

контролем. Как видно из табл.2, у якутов, больных алкоголизмом, статистически значимо понижена частота гаплотипа «X\_A» на 4,5 % (протективное действие) и повышена частота гаплотипа «X\_G» на 5,2 % (предрасполагающее к болезни влияние). В изученной ранее популяции русских г. Томска, в противоположность якутской популяции, выявлено близко к статистически значимому ( $p = 0,058$ ) предрасполагающее к алкоголизму действие гаплотипа «X\_A» (у больных частота повышена на 6 %) и отсутствие влияния гаплотипа «X\_G» на подверженность к болезни. При этом эти локусы были умеренно, но статистически значимо сцеплены у больных и в контроле ( $D' = 0,40$ ; LOD = 2,82 и  $D' = 0,60$ ; LOD = 4,94) [2].

### Заключение

В настоящем исследовании изучено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов двух генов этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B\*Arg47His* и *CYP2E1 Pst I (G/C)*, полиморфизм длин tandemных повторов (*VNTR*) в 3'-некодирующей области (3'-UTR) и 1342 A/G в 9 экзоне гена переносчика дофамина *DAT1 (SLC6A3)* в выборках из трёх якутских популяций в сравнении с группой больных алкоголизмом якутов. Три выборки якутских популяций составили общую группу популяционного контроля, в которой, как и в группе больных, по всем четырём изученным локусам выполнялось равновесие Харди-Вайнберга. У якутов не выявлено связи

полиморфизма этанол-метаболизирующих ферментов с подверженностью к алкоголизму. Обнаружена близкая к статистически значимой ассоциация полиморфизма A/G ( $p = 0,055$ ) и статистически значимая ассоциация *VNTR* в 3'-UTR гена *DAT1* ( $p = 0,015$ ) с алкоголизмом в якутской популяции. При этом в группе больных между этими локусами наблюдается умеренное неравновесие по сцеплению, которое отсутствует в контрольной группе. Выявлены гаплотипы: предрасполагающий к формированию алкоголизма «X\_G» ( $p = 0,013$ ) и протективный для болезни «X\_A» ( $p = 0,043$ ), где (X) – любой аллель не 10 копиями повтора (7, 9, или 11 повторов).

*Настоящая работа выполнена при поддержке грантов РФФИ: 07-04-01629-а, 09-04-99083-р\_офи.*

### Литература

1. Анализ полиморфизма генов, участвующих в метаболизме этанола у лиц с алкогольной болезнью печени / З.А. Шангареева [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 11. – С. 485-490.
2. Ассоциация полиморфизма 1342 A/G в экзоне 9 и длин tandemных повторов (*VNTR*) в 3'-некодирующей области (3'-UTR) гена переносчика дофамина *DAT1 (SLC6A3)* с риском формирования алкогольной зависимости в Западно-Сибирской популяции русских / А.В. Марусин [и др.] // Медицинская генетика. – 2008. – № 6. – С. 31-35.
3. Животовский Л.А. Популяционная биометрия / Л.А. Животовский. – М.: Наука, 1991. – 271 с.
4. Киржанова В.В. Наркологические расстройства в России / В.В. Киржанова // Демоскоп Weekly (электронная версия бюллетеня «Население и общество». – 2007. – № 275-276 [URL=<http://demoscope.ru/weekly/2007/0275/tema02.php>].
5. Полиморфизм генов этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B*, *ADH7* и *CYP2E1* и риск развития алкоголизма в русской популяции За-

падно-Сибирского региона / А.В. Марусин [и др.] // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 7 (49). – С. 51-56.

6. A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity / M.V. Osier [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – V. 71, № 1. – P. 84-99.

7. Cotton N.S. The familial incidence of alcoholism: A review / N.S. Cotton // J. Stud. Alcohol. – 1979. – N 40. – P. 89-116.

8. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans / T.-K. Li [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2001. – V. 25, N 1. – P. 136-144.

9. Genetic polymorphisms of ADH2, ADH3, CYP4502E1 Dra-I and Pst-I, and ALDH2 in Spanish men: lack of association with alcoholism and alcoholic liver disease / [et al.] Vidal F. // J. Hepatol. – 2004. – V. 41, N 5. – P. 744-750.

10. Genetic time-series analysis identifies a major QTL for in vivo alcohol metabolism not predicted by in vitro studies of structural protein polymorphism at the *ADH1B* or *ADH1C* loci / A.J. Birley [et al.] // Behav. Genet. – 2005. – V. 35, N 5. – P. 509-524.

11. Guo S. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles / S. Guo, E. Tomson // Biometrics. – 1992. – Vol. 48. – P. 361-372.

12. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder / C.L. Barr [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2001. – V. 49, N 4. – P. 333-339.

13. Lee Sh.-L. Functionality of allelic variation in human alcohol dehydrogenase gene family: assessment of a functional window for protection against alcoholism / Sh.-L. Lee, J.-O. Höö, Sh.-J. Yin // Pharmacogenetics. – 2004. – V. 14, №11. – P. 725-732.

14. Susceptibility to esophageal cancer and genetic polymorphisms in glutathione S-transferases T1, P1 and M1 and cytochrome P450 2E1 / D.-X. Lin [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1998. – V. 7, № 11. – P. 1013-1018.

15. Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949 / K.S. Kendler [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1997. – V. 54, N 2. – P. 178-184.

16. Unraveling the molecular mechanisms of alcohol dependence / G. Kalsi [et al.] // Trends Genet. – 2009. – N 1. – P. 49-55.

17. URL: [http://info.med.yale.edu/genetics/kkidd/SLC6A3\\_3VNTR.html](http://info.med.yale.edu/genetics/kkidd/SLC6A3_3VNTR.html)

## А.А. Семенова, Е.Я. Яковлева, А.Н. Ноговицына ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ЧАСТОТА, ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА ПО ДАННЫМ КОНСУЛЬТАЦИИ ПО РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА РЕСПУБЛИКАНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ №1 – НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА МЕДИЦИНЫ

УДК 618.177

**Цель исследования.** Изучение структуры, факторов риска и причин женского бесплодия.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 500 амбулаторных карт женщин с бесплодием.

**Результаты исследования.** В структуре причин первичного бесплодия преобладает трубно-перитонеальное бесплодие (45,7%), эндокринное (23,9%) и генитальный эндометриоз (29,9%); вторичного - эти причины составляют 54,3, 19 и 8,9% соответственно. Основными этиологическими факторами женского бесплодия являются хронические воспалительные заболевания гениталий, эндометриоз, нарушения менструальной функции.

**Ключевые слова:** женское бесплодие, факторы риска, генетические исследования.

**СЕМЕНОВА Айталиа Афанасьевна** – врач акушер-гинеколог КРЧ ПЦ РБ№1-НЦМ, e-mail: 4aita@mail.ru; **ЯКОВЛЕВА Елизавета Яновна** – зав. Консультацией по репродукции человека ПЦ РБ№1-НЦМ; **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., врач-генетик МГК ПЦ РБ№1-НЦМ, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, e-mail: nogovan@yandex.ru.

**Materials and methods.** The retrospective analysis of 500 out-patient cards of women with sterility is lead.

**Results of research.** In structure of the reasons of primary sterility tubal-peritoneal sterility (45, 7%), endocrine (23, 9%) and genital endometriosis (29, 9 %) prevail; at secondary - these reasons make 54, 3%, 19 and 8, 9 % accordingly. The basic etiologic factors of female sterility are chronic inflammatory diseases of genitals, endometriosis and menstrual function disorder.

**Keywords:** female sterility, risk factors, genetic researches.

## Введение

В настоящее время демографическая ситуация в России является крайне неблагоприятной как в количественном (уменьшение численности населения), так и в качественном отношении (снижение продолжительности жизни, демографическое старение и увеличение заболеваемости всех категорий населения, в том числе женщин и детей) [1]. Бесплодный брак продолжает оставаться достаточно сложной проблемой для современных специалистов акушеров-гинекологов [3]. Серьезность положения обусловлена высоким процентом бесплодия (15%), что, по данным ВОЗ, является критическим уровнем репродуктивной функции населения [4].

Установлено, что 30% всех пороков развития генетически обусловлены (20% генные мутации и 10% хромосомные aberrации), 10% вызваны вирусными инфекциями, а в 60% причину установить не удалось. Цитогенетические исследования выявили различные изменения кариотипа у 8 (9,35%) женщин из 86. Наибольшее число (у 4) хромосомных нарушений обнаружено у больных с удвоением матки и влагалища. У данных женщин фертильность сохранена. Были проведены исследования по всему комплексу генетической информации по полиморфизму локусов и биохимическим маркерам. Из всей совокупности проведенных исследований выявлена генетическая связь: а) с белками, сопряженными с дыхательной функцией, обеспечением тканей с кислородом, и б) с гормональным статусом (генетически зависимое изменение уровней ЛГ, пролактина, тестостерона, Т4). Моногенные формы врожденных пороков развития могут быть чаще при внутриматочных перегородках и синдроме Рокитанского – Кюстера [2].

Республика Саха (Якутия) является одним из немногих регионов Российской Федерации с малоизученной проблемой бесплодия. Географическое положение Якутии и суровые климатические условия обостряют любое негативное воздействие промышленной деятельности на экологическую обстановку и здоровье населения. Народы Севера, освоившие эту экстремальную по климатическим условиям часть планеты, в настоящее время находятся на пороге этнической катастрофы. За период с 1995 по 2002 г. население малочисленных народов Севера сократилось почти наполовину [5].

**Цель исследования** – изучение структуры, факторов риска и причин

женского бесплодия среди женщин коренной национальности.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 500 амбулаторных карт женщин якутской национальности с диагнозом бесплодие, обратившихся в консультацию по репродукции человека РБ №1-Национального Центра Медицины. Общеклиническое обследование было проведено по стандартной схеме, предусматривающей выяснение жалоб, сбор анамнеза, специальное гинекологическое обследование, дополнительно были изучены гормоны гипофизарно-яичниковой системы, ультразвуковая эхография органов малого таза и эндоскопические методы (гистероскопия, лапароскопия). Статистическая обработка данных выполнена на компьютере Acer Aspire 5520 с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. В результате проведенных цитогенетических исследований в медико-генетической консультации за 2000-2008 гг. выявлено 18 женщин с хромосомной патологией.

## Результаты

Наибольшее количество женщин были в возрастной группе 25-29 (37,6%) и 30 - 34 года (26,6%) (таблица). Средний возраст составил  $30 \pm 1,0$  лет.

Количество городских жителей 283 (56,6%), сельских - 217 (43,4%). По социальному положению преобладали служащие - 370 (74,0%), рабочие - 76 (15,2%), студенты - 10 (2,0%), неработающие - 44 (8,8%).

Все пациентки предъявляли жалобы на бесплодие. Длительность бесплодия 1-2 года отмечалась у 146 (29,2%), 3-5 - у 160 (32,0), 6-10 - у 142 (28,4) и более 10 лет у 52 (10,4%). Первичным бесплодием страдали 237 (47,4%), вторичным - 263 (52,6) пациентки. У 437 (87,4%) пациенток возраст менархе 11 - 14 лет, позднее менархе у 63 (12,6). Нарушение становления менструальной функции отмечали 81 (16,2%) пациентка, из них у 36 менструальный цикл не восстановился. Альгодисменорея отмечалась у 260 (52%) пациенток, по типу олигоменореи у 74 (14,8%).

Начало половой жизни в возрасте 15-17 лет у 70 (14%), 18-20 лет у 288 (57,6), после 20 - у 142 (28,4) пациенток. Контрацепцию использовали 173 (34,6%) женщины, из них внутриматочную (ВМК) - 63 (36,5), оральные контрацептивы - 110 (63,5). Согласно анамнеза на фоне ВМК выявлены: эн-

дометрит у 17 (27,7%), гиперполименорея у 14 (22,2) и экспульсия контрацептива у 7 (11,1) пациенток. У 138 (52,4%) пациенток в анамнезе одна беременность, из них у 76 (55%) завершилась родами, у 76 (29%) - 2 беременности, у 28 (10,7) - 3, у 7 (2,9) - 4, у 7 (2,9) - 5, у 5 (1,9) - 6, у 2 (0,7) - 7. Количество абортот составило 44%, из них 2 и более - 29%, самопроизвольных выкидышей - 25%, внематочных беременностей - 12,7%. Трубное бесплодие встречалось у пациенток, имеющих медицинские аборты (57,8%) и внематочную беременность (23,6%) в анамнезе. На значительную частоту бесплодия после аборта указывают и другие авторы [4]. После сальпингоэктомии в связи с трубной беременностью у 54,7% женщин оставшаяся маточная труба оказалась непроходимой или функционально неполноценной [2].

Частые ОРВИ, тонзиллит, детские инфекции, грипп наблюдались у 401 (80,2%) женщины. Заболевания мочевыделительной системы у 193 (38,7%), верхних дыхательных путей у 169 (33,8%), органов дыхания у 59 (11,8%) и сердечно-сосудистой системы у 37 (26%), сочетание нескольких заболеваний у 96 (19,2%) пациенток.

В структуре гинекологических заболеваний преобладали воспалительные процессы органов малого таза (50,4%), нарушение менструальной функции (14,8%) и генитальный эндометриоз (11,8%).

Хирургическое лечение по поводу кисты яичников в анамнезе отмечали 34 (6,8%), внематочной беременности - 27 (5,4%); консервативная миомэктомия проведена у 4 (0,8%) пациенток.

Инфекции, передаваемые половым путем, выявлены у 42,7%, в каждом втором случае микст-инфекция. Среди выявленных возбудителей ureaplasma urealiticum и mycoplasma hominis в ассоциации с бактериальной инфекцией составили 41,5 и 32,3% соответственно, chlamidia trachomatis - 25,3%.

У 19,2% пациенток базальный уровень ФСГ на 2-3 день менструального цикла был выше нормальных значений и составил в среднем  $-14,3 \pm 1,2$  мМЕ/мл. Уровень прогестерона у 36,8% соответствовал нижней границе нормы, у

## Распределение женщин по возрасту

Возраст	Кол-во пациенток	Уд.вес, в %
19-24 лет	108	21,6
25-29 лет	188	37,6
30-34 лет	133	26,6
35-39 лет	66	13,2
40-44 лет	5	1

19,2% - базальному уровню. О развитии вторичной гипофункции яичников на фоне хронического воспалительного процесса внутренних половых органов свидетельствует недостаточность лютеиновой фазы и ановуляция.

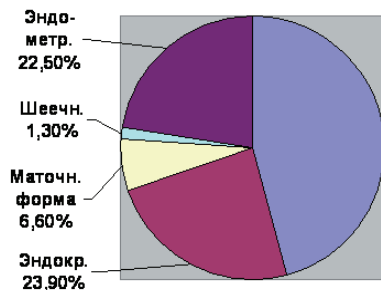
При эхографическом исследовании органов малого таза у 359 (71,8%) пациенток выявлена патология гениталий, в том числе: признаки воспалительного процесса придатков матки (48%), аденомиоз (16,2), доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников (15,6), лейомиома (12,2), поликистоз яичников (7,2%).

Из 479 пациенток при гистеросальпингографии непроходимость маточных труб выявлена у 156 (31,2%), наиболее часто (42,9%) в ампулярном отделе. Гиперплазия, полипы эндометрия и внутриматочные синехии диагностированы у 24 (5%), аденомиоз у 19 (3,9), врожденные аномалии матки у 6 (0,2%) пациенток.

Патология эндометрия при гистероскопии выявлена у 88 (88,3%) пациенток из 105 обследованных. При патоморфологическом исследовании биопсийного материала наиболее часто диагностирована железистая гиперплазия эндометрия (20,9%), эндометрит (25,7), железистый полип (10,4) и эндометриоз (6,6%).

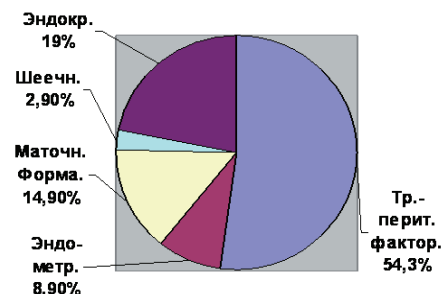
Лечебно – диагностическая лапароскопия проведена у 221 пациентки (одновременно с гистероскопией у 78), из них 107 с первичным и 114 с вторичным бесплодием. При первичном бесплодии трубно-перитонеальная форма выявлена у 46 (42,9%), наружный генитальный эндометриоз у 32 (29,9), поликистозные яичники у 6 (5,6), лейомиома у 4 (3,7) и сочетание патологии у 13 (12,1) пациенток, при вторичном бесплодии эта патология выявлена у 58 (50,8), 26 (22,8), 5 (4,3), 4 (3,5) и 9 (7,8%) соответственно.

Объем хирургического лечения следующий: сальпингоовариолизис, фимбриолизис, сальпингостомия, консервативная миомэктомия. В 18 случаях проведена односторонняя, в 8 – двусторонняя сальпингоэктомия при выра-



Первичное бесплодие

Структура причин женского бесплодия



Вторичное бесплодие

женных деструктивных изменениях в маточных трубах.

На основании проведенного анализа выявлено, что у каждой второй пациентки имелось сочетание 2-4 факторов бесплодия органического и функционального характера. В структуре причин первичного бесплодия преобладали трубно-перитонеальное (45,7%), эндокринное (23,9%) и генитальный эндометриоз (22,5%). При вторичном бесплодии генитальный эндометриоз наблюдался в 3 раза реже (8,9%), внутриматочная патология в 2 раза чаще (14,9%), чем при первичном (6,6%) (рисунок).

У пациенток с хромосомной патологией первичная аменорея наблюдалась у 9 женщин с синдромом Шерешевского-Тернера (46,X0), одна с дисгенезией гонад (46ХУ). У 4 пациенток с полисомией X хромосомы выявлены альгодисменорея. Заместительная терапия женскими половыми гормонами проводилась одной пациентке с синдромом Шерешевского-Тернера. У 4 женщин выявлены сбалансированные хромосомные транслокации, у которых нарушения репродуктивной функции в виде невынашивания и рождения детей с хромосомной патологией.

### Выводы

В структуре причин первичного бесплодия преобладает трубно-перитонеальное бесплодие (45,7%), эндокринное (23,9%) и генитальный эндометриоз (29,9%); при вторичном бесплодии эти причины составляют 54,3, 19 и 8,9% соответственно.

Факторами риска трубно-перитонеального бесплодия являются хрони-

ческие, гинекологические заболевания; эндокринного – нарушение менструальной функции, ретенционные кисты и поликистозные яичники; маточного – эндометрит, внутриматочные синехии, врожденные аномалии развития матки; сочетание нескольких факторов встречается в 12,1% при первичном и 7,8% случаев при вторичном бесплодии.

Постепенное комплексное обследование женщин с бесплодием с применением современных методов диагностики позволяют провести лечение, в том числе с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий.

При первичном бесплодии необходимо обследование супружеских пар в медико-генетической консультации с цитогенетическим анализом. Для наиболее углубленного выявления причин бесплодия и получения достоверной информации обследования необходимо дополнить молекулярно-генетическими исследованиями.

### Литература

1. Адамьян Л.В. Технология XXI века в гинекологии / Адамьян Л.В., Сухих Г.Т. // Проблемы репродукции - 2008. – Спец. выпуск. - С. 5.
2. Адамьян Л.В. Генетические аспекты гинекологических заболеваний / Л.В. Адамьян, В.А. Спицын, Е.Н. Андреева. – М., Медицина. - 1999. С -131-206.
3. Казанцева Т.А. Оценка кровотока в яичниковых и маточных артериях у пациенток с оперированными и неоперированными яичниками в программах ЭКО /Казанцева Т.А., Клепикова А.А.// Российский вестник акуш.-гинеколог. – 2008. - №5. –С. 10.
4. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство. / Кулаков В.И., Манухин И.Б. - М.: ГЭОТАР-медиа. - 2007.