились: позднее вступление в брак (32%), длительное неэффективное лечение по поводу бесплодия (45%), потеря единственного ребенка (5%), потеря ребенка при наличии других детей (2%), наличие в семье детей только женского пола (10%), желание иметь еще детей при наличии в семье 1–2 детей (4%).

Все респондентки этой группы состояли в браке, из них лишь 5% в повторном. Среди опрошенных высшее образование имели 9%, среднее и среднее специальное – 22%. Остальные не смогли пояснить уровень своего образования. 38% пациенток работали, остальные – домохозяйки. Свое экономическое положение они не смогли оценить, в отношении оплаты лечения полагались на мужа и семью. Женщины предполагали о трудностях достижения беременности в позднем репродуктивном возрасте, однако объективно не оценивали всю сложность проблемы, доминирующим было огромное желание родить ребенка. В отношении донорства гамет категорически отвергалась возможность использования спермы донора. Однако большинство женщин, у которых было невозможно получить собственную яйцеклетку, были согласны на использование ооцитов донора при условии соблюдения национальной принадлежности. Причем, 47% пациенток готовы были обсуждать этот метод лечения с мужем, 53% женщин настаивали на том, чтобы муж ничего не знал, хотя им было разъяснено о невозможности проведения этого метода лечения без ведома супруга.

Пациентки оценивали состояние своего здоровья как удовлетворительное, считали себя вполне способными выносить и родить здорового ребенка. Большинство женщин были мало информированы о возможности развития пороков развития у детей, рожденных от матерей в позднем ре-

продуктивном возрасте и отказывались от инвазивных методов генетической диагностики патологии у потомства. Респондентки этой группы предпочитали родорозрешение через естественные родовые пути и оставляли без ответа вопрос о воспитании рожденных детей.

Таким образом, анализ результатов медико-социального анкетирования позволил выявить различия в ряде показателей социально-экономического, семейного положения обратившихся женщин. Также имелись различия в мотивах обращаемости по поводу бесплодия женщин позднего репродуктивного возраста в выделенных группах, в их репродуктивном анамнезе и отношении к донорству гамет.

Проведенный анализ позволил прийти к заключению, что женщины позднего репродуктивного возраста относятся к социально устойчивой и социально активной категории населения. Подавляющее большинство из них имеют высшее образование, профессиональную квалификацию, стабильный уровень материального обеспечения, позволяющий им воспитывать рожденного ребенка. Мы также обратили внимание на то, что, к сожалению, практически все женщины позднего репродуктивного возраста во время первичных консультаций испытывали неудовлетворенность от общения с врачом, высказывающим вероятность плохого прогноза лечения бесплодия у данной категории больных. Кроме того, было отмечено, что пациентки имели неправильное представление о физиологии и угасании функции репродуктивной системы. В подавляющем большинстве случаев они считали, что возможность реализации репродуктивной функции сохраняется до момента наступления менопаузы. Также выявлена неадекватная оценка своего соматического и репродуктивного здоровья и возможных осложнений, которые могут встречаться во время беременности у этого контингента больных. Сложным и разноречивым оказалось отношение женщин к донорству гамет как мужских, так и женских.

Отсутствие желанных детей создавало для большинства опрошенных женщин психологический и социальный дискомфорт.

Таким образом, реабилитация репродуктивной функции является медико-социальной задачей, способствующей изменению качества жизни этой группы пациенток.

Неоспорим тот факт, что женщина в позднем репродуктивном возрасте имеет такое же право на рождение ребенка, как и все остальные женщины. Порой она может создать даже более комфортные условия для развития ребенка, как в психологическом, так и в материальном плане, используя накопленный жизненный опыт и материальные возможности. Конечно, вопрос о «предельном» возрасте женщины, когда она может стать матерью, остается дискуссионным. И следует признать, что многие пациентки, приходя в специализированное учреждение для лечения бесплодия, не задумываются, что будет через 15–20 лет. Отказать им в помощи врачи не вправе, однако специалист должен подробно рассказать обо всех рисках, связанных с достижением и вынашиванием беременности, о шансах при применении тех или иных ВРТ.

Итак, если проблема реабилитации репродуктивной функции женщин позднего возраста является хотя и трудно решаемой, но тем не менее интенсивно обсуждаемой, то мужчины опять остаются в стороне, несмотря на очевидность старения как общебиологического феномена. Исследований, изучающих социальные позиции современного мужчины по вопросам создания семьи и рождения детей, практически нет, а работы, оценивающие влияние возраста отца на его фертильность и здоровье детей, рожденных от отцов старшего возраста, единичны и не способны формировать какие-либо обобщения (Nieschlag E., 1998; Chakroum F., Sallemi A., 2002). Это не удивительно, так как фертильность мужчин, причины нарушения сперматогенеза и методы лечения этих нарушений до сих пор являются нерешенными проблемами. Актуальность исследований в этих направлениях не вызывает сомнения.

В заключение следует сказать, что бесплодие – это весьма относительное и социально детерминированное явление. Большинство бесплодных лиц, обращающихся за лечением в возрасте, как правило, после 30 лет, в более молодом возрасте были фертильны. Тем не менее мы имеем те реалии репродуктивного поведения, которые характерны именно для данного социального этапа развития общества. Изменить социальные тенденции какими-либо законами или постановлениями вряд ли возможно, следовательно, медицине приходится решать те проблемы, которые актуальны для людей, живущих в этом обществе и в это время.

---

## **Глава 2. ФИЗИОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЧЕЛОВЕКА**

---

### **2.1. Физиология репродуктивной функции женщины (физиология фолликулогенеза, созревания ооцитов и овуляции)**

Фолликулогенез и созревание ооцитов – сложные процессы, зависящие от тесного взаимодействия клеточных и эндокринных механизмов. Известно, что созревание большинства зачаточных половых клеток происходит внутриутробно. Примордиальные зародышевые клетки мигрируют из энтодермы желточного мешочка в половой валик, который позже, на 7-й неделе гестации, превращается в яичники. Примордиальные зародышевые клетки достигают стадии оогонии и начинают быстро размножаться; их число соответствует пиковым значениям (6–7 млн) к 20-й неделе беременности. В последующем из-за начала мейоза и атрезии фолликулов количество зародышевых женских клеток значительно уменьшается и к началу полового созревания остается только 300 000 ооцитов.

Начиная с пубертатного периода под влиянием гонадотропных гормонов гипофиза в яичниках происходят циклические изменения. К этому периоду в них остается около 200 000 первичных фолликулов. Яичниковый цикл (условно – 28 дней) состоит из 3 фаз: фолликулярной (первые 13 дней), фазы овуляции (14-й день) и лютеиновой (последние 14 дней). Однако процесс фолликулогенеза не ограничивается одним менструальным циклом и в среднем занимает от 85 до 200 дней. Условно фолликулогенез можно разделить на следующие стадии:

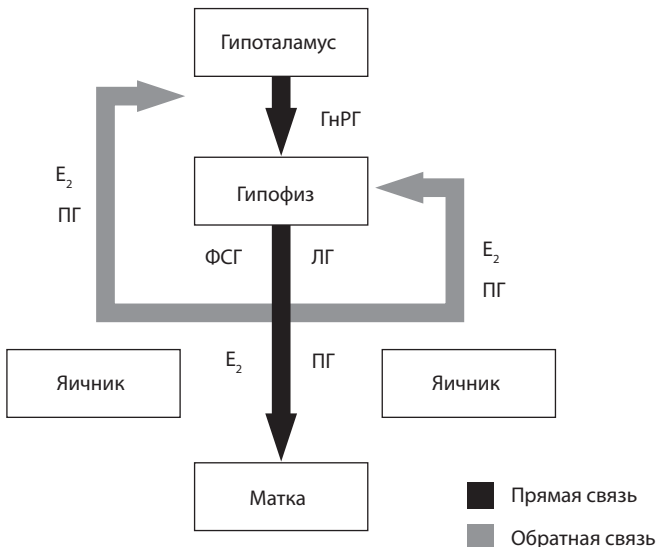
1. Формирование пула растущих фолликулов (около 120 дней) – рост и дифференцировка примордиальных фолликулов до преантральных.
2. Базальный рост преантральных фолликулов до стадии малых антральных диаметром 1–2 мм (около 65 дней).
3. Выбор когорты малых антральных фолликулов, их рост, селекция и созревание доминантного фолликула (около 20 дней).

Судьба каждого фолликула находится под контролем эндокринных и паракринных систем. Механизм, посредством которого примордиальные

и первичные фолликулы попадают в когорту растущих, до сих пор неизвестен. Установлено, что процесс вступления покоящихся примордиальных фолликулов в фазу роста происходит постоянно в течение всей жизни. При этом размер когорты фолликулов пропорционален возрасту женщины. Как считает Е. McGee (1999), окончательное развитие яичниковых фолликулов начинается приблизительно за 85 дней до овуляции. В течение 70 дней первичный фолликул развивается до ранней антральной стадии, и этот процесс завершается к концу лютеиновой фазы цикла. Эта фаза фолликулогенеза проходит независимо от колебаний концентраций гонадотропинов и, возможно, находится под контролем фолликулярного фактора роста и дифференцировки (CDF-9).

Последующие события – рост фолликулов, выбор доминантного, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляция и формирование желтого тела – происходят под влиянием гормонов и являются гонадотропин-зависимым процессом.

Для того чтобы осознанно проводить индукцию овуляции и выбрать тот или иной протокол лечения, необходимы базовые знания о механизмах фолликулогенеза и овуляции в норме. В реализации роста фолликулов, созревания и оплодотворения ооцита из доминантного фолликула фундаментальная роль принадлежит интегрированному действию гормонов гипоталамуса, гипофиза и яичников. Ведущими в этой системе являются гонадотропин-рилизинг-гормоны гипоталамуса (ГнРГ), гонадотропины гипофиза (ФСГ и ЛГ), гормоны яичника эстрадиол и прогестерон, вспомогательными – множество факторов: ингибины, активины, факторы роста и др.



**Рис. 2.1.** Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.



Нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы зависит от правильной синхронизации времени высвобождения и количества гормонов, вырабатываемых этой системой. Представляется целесообразным рассмотреть отдельные звенья системы и органы-мишени, на которые действуют вырабатываемые ими гормоны, чтобы по возможности полно представить всю мозаику механизмов прямых и обратных связей, обеспечивающих нормальный овуляторный менструальный цикл.

На рисунке 2.1 представлена простая схема источников, органов-мишеней и механизмов обратной связи гормонов, вовлеченных в гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему.

### **Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)**

ГнРГ – декапептид, синтезируемый специфическими нейрональными окончаниями переднего и медиобазального гипоталамуса. Он высвобождается в портальные сосуды, проходит небольшой путь до передней доли гипофиза. Благодаря компактности портальной системы небольшое количество ГнРГ оказывается эффективным для высвобождения гонадотропинов из гипоталамуса и при этом ГнРГ не определяется в периферическом кровотоке. Высвобождение гонадотропинов ФСГ и ЛГ приводит к продукции эстрадиола и прогестерона в яичниках, которые в свою очередь через механизмы обратной связи оказывают влияние на высвобождение ГнРГ из гипоталамуса.

ГнРГ высвобождается в пульсирующем режиме, а частота и амплитуда этих импульсов, а также чувствительность гонадотрофов гипофиза определяют механизм освобождения двух гонадотропинов. Стимуляция ГнРГ находится под влиянием яичниковых стероидов, но также в этом процессе принимают участие и другие факторы, включающие опиаты, катехоламины и нейропептид Y. Если ГнРГ высвобождается в непрерывном режиме, синтез гонадотропинов подавляется в результате десенситизации гонадотропных рецепторов ГнРГ. Пульсирующее выделение ГнРГ обеспечивает функционирование нормального овуляторного менструального цикла (Knobil E., 1980).

ГнРГ не определяется в периферической крови; о нем мы судим по пульсирующему высвобождению ЛГ в течение овуляторного цикла и при наличии патологии. Пульсирующее высвобождение ФСГ сложнее диагностировать из-за его более продолжительного периода полураспада. В фолликулярную фазу нормального менструального цикла пики ЛГ (являющиеся отражением ГнРГ) могут быть диагностированы каждые 60–90 мин.

Непосредственно перед преовуляторным пиком ЛГ происходит значительное высвобождение ГнРГ, а после овуляции под влиянием роста концентрации прогестерона частота этих импульсов постепенно снижается через каждые 2–4 часа в раннюю лютеиновую фазу, затем каждые 8–12 часов в конце цикла. Амплитуда импульсов ЛГ в лютеиновую фазу достоверно выше, чем в фолликулярную. Изменения частоты и амплитуды ГнРГ явля-

ются центральным механизмом, определяющим освобождение ЛГ и ФСГ, и в свою очередь триггером процесса овуляции и продукции яичниковых стероидов.

Знание физиологии и типов амплитуды ГнРГ имеет большое клиническое значение. Индукция овуляции у женщин с гипоталамическим гипогонадотропным гипогонадизмом очень эффективна, когда ГнРГ вводится в пульсирующем режиме с частотой пульсации каждые 60–90 минут. Это пример идеальной заместительной терапии. Поиск агониста с целью поддержания действия ГнРГ привел к прямо противоположному результату – десенситизации рецепторов ГнРГ. Эти эффекты в настоящее время широко используются до и в процессе стимуляции яичников в программе ЭКО для предотвращения преждевременных пиков ЛГ. В настоящее время изучается действие антагонистов ГнРГ, которые используются в основном в программе ЭКО. У этих препаратов отсутствует фаза активации высвобождения гонадотропинов как у агонистов, при их введении происходит непосредственное снижение уровней ФСГ и ЛГ.

### **Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)**

Количество и время высвобождения ФСГ из передней доли гипофиза изменяется на протяжении овуляторного цикла. Этот механизм находится под влиянием многих факторов. Перед началом очередной менструации, при исчезновении желтого тела в яичниках, разрушается обратная связь между периферическими гормонами желтого тела и ФСГ, в результате чего повышается уровень ФСГ в период менструации. Этот подъем концентрации ФСГ стимулирует рост антральных фолликулов, пролиферацию и дифференцировку гранулезных клеток. Происходит активация фермента ароматазы, который превращает основные андрогены – андростендион и тестостерон – в эстрогены. В результате этих процессов возрастает концентрация ингибина В и эстрадиола, включается механизм обратной связи, приводящий к последующему снижению концентрации ФСГ. В середине цикла в тандеме с пиком ЛГ происходит постепенное повышение секреции ФСГ, значение которого не совсем ясно. Это может быть просто побочным продуктом пика ГнРГ или иметь значение в подготовке когорты антральных фолликулов к следующему циклу. С формированием желтого тела, синтезирующего эстрадиол и прогестерон, включается механизм отрицательной обратной связи, который продолжает свое супрессивное действие на высвобождение ФСГ вплоть до начала следующего менструального цикла.

ФСГ имеет много функций. Он является инициатором:

- пролиферации и дифференцировки гранулезных клеток;
- развития антральных фолликулов;
- синтеза эстрогенов;
- стимуляции синтеза рецепторов ЛГ в доминантном фолликуле;
- синтеза ингибинов.

Кроме того, считается, что снижение концентрации ФСГ с ростом эстрадиола играет важную роль в процессе селекции доминантного фолликула.

Существует две теории, согласно которым осуществляется выбор, рост и развитие доминантного фолликула: теория пороговой концентрации ФСГ и теория ФСГ-окна.

*Концепция порогового уровня ФСГ* впервые была сформулирована J. Brown в 1978 г. В когорте растущих малых антральных фолликулов каждый из них имеет свой индивидуальный ФСГ-порог, необходимый для инициации его роста. Возможно, этот порог зависит от содержания рецепторов к ФСГ в клетках гранулезы. При недостаточной концентрации ФСГ происходит атрезия фолликула. Порог ФСГ для каждого конкретного фолликула зависит от его стадии развития и, следовательно, меняется с течением времени. В конце лютеиновой фазы за счет угасания желтого тела и снижения концентрации эстрадиола повышается концентрация ФСГ, на фоне этого происходит выбор группы из 10–20 фолликулов диаметром до 4 мм, находящихся на сходной, «продвинутой» стадии развития. Выявлена зависимость между диаметром фолликула и секрецией эстрадиола, а также чувствительностью к ФСГ.

*Концепция ФСГ-ворот, или ФСГ-окна*, была выдвинута для того, чтобы подчеркнуть роль преходящего повышения концентрации ФСГ над его пороговым уровнем в выборе доминантного фолликула. Время, в течение которого нужно превысить пороговую концентрацию ФСГ, называют ФСГ-окном; оно определяет количество выбранных для дальнейшего роста фолликулов. Доминантный фолликул по мере роста становится более чувствительным к ФСГ и, следовательно, в меньшей степени зависим от его концентрации, при этом он продуцирует возрастающие количества эстрадиола и ингибина В, который тормозит рост остальных фолликулов.

Это основные известные механизмы действия ФСГ. Знания о пороге ФСГ в развитии фолликула привели к изменению протоколов индукции овуляции. Полученные данные стали особенно значимы для разработки протоколов стимуляции низкими дозами с целью индукции монофолликулярного роста во избежание многоплодной беременности и развития синдрома гиперстимуляции яичников.

### **Лютеинизирующий гормон (ЛГ)**

В начале и середине фолликулярной фазы секреция ЛГ относительно низка (с пульсацией каждые 60–90 минут) и относительно низка концентрация циркулирующего ЛГ. Тем не менее это – затишье перед бурей. Кульминация наступает с установлением пика ЛГ в позднюю фолликулярную фазу – центральным событием овуляторного цикла. Концентрация ЛГ возрастает в 10–20 раз по сравнению с уровнем в остальные дни цикла. Продолжительность пика составляет 36–48 ч.

Пик ЛГ, без которого невозможна овуляция, возникает благодаря нескольким процессам. Принципиально происходит переключение эстрадиола с отрицательной на положительную обратную связь на уровне гипофиза

и гипоталамуса, когда концентрация эстрадиола достигает критического уровня. ЛГ-секретирующие клетки гипофиза становятся высокочувствительными к стимуляции ГнРГ, вероятно, из-за повышения числа рецепторов ГнРГ, происходит выброс значительного количества гормона, так называемый пик ЛГ. Незначительное повышение уровня прогестерона в позднюю фолликулярную фазу также может играть роль триггера овуляции.

Преовуляторный пик ЛГ приводит к:

- разрыву фолликула через 36 ч после пика;
- разрыву комплекса кумулюс–ооцит;
- стимуляции возобновления мейотического созревания ооцита;
- лютеинизации клеток гранулезы.

После формирования желтого тела повышающиеся концентрации прогестерона снижают частоту пульсации ЛГ до одного импульса каждые 3 часа, затем до одного каждые 4 часа. Концентрация ЛГ снова падает до базального уровня. Однако неизвестна роль ЛГ в обеспечении функции желтого тела. Эта структура, продуцирующая большое количество гормонов, является «вещью в себе», или программой, которая прекращает свою работу через 14 дней. Таким образом, лютеиновая фаза является постоянной составляющей овуляторного цикла, тогда как фолликулярная фаза подвержена изменениям по продолжительности во времени.

### ***Две клетки – два гонадотропина***

Кроме главных событий, связанных с пиком в середине цикла, основной функцией ЛГ является обеспечение продукции андрогенов клетками теки. Андрогены – андростендион и тестостерон – затем «проходят» в клетки гранулезы. Здесь они встречаются с ароматазой (CYP 19), функция которой состоит в конвертировании их в эстрогены, в основном в эстрадиол, но также и в эстрон. Деятельность ароматазы и, таким образом, продукция эстрогенов контролируются ФСГ. Следовательно, функционирование клеток теки и гранулезы контролируется ЛГ и ФСГ (рис. 2.2).

Существуют определенные взаимодействия гонадотропинов: рецепторы ЛГ экспрессируются под действием ФСГ на мембранах клеток гранулезы растущих фолликулов диаметром >10мм, делая ЛГ способным индуцировать продукцию эстрадиола и рост фолликула в середине и конце фолликулярной фазы.

В клинической практике человеческий хорионический гонадотропин (чХГ) используется для замены пика ЛГ при индукции овуляции, так как он связывается с рецепторами ЛГ. чХГ имеет более длительный период полураспада, чем ЛГ. В настоящее время доступность чистого, рекомбинантного ЛГ (и рекомбинантного ФСГ) дает возможность дальнейшего изучения физиологии овуляторного цикла. Высокие дозы рекомбинантного ЛГ (рЛГ) способны обеспечить овуляцию. Доступность этих препаратов по отдельности дает возможность проведения большого количества экспериментальных работ по дальнейшему изучению функции гонадотропинов в течение менструального цикла.



Рис. 2.2. Две клетки – два гонадотропина.

### Эстрадиол ( $E_2$ )

Эстрогены являются основными женскими гормонами, и эстрадиол – наиболее важный из них у женщин репродуктивного возраста. Синтез эстрадиола клетками гранулезы происходит под действием ФСГ. ФСГ стимулирует фермент ароматазу (СYP 19), конвертирующую основные андрогены – андростендион и тестостерон – в эстрадиол в клетках гранулезы. Таким образом, продукция этого жизненно необходимого гормона требует наличия андрогенов в качестве субстрата, синтез которых в тека-клетках обеспечивается ЛГ не без участия ФСГ.

Основные функции эстрадиола в овуляторном цикле:

1. Главное звено в цепи отрицательной обратной связи, подавляющей секрецию ФСГ и таким образом обеспечивающей выбор доминантного фолликула и предотвращающей мультифолликулярный рост в среднюю и позднюю фолликулярную фазу цикла.
2. Триггер пика ЛГ в середине цикла, инициирующий механизм положительной обратной связи, когда концентрации эстрадиола достигают порогового уровня.
3. Действует как гормон роста в развитии эндометрия.

Концентрация эстрадиола наименьшая в период менструации. ФСГ-индуцированный рост фолликула приводит к быстрому подъему концентрации эстрадиола в середине фолликулярной фазы. Когда уровень эстрадиола достигает стабильно высоких концентраций в позднюю фолликулярную фазу, он индуцирует пик ЛГ. После овуляции концентрация эстрадиола временно снижается, но поддерживается активностью желтого тела. С исчезновением желтого тела концентрация эстрадиола быстро падает до базального уровня и стимулирует секрецию ФСГ непосредственно перед менструацией.

Ошибка природы, гипогонадотропный гипогонадизм, при котором не происходит секреция ФСГ и ЛГ, является эталоном для изучения физиологии овуляции. Отсутствие ФСГ приводит к недостаточности фол-

ликулярного развития и продукции эстрогенов, а отсутствие ЛГ – к недостаточности продукции субстрата – андрогенов. Если проводится терапия пульсирующим введением ГнРГ (чисто заместительная терапия), все встает на свои места, и овуляция успешно восстанавливается. Если используется чистый ФСГ для стимуляции овуляции посредством прямого воздействия на яичники, то недостаток ЛГ и, таким образом, продукции андрогенов в качестве субстрата обеспечивает рост фолликулов, но не продукцию эстрадиола. Даже если индуцировать овуляцию введением чХГ или рЛГ при достижении фолликулом большого размера, имплантация не наступит из-за отсутствия влияния эстрогенов на эндометрий.

### **Прогестерон (ПГ)**

ПГ продуцируется лютеинизированными клетками гранулезы. Большое количество синтезируется в желтом теле после овуляции. Концентрация ПГ достигает пика через 7–8 дней после овуляции и быстро падает после исчезновения желтого тела. Основная функция ПГ желтого тела – создание секреторного эндометрия, способного принять эмбрион и поддерживать эндометрий в ранние сроки беременности, пока трофобласт/гормоны плаценты не возьмут эту роль на себя. Под влиянием ПГ изменяются число и форма железистых структур эндометрия: желез становится больше, и они приобретают извитую форму. ПГ также принимает участие в экспрессии генов, ответственных за имплантацию на уровне эндометрия.

Совместно с эстрадиолом ПГ подавляет секрецию гормонов гипофиза в лютеиновую фазу цикла. Увеличение концентрации ПГ после овуляции постепенно снижает частоту пульсов ГнРГ/ЛГ и увеличивает их амплитуду. На протяжении этой фазы ФСГ синтезируется и накапливается, готовый к выбросу, который происходит при регрессии желтого тела. Начальный подъем концентрации ПГ непосредственно перед пиком ЛГ, возможно, играет роль в инициации этого пика.

### **Морфология яичников**

Яичник является наиболее динамично изменяющимся органом женского организма в репродуктивном периоде. Внутренняя часть, мозговой слой, или строма, состоит из соединительной ткани, заполненной маленькими капиллярами и адренергическими нервами. В коре содержится огромное количество фолликулов с ооцитами; их число варьирует от приблизительно 300 000 в период менархе до 1500 в менопаузе. Существует постоянный процесс развития фолликулов от примордиальной стадии (ооцит с одним слоем гранулезных клеток вокруг него) через первичную и вторичную стадию с увеличением числа слоев гранулезных клеток до антральных фолликулов, содержащих фолликулярную жидкость, и полностью сформированных преовуляторных фолликулов. Желтое тело можно увидеть в лютеиновую фазу цикла, и картину завершают белые тела (остатки дегенерированных желтых тел).

На рисунке 2.3. представлен преовуляторный фолликул.

## Селекция доминантного фолликула

В середине фолликулярной фазы из когорты растущих под влиянием ФСГ фолликулов выбирается один – доминантный, который развивается дальше. Остальные фолликулы атрезируются. Ключом этого выбора является степень чувствительности к ФСГ. Фолликул, более чувствительный к ФСГ, характеризуется повышением ароматазной активности, он больше продуцирует эстрогенов и ингибина. При увеличении концентраций эстрогенов и ингибина снижается продукция ФСГ. Большинство фолликулов в условиях дефицита ФСГ не способны развиваться, они подвергаются атрезии. Остается лишь один, который способен преодолеть этот порог низкой концентрации ФСГ, он и является доминантным. В этом процессе играют роль также внутрияичниковые эстрогены и андрогены. Селекция доминантного фолликула – пример того, как выживает сильнейший.

## Овуляция

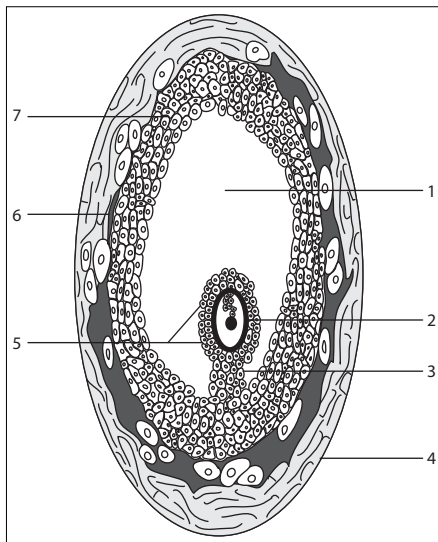
Высокий уровень эстрогенов в преовуляторном периоде способствует пику ЛГ. Это инициирует каскад событий, заключающихся в созревании ооцита в доминантном фолликуле, разрыве фолликула и освобождении зрелой яйцеклетки от связи со стенкой фолликула.

## Вспомогательные факторы

Процесс овуляции происходит в содружестве эндокринных, аутокринных и паракринных факторов (см. рис. 2.4)

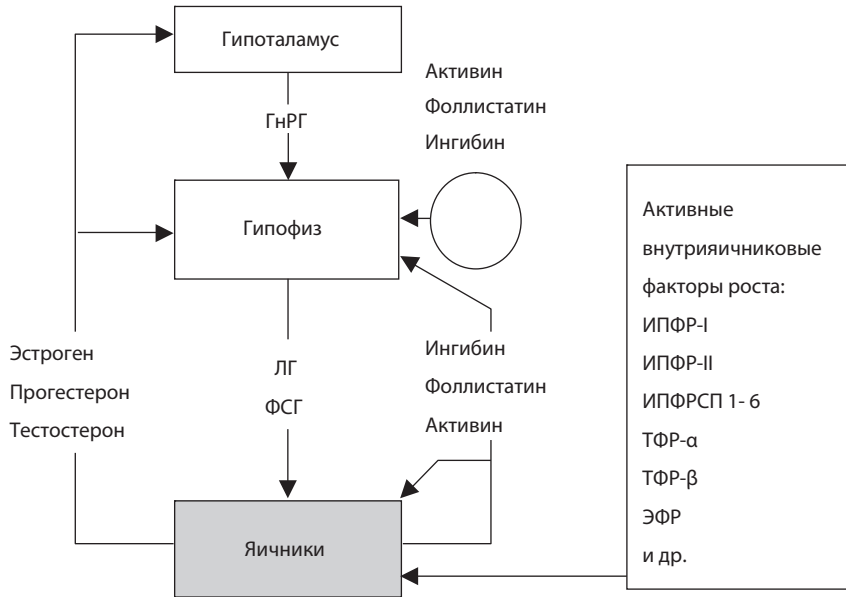
## Ингибин

Ингибин секретируется гранулезными клетками фолликула. Ингибины А и В – димеры с различными уровнями секреции в течение менструально-



**Рис. 2.3.** Преовуляторный фолликул.

1 – фолликулярная жидкость; 2 – прозрачная (zona pellucida) оболочка яйцеклетки; 3 – яйценосный бугорок с яйцеклеткой; 4 – наружный слой фолликула из клеток стромы и фиброзной соединительной ткани, называемый theca externa; 5 – фолликулярные эпителиоциты – гранулезные клетки, окружающие яйцевую клетку, образуют лучистую корону, содержат микротрубочки; 6 – внутренний сосудистый слой фолликула, состоит из клеток стромы (текальные эндокриноциты) и богатой сети капилляров, называется theca interna; 7 – базальная мембрана и прилегающие к ней гранулезные клетки, называемые зернистым слоем – гранулезой.



**Рис. 2.4.** Факторы, обеспечивающие овуляцию.

ИПФР – инсулиноподобный фактор роста; ТФР – трансформирующий фактор роста; ЭФР – эпидермальный фактор роста; ИПФРСР – протеины, связывающие инсулиноподобные факторы роста.

го цикла. Концентрация ингибина А более низкая в раннюю фолликулярную фазу, но начинает постепенно возрастать, достигая пика к ее середине. В противоположность ингибин В имеет высокий уровень в раннюю фолликулярную фазу. Его концентрация также повышается параллельно росту ФСГ, но несколько запаздывает по сравнению с изменениями уровней ФСГ. Эстрадиол и ингибин В при достижении определенных высоких значений являются факторами, снижающими секрецию ФСГ.

### *Активины и фоллистатины*

Активин усиливает эффекты ФСГ, способствуя развитию фолликулов, но тормозит продукцию андрогенов. Считается, что фоллистатин также принимает участие в этих процессах, нейтрализуя биоактивность активина.

### *Факторы роста*

Участие многих факторов роста изучается в процессах регуляции внутрияичниковых взаимоотношений. Наиболее изученными являются ИПФР, трансформирующие и эпидермальные факторы роста. Окончательно их роль в регуляции внутрифолликулярной активности неизвестна. Основные позиции овариального стероидогенеза представлены на рисунке 2.5.