

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

2 (27) 2016

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



■ **А.М. Юзько, Т.А. Юзько,
В.А. Юзько, Н.Г. Руденко**
Вспомогательные репродуктивные
технологии Украины – 25 лет успеха

■ **И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова,
В.М. Кулешов**
Невынашивание беременности и
хронический эндометрит.
Определяем приоритеты

■ **В.Н. Локшин, Н.В. Кондакова,
Ш.К. Кармбаева**
Перспективы использования метода
сравнительной геномной гибридизации
на микрочипах (aCGH) для процедуры
предимплантационного генетического
скрининга (ПГС)



Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины



ПРОГЕСТЕРОН
ДЛЯ
СУБЛИНГВАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ
Лютеина
Прогестерон
50МГ

- Угроза выкидыша
- Профилактика угрозы выкидыша
- Привычное невынашивание
- Программа ЭКО
- Бесплодие

Показания к применению:

нарушения менструального цикла, спровоцированные эндогенным дефицитом прогестерона; вторичная аменорея; предменструальный синдром; функциональные кровотечения из половых путей; не созревание желтого тела; ановуляторные циклы; в качестве вспомогательной терапии при лечении бесплодия, например, при ЭКО и других методиках вспомогательного оплодотворения; при привычных и угрожающих выкидышах на фоне эндогенного дефицита прогестерона; профилактика эндометриоза у женщин, принимающих эстрогены (например, при гормональной заместительной терапии)

Способ применения и дозы:

При нарушениях менструального цикла и предменструальном синдроме: назначают под язык 50 мг прогестерона 3-4 раза в сутки, в течение 3-6 последовательных циклов;

Для профилактики роста эндометрия (при гормональной заместительной терапии) в сочетании с эстрогенами: чаще всего назначается 50 мг прогестерона под язык 3-4 раза в сутки. При непрерывной последовательной схеме препарат применяется в течение последних 12-14 дней 28-дневного цикла. При сложной непрерывной схеме препарат принимается ежедневно без перерыва.

В прогестероновой пробе при вторичной аменорее назначают: под язык в дозе 50 мг 3-4 раза в сутки. Кровотечение (менструация) должно наступить в течение 7-10 дней со дня прекращения лечения;

При привычных и угрожающих выкидышах, ановуляторных и индуцированных циклах: 100 мг прогестерона под язык 3 - 4 раза в сутки.

В случае привычных выкидышей применение прогестерона: следует начинать в цикле, в котором планируется наступление беременности, и даже раньше. Следует его продолжать непрерывно примерно до 18 - 20 недель беременности.

При программах ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) применяется: от 100 до 150 мг прогестерона под язык 3 - 4 раза в сутки.

Побочные действия:

сонливость, нарушения концентрации внимания, чувство страха, депрессия, тошнота, головные боли и головокружение.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к прогестерону или другим компонентам препарата; не диагностированные кровотечения из половых путей; тяжелая печеночная недостаточность; холестатический гепатит.

Лекарственные взаимодействия:

При совместном применении препарата усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина.

Применение в детском возрасте:

назначение препарата детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

Применение в период беременности и лактации:

не рекомендуется назначение препарата во II-III триместре беременности и кормящим матерям.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польша» в РК, г.Алматы, пр.Абая,109В, БЦ «Глобус», офис 13-2. Тел/факс: +7(727) 2776977.

РК-ЛС-5 №020506 от 18.04.2014г. до 18.04.2019г.



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

А.А. Ахметова, Л.М. Актаева, С.Б. Байкошкарлова, А.А. Байназарова,
Ж.Е. Баттакова, Х.М. Бикташева, Р.К. Валиев, Т.М. Джусубалиева, Е.Т. Длимбетов,
А.М. Дошанова, Л.С. Каюпова, Ш.К. Карибаева, Д.Р. Кайдарова, Л.Г. Калиева,
И.П. Коркан, Н.М. Мамедалиева, Г.К. Омарова, В.Е. Полумисков, Г.С. Святова,
Т.М. Укыбасова, Т.Е. Хусайнов, В.В. Чистяков, М.С. Шншпморова.

Ответственный секретарь

Л.А. Бадельбаева

Редакционный совет

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

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
Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz

Учредитель

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель

Республика Казахстан, 050026, г. Алматы
ул. Байзакова 125/185,
Бизнес Центр “Номад”, офис 208
тел.: +7 (727) 250 00 11
e-mail: info@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 500 экз. Заказ №2032

Отпечатано в типографии ТОО “ГПК Муравей”, г. Алматы, ул. Толе би, 304, оф. 301
тел.: +7 (727) 238 14 28, 238 14 29

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

От главного редактора

Общественное здравоохранение

- Вспомогательные репродуктивные технологии Украины – 25 лет успеха** 6
А.М. Юзько, Т.А. Юзько, В.А. Юзько, Н.Г. Руденко

Женское здоровье

- Синдром Ашермана в структуре нарушений репродуктивной функции женщин** 11
Т.Д. Алиева, М.Е. Бейсенбина, К.М. Усенов

Ведение беременности

- Тиреоидный статус у беременных с психоэмоциональными нарушениями, обусловленными тревогой** 15
В.Г. Сюсюка

Оперативная гинекология

- Evaluating the effectiveness of transvaginal gidrolaparoscopy as a method to study the fallopian tubes in infertile women.** 21
A.R. Onlas, Z.E. Barmanasheva

Патология беременности

- Невынашивание беременности и хронический эндометрит. Определяем приоритеты** 24
И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов

Обзоры литературы

- Перспективы использования метода сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (aCGH) для процедуры предимплантационного генетического скрининга (ПГС)** 33
В.Н. Локшин, Н.В. Кондакова, Ш.К. Карibaева

Юбилей

- Каюпова Нина Амировна** 40

Content

From the chief of editor

Innovations in reproductive medicine

- Assisted reproductive technologies of Ukraine – 25 years of success**
A.M. Yuzko, T.A. Yuzko, V.A. Yuzko, N.G. Rudenko

Women's health

- Asherman syndrome in the structure of violations reproductive function of women**
T.D. Alieva, M.E. Beysenbina, K.M. Usenov

Ведение беременности

- Thyroid status of pregnant women with psychoemotional disorders stipulated by anxiety**
V.G. Syusyuka

Operative gynecology

- Оценка эффективности трансвагинальной гидролапароскопии как метода исследования маточных труб у infertile женщин.**
A.P. Onlas, Z.E. Barmanasheva

Pathology of pregnancy

- Miscarriage and chronic endometritis. The determination of priorities**
I.O. Marinkin, S.V. Aidagulova, V.M. Kuleshov

Reviews of literature

- Prospects for the use of comparative genomic hybridization microarray (aCGH) technique for pre-implantation genetic screening (PGS).**
N.V. Lokshin, N.V. Kondakova, S.K. Karibaeva,

Anniversary

- Nina Amirovna Kayupova**

Тезисы VIII Международного конгресса КАРМ

VIII KARM International Congress abstracts

Опыт применения Тивортин - донатора оксида азота - для профилактики перинатальных осложнений у беременных группы риска

Л.Г. Баймурзаева, А.Ш. Джусангалиева, А.П. Джаимбетова, Т.А. Рослякова

43 Experience in Using Tivortin - Nitric Oxide Donator - for Prevention of Perinatal Complications in Vulnerable Pregnant Women

L.G. Baimurzaeva, A.Sh. Dzhussangaliyeva, A.P. Dzhaibetova, T.A. Roslyakova

Предикторы преждевременных родов. Оптимизация врачебного выбора при ИЦН

А.П. Джаимбетова, Е.Н. Дубровина

44 Predictors of Premature Delivery. Optimization of a Doctor's Choice in case of Cervical Insufficiency

A.P. Dzhaibetova, Ye.N. Dubrovina

Гормональный мониторинг стимуляции суперовуляции: актуальность на сегодня

Е.А. Калинина, М.А. Зима, Д.В. Широкова, Т.Н. Самохвалова, Н.А. Веряева, Л.В. Измайлова, А.А. Гусарева

45 Hormonic Monitoring of Multifollicular Ovarian Stimulation: Relevance as of Today

Ye.A. Kalinina, M.A. Zima, D.V. Shirokova, T.N. Samokhvalova, N.A. Veryayeva, L.V. Izmailova, A.A. Gussareva

Достижения и перспективы эндоскопической гинекологии в Республике Казахстана

Т.К. Кудайбергенев, Д.В. Джакупов

46 Achievements and Prospects of Endoscopic Gynecology in the Republic of Kazakhstan

T.K. Kudaibergenov, D.V. Dzhakupov

Прегравидарная подготовка Прегнотоном и использование двойного триггера у пациентов с неудачными попытками ЭКО- увеличивается ли шанс беременности?

А.Г. Львова, М.Н. Трошина, В.П. Апрышко, С.А. Яковенко

48 Preconception Preparation with Pregnoton and Using Double Triggers in Patients with Unsuccessful Attempts of ECF – does it Increase the Chance of Pregnancy?

A.G. Lvov, M.N. Troshina, V.P. Apryshko, S.A. Yakovenko

Неудачи в лечении бесплодия при воспалительных заболеваниях женских половых органов – наши возможности

Т.В. Овсянникова

49 Failures in Treatment of Infertility in Cases of Inflammatory Diseases of Female Genital Organs - Our Capabilities

T.V. Ovsyannikova

Тактика ЭКО у женщин с синдромом поликистозных яичников

А.А. Смирнова

50 ECF Approaches in Women with Polycystic Ovarian Syndrome

A.A. Smirnova

Репродуктивная медицина

Reproductive Medicine

Правила оформления статей

51

Guidelines for Article Preparation

УДК618.177-089.888.11

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УКРАИНЫ – 25 ЛЕТ УСПЕХА

А.М. Юзько¹, Т.А. Юзько², В.А. Юзько², Н.Г. Руденко³

Кафедра акушерства и гинекологии

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»¹,Украинская ассоциация репродуктивной медицины¹,КУОЗ «Медицинский центр лечения бесплодия»², Украина, Черновцы,ГУ «Центр медицинской статистики МЗ Украины»³, Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В марте 2016 года исполнилось 25 лет первому ребенку, рожденному в Украине после искусственного оплодотворения, проведенного медиками Харькова под руководством академика В.И.Грищенко. Сегодня репродуктивная медицина Украины - одно из передовых медицинских направлений в стране, она активно развивается, и заняла достойное место в мировой науке и клинической практике. Отчеты о проведенных циклах ВРТ подаются в МЗ Украины с 2001 года. За период с 1999 года по 2014 год включительно в Украине выполнено 122360 циклов ВРТ, в результате чего рождено 40707 детей. Количество циклов ВРТ с неизвестным результатом 2860.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

ВСТУПЛЕНИЕ

В марте 2016 года исполнилось 25 лет первому ребенку, рожденному в Украине после искусственного оплодотворения, проведенного медиками Харькова под руководством академика В.И.Грищенко. Сегодня репродуктивная медицина Украины - одно из передовых медицинских направлений в стране, она активно развивается, и заняла достойное место в мировой науке и клинической практике. В то же время следует сказать, что проблема диагностики и лечения бесплодия остается актуальной, несмотря на существенные успехи репродуктивной медицины [1]. Демографическая ситуация в Украине диктует необходимость совершенствования новых методов лечения бесплодия [4]. Активно развивается методология вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3]. В то же время частота их применения в Украине продолжает оставаться низкой, что связано, в первую очередь, с финансовыми проблемами и крайне незначительной поддержкой со стороны государства, а также с недостаточной информированностью населения об эффективности лечения бесплодия с помощью этих технологий, малым освещением данной проблемы в средствах массовой информации, нежеланием врачей направлять на лечение бесплодия с использованием ВРТ [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ ситуации с диагностикой женского и мужского бесплодия в Украине, а также использование ВРТ для лечения данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ статистических отчетов - формы № 41 здоров ГУ «Центр медицинской статистики МЗ Украины» с 1999 года по 2015 год («Отчет о вспомогательных репродуктивных технологиях»), утвержден приказом МЗ Украины № 489 от 2001 года) [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что средняя частота женского бесплодия составляет около 30%, мужского и сочетанного также по 30% и неясного происхождения - 10% [6]. В то же время структура бесплодия в Украине в 2014 г. следующая: 77,4% составляет женское бесплодие и 22,6% - мужское. В целом в Украине в 2014 году было зарегистрировано 40425 случаев женского бесплодия и 11808 случаев мужского бесплодия, выявленного впервые в жизни, соответственно, 10625 и 3440 случаев [1].

За 2001-2005 годы частота женского и мужского бесплодия регистрировалась почти на одном уровне. С 2006 года наблюдается увеличение частоты регистрации случаев мужского бесплодия почти в 2 раза. В то же время распространенность женского бесплодия продолжает оставаться выше мужского (в 3,43 раза в 2014 году). Также у женщин заболеваемость в 3,09 раза выше, чем у мужчин.

Частота регистрации бесплодия на отдельных территориях Украины значительно колеблется. Высокий уровень женского бесплодия в 2014 году был зарегистрирован в Запорожской – 20,99 на 1000 женщин фертильного возраста, Сумской – 4,87, Полтавской – 4,52, Винницкой – 4,16 областях. Низкий уровень диагностики женского бесплодия был в Ровенской области – 2,06.

Высокий уровень мужского бесплодия за этот период был зарегистрирован в Запорожской – 15,18 на 1000 мужчин детородного возраста, Хмельницкой – 1,33 и Одесской - 1,28 областях. Низкий уровень диагностики мужского бесплодия был в Черновицкой – 0,01.

Вызывает сомнение достоверность низких показателей диагностированного бесплодия в Луганской и Донецкой областях, соответственно, женского – 0,46 и 1,00, мужского – 0,03 и 0,01.

В Украине по состоянию на начало 2016 года 37 ме-



Рисунок 1- Реестр отчетности медицинских учреждений ВРТ в Украине

дицинских учреждений занимаются вспомогательными репродуктивными технологиями, в том числе - 6 государственного подчинения. Членами Украинской ассоциации репродуктивной медицины есть 35 учреждений. Не состоят в ассоциации «Клиники проблем планирования семьи» (г. Киев) и клиника «Био-Тех-Сом» (г. Киев). Отчеты за 2015 год подали 32 учреждения из 37 (86,5%) за 17087 проведенных в 2014 году циклов ВРТ, что составило 398 циклов на 1 млн. населения с учетом, что население Украины 42,9 млн. человек (Госстат Украины) (рис.1). За бюджетные средства в 2013 году проведено только 2,6% циклов ВРТ. Согласно данным ESHRE, EIM в 2011 году 1034 клиник ВРТ из 33 стран Европы (80%) отчитались за 600000 проведенных циклов [6]. Для сравнения: в Дании проведено 2726 циклов на 1 млн. населения, а в Австрии – 747 (ESHRE, EIM, 2009) [5].

В 2014 году циклы ВРТ не проводились в 4 центрах репродукции человека, а клиника проблем планирования

семьи (г. Киев) регулярно отказывается предоставлять отчеты о проведенных циклах ВРТ.

Всего за 1999-2014 гг. в Украине проведено 122360 циклов ВРТ при лечении бесплодия с ежегодной положительной динамикой (рис. 2).

В структуре начатых циклов в 2014 году интрацитоплазматическое введение сперматозоида (ICSI) составило 45,9%, оплодотворение ин витро (IVF) – 24,4%, циклы с переносом криоконсервированных эмбрионов (FER) – 17,8%, донация ооцитов (DO) – 9,9%, циклы MESA-TESE – 1,5% и циклы с проведением биопсии эмбриона (Biops. embr.) – 0,5%. Согласно данным ESHRE, EIM в 2010 году циклов ICSI проведено 49,6%, IVF – 22,9%, FER – 20,8% [5, 6, 7], т. е. структура циклов ВРТ в Украине сопоставима.

Среди причин бесплодия при начатых циклах ВРТ в 2014 году в 36,27% случаев регистрировались сочетанные факторы, иной женский фактор – в 20,58%, только трубный фактор – в 19,18%, только мужской фактор – в

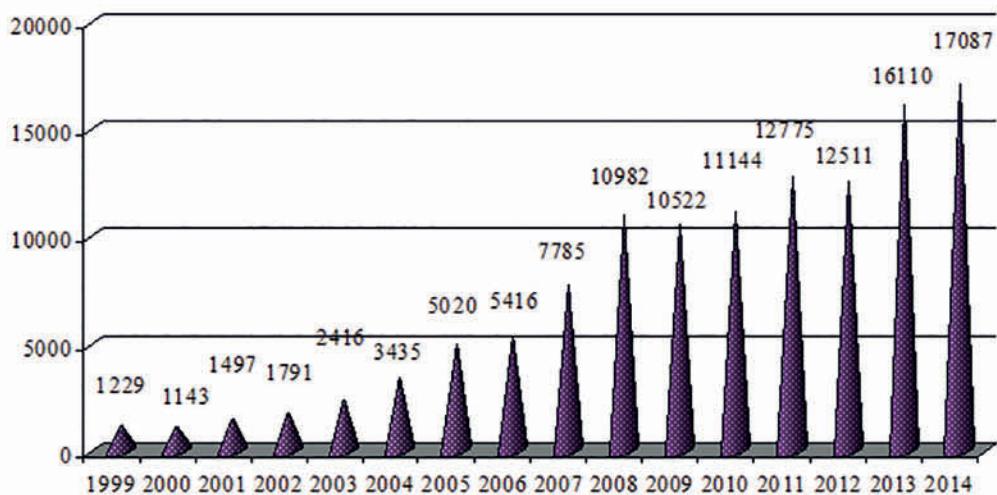


Рисунок 2 - Количество начатых циклов вспомогательных репродуктивных технологий в Украине

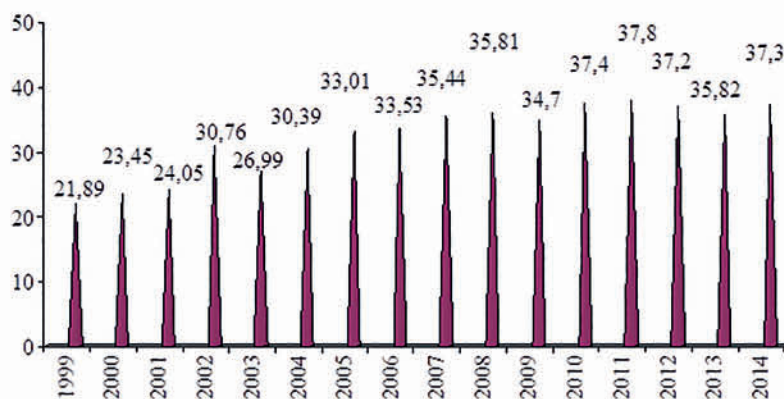


Рисунок 3 - Частота клинических беременностей на 100 начатых лечебных циклов по методам вспомогательных репродуктивных технологий в Украине

18,81% и идиопатическое бесплодие – в 5,16% случаев.

Характеризуя возраст пациенток, следует отметить, что среди начатых циклов ВРТ возрастная группа 30-34 года за последний год составила наибольший процент (32,74%), далее идет возрастная группа 35-39 лет (26,39%) и 25-29 лет (17,03%). Пациентки в возрасте старше 40 лет составляли 17,22%, менее 25 лет – 3,66%.

Частота наступления беременности на 100 начатых циклов ВРТ в Украине в 2014 году составила 37,3%, причем следует отметить ее стабильность последние 5 лет (рис. 3).

Согласно данным ESHRE, EIM частота наступления беременности в 2011 году при IVF и ICSI на аспирацию и трансфер были, соответственно, 29,2% и 33,2%, 28,8% и 32,0% [6].

Количество начатых лечебных циклов ВРТ, которые закончились клинической беременностью, ежегодно увеличивалось (37,30 на 100 начатых лечебных циклов в 2014 году по сравнению с 21,89 в 1999 году). По частоте наступления беременности технологии ВРТ распределились следующим образом: циклы с донацией ооцитов – 51,58%, оплодотворение *in vitro* – 40,52%, перенос криоконсервированных эмбрионов – 40,24%, интрацитоплазматическое введение сперматозоида – 33,85% и ци-

клы биопсией эмбриона – 25,0%.

На 100 начатых циклов ВРТ в 2014 году эктопическая беременность отмечена в 0,48% случаев, аборт по медицинским показаниям был в 0,50% пациенток, аборт спонтанный – в 5,18% случаев.

К сожалению, в Украине остается высокой частота многоплодной беременности: в 2011 году она составила 30,7%. Для сравнения за этот год в Европе – 19,4% [6]. Это связано с малым количеством переносов одного эмбриона (2011 год Украина 8,3%, Европа 25,7%) и большого количества 3-х эмбрионов (соответственно, 43,7% и 16,1%). Перенос 2-х эмбрионов в Украине в 2011 году составил 46,4%, что несколько ниже европейских показателей – 56,7%.

Роды одним живым плодом за отчетный период были у 21,12% пациенток, а двумя и более живыми плодами у 7,47% пациенток с бесплодием. Родилось живыми после начавшихся в 2014 году лечебных циклов ВРТ 4568 младенцев, из них на сроке 22-27 недель – 52, а 28 недель и более – 4516. Мертворождаемость среди младенцев составила 6,97 на 1000 родившихся живыми и мертвыми.

Всего в Украине родилось живыми после использования лечебных циклов ВРТ с 1999 года 40707 детей (рис. 4), а в мире в целом – 5,4 млн. детей [7].

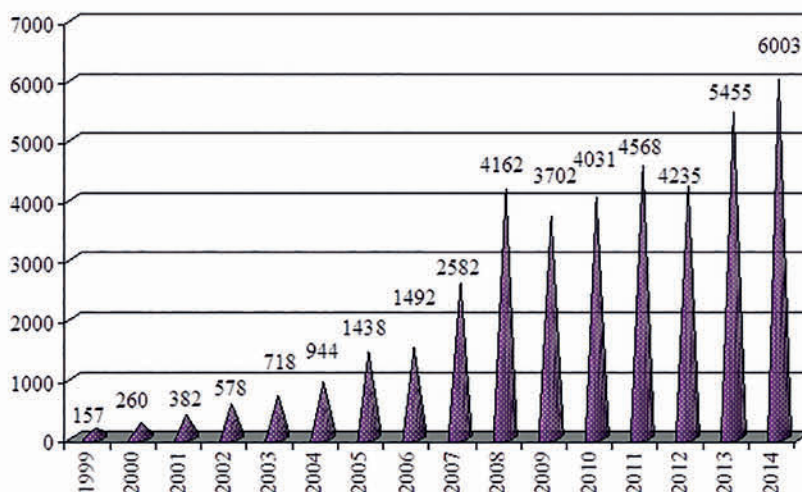


Рисунок 4- Динамика рождаемости в циклах ВРТ в Украине

ВИВОДИ

Специфическая структура и широкий диапазон колебания показателей распространенности женского и мужского бесплодия на отдельных территориях Украины требуют внимания специалистов за качеством диагно-

стики и полноту регистрации данной патологии. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий в Украине соответствует европейским показателям, но количество циклов остается низкой, что связано с недостаточным финансированием программ ВРТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні / [розроб. Руденко Н.Г., гол. ред. Голубчиков М.В.]; МОЗ України ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». – К., 2015. – 27 с.
2. Наказ МОЗ України №489 від 10.12.2001 «Про затвердження статистичної документації з питань допоміжних репродуктивних технологій», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 25 грудня 2001 №1068/6259 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1068-01>.
3. Наказ МОЗ України №787 від 09.09.2013 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 2 жовтня 2013 №1697/24229 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13>.
4. Голубчиков М.В. та співавт. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. – К., 2016. – 52 с.
5. Kupka M. 1 million babies now in ESHRE data base / M.Kupka // Focuson of Reproduction. – 2014. – September. – P.16-17.
6. Ferraretti A.P. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: Results generated from European registers by ESHRE // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27 (9). – P. 2571–2584.
7. Adamson D. Japan now most prolific ART nation according to latest world report / D.Adamson // Focuson of Reproduction. – 2014. – September. – P.17.

REFERENCES

1. Information and statistical handbook on assisted reproductive technology in Ukraine / [develop. Rudenko N, Golubchikov M]; Ministry of Health of Ukraine «Center for Health Statistics Ministry of Health of Ukraine.» - K., 2015. - 27 p.
2. Ministry of Health of Ukraine from 10.12.2001 №489 «On approval of statistical documentation for assisted reproductive technologies,» reported the Ministry of Justice of Ukraine on December 25, 2001 №1068/6259 [Electronic resource]. - Access: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1068-01>.
3. Ministry of Health of Ukraine from 09.09.2013 №787 «On approval of the use of reproductive technologies in Ukraine», registered in the Ministry of Justice of Ukraine on October 2, 2013 №1697/24229 [Electronic resource]. - Access: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13>.
4. Golubchikov M et al. Information and statistical directory of assisted reproductive technologies in Ukraine. - K., 2016. - 52 p.
5. Kupka M. 1 million babies now in ESHRE data base / M.Kupka // Focuson of Reproduction. - 2014. - September. - P.16-17.
6. Ferraretti A.P. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: Results generated from European registers by ESHRE // Hum. Reprod. - 2012. - Vol. 27 (9). - P. 2571-2584.
7. Adamson D. Japan now most prolific ART nation according to latest world report / D.Adamson // Focuson of Reproduction. - 2014. - September. - P.17.

SUMMARY

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES OF UKRAINE -25 YEARS OF SUCCESS

A.M. Yuzko, T.A. Yuzko, V.A. Yuzko, N.G. Rudenko
Ukraine, Chernovtsy, Kiev

In March of 2016 it was 25 birth day of the first child born in Ukraine after the assisted reproductive technologies which was performed by doctors from Kharkov under the leadership of V.Grischenko. Today Ukrainian reproductive medicine is one of the most advanced in the country, actively developed and has taken a worthy place in the world of science and practice. Reports on cycles of ART served in the Ministry of Health of Ukraine since 2001. During the period from 1999 to 2014, in Ukraine was performed 122,360 ART cycles, resulting in 40 707 born children. The number of ART cycles with unknown result 2860.

Key words: *infertility, assisted reproductive technologies.*

ТҮЙІНДЕМЕ

**УКРАИНАНЫҢ ҚОСЫМША РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ –
25 ЖЫЛДЫҚ ТАБЫС**

А.М. Юзько¹, Т.А. Юзько², В.А. Юзько², Н.Г. Руденко³

Акушерлік және гинекология кафедрасы

Украина «Буковина мемлекеттік медицина университеті» Украина МЖОО¹,

Украина репродуктивті медицина қауымдастығы¹,

«Бедеулікті емдеу медицина орталығы» ҚДСМ², Украина, Черновцы,

«Украина ДСМ Медициналық статистика орталығы» ММ³, Украина, Киев

2016 жылдың наурызында Украинада академик В.И.Грищенко басшылығымен Харьков медициналық қызметкерлерімен жүргізілген жасанды ұрықтандырудан кейін туылған бірінші балаға 25 жас толды. Бүгінгі күні Украинаның репродуктивті медицинасы - елдегі алдыңғы қатарлы медициналық бағыттардың бірі, ол белсенді түрде дамуда және әлемдік ғылымда және клиникалық тәжірибеде лайықты орнын алды. Өткізілген ҚРТ циклдары туралы есептер 2001 жылдан бері Украина ДСМ-не тапсырылады. Соңғы жылды қоса алғанда, 1999 - 2014 жылдар аралығында Украинада 122360 ҚРТ циклы орындалды, оның нәтижесінде 40707 бала туылды. Нәтижесі белгісіз ҚРТ циклдарының саны – 2860.

Түйін сөздер: бедеулік, қосымша репродуктивті технологиялар.



ООО "АИИИР SANA-L"

Академия Интересных Идей и Разработок



Ваш надежный партнер!

Авторизованный дилер компаний

КОМПЛЕКСНЫЕ РЕШЕНИЯ
В ГИНЕКОЛОГИИ

ОФИСНАЯ
ГИСТЕРОСКОПИЯ



Республика Казахстан,
г. Алматы, мкр. Таугуль-2, 27, кв.9
Тел.: 8 (727) 385 75 86
Факс: 8 (727) 247 26 82
e-mail: info@sana-l.kz

УДК 618.145

СИНДРОМ АШЕРМАНА В СТРУКТУРЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН

Т.Д. Алиева, М.Е. Бейсенбина, К.М. Усенов
кафедра акушерства и гинекологии Международного Института
Последипломного Образования,
МЦ «SBS med»
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Частота синдрома Ашермана в нашем исследовании составила 5,2%. Гистероскопия является высокоэффективным методом диагностики и лечения внутриматочной патологии у женщин репродуктивного возраста, а также контроля состояния полости матки в послеоперационном периоде. Частота рецидива синдрома Ашермана составила 33,3%. Тем не менее, на сегодняшний день беременность наступила у всех женщин, имевших синдром Ашермана.

Ключевые слова: внутриматочные спайки, синдром Ашермана, репродуктивная функция

Женское бесплодие в Республике Казахстан является важной медико-социальной проблемой, негативно влияющей на демографическую ситуацию. Основными причинами заболевания является трубное (24,7%) и эндокринное (22,4%) бесплодие, удельный вес первичного и вторичного бесплодия почти одинаков (46,4% и 51,6%), у 90,6% больных выявляются ЗППП. 73,3% пациенток до обращения к врачам пытаются лечиться самостоятельно. Общая эффективность лечения бесплодия традиционными методами составляет 36,9% [4].

Маточный фактор в структуре нарушений репродуктивной функции женщин составляет 24-62%, в том числе формирование в полости матки спаек (синехий, синдром Ашермана). [2,5,6]. В Российской Федерации доля женщин с внутриматочными синехиями варьирует от 3 до 13% [2,5]. По данным Рудаковой Е.Б. и соавт. в 54% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом нарушения функции эндометрия диагностируются у 41% женщин [3].

Основной патологии синдрома Ашермана является формирование в полости матки синехий, клинически проявляющийся аменорей, гипоменструальным синдромом, бесплодием, невынашиванием беременности. Морфологической основой синдрома Ашермана является формирование в полости матки соединительнотканых сращений между стенками матки, приводящих к уменьшению и деформации полости матки, сокращению площади эндометрия.

Наличие синехий способствует увеличению частоты внематочной беременности, привычного невынашивания, преждевременных родов и аномальной локализации плаценты [9]. Поэтому важным при обследовании пациенток с бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности является оценка полости матки и эндометрия [1,2,7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту встречаемости синдрома Ашермана и оценить эффективность проведенного лечения при данном синдроме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В медицинском центре «SBS med» г. Алматы за период с августа 2015 года по июнь 2016 года нами проведен анализ 115 случаев гистероскопии у женщин с бесплодием и нарушениями менструальной функции, что послужило основным показанием для процедуры. Использовался биполярный гистерорезектоскоп компании KARL STORZ. Все гистероскопии были проведены одним гинекологом, гистологические исследования проводились одним гистологом. При проведении гистероскопии соблюдалась общепринятая для данной методики последовательность действий: после соответствующей обработки промежности и влагалища с применением влагалищных зеркал и пулевых щипцов вводили гистероскоп в операционном тубусе. Последовательно осматривали стенки влагалища, цервикальный канал, проводили обзорную гистероскопию. При выявлении патологических изменений брали биопсию с помощью биопсийных щипцов или петлей, проводили удаление патологических образований. Все процедуры записывались на видеоноситель.

При проведении гистероскопий мы не наблюдали осложнений в виде перфорации стенок матки, кровотечения, ТЭЛА, отека легких. Время ожидания гистероскопии составило 2 ± 1 дня, длительность процедуры — $16,4 \pm 3,6$ минуты. Средний возраст обследованных был $33,5 \pm 2,1$ года

В предоперационной подготовке к гистероскопии проводилось тщательное обследование пациенток: анамнез заболевания, общий анализ крови, общий анализ мочи, изучалось состояние гемостазиограммы, данные обследования влагалища, до и после операции ультразвуковое исследование органов малого таза с исполь-

зованием трансвагинального датчика с частотой 7 МГц, доплерометрия маточных артерий, гистологическое исследование эндо-метрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании 115 пациенток у 62,6% был диагностирован хронический эндо-метрит, у 22,6% — полипы эндометрия, у 5,2% — эндометриоз матки, у 5,2% — синдром Ашермана, у 4,3% — порок развития.

Нами проведен анализ обследования и лечения 6 пациенток с диагнозом синдром Ашермана. Средний возраст женщин составил $30,6 \pm 1,4$ года (27-45 лет). Оперативное лечение больных с внутриматочными синехиями осуществлялось на 5-8-й день менструально-го цикла в следующем объеме: гистероскопия, деструкция внутриматочных сращений.

66,6% пациенток предъявляли жалобы на отсутствие наступления беременности, из них у половины женщин наряду с бесплодием имел место гипоменструальный синдром. Остальные 33,3% женщин обратились за помощью в связи с уменьшением менструальной кровопотери и сокращением длительности менструаций.

Из анамнеза выяснено, что 5 пациенток имели ранее беременности, которые закончились прерыванием. Одна пациентка не имела ни одной беременности, за год до обращения к нам была прооперирована по поводу врожденного порока матки (двурогая матка), ей проведена операция метропластика.

Из 5 женщин у одной пациентки беременность закончилась преждевременными родами (ребенок погиб сразу после родов), остальные пациентки имели в анамнезе от 2 до 3 выскабливаний полости матки по поводу остатков плацентарной ткани и плацентарного полипа (имело место, как элективное прерывание беременности, так и неразвивающаяся беременность).

4 пациентки перед гистероскопией прошли гистеросальпингографию, при этом в двух случаях имелись подозрения на наличие внутриматочных спаек.

При гистероскопии в 33,3% случаях полость матки была полностью облитерирована, внутриматочные синехии деформировали верхние 2/3 полости в 50,0% случаях, у одной больной внутриматочные синехии ви-

зуализировались в виде единичных тяжей. Во всех наблюдениях слизистая оболочка тела матки была отечна, гиперемирована, инъецирована мелкоочаговыми субэпителиальными кровоизлияниями, устья маточных труб были свободны с обеих сторон в 66,6% наблюдениях, в 33,3% случаях - с одной стороны.

Биопсия эндометрия при гистероскопии проведена всем пациенткам. По результатам гистоморфологического исследования послеоперационного материала выявлены признаки хронического эндометрита в виде очагов лимфоидной инфильтрации стромы, фиброзных изменений, лейкоцитарной инфильтрации желез.

Пациенткам с облитерацией полости матки проводились курсы циклической гормонотерапии в течение трех менструальных циклов. Нормализацию менструальной функции - увеличение менструальной кровопотери после оперативного вмешательства отмечали все женщины. У 2 пациенток была произведена контрольная гистероскопия через 2-3 менструальных цикла после вмешательства, при которой внутриматочной патологии выявлено не было. У 2 женщин с синдромом Ашермана были обнаружены единичные тонкие синехии, по поводу чего им повторно была произведена деструкция внутриматочных синехий. У двух пациенток к моменту контрольной гистероскопии наступила беременность.

В послеоперационном периоде лишь одной пациентке был введен внутриматочный контрацептив сроком на 2 месяце, при контрольной гистероскопии удален, у этой же пациентки наступила ЭКО индуцированная беременность (двойня, в данный момент срок беременности 31-32 недели).

Обсуждение

Частота синдрома Ашермана в нашем исследовании составила 5,2%. Гистероскопия является высокоэффективным методом диагностики и лечения внутриматочной патологии у женщин репродуктивного возраста, а также контроля состояния полости матки в послеоперационном периоде. Частота рецидива синдрома Ашермана составила 33,3%. Тем не менее, на сегодняшний день беременность наступила у всех женщин, имевших синдром Ашермана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балханов Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пермь. – 2009. – 25 с.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2010. – 784 с.
3. Внутриматочная патология. Клиника, гистероскопическая картина, диагностика и лечение / Е.Б. Рудакова, Т.Ю. Куриленко, В.В. Давыдов, В.П. Давыдов - 2012г. – 80 с. 5
4. Локшин В.Н. Научное обоснование современных организационных форм улучшения репродуктивного здоровья женщин (на материале Республики Казахстан)//автореферат докт.диссертации, - 2005, - 36 с.
5. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему //Акушерство и гинекология. - 2007. - № 5. - С. 24-27.
6. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. /C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino[et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2013/ - Vol.69, №5. – P.509-17.

7. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. // Clin Obstet Gynecol. – 2011. – Vol.54, №4. – P.696-709.
8. Heinonen P.K. Intrauterine adhesions--Asherman's syndrome. Duodecim. 2010. – Vol.126, -№21. – P. 86-91.
9. Schenker J.G., Margalioth E.J. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. // Fertil. Steril. – 1982. - №37. – P.593–610.

REFERENCES

1. Aylamazyan, E.K. Obschie i chastnyie voprosy ekologicheskoy reproduktivnoy / E.K. Aylamazyan, T.V. Belyaeva // Zhurn. akusherstva i zhen. bolezney. - 2003. - Vyip.2. - S.4-10.
2. Aylamazyan, E.K. Epidemiologiya besplodiya v seme / E.K. Aylamazyan, T.N. Ustinkina, I.G. Balasanyan // Akusherstvo i ginekologiya. 1990. - #9. -S.46-49.
3. Anohin, L.V. Individualnoe prognozirovaniye riska pervichnogo i vtorichnogo zhenskogo besplodiya / L.V. Anohin, O.E. Konovalov // Akusherstvo i ginekologiya. - 1992. -#3-7. -S.40-43.
4. Anshina, M.B. Istoriya i evolyutsiya metodov lecheniya besplodiya / M.B. Anshin // Probl. reproduktivnoy. -1995. - #1. - S.9-14.
5. Belotserkovtseva, L.D. Mediko-sotsialnyie aspektyi iskusstvennogo preryvaniya beremennosti / L.D. Be-lotserkovtseva, M.N. Shahlamova // Vopr. akusherstva, ginekologii i perinatologii. 2003. - #4. - S.84-86.
6. sposobnosti endometriya u zhenshin s nevyinashivaniem beremennosti: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Perm. – 2009. – 25 s.
7. Besplodnyiy brak. Sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu: rukovodstvo / pod red. G.T. Suhii, T.A. Nazarenko.– M.: GEOTAR-Media, - 2010. – 784 s.
8. Vnutrimatocchnaya patologiya. Klinika, gisteroskopicheskaya kartina, diagnostika i lechenie / E.B. Ruda-kova, T.Yu. Kurilenko, V.V. Davyidov, V.P. Davyidov - 2012g. – 80 s. 5
9. Lokshin V.N. Nauchnoe obosnovaniye sovremennyih organizatsionnyih form uluchsheniya reproduktivnogo zdorovya zhenshin (na materiale Respubliki Kazahstan)//avtoreferat dokt.dissertatsii, - 2005, - 36 s.
10. Sidelnikova V.M. Nevyinashivaniye beremennosti: sovremennyy vzglyad na problemu // Akusherstvo i ginekologiya. - 2007. - # 5. - S. 24-27.
11. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. /C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino[et al.] // Am J Re-prod Immunol. – 2013/ - Vol.69, #5. – P.509-17.
12. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. // Clin Obstet Gynecol. – 2011. – Vol.54, #4. – P.696-709.
13. Heinonen P.K. Intrauterine adhesions--Asherman's syndrome. Duodecim. 2010. – Vol.126, -#21. – P. 86-91.
14. Schenker J.G., Margalioth E.J. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. // Fertil. Steril. – 1982. - #37. – P.593–610.

ТҮЙІНДЕМЕ

Заң бұзушылыққа құрылымында Asherman СИНДРОМЫ Әйелдердің репродуктивті қызметтерінің

Т.Д. Алиева, М.Е. Бейсенбина, Қ.М. Үсенов

Акушерлік және халықаралық институтының гинекология кафедрасы

Жоғарғы оқу орнынан кейінгі білім беру,

МС «SBS мед»

Қазақстан, Алматы

Кейбір ерлер мен әйелдер бала сүю үшін қолдан келгендерінің бәрін істеп бақса да, нәтиже болмайды. Жүктілік бастанмай қояды. Мұндай жағдайда не еркектің, не әйелдің бедеулік зардабына ұрынғаны анық. Көбіне мұндайда оларға ештеңе де көмектеспейтіні сөзсіз, әйтсе де кейбір себептерге байланысты жағдайдың оңғарылып кетуі де ғажап емес.

Түйін сөздер: жатырышілік, Asherman синдромы, репродуктивті функциясы

SUMMARY

**ASHERMAN SYNDROME IN THE STRUCTURE OF VIOLATIONS REPRODUCTIVE
FUNCTION OF WOMEN**

Department of Obstetrics and Gynecology of the International Institute
Postgraduate Education,
MC «SBS med»
Kazakhstan, Almaty

Many women suffer from some degree of intrauterine adhesions (IUAs) presenting with various clinical symptoms and signs. Hysteroscopy is the mainstay of diagnosis, classification, and treatment of the IUA.

Keywords: *intrauterine adhesions, Asherman's syndrome, reproductive function*

УДК 618.3:618.39-021.3:[577.175.534:577.175.72]

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У БЕРЕМЕННЫХ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ТРЕВОЖНОСТЬЮ

В.Г. Сюсюка

Запорожский государственный медицинский университет
Украина, Запорожье

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты обследования 86 беременных во II и III триместрах. 60 беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности (основная группа), а также 26 беременных с низким уровнем ситуативной тревожности (контрольная группа). Оценка уровня тревожности проводилась путем тестирования по методике Ч.Д. Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина. Количественную оценку концентрации тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и тироксина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа. На основании проведенного исследования установлено, что рост ситуативной тревожности в период беременности, как показатель эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию, сопровождается активацией гипоталамо-тиреоидной оси эндокринной регуляции. Уровень тиреотропного гормона у беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности был статистически достоверно ($p < 0,05$) выше соответствующего показателя у беременных с низким ее уровнем. Такие данные подтверждаются и наличием корреляционной связи ($r = +0,541$, $p < 0,05$) между уровнем тиреотропного гормона и ростом ситуативной тревожности в основной группе.

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональное состояние, тревожность, тиреоидный статус, тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин и тироксин

Беременность является физиологическим процессом, однако при этом в организме женщины отмечаются выраженные гормональные и метаболические изменения. На протяжении всей беременности активизируется функция щитовидной железы (ЩЖ), несмотря на физиологическую адаптацию данного органа в период гестации. [5, 11]. Важнейшей функцией тиреоидных гормонов является обеспечение развития различных органов и систем на протяжении всего эмбриогенеза, начиная с первых недель беременности. В связи с этим любые изменения функции ЩЖ, даже незначительные, несут повышенный риск нарушений развития нервной и других систем плода [13]. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию ряда нейрональных генов, обеспечивающих развитие ЦНС и синтез ряда специфических белков [20]. Недостаток тиреоидных гормонов матери в эти сроки гестации может привести к нарушению психического и интеллектуального развития ребенка. [21].

Благодаря исследованиям последних десятилетий, факт о непроницаемости плаценты млекопитающих для тиреоидных гормонов признан несостоятельным. По современным представлениям плацента частично проницаема для тиреоидных гормонов, и тироксин определяется в амниотической жидкости еще до того, как начинает функционировать щитовидная железа плода. Тем не менее, напрямую через плаценту проникают лишь ограниченные количества трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) [12]. Исследования последних лет показали, что содержание свободного Т3, Т4 и тиреотропного гормона (ТТГ) в течение беременности существенно не изменяется [2]. В норме у всех беременных женщин уровень общих тиреоидных гормонов повышен главным об-

разом за счет связанных, тогда как количество свободных фракций Т3 и Т4 в кровотоке сохраняется на нормальном уровне. [7, 18]. Отношение Т3/Т4 остается существенно неизменным в процессе нормально протекающей беременности при отсутствии дефицита йода. Большинство беременных женщин остаются эутиреоидными. Причины снижения уровней свободных Т3 и Т4 во второй половине беременности, наблюдаемые у здоровых беременных при адекватном снабжении йодом, остаются неясными. [17]. Оценка уровня ТТГ, во второй половине беременности были предметом многолетней дискуссий, из-за большого количества различных данных и соответственно трудности их анализа и сравнения [23].

Помимо основного предназначения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, заключающегося в регуляции репродуктивной функции, она играет значительную роль в обеспечении адаптации организма в ответ на воздействие экстремальных факторов окружающей среды. Изменение гормонального фона при беременности (физиологический стресс) характеризуется повышением продукции Т3 и Т4, модуляцией метаболизма тиреоидных гормонов дейодиназами плаценты [9]. Вопрос об активации продукции ТТГ гипофиза и функциональной активности щитовидной железы при стрессе остается спорным. По мнению большинства авторов, функция щитовидной железы при стрессе ингибируется, что связывают с подавлением секреции ТТГ под влиянием высоких концентраций АКТГ. Другие исследователи, наоборот, фиксировали усиление секреции ТТГ и повышение функции щитовидной железы [10]. Как известно, функции тиреоидной, адреналовой и половой систем регулируются тропными гормонами передней доли гипо-

физа. Однако тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ, тиролиберин) гипоталамуса является не только стимулятором ТТГ, но и АКТГ, гонадотропных гормонов, пролактина гипофиза [6]. Поэтому, рост секреции ТТГ, а затем Т3 и Т4 может наблюдаться при стрессе. Повышение в крови этих гормонов усиливает возбудимость нервных клеток, тонус сердечно-сосудистой системы и процессы катаболизма [14].

Стресс и тревожные состояния взаимосвязаны, и если тревожность становится доминирующей эмоцией, то может ухудшаться течение беременности, увеличивается возможность осложнения в родах [16, 22]. В период беременности наблюдается высокий процент женщин с повышенной тревожностью, эмоциональной нестабильностью, подозрительностью. Довольно часто беременные женщины находятся в состоянии хронического стресса из-за страхов и волнения относительно будущих родов [15]. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что в период неонатального развития и формирования морфофункциональных связей, любое неблагоприятное воздействие, и в частности стресс, может отразиться на развитии плода, вызывая угнетение функциональной активности различных систем и даже структурные перестройки органов и тканей [3]. Пренатальный стресс у матери и стрессовые гормоны изменяют функционирование регуляторных систем при стрессе у потомства, независимо от послеродовых воздействий, что может играть роль в потенциальном механизме программирования у плода поздних психических расстройств [23].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку тиреоидного статуса у беременных с психоэмоциональными нарушениями, обусловленными тревожностью.

КОНТИНГЕНТ ОБСЛЕДОВАННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 86 беременных во II и III триместрах ($28,2 \pm 0,64$ недель). Средний возраст обследуемых женщин составил $27,4 \pm 0,9$ лет. В основную группу вошли 60 беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности (СТ). Контрольная группа представлена 26 беременными с уровнем тревоги 30 баллов и ниже, что характеризует низкий уровень СТ. Такое разделение обусловлено тем фактом, что именно тревожное состояние сопровождается переживанием эмоционального дискомфорта, связанного с ожиданием неблагоприятного исхода, предчувствия грозящей опасности. При этом состояние стресса всегда характеризуется повышением уровня тревожности [14, 19]. Статистически значимой разницы ($p > 0,05$) при оценке возраста и срока обследования в группах установлено не было. Средний возраст беременных в основной группе составил $27,42 \pm 1,14$ лет и $27,46 \pm 1,52$ лет в группе контроля, а срок обследования $28,08 \pm 0,8$ недель и $28,46 \pm 1,11$ недель, соответственно.

Психоэмоциональное состояние беременных оценивали на основании структурированного интервью, анкетирования и психологического тестирования. Диагностика уровня тревожности проводилась путем тести-

рования по методике, предложенной Ч.Д. Спилбергом в модификации Ю.Л. Ханина [1, 4, 8], с оценкой показателей ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ). Критерием исключения были заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также эндокринная патология.

Количественную оценку концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S» с использованием тест-системы DRG (Германия). Забор крови проводили в день психологического тестирования. Исследования проводились в учебном медико-лабораторном центре (УМЛЦ) ЗГМУ (начальник УМЛЦ – профессор А.В. Абрамов).

С каждой беременной была проведена беседа о целесообразности дополнительных методов исследования и получено согласие на их проведение. Данные исследования соответствуют современным требованиям морально-этических норм относительно правил ICH / GCP, Хельсинкской декларации (1964), Конференции Совета Европы о правах человека и биомедицине, а также положениям законодательных актов Украины. Данная работа является фрагментом диссертации и научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета.

Вариационно-статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа «STATISTICA 6.0»: порядковые описательные статистики, корреляция Спирмена, критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни (лицензионный номер AXXR712D833214FAN5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеризуя результаты самооценки уровня СТ, уровень которого рассматривают как показатель эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию, установлена статистически достоверная разница ($p < 0,05$) между группами исследования. Такие результаты установлены и для показателя, характеризующего ЛТ, который является устойчивой индивидуальной чертой и отражает predisposed субъекта к тревоге (рис. 1).

В основной группе высокий уровень ЛТ (рис. 2) имел место в 43,4 % случаев, что более чем в 3,5 раза превышало соответствующий показатель группы контроля (11,5 %).

Такие результаты дают возможность предположить роль индивидуальных особенностей личности в развитии тревожности. Связь между уровнем ЛТ и СТ, у обследуемых беременных, подтверждается наличием положительной корреляции ($r = +0,307$, $p < 0,05$).

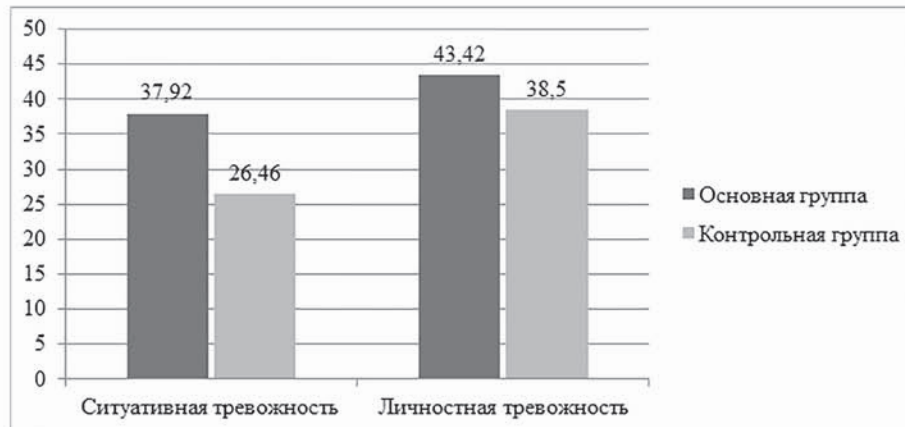


Рисунок 1 - Уровень тревожности беременных в группах исследования.

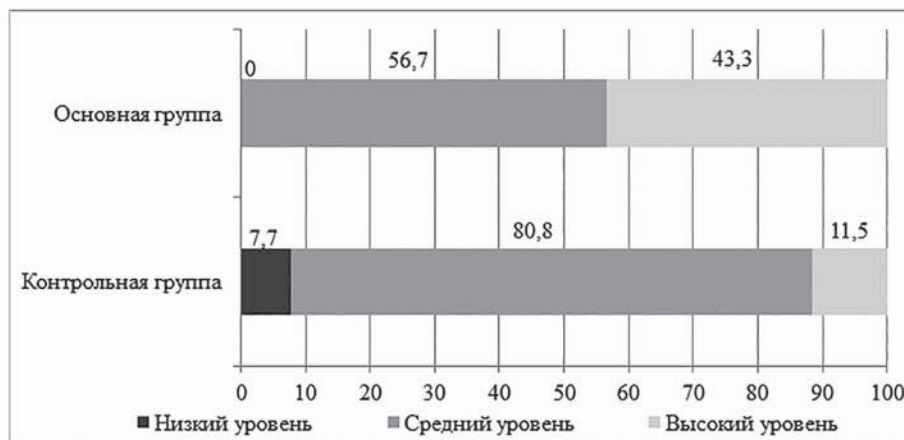


Рисунок 2 - Личностная тревожность в группах исследования, (%).

Уровень тиреоидных гормонов представлен на рисунках 3-5.

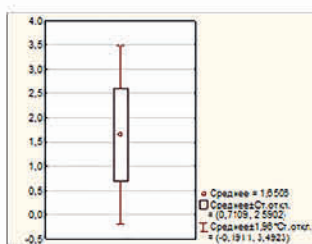


Рисунок 3- Уровень ТТГ в плазме крови всех обследованных беременных, (мМЕ/л).

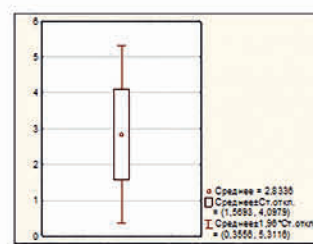
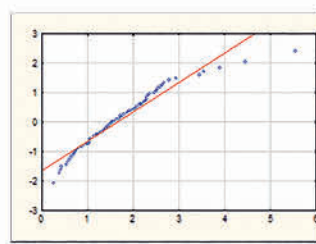


Рисунок 5 - Уровень свободного Т3 в плазме крови всех обследованных беременных, (пг/мл).

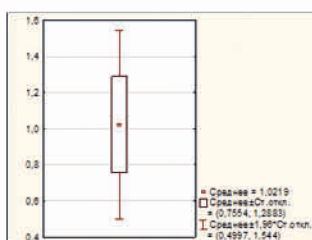
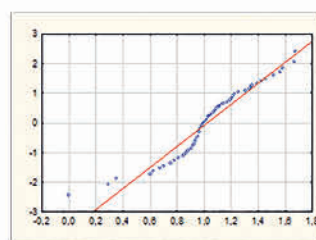


Рисунок 4 - Уровень свободного Т4 в плазме крови всех обследованных беременных, (нг/дл).



Корреляционный анализ позволил установить взаимосвязь роста уровня ТТГ и СТ ($r = +0,791$, $p < 0,05$), а также в меньшей степени ТТГ и ЛТ ($r = +0,341$, $p < 0,05$) в группах исследования. При этом, какой-либо связи исследуемых гормонов с возрастом и сроком гестации установлено не было.

Анализируя уровень тиреоидных гормонов в группах исследования с учетом СТ, установлена статистически достоверная ($p < 0,05$) разница при оценке концентрации ТТГ, которая отсутствовала ($p > 0,05$) при исследовании Т3 и Т4 (рис. 6).

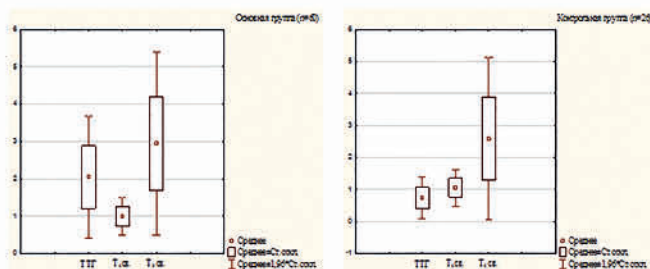


Рисунок 5 - Уровень тиреоидных гормонов в плазме крови беременных в группах исследования

Взаимосвязь уровня ТТГ с ростом СТ у беременных основной группы подтверждается и наличием корреляционной связи ($r = +0,541$, $p < 0,05$). У беременных контрольной группы, с низким уровнем СТ, таких связей не установлено.

ВЫВОД

На основании проведенного исследования установлено, что рост ситуативной тревожности в период беременности, как показатель эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию, сопровождается активацией гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси эндокринной регуляции. Так установлено, что уровень тиреотропного гормона у беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности (основная группа) был статистически достоверно ($p < 0,05$) выше соответствующего показателя у беременных с низким ее уровнем (контрольная группа). Такие данные подтверждаются и наличием корреляционной связи ($r = +0,541$, $p < 0,05$) уровня тиреотропного гормона и роста ситуативной тревожности в основной группе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов В.М. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике / Астахов В.М., Бацылева И.В., Пузь И.В.: под ред. В.М. Астахова. – Донецк: Норд-Пресс, - 2010. – 199с.
2. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. - СПб: Питер, - 2006. - 368 с.
3. Влияние психоэмоционального стресса на содержание адренокортикотропного гормона и кортизола в крови беременных крыс и их потомства / Д.Н. Худавердян, М.Ю. Сароян, А.Д. Худавердян, А.А. Арутюнян // Медицинская наука Армении НАН РА. 2014; 3: 39-46.
4. Експериментально-психологічне дослідження в загальній практиці – сімейній медицині: навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. – 5-е вид., перероблене та доповнене / [Михайлов Б. В., Сердюк О. І., Чугунов В. В. та ін.] За заг. ред. Б. В. Михайлова. – Х. : ХМАПО, - 2014. – 328 с.
5. Ильин А. А., Паршин В. С., Циб А. Ф. Возрастные нормы объема щитовидной железы // Мед. радиология и радиац. безопасность. - 1997; 42 (2): 47–52.
6. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В. Функциональные изменения гипоталамико-гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы // Фундаментальные исследования. -2014; 10:1010-1014.
7. Ляхнович Н.А. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности // Журнал ГрГМУ. - 2008; 4: 63-65.
8. Муханова И. Ф. Психология беременной женщины / И. Ф. Муханова, С. В. Игнатова, В. Е. Лунев. – Макеевка : Полипресс, - 2009. – 434 с.
9. Надольник Л.И. Стресс и щитовидная железа / Надольник Л.И. // Биомедицинская Химия. - 2010; 4: 443-456.
10. Наймушина А. Г. Психоэмоциональный стресс. Тюмень: Издательство ТюмГНГУ, -2009. – 144с.
11. Ольховик В.Л. Гестационный транзиторный тиреотоксикоз // Международный медицинский журнал. - 2008; 8: 96-98.
12. Павлова Т.В. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов. Литературный обзор / Павлова Т.В., Малютин Е.А., Петрухин В.А. // Фундаментальные исследования. - 2011; 3: 15-21.
13. Патология щитовидной железы и беременность / В. Фадеев, С. Перминова, Т. Назаренко и др. // Врач. - 2008; 5: 11-16.
14. Полякова О. Н. Стресс: причины, последствия, преодоление / Под ред. А. С. Багуева. – СПб.: Речь, - 2008. – 144 с.
15. Райгородский, Д. Я. Психология и психоанализ беременности. Хрестоматия / Д. Я. Райгородский (редактор составитель). – Самара: Издательский Дом БАХРАХ-М, - 2013. - 784 с.
16. Розанов, В. А. Стресс и психическое здоровье (Нейробиологические аспекты) / В. А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. - 2013; 1: 79-86.
17. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности и норме и при патологии / В.М.Сидельникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
18. Сидорова И.С. Беременность и эндокринная патология / И.С.Сидорова. – М.: Практическая медицина, - 2007. – 51 с.
19. Субботина, Л. Ю. Психологическая защита и стресс / Л. Ю. Субботина. – Х. : «Гуманитарный Центр», - 2013. – 300 с.
20. Татарчук Т. Ф., Давыдова Ю. В., Косянчук Н. Ю. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины. Клинические лекции // Эндокринная гинекология. - 2007; 3 (9): 1-7.
21. Щербаков В.Ю. Современные представления о заболеваниях щитовидной железы у беременных / В.Ю. Щербаков // Международный медицинский журнал. - 2004; 4: 82-85.

22. Щукина Е.Г. Самоорганизация системы «мать - дитя» под влиянием стресса / Щукина Е.Г., Соловьева С.Л. // Мир психологии. - 2008; 4: 112-120.
23. Glinoeer D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology // *Endocrine Reviews*. - 1997;18(3): 404-433.
24. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation / E.P. Davis, L.M. Glynn, F. Waffarn, C.A. Sandman // *J. Child Psychol Psychiatry*. - 2011; 52(2): 119-129.

REFERENCES

1. Astahov V.M. Metodyi psihodiagnostiki individualno-psihologicheskikh osobennostey zhenschin v akushersko-ginekologicheskoy klinike / Astahov V.M., Batsyileva I.V., Puz I.V.: pod red. V.M. Astahova. – Donetsk: Nord-Press, - 2010. – 199s.
2. Valdina E.A. Zabolevaniya schitovidnoy zhelezyi: Rukovodstvo. 3-e izd. - SPb: Piter, - 2006. - 368 s.
3. Vliyanie psihoemotsionalnogo stressa na sodержanie adrenokortikotropnogo gormona i kortizola v krovi beremennyih kryis i ih potomstva / D.N. Hudaverdyan, M.Yu. Saroyan, A.D. Hudaverdyan, A.A. Arutyunyan // *Meditsinskaya nauka Armenii NAN RA*. 2014; 3: 39-46.
4. Eksperimentalno-psihologichne doslidzhennya v zagalnoy praktitsi – smeynoy meditsini: navchalnyy posibnik dlya Ilkariv-Interniv i Ilkariv-sluhachiv zakladiv (fakultetiv) pIslyadiplomnoyi osvIti. – 5-e vid., pereroblene ta dopovnene / [Mihaylov B. V., Serdyuk O. I., Chugunov V. V. ta In.] Za zag. red. B. V. Mihaylova. – H. : HMAPO, - 2014. – 328 s.
5. Ilin A. A., Parshin V. S., Tsib A. F. Vozrastnyie normyi ob'ema schitovidnoy zhelezyi // *Med. radiologiya i radiats. bezopasnost*. - 1997; 42 (2): 47–52.
6. Kubasov R.V., Barachevskiy Yu.E., Lupachev V.V. Funktsionalnyie izmeneniya gipofizarno-gonadnogo i tireoidnogo endokrinnnyih zvenev v otvet na stressovyye faktoryi // *Fundamentalnyie issledovaniya*. -2014; 10:1010-1014.
7. Lyahnovich N.A. Vliyanie patologii schitovidnoy zhelezyi na techenie beremennosti // *Zhurnal GrGMU*. - 2008; 4: 63-65.
8. Muhanova I. F. Psihologiya beremennoy zhenshchiny / I. F. Muhanova, S. V. Ignatova, V. E. Lunev. – Makeevka : Polipress, - 2009. – 434 s.
9. Nadolnik L.I. Stress i schitovidnaya zheleza / Nadolnik L.I. // *Biomeditsinskaya Himiya*. - 2010; 4: 443-456.
10. Naymushina A. G. Psihoemotsionalnyy stress. Tyumen: Izdatelstvo TyumGNGU, -2009. – 144s.
11. Olhovik V.L. Gestatsionnyy tranzitornyiy tireotoksikoz // *Mezhdunarodnyiy meditsinskiy zhurnal*. - 2008; 8: 96-98.
12. Pavlova T.V. Vliyanie patologii schitovidnoy zhelezyi na techenie beremennosti i rodov. Literaturnyy obzor / Pavlova T.V., Maluyutina E.A., Petruhin V.A. // *Fundamentalnyie issledovaniya*. - 2011; 3: 15-21.
13. Patologiya schitovidnoy zhelezyi i beremennost / V. Fadeev, S. Perminova, T. Nazarenko i dr. // *Vrach*. - 2008; 5: 11-16.
14. Polyakova O. N. Stress: prichiny, posledstviya, preodolenie / Pod red. A. S. Batueva. – SPb.: Rech, - 2008. – 144 s.
15. Raygorodskiy, D. Ya. Psihologiya i psihoanaliz beremennosti. Hrestomatiya / D. Ya. Raygorodskiy (redaktor sostavitel). – Samara: Izdatelskiy Dom BAHRAH-M, - 2013. - 784 s.
16. Rozanov, V. A. Stress i psihicheskoe zdorove (Neyrobiologicheskii aspektiy) / V. A. Rozanov // *Sotsialnaya i klinicheskaya psihiatriya*. - 2013; 1: 79-86.
17. Sidelnikova V.M. Endokrinologiya beremennosti i norme i pri patologii / V.M.Sidelnikova. - M.: MEDpress- inform, 2007. – 352 s.
18. Sidorova I.S. Beremennost i endokrinnaya patologiya / I.S.Sidorova. – M.: Prakticheskaya meditsina, - 2007. – 51 s.
19. Subbotina, L. Yu. Psihologicheskaya zaschita i stress / L. Yu. Subbotina. – X. : «Gumanitarnyy Tsentr», - 2013. – 300 s.
20. Tatarchuk T. F., Davyidova Yu. V., Kosyanchuk N. Yu. Tireoidnyiy gomeostaz i reproduktivnoe zdorove zhenshchiny. Klinicheskii lektsii // *Endokrinnaya ginekologiya*. - 2007; 3 (9): 1-7.
21. Scherbakov V.Yu. Sovremennyye predstavleniya o zabolevaniyah schitovidnoy zhelezyi u beremennyih / V.Yu. Scherbakov // *Mezhdunarodnyiy meditsinskiy zhurnal*. - 2004; 4: 82-85.
22. Schukina E.G. Samoorganizatsiya sistemyi «mat - ditya» pod vliyaniem stressa / Schukina E.G., Soloveva S.L. // *Mir psihologii*. - 2008; 4: 112-120.
23. Glinoeer D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology // *Endocrine Reviews*. - 1997;18(3): 404-433.
24. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation / E.P. Davis, L.M. Glynn, F. Waffarn, C.A. Sandman // *J. Child Psychol Psychiatry*. - 2011; 52(2): 119-129.

SUMMARY

THYROID STATUS OF PREGNANT WOMEN WITH PSYCHOEMOTIONAL
DISORDERS STIPULATED BY ANXIETY

V.G. Syusyuka

State Medical University of Zaporozhye
Ukraine, Zaporozhye

Results of examination of 86 pregnant women in II and III trimesters are presented. 60 Pregnant women are with medium and high level of state anxiety (the main group) and 26 pregnant women are with low level of state anxiety (control group). Estimation of anxiety level was made by means of tests under method of Spielberg modified by Hanin. Quantitative estimation of concentration of thyreotropin, free triiodothyronine and thyroxin in the blood plasma was made by enzyme multiplied immunoassay method. Based on performed examination there was stated that rise of the state anxiety during pregnancy as indicator of emotional reaction for the stress situation is accompanied by activation of pituitary-thyroid axis of endocrine control system. It was determined that level of thyreotropin of pregnant women with medium and high level of state anxiety was statistically proved ($p < 0.05$) higher than appropriate indicator of pregnant women with low level of state anxiety. Such data is confirmed by available correlation relationship ($r = +0.541$, $p < 0.05$) of rise of thyreotropin level and state anxiety in the main group.

Key words: *pregnancy, psychoemotional state, anxiety, thyroid status, thyreotropin, free triiodothyronine and thyroxin.*

УДК: 618.12-089

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF TRANSVAGINAL GIDROLAPAROSKOPY AS A METHOD TO STUDY THE FALLOPIAN TUBES IN INFERTILE WOMEN.

A.R. Onlas, Z.E. Barmanasheva
Institute of Reproductive Medicine
Kazakhstan, Almaty

SUMMARY

To evaluate the effectiveness of transvaginal method of gidrolaparoscopy us a retrospective analysis was conducted by us 73 infertile patients undergoing surgery in the department of operative gynecology of the Institute of Reproductive Medicine. Transvaginal gidrolaparoscopy is minimally invasive, high-quality, affordable method of diagnosis of tubal patency and can be an alternative to hysterosalpingography and diagnostic laparoscopy.

Keywords: *transvaginal gidrolaparoscopy, infertility, fertiloscopy, hysteroscopy, laparoscopy, tubal patency, diagnostics.*

Infertility is a complex of medical and social problem in the world today, which reflects not only human health, but also the quality of patient's life. The urgency of this problem is connected not only with high frequency, but with a tendency to constant growth. Thus, according to domestic and foreign literature up to 20% of couples suffer from this disease. The frequency of female infertility is 50-70% and 30-50% of men of all infertile marriages [1,2,3,10].

In the structure of female infertility the most frequently-occurring form is a tube-peritoneal factor, which comes up to 30-74% [4,5,6]. That is why new, highly informative, and minimally invasive methods available for the timely and correct choice of treatment tubal pathology are needed.

All the above-listed criteria corresponds to a method of transvaginal gidrolaparoscopy (TVGL), which is a procedure for visual examination of the pelvic organs with an endoscope through posterior vaginal fornix puncture under gidroflotat. For the first time this method was described by Stephan Gordts in 1990. Further study of the method continued Dr. Antoine Watrelot, who introduced the term «fertiloscopy», which includes a combination of hysteroscopy and TVGL. Later, the author published more than 1,500 cases of fertiloscopy with a minimum of complications. TVGL method is not only the diagnosis of tubal patency, and allows you to perform adhesiolysis of adhesions, endometriosis ablation and vaporization of the ovaries. TVGL method has a high accuracy, reliability, comparable to laparoscopy (95%), minimal risks and complications (0.5-0.6%) [7,8,9,11,12].

MATERIALS AND METHODS

The subjects of this study were 73 patients with infertility that had undergone TVGL in the department of operative gynecology of the Institute of Reproductive Medicine from January 2011 to December, 2014. We used clinical, analytical, statistical methods. TVGL method was performed using transvaginal endoscope KARL STORZ.

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of the age structure of the patients revealed that the age of the hospitalized women ranged from 25 to 49 years

old. The average age of surveyed patients was 33.3 ± 0.6 . The largest group of middle-aged female patients was presented by women aged 30-35 years old - 29 people (39.8%).

As a result of analysis of this study it was revealed that out of 73 hospitalized women, 57 patients were residents of Almaty, which accounted for 78.1% of the total number of patients, 6 women (8.2%) - the residents of Almaty oblast and 10 people (13.7 %) came from other regions of our country.

The duration of infertility ranges from 1 year to 19 years. In average 4.1 ± 0.46 years. Most of the subjects suffered pathology from 1 year to 3 years-44 patients (60.3%).

Moreover, primary infertility had 35 people (47.9%). Secondary infertility - 38 women (52.1%).

The duration of the operation lasted from 5 to 50 minutes, the average operative time was 23.1 ± 1.1 minutes. The structure of types of anesthesia was distributed as follows: 64 patients (87.7%), the operation was carried out under spinal anesthesia, 4 women (5.5%) prefer spinal anesthesia combined with intravenous sedation, 5 women (6.8%) - a procedure performed under intravenous anesthesia under spontaneous breathing.

For all 73 patients TVGL was combined with a hysteroscopy. The normal pattern of the uterine cavity was observed in 42 women (57.5%), 31 patients (42.5%) had endometrial pathology. Most of the endometrial pathology was a group of subjects with hyperplastic protsessami- 14 women (45.2%). See table 1.

Table 1-

Hysteroscopic picture	number abs.,%
normal	42 (57.5%)
hyperplastic processes of the endometrium	14 (45.2%)
chronic endometritis	10 (32.3%)
adhesions of the uterine cavity	3 (9.6%)
anomalies of the uterus	2 (6.4%)
adenomyosis	1 (3.2%)
endometrial hypoplasia	1 (3.2%)

As a result, detection of adhesions and tubal pathology 11 (15%) patients completed TVGL by transition to abdominal laparoscopy.

Patency of both fallopian tubes was detected in 57 women (78.1%), occlusion of one of the fallopian tube, while maintaining patency of the second uterine tube was observed in 13 patients (17.8%), occlusion of both uterine tubes - 3 women (4.1%).

More than half of the surveyed (61.7%) spent in a hospital bed day 1, 31.5% - were discharged on the day of surgery.

Of 73 patients undergone TVGL procedure, long-term results could be traced in 59 women, 14 patients - migrated. Pregnancy occurred in 30 cases (50.8%), of which 16 became

pregnant on their own (53.3%) women, 14 (46.7%) patients the pregnancy with the help of reproductive technology programs.

CONCLUSIONS

Thus, nowadays, required highly informative method of diagnosis of the condition of the fallopian tubes and the pelvic organs is required. It must meet the requirements of a minimally invasive, reliability and be diagnostic method for the selection of patients who need surgical correction. In our opinion, transvaginal hidrolaparoscopy - a relatively new method of visual inspection of the pelvic organs meets all these requirements.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Общие и частные вопросы экологической репродуктологии / Э.К. Айламазян, Т.В. Беляева // Журн. акушерства и жен. болезней. - 2003. - Вып.2. - С.4-10.
2. Айламазян, Э.К. Эпидемиология бесплодия в семье / Э.К. Айламазян, Т.Н. Устинкина, И.Г. Баласанян // Акушерство и гинекология. 1990. - №9. - С.46-49.
3. Анохин, Л.В. Индивидуальное прогнозирование риска первичного и вторичного женского бесплодия / Л.В. Анохин, О.Е. Коновалов // Акушерство и гинекология. - 1992. - №3-7. - С.40-43.
4. Аншина, М.Б. История и эволюция методов лечения бесплодия / М.Б. Аншин // Пробл. репродукции. -1995. - №1. - С.9-14.
5. Белоцерковцева, Л.Д. Медико-социальные аспекты искусственного прерывания беременности / Л.Д. Белоцерковцева, М.Н. Шахламова // Вопр. акушерства, гинекологии и перинатологии. 2003. - №4. - С.84-86.
6. Борщева, А.А. Контроль качества медицинской помощи как один из методов совершенствования работы акушерско-гинекологической службы / А.А. Борщева, Г.М. Перцева // Охрана здоровья матери и ребенка: Матер. 4-го Рос. науч. форума. М., 2002. - С.49-50.
7. Гринина, О.В. Социально-гигиенические условия создания семьи и рождения первого ребенка / О.В. Гринина, Д.И. Кича, Т.В. Важнова // Пробл. соц. гигиены и истории медицины. 1998. - №2. - С.19-20.
8. Benoff, S. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium / S. Benoff, A. Jacob, I. R. Hurley // Hum. Reprod. Update. 2000. - V.6. - P. 107121.
9. N. Adaobi Ezedinma, BS, John Y. Phelps, MD, JD, LLM Transvaginal Hydrolaparoscopy, JSLS. 2012 Jul-Sep; 16(3): 461–465.
10. Wilde R.L. De and Brosens I., Rationale of first-line endoscopy-based fertility exploration using transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy, Human Reproduction, Vol.27, No.8 pp. 2247–2253, 2012
11. Gordts S. & Puttemans P. & Gordts Sy. & Valkenburg M. & Brosens I.& Campo R., Transvaginal endoscopy and small ovarian endometriomas: unravelling the missing link? Gynecol Surg (2014) 11:3–7
12. Deniz Balsak, Fatma Uysal, Salih Sadık, Ahmet Güler, Şivekar Tınar, Ömür Taşkın, Comparison of hysterosalpingography and transvaginal hydrolaparoscopy in patients with tubal factor infertility: a prospective cohort study, Videosurgery Miniin 2014; 9 (2): 190–195

REFERENCES

1. Aylamazyan, E.K. Obschie i chastnyie voprosy ekologicheskoy reproduktologii / E.K. Aylamazyan, T.V. Belyaeva // Zhurn. akusherstva i zhen. bolezney. - 2003. - Vyip.2. - S.4-10.
2. Aylamazyan, E.K. Epidemiologiya besplodiya v seme / E.K. Aylamazyan, T.N. Ustinkina, I.G. Balasanyan // Akusherstvo i ginekologiya. 1990. - #9. -S.46-49.
3. Anohin, L.V. Individualnoe prognozirovanie riska pervichnogo i vtorichnogo zhenskogo besplodiya / L.V. Anohin, O.E. Konovalov // Akusherstvo i ginekologiya. - 1992. -#3-7. -S.40-43.
4. Anshina, M.B. Istoriya i evolyutsiya metodov lecheniya besplodiya / M.B. Anshin // Probl. reproduksii. -1995. - #1. - S.9-14.
5. Belotserkovtseva, L.D. Mediko-sotsialnyie aspektyi iskusstvennogo preryivaniya beremennosti / L.D. Belotserkovtseva, M.N. Shahlamova // Vopr. akusherstva, ginekologii i perinatologii. 2003. - #4. - S.84-86.
6. Borscheva, A.A. Kontrol kachestva meditsinskoy pomoschi kak odin iz metodov sovershenstvovaniya raboty akushersko-

- ginekologicheskoy sluzhby / A.A. Borscheva, G.M. Pertseva // Ohrana zdorovya materi i rebenka: Mater. 4-go Ros. nauch. foruma. M., 2002. - S.49-50.
7. Grinina, O.V. Sotsialno-gigienicheskie usloviya sozdaniya semi i rozhdeniya pervogo rebenka / O.V. Grinina, D.I. Kicha, T.V. Vazhnova // Probl. sots. gigienyi i istorii meditsiny. 1998. - #2. - S.19-20.
8. Benoff, S. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium / S. Benoff, A. Jacob, I. R. Hurley // Hum. Reprod. Update. 2000. - V.6. - P. 107121.
9. N. Adaobi Ezedinma, BS, John Y. Phelps, MD, JD, LLM Transvaginal Hydrolaparoscopy, JSLS. 2012 Jul-Sep; 16(3): 461–465.
10. Wilde R.L. De and Brosens I., Rationale of first-line endoscopy-based fertility exploration using transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy, Human Reproduction, Vol.27, No.8 pp. 2247–2253, 2012
11. Gordts S. & Puttemans P. & Gordts Sy. & Valkenburg M. & Brosens I.& Campo R., Transvaginal endoscopy and small ovarian endometriomas: unravelling the missing link? Gynecol Surg (2014) 11:3–7
12. Deniz Balsak, Fatma Uysal, Salih Sadık, Ahmet Güler, Şivekar Tınar, Ömür Taşkın, Comparison of hysterosalpingography and transvaginal hydrolaparoscopy in patients with tubal factor infertility: a prospective cohort study, Videosurgery Miniinv 2014; 9 (2): 190–195

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ГИДРОЛАПАРОСКОПИИ КАК МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ МАТОЧНЫХ ТРУБ У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН.

А.Р. Онлас, З.Е. Барманашева
Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

С целью оценки эффективности метода трансвагинальной гидролапароскопии нами был проведен ретроспективный анализ данных 73 инфертильных пациенток, оперированных в отделении оперативной гинекологии Института репродуктивной медицины. Трансвагинальная гидролапароскопия является малоинвазивным, высокоинформативным, доступным методом диагностики проходимости маточных труб и может стать альтернативой гистеросальпингографии и диагностической лапароскопии.

Ключевые слова: трансвагинальная гидролапароскопия, бесплодие, фертилоскопия, гистероскопия, лапароскопия, проходимость маточных труб, диагностика.

ТҮЙІНДЕМЕ

ИНФЕРТИЛДІ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ЖАТЫР ТҮТІГІН ТЕКСЕРУ ӘДІСІ РЕТІНДЕГІ ТРАНСВАГИНАЛДЫ ГИДРОЛАПАРОСКОПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ.

А.Р. Онлас, З.Е. Барманашева
Репродуктивтік медицина институты, Алматы

Трансвагиналды гидролапароскопия әдісінің тиімділігін бағалау мақсатында біз Репродуктивті медицина институтының оперативті гинекология бөлімінде ота жасалған 73 инфертилді науқас әйелге қатысты деректерге ретроспективалық талдау жасадық. Трансвагиналды гидролапароскопия жатыр түтігінің өткізгіштігін тексеруде инвазивті сипаты аз, мол мағлұмат беретін, қолайлы әдіс болып табылады және гистеросальпингография мен диагностикалық лапароскопия әдістеріне балама бола алады.

Түйін сөздер: трансвагиналды гидролапароскопия, бедеулік, фертилоскопия, гистероскопия, лапароскопия, жатыр түтігінің өткізгіштік қабілеті, диагностика.

УДК 611.664-073. 584:618.3-06

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ. ОПРЕДЕЛЯЕМ ПРИОРИТЕТЫ

И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
Россия, Новосибирск

АННОТАЦИЯ

В обзор литературы включены результаты собственных многолетних исследований по проблеме привычного невынашивания беременности в аспекте патологии эндометрия. Сделаны акценты на терминологии неудачи имплантации и классификации ее причин, представлена концепция эндометриопатии и обоснована стратегия реабилитации эндометрия. При исследовании патоморфогенеза привычного невынашивания беременности нами продемонстрировано нарушение процессов клеточной и внутриклеточной регенерации эпителиоцитов эндометрия, что приводит к недостаточной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону и лежит в основе снижения рецептивности эндометрия с «закрытым окном имплантации». Эти результаты легли в основу выработки стратегии терапии с индукцией внутриклеточной регенерации: двухфазная гормонотерапия (малые дозы эстрогенов и прогестерон) стимулировала реализацию секреторного фенотипа эпителия с высоким уровнем экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, соответствующего показателям репродуктивного здоровья с нормальной рецептивностью эндометрия.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, бесплодие, эндометрий, рецептивность, регенерация.

ТЕРМИНОЛОГИЯ НЕУДАЧИ ИМПЛАНТАЦИИ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) - наличие в анамнезе женщины двух и более самопроизвольных прерываний беременности в сроки до 22 недель – является одной из наиболее сложных медико-социальных проблем. Внедрение вспомогательных репродуктивных технологий не изменило частоты угрозы невынашивания, которая составляет 15 – 20%. Более того, попытки женщин с первичным и вторичным бесплодием достичь наступления беременности с рождением желанного ребенка с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) далеко не всегда имеют положительный результат, что привело к появлению относительно нового понятия в акушерстве и гинекологии – «рецидивирующая неудача, или недостаточность, имплантации blastocyst», что означает множество неудачных попыток добиться беременности после переноса эмбрионов в матку. Аналогично ПНБ, для нескольких неудачных попыток ЭКО/ИКСИ введен термин «рецидив неудачи имплантации» (РНИ).

Доказательствами, или маркерами имплантации служат «биохимическая беременность» - наличие в сыворотке крови хорионического гонадотропина (ХГТ) и визуализируемое с помощью УЗИ плодное яйцо. Поэтому неудача имплантации может характеризоваться двумя различными клиническими ситуациями: отсутствием «биохимической беременности» либо наличием ХГТ в крови без плодного яйца по данным УЗИ после 5-й недели [1].

Однако следует учитывать, что спонтанная беременность в течение первого цикла желаемой беременности наступает только у 25-40% здоровых женщин детородного возраста. Именно поэтому для более точного определения «рецидива неудачи имплантации», имеющего це-

лю установить ее этиологию и найти способы преодоления, существует дискуссия относительно параметров, характеризующих количество и особенности процедуры переноса эмбрионов в полость матки [2].

В большинстве клиник ЭКО удачные имплантации составляют от 40 до 60% [3], т.е. не все эмбрионы хорошего качества успешно имплантируются в материнский эндометрий в каждом цикле. При этом различные центры ЭКО используют собственные критерии для определения пациенток с РНИ и рекомендуют отличать их от пациенток с другими известными патологиями, приводящими к бесплодию.

В характеристике РНИ учитывают два критерия: количество перенесенных эмбрионов и количество выполненных процедур переноса. Двадцать лет назад в группу РНИ относили пациенток с более чем 12 перенесенными эмбрионами в нескольких циклах без наступления беременности [4]. Большинство центров ЭКО включали в отчеты пациенток с 5-6 неудачными циклами с переносом более 10 и менее 15 эмбрионов, в том числе замороженных. Поскольку наступление беременности было более редким после переноса замороженных эмбрионов, возникла рекомендация учитывать в определении РНИ лишь перенос неза замороженных эмбрионов. Таким образом, большинство центров ЭКО определяют РНИ как неудачу наступления беременности после 3 процедур переноса свежих эмбрионов и, по примеру практики в Великобритании, после переноса 3 эмбрионов высокого качества [5].

Еще один вариант определения РНИ предложен Консорциумом предимплантационного генетического скрининга – специальной группы в составе Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE - European Society of Human Reproduction and

Embryology): РНИ – неудача достижения беременности после ≥ 3 неудачных переносов эмбрионов высокого качества или после переносов ≥ 10 эмбрионов всего в нескольких циклах [6].

В настоящее время доминирует тенденция переноса только 1 или 2 эмбрионов. С разработкой культуры blastocysts и переносом в матку именно blastocysts, этот параметр также включен в определение РНИ и требует переноса более 8 восьми-клеточных эмбрионов или более 5 blastocysts без наступления беременности [3]. Во многих странах выполняют селективные переносы единственного эмбриона, поэтому предлагают определять РНИ как неудачу наступления беременности после 3 попыток переноса эмбрионов высокого качества [7]. Один из последних вариантов определения РНИ [1] принимает во внимание не только количество эмбрионов (4) и количество циклов переноса (3), но также и возраст женщин – до 40 лет.

Перенос эмбрионов хорошего качества является необходимым репрезентативным диагнозом РНИ у пациенток с бесплодием, леченных с помощью ЭКО. В соответствии с рекомендациями Стамбульского Консенсуса, оценка эмбрионов хорошего качества должна включать в себя морфокинетические характеристики и плоидность [8]. Кроме того, РНИ следует отличать от неудачи ЭКО, которая рассматривается как его подгруппа. Во многих случаях РНИ ассоциирована с идиопатическим бесплодием, но фактически также может наблюдаться у пациенток с хорошо известными причинами бесплодия (трубный фактор, мужской фактор и т.п.).

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИЧИН НЕУДАЧИ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ ПНБ И РНИ

Обобщение разнообразных причин неудачи имплантации при РНИ содержится в обзоре [2]; на наш взгляд они совпадают с причинами ПНБ.

I. Мультифакторная неудача имплантации:

а. Материнские анатомические и гистологические факторы, в т.ч. врожденные аномалии матки, полипы эндометрия, миома матки, спайки, гидросальпингсы, генитальный эндометриоз и т.д.

б. Мужские факторы, в особенности тяжелая олигоастенозооспермия или повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов.

с. Генетические аномалии, когда эмбрионы с хорошей морфологией ануэплоидны.

д. Гормональные или метаболические нарушения у женщины (неконтролируемый диабет, заболевания щитовидной железы, изменения уровня пролактина и т.д.).

е. Инфекции.

ф. Тромбофилии или антифосфолипидный синдром.

г. Иммунологические факторы.

h. Психологические факторы, стиль жизни.

II. Несостоятельность эндометрия: бесплодие и неудачные попытки переноса эмбрионов хорошего качества из-за тонкого эндометрия ($M\text{-эхо} \leq 6$ мм), при наличии или отсутствии отклонений васкуляризации.

III. Идиопатическая неудача имплантации, или невозможность взаимодействия между эндометрием

и эмбрионом. Необъяснимая неудача наступления беременности после переноса эмбрионов хорошего качества без каких-либо анатомических и гистологических изменений полости матки и эндометрия, без каких-либо нарушений у пациентки и ее совместимости с партнером.

В некоторых случаях РНИ можно определить как уникальное состояние, обусловленное неидентифицированными аномалиями или повреждением эндометрия, которые не позволяют даже инициальные этапы имплантации эмбриона – аппозицию и прикрепление. Иммунологические отношения между матерью и зародышем, несмотря на последние достижения в области молекулярной биологии, до сих пор остаются загадкой.

В целом, причины РНИ, как и ПНБ, разнообразны и во многом связаны с факторами материнского организма – аномалии развития матки, гормональные и метаболические нарушения, инфекции, иммунологические факторы и тромбофилии; при этом для генетических и морфологических характеристик эмбрионов также важно влияние мужского фактора [2]. Несмотря на все многообразие факторов, их интегральный эффект реализуется при взаимодействии blastocysts и материнского эндометрия, оценка состояния и поиск путей реабилитации которого привлекают пристальное внимание как репродуктологов, так и акушеров-гинекологов.

ЭНДОМЕТРИЙ В АСПЕКТЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

Главная биологическая задача эндометрия – обеспечить успешное развитие беременности. Имплантация эмбриона возможна только в короткий период времени, когда слизистая оболочка матки приобретает свойства, способствующие прикреплению и внедрению эмбриона. «Рецептивность» эндометрия – циклично приобретаемая способность эндометрия принять эмбрион – рассматривается как динамический процесс гено- и фенотипических изменений в клетках эндометрия. Период рецептивности эндометрия начинается на 6-й день после овуляции и продолжается 4-5 суток, что соответствует 20-24 дням цикла. Этот короткий период времени в менструальном цикле, характеризующийся оптимальной рецептивностью эндометрия и возможностью имплантации эмбриона, называют «окно имплантации» [1, 2].

Эндометрий – слизистая оболочка матки – является сложной, многоклеточной тканью, морфогенез которой регулируется стероидными гормонами (эстрогенами, прогестероном, андрогенами и глюкокортикоидами) и имеет различные характеристики в различные фазы менструального цикла. Эти изменения включают в себя ремоделирование на клеточном и тканевом уровне, экспрессию специфических молекул клеточной поверхности, а также секрецию биологически активных факторов, таких как цитокины, хемокины и факторы роста. Процесс регенерации эндометрия в настоящее время рассматривается как процесс клеточной пролиферации с последующей дифференцировкой мультипотентных стволовых клеток эндометрия. Несколько исследовательскими группами в эндометрии человека и децидуальной оболочке выделены и охарактеризованы мультипотентные стромальные стволовые клетки [9], эпителиальные про-

гениторные клетки [10] и эндотелиальные клетки-предшественники [11]. Эти клетки находятся и в базальном, и в функциональном слое эндометрия и могут быть идентифицированы и изолированы даже из менструальной крови [12].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе рецептивности эндометрия, изучены с использованием животных моделей с «выключением» определенных генов, что позволило у мышей идентифицировать гены, продукты которых способствуют рецептивности эндометрия (LIF – ингибирующий лейкемию фактор, Nemoex белок X3), отвечают за эмбрион (COX-2 – циклооксигеназа-2) и децидуализацию (IL-11 и его рецептор IL-11R) [13].

Проведено множество исследований по поиску маркеров, которые позволили бы в клинике точно диагностировать «открытое окно имплантации», что очень важно для определения времени переноса эмбриона. Семейство молекул клеточной адгезии (интегрины и др.) экспрессируются на поверхности эпителиальных клеток во время «открытого окна имплантации» у человека. Кроме того, выявлен ряд других молекул, например, муцинов (MUC-1), трофинин, L-селектин, члены семейства Wntless (Wnt) и др., которые можно использовать как биомаркеры рецептивности эндометрия [14].

Продуцируемые и секретируемые клетками эндометрия цитокины и хемокины представлены в обзоре [15]. Многочисленные цитокины, такие как IL-11, LIF, IL-15, IL-1 и члены суперсемейства трансформирующего фактора роста (TGF) являются важными факторами в установлении оптимальных взаимодействий между эмбрионом и эндометрием. При этом на стадии преимплантации эмбриона важны такие факторы рецептивности эндометрия, как COX-2 (cyclooxygenase-2), EGF (epidermal growth factor) и LIF (leukemia inhibiting factor).

Постоянно ведется поиск неинвазивных маркеров рецептивности эндометрия. Аполипопротеин А-I (Apo A-I) был идентифицирован как анти-имплантационный белок, секретируемый зутопическим эндометрием, а также более высоко экспрессируемый в эктопическом секреторном эндометрии у пациенток с эндометриозом. Таким образом, дисрегуляция секреции Apo A-I может быть критической точкой для РНИ и значимым фактором в патогенезе эндометриоза [16].

Для исследования экспрессии различных генов эндометрия в течение различных фаз естественного цикла у фертильных женщин и у пациенток с РНИ применяли транскриптомные методы. Набирали образцы биоптатов эндометрия в различные фазы естественного цикла и на основе этих результатов создали биоинформационный чип – агау-тест рецептивности эндометрия (ERA) с рекомендацией применения в клинической практике. Клинические испытания показали, что этот тест является воспроизводимым методом для определения точного времени «открытия окна имплантации», что дает наилучший результат по сравнению с гистологическим датированием рецептивности эндометрия [17]. У пациенток с РНИ также применяли этот тест для определения оптимального периода рецептивности эндометрия, затем проводили перенос эмбрионов, и это привело к наступлению беременности в 62,8% случаев. Созданный клинический

алгоритм способствует персонализации методики переноса эмбрионов пациенткам с РНИ [18].

Также исследуют молекулярные маркеры, позволяющие прогнозировать эффекты протоколов стимуляции на экспрессию генов эндометрия, и их корреляцию с клиническими исходами. Появляется все больше доказательств того, что на функции эндометрия в стимулированном цикле отрицательно сказываются супрафизиологические уровни эстрогенов и преждевременная доза прогестерона, и что это приводит к дисрегуляции рецептивности эндометрия и последующей неудаче имплантации [19].

Методы генного анализа используют для анализа общего генного профиля клеток эндометрия на 21-й день м.ц. у пациенток с РНИ по сравнению с фертильными пациентками, что позволило выявить изменение экспрессии ряда генов при РНИ. Очевидно, что существует общее нарушение регуляции экспрессии генов в эндометрии у пациенток с РНИ, однако клиническое значение всех изменений в экспрессии генов пока непонятно [20]. У пациенток с РНИ снижено содержание молекул семейства клеточной адгезии, молекул Wnt-сигнального пути и клеточного цикла [21]. Другое исследование, проведенное на основе базы данных HGEx-ERdb по экспрессии более 19 тысяч генов человека в эндометрии, позволило выделить 179 генов-кандидатов, участвующих в обеспечении рецептивности эндометрия [22].

Таким образом, внедрение достижений молекулярной биологии в изучение экспрессии и секреции эндометрием женщин репродуктивного возраста различных биологически активных факторов, способствующих имплантации эмбриона, открывает новые перспективы для понимания и улучшения рецептивности эндометрия. Микроагау-технологии очень чувствительны и информативны, но получаемые с их помощью данные не всегда легко интерпретировать с клинической точки зрения, что требует дальнейших исследований.

В настоящее время для характеристики структурно-функциональных изменений эндометрия у пациенток с ПНБ и РНИ с многочисленными вмешательствами в полость матки доминирует точка зрения о хроническом эндометрите как ведущей этиопатогенетической причине неудачи имплантации [23, 24]. Хронический эндометрит – персистирующий воспалительный процесс, характеризующийся присутствием в строме эндометрия CD138-позитивных плазматических клеток, для выявления которых необходимо иммуногистохимическое исследование. С клинической точки зрения, хронический эндометрит протекает бессимптомно или слабо манифестирует лейкореей, дискомфортом в тазовой области или скудными межменструальными кровотечениями. В большинстве случаев пациентки неоднократно подвергаются антибиотикотерапии и другим видам лечения без достижения значимого клинического эффекта.

КОНЦЕПЦИЯ ЭНДОМЕТРИОПАТИИ ПРИ ПНБ

По итогам многолетнего наблюдения пациенток с ПНБ несколько лет назад нами была сформулирована и доказана концепция эндометриопатии, в основе которой – регенераторно-пластическая недостаточность эндометрия при ПНБ у пациенток с идиопатическими

выкидышами, а также с лютеиновой недостаточностью, приводящей к неудаче имплантации. С помощью комплексного гистологического исследования более 100 цуг-биоптатов эндометрия пациенток репродуктивного возраста с нормальным уровнем половых стероидов в сыворотке крови и недостаточностью средне-лютеиновой фазы цикла, доказанной снижением экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, были выявлены ультраструктурные эквиваленты нарушения рецептивности эндометрия при ПНБ. В эпителиоцитах функционального слоя эндометрия в средне-секреторную фазу цикла отмечены недостаточно выраженные элементы белоксинтезирующего комплекса ядра и цитоплазмы, что в совокупности с малым содержанием гликогена и отсутствием мегамитохондрий свидетельствовало о пластической и энергетической недостаточности процесса секреторной трансформации [25-27].

Несоответствие гормон-зависимой клеточной дифференцировки эпителиоцитов эндометрия стадии цикла у пациенток с ПНБ нами интерпретировано как системное проявление универсального синдрома регенераторно-пластической недостаточности, сущность которого состоит в нарушении процессов внутриклеточной регенерации и формировании пластического дефицита в эндометрии, что приводит к его атрофии со снижением М-эхо с проявлениями эндометриопатии и неудачами имплантации [26].

В норме эпителий и строма эндометрия, являющиеся быстро обновляющимися тканями, под влиянием определенного сочетания половых гормонов должны очень быстро подвергаться ремоделированию для обеспечения рецептивности эндометрия. В основе недостаточности лютеиновой фазы цикла лежит сниженный уровень экспрессии рецепторов к прогестерону как следствие неадекватного содержания эстрогенов или их рецепторов. Однако морфологическая «незрелость» эндометрия может наблюдаться даже при достаточной продукции прогестерона; в связи с этим важен не только уровень стероидов в организме, но и адекватная реализация гормонального эффекта.

В систему доказательств новой концепции несостоятельности эндометрия при неудаче имплантации вошла применяемая нами прегравидарная двухфазная гормонотерапия в течение трех циклов с использованием не только прогестерона, но и небольшой дозы эстрадиола в первую фазу цикла (1-2 мг 17 β -эстрадиола), которая имела целью индуцировать регенераторную активность эпителиоцитов эндометрия с последующей дифференцировкой под воздействием 20 мг дидрогестерона. По сравнению с монотерапией 20 мг дидрогестерона в течение 3 мес, двухфазная гормонотерапия индуцировала внутриклеточную регенерацию и дифференцировку секреторного фенотипа эпителиоцитов эндометрия, соответствующего статусу рецептивности с «открытым окном имплантации», что было реализовано в наступлении беременности и рождении детей во многих случаях (около 40% и 25% соответственно) [28, 29].

Эти достижения в новой интерпретации нарушения рецептивности эндометрия при ПНБ наряду с доминирующей точкой зрения о хроническом эндометрите, были

признаны Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины (МАРС) и внесены в раздел «Патологические состояния эндометрия» Методических рекомендаций «Неразвивающаяся беременность» [30].

ПРИНЦИПЫ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

Повторные неудачи имплантации являются острой проблемой для каждой клиники ЭКО, так как неудачные попытки переноса эмбрионов приводят к значительным психологическим, эмоциональным и финансовым затратам для бесплодных пар и к разочарованию врачей, пытающихся им помочь. Лечение неудачи имплантации должно быть основано на данных комплексного клинического анализа и направлено на улучшение рецептивности эндометрия. Некоторые терапевтические подходы были описаны в качестве вариантов для улучшения функции эндометрия в качестве прегравидарной подготовки, и они включают в себя иммуномодулирующие агенты, местные травмы эндометрия, введение аутологичных стволовых клеток из жировой ткани, анти-окситоциновые препараты и т.д.

Давно известно вовлечение в патогенез РНИ иммунологических факторов, поэтому ранее широко применяли различные иммуномодулирующие агенты и подходы для лечения таких пациенток. Для этих целей использовали внутривенное введение IgG, однако результаты были крайне противоречивыми. Первоначально сообщалось о положительных эффектах внутривенной IgG-терапии для лечения пациенток с РНИ, обеспокоенных ненаступлением беременности. Систематический обзор работ, опубликованных в PubMed, сделал общий вывод о том, что иммунотерапия или введение стволовых клеток жировой ткани в случаях применения у пациенток с аномальными иммунологическими факторами риска, может действительно увеличить уровень рождаемости [31]. Тем не менее, многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование подтвердило вывод о том, что иммунотерапия у пациенток с повторными выкидышами не оказывает существенного благоприятного воздействия. Кроме того, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 51 пары с РНИ не было зафиксировано никаких положительных эффектов на уровень рождаемости [32]. Продолжительные дискуссии об эффективности применения иммуномодулирующих агентов не привели к определенному выводу, так что иммуномодулирующий подход остается на усмотрение врача в каждой клинической ситуации.

Позитивный эффект локального повреждения эндометрия на наступление беременности и рождение живого ребенка, одним из первых опубликован в статье Barash и соавт. [33]. Пациентки с бесплодием и хорошим ответом на контролируемую гиперстимуляцию яичников, но с одной-двумя неудачными попытками переноса эмбрионов были подвергнуты, по крайней мере, 4-м пайпель-биопсиям эндометрия в течение менструального цикла, предшествующего очередному циклу ЭКО. Оказалось, что после 4 «повреждений» эндометрия беременность наступала в 66,7% случаев против 30,3% в контрольной

группе, и рождение живых детей произошло в 48,9% переноса эмбрионов против 22,5% в контрольной группе.

Первоначальные результаты позитивной роли пайпель-биопсии позже были подтверждены рядом исследований. Общее понимание роли локального повреждения эндометрия основано на индукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Было установлено, что после вмешательства пайпелем (катетером) в слизистую оболочку матки рекрутируются моноциты, которые могут дифференцироваться в дендритные клетки/макрофаги, секретирующие ряд цитокинов, хемокинов и факторов роста. После пайпель-биопсии у пациенток возрастала экспрессия регулирующего рост онкогена-а (GRO-а), IL-15, макрофагального провоспалительного белка 1B (MIP-1B), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), остеопонтина, интегринов $\alpha\beta 3$, и большинство этих биологически активных факторов вовлечены во взаимодействие эмбриона и эндометрия матери [34].

Поскольку клинические аспекты применения «повреждения» эндометрия привлекают пристальное внимание, до сих пор не ясно, когда и сколько манипуляций должно быть сделано для того, чтобы добиться наилучшего эффекта от этих методов «лечения». Первоначально применяли до 4-х манипуляций («царапин») [33]. Позже появился опыт 2-х биопсий эндометрия: первой - во время пролиферативной фазы (7-10 день) и второй - во время секреторной фазы (24-25 день) менструального цикла, предшествующего контролируемой стимуляции яичников [35]. Кроме того, даже одна биопсия эндометрия, выполненная во время гистероскопии на 4-7 день цикла перед переносом эмбриона, приводит к значительному увеличению клинической беременности и живорождению [36, 37].

Заслуживает внимания обзор литературы и мета-анализ с включением работ с убедительными доказательствами того, что внутриматочная «травма», в том числе гистероскопия, сделанная в цикле, предшествующем стимуляции яичников и переносу эмбрионов, приводит к повышению частоты наступления беременности у пациенток с РНИ. Эффекты повреждения эндометрия связывают с индукцией новых каскадов воспаления с участием различных цитокинов и факторов роста, и все они улучшают процесс децидуализации [38]. Совершенно очевидно, что повреждение эндометрия является весьма полезной процедурой для пациенток с РНИ, но необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования с большим числом женщин [37].

Эти данные являются прямыми доказательствами важной роли индукции регенерации клеточных популяций эндометрия для улучшения его рецептивности.

Базируясь на концепции регенераторно-пластической недостаточности эндометрия при ПНБ и неудачах имплантации, нами были применены малые дозы эстрогенов на этапе прегравидарной подготовки пациенток с ПНБ, что способствовало не только пролиферации, но и гормон-опосредованной дифференцировке эпителия с экспрессией рецепторов и к эстрогенам, и к прогестерону, индуцируя секреторную трансформацию. Другими словами, двухфазная гормонотерапия последовательно индуцировала внутриклеточную регенерацию эпителиоцитов эндометрия с восстановлением необходимого уровня экспрессии рецепторного аппарата к эстрогенам и прогестерону, результатом которой явилась реализация статуса рецептивности эндометрия, соответствующего «открытому окну имплантации» [25-29].

Таким образом, полученные нами результаты позволяют выделить новый аспект в морфогенезе патологии эндометрия при неудаче имплантации. В комплексе взаимосвязанных патологических феноменов – эндокринные нарушения и хронический эндометрит – одну из весомых позиций занимает дистрофия и даже атрофия эндометрия (с учетом М-эхо менее 6 мм), проявляющаяся снижением внутриклеточных регенераторных реакций эпителия. Ультраструктурными эквивалентами снижения рецептивности эндометрия является редукция, или недовоспроизводство, белоксинтезирующих ядерных и цитоплазматических органелл в эпителиоцитах, что лежит в основе несоответствия дифференцировки эпителия лютеиновой фазе цикла со снижением секреторной активности и «закрытым окном имплантации».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Наиболее значительные изменения эндометрия происходят в процессе имплантации. Мы сфокусировали внимание на дисрегуляции клеток эндометрия и на клеточном, и молекулярном уровне, поскольку так называемый «хронический эндометрит» - это основная причина отсутствия имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества в условиях отсутствия какой-либо патологии и при нормальном гормональном уровне, т.е. при идиопатической неудаче имплантации. Разработка протоколов стимуляции яичников и индивидуальные подходы являются некоторыми из шагов, направленных на решение проблемы РНИ. По нашему мнению, концепция критической роли эндометрия для имплантации эмбриона и для повторной неудачи имплантации заслуживает самого пристального внимания. В основе стратегии терапии эндометрия при неудаче имплантации должна быть интенсификация регенераторных реакций в клеточных популяциях эндометрия как гормональными, так и механическими воздействиями, (являющимися по-прежнему дискуссионными), но способствующими индукции биосинтетических реакций с восстановлением почти в половине случаев рецептивности эндометрия и фертильности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coughlan C., Ledger W., Wang Q., Liu F., Demirel A., Gurgan T. et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38.
2. Timeva T., Shterev A., Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium. *J Reprod Infertil*. 2014 Oct;15(4):173-183.
3. Rinehart J. Recurrent implantation failure: definition. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(7):284-287.
4. Coulam C.B. Implantation failure and immunotherapy. *Hum Reprod*. 1995;10(6):1338-40.
5. Tan B.K., Vandekerckhove P., Kennedy R., Keay S.D. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG*. 2005;112(6):773-80.
6. Thornhill A.R., de Die-Smulders C.E., Geraedts J.P., Harper J.C., Harton G.L., Lavery S.A. et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod*. 2005;20(1):35-48.
7. Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M., Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod*. 2006; 21(12):3036-43.
8. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1270-83.
9. Kyurkchiev S., Shterev A., Dimitrov R. Assessment of presence and characteristics of multipotent stromal cells in human endometrium and decidua. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(3):305-13.
10. Gargett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M., Nguyen H.P., Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod*. 2009;80(6): 1136-45.
11. Mints M., Jansson M., Sadeghi B., Westgren M., Uzunel M., Hassan M. et al. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. *Hum Reprod*. 2008;23(1):139-43.
12. Chan R.W., Kaitu'u-Lino T., Gargett C.E. Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration. *Reprod Sci*. 2012;19(1):102-14.
13. Elder K., Dale B. (ed.) *In vitro fertilization*. 3rd ed. Vol. 6. Implantation and early stages of fetal development. New York: Cambridge University Press; 2011. p. 82-92.
14. Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011;96(3):522-9.
15. Dimitriadis E., White C.A., Jones R.L., Salamonsen L.A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Hum Reprod Update*. 2005;11(6):613-30.
16. Brosens J.J., Hodgetts A., Feroze-Zaidi F., Sherwin J.R., Fusi L., Salker M.S. et al. Proteomic analysis of endometrium from fertile and infertile patients suggests a role for apolipoprotein A-I in embryo implantation failure and endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(4):273-85.
17. Haouzi D., Dechaud H., Assou S., De Vos J., Hamamah S. Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(1):23-34.
18. Koler M., Achache H., Tsfir A., Smith Y., Revel A., Reich R. Disrupted gene pattern in patients with repeated in vitro fertilization (IVF) failure. *Hum Reprod*. 2009;24(10):2541-8.
19. Revel A., Achache H., Stevens J., Smith Y., Reich R. MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects. *Hum Reprod*. 2011;26(10): 2830-40.
20. Diaz-Gimeno P., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Bosch N., Martinez-Conejero J.A., Alama P. et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2013;99(2):508-17.
21. Garrido-Gomez T., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Diaz-Gimeno P., Vilella F., Simon C. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertil Steril*. 2013;99:1078-85.
22. Bhagwat S.R., Chandrashekar D.S., Kakar R., Davuluri S., Bajpai A.K., Nayak S. et al. Endometrial receptivity: a revisit to functional genomics studies on human endometrium and creation of HGEx-ERdb. *PLoS One*. 2013;8(3):e58419.
23. Шаклеин А.В., Кулешов В.М., Бгатова Н.П., Маринкин И.О. Морфологические критерии восстановления менструальной функции у пациенток у пациенток с неразвивающейся беременностью. *Бюл. Экспер. Биол. Мед.*, - 2002. - Т. 134,- № 11, - С. 585-589.
24. Трунова Л.А., Трунов А.Н., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Ваулин Д.Е. Дисбаланс цитокинов и активность иммуновоспалительного процесса у женщин с бесплодием. *Аллергология и иммунология*. - 2014.- Т. 15. -№ 1. - С. 22-26.
25. Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А., Бгатова Н.П., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Ультраструктурные и гистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Бюл. Экспер. Биол. Мед.* - 2009. - Т. 148. - № 10. - С. 468–472.
26. Маринкин И.О., Непомнящих Г.И., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности. *Вестник РУДН «Медицина. Акушерство и гинекология»*. - 2012. - № 5. - С. 223-229.
27. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Семченко Т.О., Айдагулова С.В. Ультраструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невына-

- шивании беременности. Бюллетень Сибирского отделения РАМН. - 2014. -Т. 34, - № 2. - С. 29-33.
28. Илизарова Н.А., Айдагулова С.В., Маринкин И.О., Фаткуллин И.Ф. Холистичный подход в диагностике и терапии привычного выкидыша. Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. - 2014. - № 1 (89).- С. 60-63.
29. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Новая интерпретация снижения рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности. Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. 2014. № 6. С. 74-80.
30. Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Алеев И.А., Руднева О.Д., Рябинкина Т.С. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). - М.: Редакция журнала StatusPraesens, - 2015. - 48 с.
31. Coulam C.B., Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? Am J Reprod Immunol. 2012;67(4):296-304.
32. Stephenson M.D., Kutteh W.H., Purkiss S., Librach C., Schultz P., Houlihan E. et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebocontrolled trial. Hum Reprod. 2010;25(9):2203-9.
33. Barash A., Dekel N., Fieldust S., Segal I., Schechtman E., Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2003;79(6):1317-22.
34. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P.B., Barash A., Or Y., Schechtman E. et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. Fertil Steril. 2010;94(6):2030-6.
35. Narvekar S.A., Gupta N., Shetty N., Kottur A., Srinivas M., Rao K.A. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. J Hum Reprod Sci. 2010;3(1): 15-9.
36. Shohayeb A., El-Khayat W. Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;164(2):176-9.
37. Potdar N., Gelbaya T., Nardo L.G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012;25(6):561-71.
38. Di Spiezio S.A., Di Carlo C., Minozzi S., Spinelli M., Pistotti V., Alviggi C. et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2016 Jun;22(4):479-96. doi: 10.1093/humupd/dmw008.

REFERENCES

1. Coughlan C., Ledger W., Wang Q., Liu F., Demiroglu A., Gurgan T. et al. Recurrent implantation failure: definition and management. Reprod Biomed Online. 2014;28(1):14-38.
2. Timeva T., Shterev A., Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium. J Reprod Infertil. 2014 Oct;15(4):173-183.
3. Rinehart J. Recurrent implantation failure: definition. J Assist Reprod Genet. 2007;24(7):284-287.
4. Coulam C.B. Implantation failure and immunotherapy. Hum Reprod. 1995;10(6):1338-40.
5. Tan B.K., Vandekerckhove P., Kennedy R., Keay S.D. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. BJOG. 2005;112(6):773-80.
6. Thornhill A.R., de Die-Smulders C.E., Geraedts J.P., Harper J.C., Harton G.L., Lavery S.A. et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. Hum Reprod. 2005;20(1):35-48.
7. Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M., Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. Hum Reprod. 2006; 21(12):3036-43.
8. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Hum Reprod. 2011;26(6):1270-83.
9. Kyurkchiev S., Shterev A., Dimitrov R. Assessment of presence and characteristics of multipotent stromal cells in human endometrium and decidua. Reprod Biomed Online. 2010;20(3):305-13.
10. Gargett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M., Nguyen H.P., Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. Biol Reprod. 2009;80(6): 1136-45.
11. Mints M., Jansson M., Sadeghi B., Westgren M., Uzunel M., Hassan M. et al. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. Hum Reprod. 2008;23(1):139-43.
12. Chan R.W., Kaitu'u-Lino T., Gargett C.E. Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration. Reprod Sci. 2012;19(1):102-14.
13. Elder K., Dale B. (ed.) In vitro fertilization. 3rd ed. Vol. 6. Implantation and early stages of fetal development. New York: Cambridge University Press; 2011. p. 82-92.
14. Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity. Fertil Steril. 2011;96(3):522-9.
15. Dimitriadis E., White C.A., Jones R.L., Salamonsen L.A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium

- related to implantation. *Hum Reprod Update*. 2005;11(6):613-30.
16. Brosens J.J., Hodgetts A., Feroze-Zaidi F., Sherwin J.R., Fusi L., Salker M.S. et al. Proteomic analysis of endometrium from fertile and infertile patients suggests a role for apolipoprotein A-I in embryo implantation failure and endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(4):273-85.
 17. Haouzi D., Dechaud H., Assou S., De Vos J., Hamamah S. Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(1):23-34.
 18. Koler M., Achache H., Tsfir A., Smith Y., Revel A., Reich R. Disrupted gene pattern in patients with repeated in vitro fertilization (IVF) failure. *Hum Reprod*. 2009;24(10):2541-8.
 19. Revel A., Achache H., Stevens J., Smith Y., Reich R. MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects. *Hum Reprod*. 2011;26(10): 2830-40.
 20. Diaz-Gimeno P., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Bosch N., Martinez-Conejero J.A., Alama P. et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2013;99(2):508-17.
 21. Garrido-Gomez T., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Diaz-Gimeno P., Vilella F., Simon C. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertil Steril*. 2013;99:1078-85.
 22. Bhagwat S.R., Chandrashekar D.S., Kakar R., Davuluri S., Bajpai A.K., Nayak S. et al. Endometrial receptivity: a revisit to functional genomics studies on human endometrium and creation of HGEx-ERdb. *PLoS One*. 2013;8(3):e58419.
 23. Shaklein A.V., Kuleshov V.M., Bgatova N.P., Marinkin I.O. Morfologicheskie kriterii vosstanovleniya menstrualnoy funktsii u patsientok u patsientok s nerazvivayusheysya beremennostyu. *Byul. Eksp. Biol. Med.*, - 2002. - T. 134,- # 11, - S. 585-589.
 24. Trunova L.A., Trunov A.N., Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Obuhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Vaulin D.E. Disbalans tsitokinov i aktivnost immunovospalitel'nogo protsessa u zhenshin s besplodiem. *Allergologiya i immunologiya*. - 2014.- T. 15. - # 1. - S. 22-26.
 25. Ilizarova N.A., Marinkin I.O., Ageeva T.A., Bgatova N.P., Kuleshov V.M., Aydagulova S.V. Ultrastrukturnye i gistohimicheskie markery induksii sekretornoy aktivnosti endometriya pri privyichnom nevyinashivani beremennosti. *Byul. Eksp. Biol. Med.* - 2009. - T. 148. - # 10. - S. 468-472.
 26. Marinkin I.O., Nepomnyaschih G.I., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aydagulova S.V. Atrofiya endometriya kak proyavlenie sindroma regeneratorno-plasticheskoy nedostatochnosti pri privyichnom nevyinashivani beremennosti. *Vestnik RUDN «Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya»*. - 2012. - # 5. - S. 223-229.
 27. Marinkin I.O., Nepomnyaschih D.L., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Semchenko T.O., Aydagulova S.V. Ultrastrukturnoe issledovanie retseptivnosti endometriya v usloviyah predgravidamoy podgotovki pri privyichnom nevyinashivani beremennosti. *Byulleten Sibirskogo otdeleniya RAMN*. - 2014. -T. 34, - # 2. - S. 29-3
 28. Ilizarova N.A., Aydagulova S.V., Marinkin I.O., Fatkullin I.F. Holistichnyy podhod v diagnostike i terapii privyichnogo vyikidyisha. *Doktor.Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya*. - 2014. - # 1 (89).- S. 60-63.
 29. Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aydagulova S.V. Novaya interpretatsiya snizheniya retseptivnosti endometriya pri privyichnom nevyinashivani beremennosti. *Status Praesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyy brak*. 2014. # 6. S. 74-80.
 30. Radzinskiy V.E., Makletsova S.A., Aleev I.A., Rudneva O.D., Ryabinkina T.S. Metodicheskie rekomendatsii MARS (Mezhdistsiplinarnoy assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoy meditsiny). - M.:, Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, - 2015. - 48 s.
 31. Coulam C.B., Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):296-304.
 32. Stephenson M.D., Kutteh W.H., Purkiss S., Librach C., Schultz P., Houlihan E. et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebocontrolled trial. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2203-9.
 33. Barash A., Dekel N., Fieldust S., Segal I., Schechtman E., Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1317-22.
 34. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P.B., Barash A., Or Y., Schechtman E. et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2030-6.
 35. Narvekar S.A., Gupta N., Shetty N., Kottur A., Srinivas M., Rao K.A. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(1): 15-9.
 36. Shohayeb A., El-Khayat W. Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(2):176-9.
 37. Potdar N., Gelbaya T., Nardo L.G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(6):561-71.
 38. Di Spiezo S.A., Di Carlo C., Minozzi S., Spinelli M., Pistotti V., Alviggi C. et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016 Jun;22(4):479-96. doi: 10.1093/humupd/dmw008.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖҮКТІЛІКТІҢ ҮЗІЛУІ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ЭНДОМЕТРИТ. БАСЫМДЫҚТАРДЫ АНЫҚТАЙМЫЗ

И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов
Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің НММУ ЖБ ФМББМ
Ресей, Новосибир

Әдебиетке шолуға эндометрий патологиясы тұрғысынан жүктіліктің дағдылы үзілуі мәселесі жөніндегі көпжылдық жеке зерттеулер нәтижелері енгізілген. Имплантация сәтсіздігі және оның себептерінің жіктелуі терминологиясына ерекше көңіл бөлінген, эндометриопатия тұжырымдамасы ұсынылған және эндометрийді сауықтыру стратегиясы негізделген. Жүктіліктің дағдылы үзілуі патоморфогенезін зерттеу кезінде біз эстрогендерге және прогестеронға рецепторлардың жеткіліксіз экспрессиясына әкелетін және «жабық имплантация терезесі» бар эндометрийдің рецептивтілігі азаюының негізін құрайтын эндометрий эпителиоциттерінің жасушалық және жасушаішілік регенерациясы үрдістерінің бұзылуын көрсеттік. Бұл нәтижелер жасушаішілік регенерация индукциясымен ем стратегиясын жасаудың негізін құрады: екіфазалық гормонотерапия (эстрогендер мен прогестеронның аз дозалары) эстрогендерге және прогестеронға рецепторлардың, эндометрийдің қалыпты рецептивтілігі бар репродуктивті денсаулық көрсеткіштеріне сәйкес келетін, жоғары деңгейлі экспрессиясы бар эпителийдің секреторлық фенотипін іске асыруды ынталандырды.

Түйін сөздер: жүктіліктің дағдылы үзілуі, бедеулік, эндометрий, рецептивтілік, регенерация.

SUMMARY

MISCARRIAGE AND CHRONIC ENDOMETRITIS. THE DETERMINATION OF PRIORITIES

I.O. Marinkin, S.V. Aidagulova, V.M. Kuleshov
FSBEF HE NSMU HMR
Russia, Novosibirsk

The literature review is based on the results of our own long-term studies on the problem of recurrent miscarriage in the aspect of endometrial pathology. We focused attention on the implantation failure terminology and classification, introduced the endometriopathy concept, and justified the endometrial rehabilitation strategy. During investigation of recurrent miscarriage pathomorphogenesis we have demonstrated the violation of the epithelial cellular and intracellular regeneration processes, which lead to insufficient expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrium, and to reduction of the endometrial receptivity with the «closed window of implantation». These results had been formed the basis for creating of treatment strategy which is comprised of the intracellular regeneration induction: two-phase hormone therapy (low doses-estrogens and progesterone) have been stimulated the implementation of the secretory phenotype of epithelia with high expression levels of estrogens and progesterone receptors, as far as the relevant reproductive health parameters with normal endometrial receptivity.

Keywords: miscarriage, infertility, endometrium, receptivity, regeneration

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ НА МИКРОЧИПАХ (АСGH) ДЛЯ ПРОЦЕДУРЫ ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА (ПГС)

В.Н. Локшин, Н.В. Кондакова, Ш.К. Карibaева

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Предимплантационный генетический скрининг (ПГС) в последнее десятилетие стал обыденной процедурой в клинике ВРТ. Клиническая эмбриология и генетика две тесно связанные молодые дисциплины, которые развиваются очень быстрыми темпами. С каждым годом разрабатываются новые подходы и методы в работе, целью которых является улучшение качества лечения бесплодия во всех возрастных группах. ПГС методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах позволяет значительно расширить возможности современной предимплантационной диагностики и добиться высоких показателей имплантации, частоты наступления беременности, снизить частоту ранних выкидышей и увеличить количество рожденных живых детей после процедур ВРТ.

Ключевые слова: предимплантационный генетический скрининг, сравнительная геномная гибридизация, имплантация, частота наступления беременности

МЕТОДЫ

Анализ и систематизация опубликованной научной литературы

В рамках ВРТ предимплантационный генетический скрининг (ПГС) - это технология исследования клеточной биопсии эмбриона (чаще клеток трофэктодермы), чтобы оценить его на наличие генетических мутаций и выбрать только здоровые эмбрионы для переноса в полость матки.

Первоначально генетическое исследование эмбрионов (предимплантационную генетическую диагностику – ПГД) использовали для диагностики риска наследования сцепленных с полом моногенных заболеваний [2,20, 23], позднее показания для проведения ПГД расширились, и было введено понятие ПГС. В настоящее время проводится скрининг всех 24 хромосом с целью выявления анеуплоидии у пациентов с предполагаемым нормальным кариотипом. Теоретически, данный подход должен улучшить результативность лечения бесплодия за счет повышения частоты имплантации, наступления беременности и снижения числа спонтанных выкидышей, особенно у пациенток группы риска, таких как женщины старшего репродуктивного возраста и пациентов с привычным невынашиванием беременности или неудачными попытками ВРТ в анамнезе [20, 22, 28]. ПГС так же способствует такой передовой клинической практике в лечении бесплодия, как селективный перенос одного эмбриона (SET), тем самым сводя к минимуму число ятрогенных многоплодных беременностей и одновременно риск для матери и плода [20, 24].

Успех процедур вспомогательных репродуктивных технологий зависит от множества факторов: типа бесплодия, возраста супругов, качества и количества полученных эмбрионов и многих других [5, 11, 20]. Выбор наиболее компетентного эмбриона(ов) для переноса в полость матки на основе только морфологических критериев, в настоящее время считается недостаточным [1,11]. Часто невозможно достичь имплантации и

наступления развивающейся беременности, даже после переноса эмбрионов хорошего и отличного качества. Одной из предполагаемых причин является то, что такие морфологически нормальные эмбрионы содержат хромосомные аномалии – анеуплоидии [4]. Анеуплоидии являются основными факторами, снижающими частоту имплантации, наступления беременности, а так же они ассоциированы с высокими процентами ранних потерь беременности [4,18]. В большом количестве эмбрионов, получаемых при ЭКО, обнаруживаются хромосомные аномалии, особенно в эмбрионах, полученных от женщин старшего репродуктивного возраста [11,18, 25]. Показано, что количество анеуплоидий в ооцитах женщины резко коррелирует с ее возрастом. Исследование более 50000 эмбрионов, проведенное институтом репродуктивной генетики Великобритании показало, что количество анеуплоидий минимально в возрасте 24-27 лет (приблизительно 30%), достигает уровня 40% уже к 35 годам, к 44 годам достигает максимума - 80% [30]. Летальность ошибок мейоза подчеркивается тем, что более 60% самопроизвольных абортусов на ранних сроках имеют аномальное количество хромосом. Вполне вероятно, что именно поэтому результативность ВРТ резко снижается в старшей возрастной группе [11].

Значительная часть анеуплоидных эмбрионов способны достичь самых высоких баллов по морфологии, а некоторые эуплоидные эмбрионы часто обладают плохой морфологией [10,11,17,18]. Эта слабая корреляция селекции эмбрионов на основе морфологии и хромосомного набора привела к введению ПГС в клиническую практику и широкому его распространению. Как было сказано выше, ПГС направлен на улучшение отбора эмбрионов и переноса в полость матки только эуплоидных эмбрионов, которые могут иметь более высокие шансы на имплантацию и наступление беременности [10,11,28]. Таким образом, основываясь на данных литературы, можно сформулировать следующие показания для проведения

ПГС [11, 20]: привычное невынашивание беременности, множественные неудачные попытки ВРТ (более двух), бесплодие невыясненного генеза, возраст женщины более 35 лет, тяжелый мужской фактор, наличие отягощенного анамнеза (беременность или рождение ребенка с хромосомной аномалией), носительство врожденных структурных аномалий (ПГД), носительство генов, ассоциированных с моногенной патологией (ПГД) [11, 27, 29].

Основными целями ПГС являются [10, 11]: в первую очередь - улучшение результатов ВРТ: увеличение частоты имплантации, частоты наступления беременности и коэффициента рождаемости, выбор лучшего эмбриона для SET (селективный перенос единственного эмбриона) [26, 35]. Во-вторых, профилактика: снижение частоты возникновения выкидыша, снижение риска рождения ребенка с врожденными пороками развития [27].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К БИОПСИИ

Неоднократно было показано, что биопсия blastomera на 3 сутки развития значительно снижает жизнеспособность эмбрионов [27]. Существует так же и еще одна проблема – хромосомный мозаицизм предимплантационных эмбрионов: на третьи сутки развития он достаточно высок (30-50%). Чтобы преодолеть данную проблему, было предложено проводить биопсию клеток трофобласта на 5 сутки развития эмбриона [27, 32]. Это позволяет увеличить количество исследуемых клеток, менее травматично для эмбриона, а так же эмбрионы на стадии blastocysty менее мозаичны (20-40%), что позволяет увеличить точность ПГС. Как сообщают некоторые авторы, генетический анализ клеток трофобласта ассоциирован со значительно более высокой частотой имплантации и показателями рождения живых детей по сравнению с эмбрионами, биопсированными на третьи сутки. Это можно объяснить тем, что достижение стадии blastocysty представляет определенные трудности для эмбриона и только эмбрионы с хорошим потенциалом к имплантации способны пройти этот путь [31-33].

ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА:

Существует несколько современных методов для проведения процедуры ПГС [1,2,3,10,11]: флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), а так же методы полногеномного хромосомного скрининга: количественная ПЦР (qPCR), сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH), анализ одиночных нуклеотидов SNP-array, секвенирование нового поколения (New generation sequencing - NGS).

Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, однако наиболее распространённой до недавнего времени была методика флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Первые беременности с использованием этого подхода были получены Верлинским и соавторами, проводившими диагностику моногенных заболеваний сцепленных с полом [2, 4, 35]. По ряду причин метод FISH теряет свою актуальность для ПГС [10], но может быть использован в определенных случаях для верификации

заклучения aCGH или для ПГД некоторых аномалий (сбалансированные робертсоновские транслокации, определенные случаи несбалансированных перестроек) [1]. ПГС методом FISH, по последним данным, не улучшает результативность программ ВРТ. Большое количество (около 11) рандомизированных клинических исследований (случай-контроль) не продемонстрировали улучшения результатов ВРТ с использованием метода FISH [1, 3, 6, 12, 28]. Множество причин, в том числе и время биопсии эмбриона, могли внести свой вклад в провал FISH для достижения ключевых целей ПГС. Метод достаточно ограничен и не точен: анализу подвергается ограниченное число хромосом, вероятность ошибок 7-10%, что связано еще и с высоким уровнем мозаицизма в исследуемом материале [7, 8, 16, 20]. Как следствие, в мире больше не используют ПГС методом FISH [3]. Данные некоторых исследований показывают, что даже хорошо отработанные техники ПГС, основанные на методе FISH не способны детектировать около 20% анеуплоидий, в то время как техники основанные на методах полногеномного скрининга способны выявить до 100% анеуплоидий [30, 34]. Более того, методы полногеномного скрининга (aCGH в частности) не предполагают таких технически сложных этапов, как фиксация клеток на слайде для микроскопии, а значит минимизируют вероятность потери исследуемого материала. Комплексный скрининг всех 24 хромосом с использованием более автоматизированных подходов направлен на преодоление ограничений FISH [2,4,35].

Сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH) является относительно новым молекулярно-цитогенетическим методом и широко используется в большинстве клиник ВРТ [1-3, 20, 35]. Множеством исследований подтверждены высокая точность, чувствительность и воспроизводимость метода. aCGH позволяет детектировать увеличение или уменьшение копийности хромосомных локусов в масштабе всего генома [2,17,18,21]. В качестве инструмента используется мембрана («микрочип»), на которой расположены тысячи локус-специфических ДНК-фрагментов. Анализируемая ДНК гибридизуется с подобным микрочипом; каждый сигнал соответствует определённому локусу генома, а изменение интенсивности сигнала свидетельствует об изменении копийности того или иного участка хромосом [2,3,19]. В то время как предел чувствительности «классического» кариотипирования составляет приблизительно 5-10 миллионов пар оснований, aCGH способен достигать разрешения менее 100 тысяч нуклеотидов [36, 37]. Метод предполагает конкурентную гибридизацию меченых образцов ДНК и нормальных метафазных хромосом (тестируемая ДНК-зеленый, контрольная ДНК – красный). Соотношение зеленого / красного сигналов флуоресценции по длине каждой хромосомы указывает на то, есть ли любая потеря или увеличение хромосомного материала в тестируемом образце [17-19]. Таким образом в сочетании с методикой полногеномной амплификации (WGA) можно тестировать любой клеточный материал: полярные тела, blastomeres и клетки трофобласта [33, 35]. Результат анализа представляет собой средний результат

от всех биопсированных клеток, минимизируя влияние мозаицизма. Некоторые исследования демонстрируют крайне высокие показатели частоты имплантации и рекомендуют использование ПГС методом aCGH совместно с переносом одного эмбриона (SET) как наилучший подход к достижению высоких результатов программ ВРТ [6, 8]. Рекомендовано не переносить более одного эмбриона в программах после скрининга методом полногеномной гибридизации, т.к. это ассоциировано с высоким уровнем многоплодной беременности (57%): при высоких уровнях имплантации, количество переносимых эмбрионов должно быть снижено [8].

Преимущества aCGH по сравнению с FISH [1-3,10,17]: высокая разрешающая способность, скрининг всех хромосом (полногеномный скрининг), возможность количественной детекции участков хромосом и однородительских дисомий, простота интерпретации и объективность результатов, автоматизация исследования, сроки получения результата (1-3 сут) [20, 35, 36].

Как и любой другой метод aCGH имеет некоторые ограничения, как правило не влияющие на его успешное применение в клинической практике ВРТ [3,7]. Невозможность детекции следующих аномалий: сбалансированные перестройки (реципрокные транслокации, инверсии, Робертсоновские транслокации, реципрокные инсерции), несбалансированные перестройки за границей разрешения метода (точечные мутации, тринуклеотидные экспансии, делеции/дубликации ниже границы чувствительности метода) [35]. Чтобы успешно преодолеть ограничения, необходим индивидуальный подход к лечению супружеской пары, а так же применяются дополнительные методы исследования: FISH, qPCR и другие. Результаты оцениваются совместно с цитогенетическими методами [35,36].

Краткий протокол проведения ПГС в МКЦР «Persona» и подходы к криоконсервации эмбрионов.

Для достижения наилучших результатов ПГС, в МКЦР «Persona» установлено самое передовое оборудование для сканирования микрочипов: сканер микрочипов InnoScan 710 (Innopsys, Франция) с разрешением 3-10 нм. Конфокальная детекция InnoScan и режим автофокусировки в реальном времени обеспечивает высочайшую чувствительность, отличное соотношение сигнал/шум и равномерное сканирование по всей поверхности слайда. Два независимых канала детекции (ФЭУ с настраиваемым усилением) позволяют максимально оптимизировать регистрацию сигнала. Сканер оснащен запатентованной системой моторизации (плоскость XY), обеспечивающей непревзойденную скорость считывания слайда (до 3.5 мин на слайд при разрешении 10 мкм, от 10 до 35 линий в секунду) [<http://chembio.ru>].

Проведение программы ЭКО/ИКСИ + ПГС/ПГД в МКЦР «Persona» будет проводиться пациентам строго по показаниям, описанным выше. Время, затрачиваемое на получение результата анализа aCGH – трое суток. Биопсия эмбрионов производится на 5 сутки развития на стадии бластоцисты, после чего эмбрионы подвергаются криоконсервации. В нашей работе мы используем витрификацию, как наиболее атравматичный метод криоконсервации, обеспечивающий 99% выживаемость эмбрионов. Перенос эмбрионов в полость матки осуществляется в «свежем цикле», что так же способствует увеличению частоты имплантации и наступления беременности [8]. Клинические результаты нашей работы будут опубликованы и общедоступны после достижения оптимального объема выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что наличие анеуплоидии непосредственно влияет на исход имплантации, и является частой причиной неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения, особенно у пациентов старшей возрастной группы [5,12,13]. Основным методом ПГС до недавнего времени являлся FISH на интерфазных ядрах бластомеров или клеток трофобласта с ДНК-зондами на хромосомы 13, 16, 18, 21, 22, X и Y [9, 12, 37]. Возможность получить информацию о хромосомной патологии с вовлечением других хромосом при использовании данного метода крайне затруднительна, так как FISH-исследование ограничено определенным числом хромосома-специфичных проб, которые могут быть использованы в одной реакции гибридизации [35]. Метод aCGH, позволяющий детектировать геномный дисбаланс, в этих случаях является незаменимым инструментом в ПГС для селективного переноса диплоидных эмбрионов, что способствует увеличению частоты успешной имплантации, увеличивает частоту наступления беременности и приводит к снижению числа спонтанных аборт [17-21]. Различные исследования демонстрируют, что техника aCGH является крайне чувствительным методом ПГС для детекции анеуплоидий предимплантационных эмбрионов и полностью удовлетворяет потребностям современной клиники ВРТ [9,14,15,17-21]. aCGH - метод, позволяющий исследовать одновременно весь геном на предмет макро- и микроструктурных несбалансированных хромосомных аномалий, однако в случае детекции перестроек на границе чувствительности метода необходимо проводить верификацию с использованием цитогенетических методов (FISH) [1-3,9, 35]. ПГС в клинической практике должен проводиться пациентам строго по показаниям и не должен противоречить существующим правовым, этическим и деонтологическим нормам [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ajduk, A. and Zernicka-Goetz, M. (2012). Advances in embryo selection methods. *F1000 Biology Reports*, 4.
2. Ata, B., Kaplan, B., Danzer, H., Glassner, M., Opsahl, M., Tan, S. and Munné, S. (2012). Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reproductive BioMedicine Online*, 24(6), pp.614-620.
3. Blockeel C, Schutyser V, De Vos A, Verpoest W, De Vos M, Staessen C, Haentjens P, Van der Elst J, Devroey P. (2008) Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reprod Biomed Online* 17: 848–854.
4. Chen, C., Yu, H., Soong, Y. and Lee, C. (2014). New perspectives on preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53(2), pp.146-150.
5. De Vos, A., Staessen, C., De Rycke, M., Verpoest, W., Haentjens, P., Devroey, P., Liebaers, I. and Van de Velde, H. (2009). Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Human Reproduction*, 24(12), pp.2988-2996.
6. Debrock, S., Melotte, C., Spiessens, C., Peeraer, K., Vanneste, E., Meeuwis, L., Meuleman, C., Frijns, J., Vermeesch, J. and D'Hooghe, T. (2010). Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial. *Fertility and Sterility*, 93(2), pp.364-373.
7. Forman, E., Hong, K., Ferry, K., Tao, X., Taylor, D., Levy, B., Treff, N. and Scott, R. (2013). In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 100(1), pp.100-107.e1.
8. Forman, E., Upham, K., Cheng, M., Zhao, T., Hong, K., Treff, N. and Scott, R. (2013). Comprehensive chromosome screening alters traditional morphology-based embryo selection: a prospective study of 100 consecutive cycles of planned fresh euploid blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 100(3), pp.718-724.
9. Fragouli, E. and Wells, D. (2011). Aneuploidy in the Human Blastocyst. *Cytogenetic and Genome Research*, 133(2-4), pp.149-159.
10. Fragouli, E., Gutierrez-Mateo, C., Katz-Jaffe, M., Schoolcraft, W., Munne, S. and Wells, D. (2008). Comprehensive aneuploidy screening of oocytes: scientific data and clinical application. *Fertility and Sterility*, 90, p.S28.
11. Fragouli, E., Katz-Jaffe, M., Alfarawati, S., Stevens, J., Colls, P., Goodall, N., Tormasi, S., Gutierrez-Mateo, C., Prates, R., Schoolcraft, W., Munne, S. and Wells, D. (2010). Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*, 94(3), pp.875-887.
12. Garrisi, J., Colls, P., Ferry, K., Zheng, X., Garrisi, M. and Munné, S. (2009). Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 92(1), pp.288-295.
13. Gianaroli, L., Magli, M., Ferraretti, A., Fiorentino, A., Garrisi, J. and Munné, S. (1997). Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human in vitro fertilization by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertility and Sterility*, 68(6), pp.1128-1131.
14. Goossens, V., De Rycke, M., De Vos, A., Staessen, C., Michiels, A., Verpoest, W., Van Steirteghem, A., Bertrand, C., Liebaers, I., Devroey, P. and Sermon, K. (2008). Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 23(3), pp.481-492.
15. Goossens, V., De Rycke, M., De Vos, A., Staessen, C., Michiels, A., Verpoest, W., Van Steirteghem, A., Bertrand, C., Liebaers, I., Devroey, P. and Sermon, K. (2008). Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 23(3), pp.481-492.
16. Harper, J. and Harton, G. (2010). The use of arrays in preimplantation genetic diagnosis and screening. *Fertility and Sterility*, 94(4), pp.1173-1177.
17. Harper, J. and SenGupta, S. (2011). Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Human Genetics*, 131(2), pp.175-186.
18. Harper, J., Coonen, E., De Rycke, M., Fiorentino, F., Geraedts, J., Goossens, V., Harton, G., Moutou, C., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Vesela, K. (2010). What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Human Reproduction*, 25(4), pp.821-823.
19. Harton, G., De Rycke, M., Fiorentino, F., Moutou, C., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Harper, J. (2010). ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Human Reproduction*, 26(1), pp.33-40.
20. Lee, E., Illingworth, P., Wilton, L. and Chambers, G. (2014). The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review. *Human Reproduction*, 30(2), pp.473-483.
21. Mastenbroek, S., Twisk, M., van der Veen, F. and Repping, S. (2013). Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update*, 19(2), pp.206-206.
22. Munné, S., Alikani, M., Tomkin, G., Grifo, J. and Cohen, J. (1995). Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities***Presented at the 50th Annual Meeting of The American Fertility Society, San Antonio, Texas, November 4 to 9, 1994, where it was awarded the prize paper of the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility*, 64(2), pp.382-391.
23. Munné, S., Howles, C. and Wells, D. (2009). The role of preimplantation genetic diagnosis in diagnosing embryo aneuploidy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 21(5), pp.442-449.

24. Schoolcraft, W., Fragouli, E., Stevens, J., Munne, S., Katz-Jaffe, M. and Wells, D. (2010). Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertility and Sterility*, 94(5), pp.1700-1706.
25. Schoolcraft, W., Katz-Jaffe, M., Stevens, J., Rawlins, M. and Munne, S. (2009). Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. *Fertility and Sterility*, 92(1), pp.157-162.
26. Scott, R., Upham, K., Forman, E., Hong, K., Scott, K., Taylor, D., Tao, X. and Treff, N. (2013). Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 100(3), pp.697-703.
27. Scott, R., Upham, K., Forman, E., Zhao, T. and Treff, N. (2013). Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertility and Sterility*, 100(3), pp.624-630.
28. Staessen, C., Verpoest, W., Donoso, P., Haentjens, P., Van der Elst, J., Liebaers, I. and Devroey, P. (2008). Preimplantation genetic screening does not improve delivery rate in women under the age of 36 following single-embryo transfer. *Human Reproduction*, 23(12), pp.2818-2825.
29. Stevens, J., Surrey, E., Minjarez, D., Gustofson, R., Schoolcraft, W. and Katz-Jaffe, M. (2010). Comprehensive chromosome screening significantly improves implantation rates following frozen blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 94(4), p.S19.
30. Treff, N., Fedick, A., Tao, X., Devkota, B., Taylor, D. and Scott, R. (2013). Evaluation of targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic diagnosis of monogenic disease. *Fertility and Sterility*, 99(5), pp.1377-1384.e6.
31. van Echten-Arends, J., Mastenbroek, S., Sikkema-Raddatz, B., Korevaar, J., Heineman, M., van der Veen, F. and Repping, S. (2011). Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 17(5), pp.620-627.
32. Wells, D. (2010). Embryo aneuploidy and the role of morphological and genetic screening. *Reproductive BioMedicine Online*, 21(3), pp.274-277.
33. Wells, D. and Levy, B. (2003). Cytogenetics in reproductive medicine: The contribution of comparative genomic hybridization (CGH). *BioEssays*, 25(3), pp.289-300.
34. Wells, D., Alfarawati, S. and Fragouli, E. (2008). Use of comprehensive chromosomal screening for embryo assessment: microarrays and CGH. *Molecular Human Reproduction*, 14(12), pp.703-710.
35. Yang, Z., Liu, J., Collins, G., Salem, S., Liu, X., Lyle, S., Peck, A., Sills, E. and Salem, R. (2012). Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet*, 5(1), p.24.
36. Микитенко Д.А. (2012) Сравнительная геномная гибридизация в клинической практике. http://www.ivf.com.ua/web/upload-files/Webinar_20120120_Муkytenko.pdf
37. Суспицын Е.Н. (2013) Применение молекулярных технологий нового поколения в медицинской генетике. Научно-образовательный курс. Министерство здравоохранения Российской Федерации Федеральное бюджетное государственное учреждение «НИИ онкологии им НН Петрова».

REFERENCES

1. Ajduk, A. and Zernicka-Goetz, M. (2012). Advances in embryo selection methods. *F1000 Biology Reports*, 4.
2. Ata, B., Kaplan, B., Danzer, H., Glassner, M., Opsahl, M., Tan, S. and Munné, S. (2012). Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reproductive BioMedicine Online*, 24(6), pp.614-620.
3. Blockeel C, Schutyser V, De Vos A, Verpoest W, De Vos M, Staessen C, Haentjens P, Van der Elst J, Devroey P. (2008) Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reprod Biomed Online* 17: 848–854.
4. Chen, C., Yu, H., Soong, Y. and Lee, C. (2014). New perspectives on preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53(2), pp.146-150.
5. De Vos, A., Staessen, C., De Rycke, M., Verpoest, W., Haentjens, P., Devroey, P., Liebaers, I. and Van de Velde, H. (2009). Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Human Reproduction*, 24(12), pp.2988-2996.
6. Debrock, S., Melotte, C., Spiessens, C., Peeraer, K., Vanneste, E., Meeuwis, L., Meuleman, C., Frijns, J., Vermeesch, J. and D'Hooghe, T. (2010). Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial. *Fertility and Sterility*, 93(2), pp.364-373.
7. Forman, E., Hong, K., Ferry, K., Tao, X., Taylor, D., Levy, B., Treff, N. and Scott, R. (2013). In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 100(1), pp.100-107.e1.
8. Forman, E., Upham, K., Cheng, M., Zhao, T., Hong, K., Treff, N. and Scott, R. (2013). Comprehensive chromosome screening alters traditional morphology-based embryo selection: a prospective study of 100 consecutive cycles of planned fresh euploid blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 100(3), pp.718-724.
9. Fragouli, E. and Wells, D. (2011). Aneuploidy in the Human Blastocyst. *Cytogenetic and Genome Research*, 133(2-4), pp.149-159.

10. Fragouli, E., Gutierrez-Mateo, C., Katz-Jaffe, M., Schoolcraft, W., Munne, S. and Wells, D. (2008). Comprehensive aneuploidy screening of oocytes: scientific data and clinical application. *Fertility and Sterility*, 90, p.S28.
11. Fragouli, E., Katz-Jaffe, M., Alfarawati, S., Stevens, J., Colls, P., Goodall, N., Tormasi, S., Gutierrez-Mateo, C., Prates, R., Schoolcraft, W., Munne, S. and Wells, D. (2010). Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*, 94(3), pp.875-887.
12. Garrisi, J., Colls, P., Ferry, K., Zheng, X., Garrisi, M. and Munné, S. (2009). Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 92(1), pp.288-295.
13. Gianaroli, L., Magli, M., Ferraretti, A., Fiorentino, A., Garrisi, J. and Munné, S. (1997). Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human in vitro fertilization by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertility and Sterility*, 68(6), pp.1128-1131.
14. Goossens, V., De Rycke, M., De Vos, A., Staessen, C., Michiels, A., Verpoest, W., Van Steirteghem, A., Bertrand, C., Liebaers, I., Devroey, P. and Sermon, K. (2008). Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 23(3), pp.481-492.
15. Goossens, V., De Rycke, M., De Vos, A., Staessen, C., Michiels, A., Verpoest, W., Van Steirteghem, A., Bertrand, C., Liebaers, I., Devroey, P. and Sermon, K. (2008). Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 23(3), pp.481-492.
16. Harper, J. and Harton, G. (2010). The use of arrays in preimplantation genetic diagnosis and screening. *Fertility and Sterility*, 94(4), pp.1173-1177.
17. Harper, J. and SenGupta, S. (2011). Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Human Genetics*, 131(2), pp.175-186.
18. Harper, J., Coonen, E., De Rycke, M., Fiorentino, F., Geraedts, J., Goossens, V., Harton, G., Moutou, C., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Vesela, K. (2010). What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Human Reproduction*, 25(4), pp.821-823.
19. Harton, G., De Rycke, M., Fiorentino, F., Moutou, C., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Harper, J. (2010). ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Human Reproduction*, 26(1), pp.33-40.
20. Lee, E., Illingworth, P., Wilton, L. and Chambers, G. (2014). The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review. *Human Reproduction*, 30(2), pp.473-483.
21. Mastenbroek, S., Twisk, M., van der Veen, F. and Repping, S. (2013). Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update*, 19(2), pp.206-206.
22. Munné, S., Alikani, M., Tomkin, G., Grifo, J. and Cohen, J. (1995). Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities**Presented at the 50th Annual Meeting of The American Fertility Society, San Antonio, Texas, November 4 to 9, 1994, where it was awarded the prize paper of the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility*, 64(2), pp.382-391.
23. Munné, S., Howles, C. and Wells, D. (2009). The role of preimplantation genetic diagnosis in diagnosing embryo aneuploidy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 21(5), pp.442-449.
24. Schoolcraft, W., Fragouli, E., Stevens, J., Munne, S., Katz-Jaffe, M. and Wells, D. (2010). Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertility and Sterility*, 94(5), pp.1700-1706.
25. Schoolcraft, W., Katz-Jaffe, M., Stevens, J., Rawlins, M. and Munne, S. (2009). Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. *Fertility and Sterility*, 92(1), pp.157-162.
26. Scott, R., Upham, K., Forman, E., Hong, K., Scott, K., Taylor, D., Tao, X. and Treff, N. (2013). Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 100(3), pp.697-703.
27. Scott, R., Upham, K., Forman, E., Zhao, T. and Treff, N. (2013). Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertility and Sterility*, 100(3), pp.624-630.
28. Staessen, C., Verpoest, W., Donoso, P., Haentjens, P., Van der Elst, J., Liebaers, I. and Devroey, P. (2008). Preimplantation genetic screening does not improve delivery rate in women under the age of 36 following single-embryo transfer. *Human Reproduction*, 23(12), pp.2818-2825.
29. Stevens, J., Surrey, E., Minjarez, D., Gustofson, R., Schoolcraft, W. and Katz-Jaffe, M. (2010). Comprehensive chromosome screening significantly improves implantation rates following frozen blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 94(4), p.S19.
30. Treff, N., Fedick, A., Tao, X., Devkota, B., Taylor, D. and Scott, R. (2013). Evaluation of targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic diagnosis of monogenic disease. *Fertility and Sterility*, 99(5), pp.1377-1384.e6.
31. van Echten-Arends, J., Mastenbroek, S., Sikkema-Raddatz, B., Korevaar, J., Heineman, M., van der Veen, F. and Repping, S. (2011). Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 17(5), pp.620-627.
32. Wells, D. (2010). Embryo aneuploidy and the role of morphological and genetic screening. *Reproductive BioMedicine Online*, 21(3), pp.274-277.

33. Wells, D. and Levy, B. (2003). Cytogenetics in reproductive medicine: The contribution of comparative genomic hybridization (CGH). *BioEssays*, 25(3), pp.289-300.
34. Wells, D., Alfarawati, S. and Fragouli, E. (2008). Use of comprehensive chromosomal screening for embryo assessment: microarrays and CGH. *Molecular Human Reproduction*, 14(12), pp.703-710.
35. Yang, Z., Liu, J., Collins, G., Salem, S., Liu, X., Lyle, S., Peck, A., Sills, E. and Salem, R. (2012). Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet*, 5(1), p.24.
36. Mikitenko D.A. (2012) Sravnitel'naya genomnaya gibridizatsiya v klinicheskoy praktike. http://www.ivf.com.ua/web/upload-files/Webinar_20120120_Mykytenko.pdf
37. Suspitsyn E.N. (2013) Primenenie molekulyarnykh tekhnologiy novogo pokoleniya v meditsinsko genetike. Nauchno-obrazovatelnyy kurs. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossiyskoy federatsii Federalnoe byudzhethnoe gosudarstvennoe uchrezhdenie «НИ онкологии им NN Petrova».

ИМПЛАНТАЦИЯ АЛДЫНДАҒЫ ГЕНЕТИКАЛЫҚ СКРИНИНГ (ИАГС) РӘСІМІ ҮШІН МИКРОЧИПТЕРДЕ (АСГН) БУДАНДАСТЫРУДЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ ГЕНОМДЫҚ ӘДІСІН ПАЙДАЛАНУДЫҢ КЕЛЕШЕГІ

В.Н. Локшин, Н.В. Кондакова, Ш.Қ. Карибаева

Халықаралық репродуктологиялық клиника орталығы “Persona”, Қазақстан, Алматы

Имплантация алдындағы генетикалық скрининг (ИАГС) соңғы он жылдың ішінде ҚРТ клиникасында кәдімгі үйреншікті рәсім болып табылады. Клиникалық эмбриология мен генетика – бір-бірімен тығыз байланысты, өте қарқынды дамып келе жатқан жас пәндер. Жылда мақсаты барлық жастық топтағы бедеулікті емдеу сапасын жақсарту болып табылатын жаңа тәсілдер мен әдістер ойлап табылады.

Микрочиптерде будандастырудың салыстырмалы геномдық әдісі арқылы ИАГС заманауи имплантация алдындағы диагностиканың мүмкіндіктерін едәуір кеңейтіп, имплантацияның жоғары көрсеткіштеріне, жүкті болу жиілігіне, ерте түсік тастау жиілігін төмендетуге қол жеткізуге және ҚРТ рәсімдерінен кейін тірі туылған нәрестелердің санын көбейтуге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: имплантация алдындағы генетикалық скрининг, салыстырмалы геномдық будандастыру, имплантация, жүкті болу жиілігі

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE USE OF COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION MICROARRAY (ACGH) TECHNIQUE FOR PRE-IMPLANTATION GENETIC SCREENING (PGS).

Lokshin N. Vyacheslav, PhD., Director and Scientific Director ICCR «Persona»

Karibaeva K. Sholpan, MD., a reproductive physician of the highest category, medical director ICCR «Persona»
Natalia V. Kondakova, MSc., Clinical embryologist

Actuality: preimplantation genetic screening (PGS) in the last decade has become an ordinary procedure at the ART clinic. Clinical Embryology and Genetics of two closely related young disciplines that is developing very rapidly. Every year the development of new approaches and methods of work take place, the purpose of which is to improve the quality of infertility treatment in all age groups. PGS by comparative genomic hybridization on microchips can significantly extend the capabilities of modern pre-implantation diagnosis and achieve higher implantation rates, pregnancy rates, reduce the incidence of early miscarriage and increase the number of live births after ART procedures.

Methods: The analysis and systematization of published scientific literature

Keywords: pre-implantation genetic screening, comparative genomic hybridization, implantation, pregnancy rate



Алматы, 1 мая 2016 г.

Президенту Национальной Ассоциации
акушеров-гинекологов РК,
Проф. Каюповой Нине Амировне,

Глубокоуважаемая Нина Амировна!

От имени Казахстанской Ассоциации Репродуктивной медицины и от себя лично сердечно поздравляю Вас с юбилеем!

Вы известны в нашей стране как выдающийся государственный деятель, большой ученый, блестящий организатор акушерско-гинекологической службы, талантливый клиницист и прекрасный педагог, замечательный человек широкой души! Тысячи акушеров-гинекологов нескольких поколений считают Вас своим Учителем. Вы впервые в стране возвели службу охраны здоровья женщины в ранг большой политики, внесли неопенимый вклад в разработку основных законодательных актов государства в области здравоохранения. Первый из акушеров-гинекологов страны Депутат Парламента страны, первый сенатор Вы принимали основополагающие документы страны – Конституцию, Декларацию Независимости, голосовали за Первого Президента независимого Казахстана! Ваше имя золотыми буквами вписано в историю нашей страны.

Мы высоко ценим Вашу поддержку развития репродуктивной медицины в нашей стране и всех инициатив КАРМ. Именно благодаря Вашей поддержке была создана первая лаборатория ЭКО в нашей стране. Ваши выступления на форумах КАРМ всегда были высоко научными и фактически определяли развитие отрасли на перспективу.

Глубокоуважаемая Нина Амировна!

В день Вашего юбилея желаем Вам крепкого здоровья, счастья благополучия, долгих плодотворных лет жизни, новых творческих свершений и удачи!

С искренним уважением, от имени казахстанских специалистов репродуктивной медицины.

**Редколлегия журнала «Репродуктивная медицина»
Правление КАРМ.**

КАЮПОВА НИНА АМИРОВНА

Председатель Казахского республиканского совета женщин (1991–1995).

Председатель Совета женщин Казахстана (июня 1995 года).

Председатель Совета по проблемам семьи, женщин и демографической политики при Президенте РК (1995–1998).

Заместитель председателя Национальной комиссии по делам семьи и женщин при Президенте РК (1999–2005). Член совета Ассамблеи народов Казахстана.

Депутат Верховного Совета РК 12-го созыва.

Награждена орденом «Парасат» (1994). Лауреат Президентской премии мира и духовного согласия (1996).

Главный научный сотрудник Республиканского научно-исследовательского центра охраны здоровья матери и ребенка – главный редактор журнала «Акушерство, гинекология и перинатология».

Доктор медицинских наук (1988). Тема докторской диссертации: «Профилактика акушерских осложнений у беременных групп высокого риска». Профессор, академик Академии профилактической медицины РК (с 1995 года).

Профессор Н.А. Каюпова является создателем научной школы акушеров-гинекологов и наставником целой плеяды врачей и научных сотрудников. Под ее руководством защищены 24 докторские и 39 кандидатских диссертаций. Она автор 20 монографий и около 400 научных статей.

Родилась 1 мая 1936 года в городе Зайсан Восточно-Казахстанской области.

Окончила Алма-Атинский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело» (1959), аспирантуру Алма-Атинского государственного медицинского института (1965).

С 1959 года – акушер-гинеколог роддома № 1 г. Алма-Ата.

С 1962 года – аспирантка Алма-Атинского государственного медицинского института.

С 1965 года – младший научный сотрудник, старший научный сотрудник НИИ охраны материнства и детства.

С 1971 года – ассистент, доцент кафедры Алма-



Атинского государственного медицинского института.

С 1976 года – главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения КазССР.

С 1981 года – заместитель директора, с 1983 года – директор НИИ акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения КазССР.

С 1991 года – директор Республиканского научно-исследовательского центра охраны здоровья матери и ребенка.

С октября 1999 года – депутат Сената Парламента РК, член Комитета по вопросам регионального развития и местному самоуправлению, член Комитета по социально-культурному развитию.

С 2003 года по настоящее время – главный научный сотрудник Республиканского научно-исследовательского центра охраны здоровья матери и ребенка – главный редактор журнала «Акушерство, гинекология и перинатология».

Председатель Казахского республиканского совета женщин (1991–1995).

Председатель Совета женщин Казахстана (с июня 1995 года).

Председатель Совета по проблемам семьи, женщин и демографической политики при Президенте РК (1995–1998).

Заместитель председателя Национальной комиссии по делам семьи и женщин при Президенте РК (1999–2005). Член совета Ассамблеи народов Казахстана.

Депутат Верховного Совета РК 12-го созыва.

Награждена орденом «Парасат» (1994). Лауреат Президентской премии мира и духовного согласия (1996).

Тезисы
VIII Международного
конгресса КАРМ

Алматы - 2016

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИВОРТИНА - ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА - ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА

Л.Г. Баймурзаева, А.Ш. Джусангалиева, А.П. Джаимбетова., Т.А. Рослякова

Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

Нарушения состояния плода в антенатальном периоде остаются одной из главных проблем акушерства, так как являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Синдром задержки роста плода (ЗРП) представляет собой одно из клинических проявлений плацентарной недостаточности и определяет высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности, и встречается, по данным различных авторов в 2,4-31,1 % случаев. В настоящее время единственным рекомендуемым методом лечения ЗРП остается досрочное родоразрешение, и в большинстве случаев путем кесарева сечения.

В акушерско-гинекологической практике дисфункция эндотелия служит основным механизмом развития плацентарной недостаточности, задержке развития плода, преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты. Ключевым звеном эндотелиальной дисфункции является дефицит оксида азота. Вопросы эндотелиальной дисфункции и поиск новых методов медикаментозной коррекции этих нарушений широко обсуждаются учеными многих стран. Так, на Украине и России накоплен достаточно большой опыт применения донатора оксида азота, препарата Тивортин при преэклампсии, ЗРП, плацентарной недостаточности. Учитывая вышеизложенное, на базе поликлинического отделения ИРМ проведено исследование с целью изучения эффективности препарата Тивортин у беременных с нарушениями антенатального состояния плода (при маловодии, ЗРП).

Группу исследования составили 20 беременных женщин с нарушениями маточно-плацентарного кровотока, ЗРП и маловодием на сроках гестации с 22 до 36 недель беременности. Антенатальное обследование включало в себя доплерометрию с определением показателей МПК и ППК, КТГ плода и УЗИ (вес и ИАЖ) и фиксировалось до и после лечения донаторами оксида азота. Изменения

околоплодных вод определялись более чем у половины пациенток –53%, из них у 2 – в виде умеренно выраженного маловодия, у 10 - в виде маловодия от умеренного до выраженного. Нарушения структурной организации плаценты зарегистрированы у всех женщин, принимавших участие в исследовании, из них у 2 была выявлена плацентомегалия; гипоплазия плаценты зафиксирована в 4 случаях; в 34,2% случаях были обнаружены кальцификаты, во всех остальных случаях – признаки преждевременного созревания плаценты. Задержка роста плода отмечалась у 13 из 20 пациенток.

С информированного согласия Тивортин назначался курсами по 10 дней внутривенно 100 мл 1 раз в сутки и далее, в течение 10 дней перорально по схеме. До и после коррекции проводилось УЗ исследование, фето- и плацентометрия, доплерография кровотока в системе МПП комплекса, определение биофизического профиля плода кардиотокография плода. После проведения медикаментозной коррекции более половины пациенток отмечало улучшение общего состояния. У 40% исследуемых отмечалась нормализация показателей доплерометрии. Повышение индекса амниотической жидкости до нормы или нижней границы нормы было у 6 пациенток из 10, значимое увеличение веса плода - у 4 пациенток из 20. Неэффективная коррекция отмечена в 2 случаях. Пациентки экстренно родоразрешены по причине критического состояния плодов, в одном случае – интранатальная гибель одного плода из монохориальной двойни (вес 1444,0 грамм).

Таким образом, медикаментозная коррекция нарушений в системе мать-плацента-плод оказалась эффективной в 40% случаев. Анализ данного исследования показал, что донатор оксида азота положительно влияет на состояние внутриутробного плода, однако необходимо дальнейшее изучение проблемы.

ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. ОПТИМИЗАЦИЯ ВРАЧЕБНОГО ВЫБОРА ПРИ ИЦН

А.П. Джаимбетова, Е.Н. Дубровина
Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

Проблема преждевременных родов является одной из наиболее важных в акушерстве, поскольку она имеет не только медицинское, но и социальное значение. Частота преждевременных родов в соотношении с общим количеством родов составляет от 5,0% до 12%. Общая частота потерь из-за прерываний беременности в различных сроках в программах ВРТ достигает 30-35%. По данным отчета Всемирного конгресса WCFS благоприятный исход беременности после ЭКО и ПЭ имеет место в 73,1% случаев, частота преждевременных родов в сроки от 24 до 36 недель составляет 33,6%, у каждой пятой женщины (21%) беременность прерывается в период до 18-20 недель.

Таким образом, тактика ведения индуцированной беременности имеет ряд особенностей и требует индивидуального подхода в зависимости от клинической ситуации. В целях улучшения исходов беременностей, наступивших в результате ВРТ, на базе Института репродуктивной медицины внедрена программа антенатального наблюдения беременных с риском преждевременных родов, которая включила в себя мероприятия по обследованию и лечебной тактике.

Отличительной особенностью 2 триместра индуцированной беременности является развитие истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). По литературным данным ИЦН занимает значительное место в структуре причин поздних выкидышей и преждевременных родов. Частота ИЦН в популяции составляет 1-9%. Частота ИЦН при невынашивании беременности – 15-42%. Частота ИЦН в группе беременных женщин после ВРТ вставших на учет в ИРМ составляет 29,3 %.

По данным международных экспертов, сонографическая длина шейки матки – это информативный показатель наступления преждевременных родов. В ИРМ сонографическое измерение длины шейки матки при-

меняется как скрининговый метод при сроке гестации 18-24 недели беременности для оценки вероятности наступления преждевременных родов. При сонографическом исследовании оценивается 2 основных параметра: длина шейки матки от наружного до внутреннего зева и диаметр внутреннего зева. Прогностическим признаком угрозы прерывания беременности является снижение отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева.

Акушерская стратегия ведения беременных при изменении шейки матки зависит от длины шейки матки, наличия воронкообразного расширения внутреннего зева, анамнеза беременной.

В ИРМ проведен сравнительный анализ амбулаторных карт беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) – 152 пациентки, из них с хирургической коррекцией шейки матки - 80 и разгружающим акушерским пессарием 72 беременные.

По полученным данным, эффективность обоих методов соизмерима и позволяет пролонгировать беременность до более поздних сроков гестации. Опыт применения акушерского разгружающего пессария свидетельствует о достаточно высокой эффективности метода. Нами не выявлено специфических осложнений при применении пессариев. Методика проста в применении и безопасна, не требует госпитализации и анестезиологического пособия. Коррекция ИЦН с помощью пессария может сочетаться с любой медикаментозной терапией, даже с хирургическим серкляжем шейки матки.

Таким образом, тщательное обследование, коррекция выявленных гормональных нарушений, оздоровление женщин с ЭГЗ перед проведением ВРТ, комплексный антенатальный уход после ВРТ позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов беременности и родов.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ: АКТУАЛЬНОСТЬ НА СЕГОДНЯ

Е.А. Калинина, М.А. Зима, Д.В. Широкова, Т.Н. Самохвалова, Н.А. Веряева, Л.В. Измайлова, А.А. Гусарева
Клиника репродуктивного здоровья АРТ-ЭКО
Россия, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Гормональный мониторинг роста фолликулов в процессе стимуляции суперовуляции в последнее время отходит на второй план, уступая место ультразвуковому мониторингу. Однако важность контроля уровня прогестерона и эстрадиола на день введения триггера овуляции для выбора правильной дальнейшей тактики ведения пациентки, увеличения кумулятивной частоты наступления беременности и снижения риска осложнений трудно переоценить. Целью настоящего исследования было выявление группы пациентов, для которых использование гормонального мониторинга дает ощутимые преимущества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 883 циклов стимуляции суперовуляции у женщин, проходивших лечение методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в клинике АРТ-ЭКО в 2012-2014 годах, сопровождавшихся гормональным и ультразвуковым мониторингом. Учитывался базальный уровень эстрадиола и прогестерона, а также уровень этих гормонов на день введения триггера. На выходе оценивались суммарная доза гонадотропинов, количество спунктированных фолликулов, количество полученных ооцитов, эмбрионов, частота использования эмбрионов (перенесенных и криоконсервированных), частота отмены переноса (стратегия freeze all), частота наступления беременности, частота прерывания беременности, частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), кумулятивная частота наступления беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По уровню прогестерона на день введения триггера циклы были разделены на 2 группы – 1 группа ($n=792$, $P<4.77$ нмоль/л) и 2 группа ($n=91$, $P\geq 4.77$ нмоль/л). Группы не различались по среднему возрасту пациенток, анамнезу, номеру попытки ЭКО, методу оплодотворения. Из-за риска развития СГЯ и для предотвращения возможного негативного воздействия повышенного уровня прогестерона на эндометрий у пациентов 2 группы перенос отменялся в 3,8 раз чаще, чем у пациентов 1 группы. Частота наступления беременности в «свежем» цикле была сравнима в обеих группах, однако кумулятивная частота наступления беременности была значительно выше во 2 группе, и составила 66,7% (против 53,3% в 1 группе, $P=0,005$).

ВЫВОДЫ

Гормональный мониторинг стимуляции суперовуляции остается важным вспомогательным методом. Рекомендуется его использование для пациентов группы риска по развитию СГЯ, а также для пациентов с множественными неудачами ЭКО. Уровень прогестерона на день введения триггера может являться важным маркером для определения последующей тактики ведения – перенос в свежем цикле или «freeze all», при этом кумулятивная частота наступления беременности не только не снижается, но увеличивается.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАНА

Т.К. Кудайбергенов, Д.В. Джакупов
Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

История эндоскопии насчитывает немногим более 200 лет, когда впервые в 1805 году Филипп Боссини создал эндоскоп для осмотра влагалища и шейки матки. В течение XIX века происходило совершенствование эндоскопов. Это привело к созданию прообраза современного эндоскопа и дало возможность осмотра органов брюшной полости. Метод оптического осмотра брюшной полости (вентроскопия) был впервые предложен в 1901 году в России гинекологом Д.О. Оттом. В 1901 году немецкий хирург Георг Келлинг впервые в мире выполнил осмотр органов полости через прокол брюшной стенки на лабораторных животных. Немецкий гинеколог Курт Земм в 70-80-е годы XX века внедрил в лапароскопию различные модификации инструментов и выполнил практически все виды операций в гинекологии. Большой вклад в развитие гинекологической эндоскопии внесли французские профессора Мане и Морис Бруа, которые в 1980 году предложили методику лапароскопической резекции яичника. В 1985 году Жан Бернар Дюбуиссон описал технику удаления маточной трубы. В 1986 году Даниель Даржен предложил выполнять тазовую лимфаденэктомию лапароскопическим путем при раке шейки матки, а в 1988г Денис Кверле впервые выполнил данную операцию. В 1989 году американский хирург Харри Рич впервые выполнил гистерэктомию лапароскопическим доступом.

За рубежом освоили лапароскопию сами гинекологи, что сделало доступным все органы малого таза.

В Казахстане большой вклад в развитие гинекологической эндоскопии внесли наши уважаемые коллеги хирурги, которые совместно с гинекологами внедряли диагностическую лапароскопию, операции на придатках, затем, по мере накопления опыта, гинекологами самостоятельно проводились и сложные гинекологические лапароскопические операции — гистерозэктомии, промونتотомия, операции Берча и др.

В Республике Казахстан, а именно в г.Алматы, первые гинекологические операции проводились в Научных центрах акушерства и гинекологии, института онкологии, института хирургии, больнице Совета Министров в конце 80-х годов. С внедрением высокотехнологичного оборудования, видеокамер с переносом изображения на экран монитора, проведение лапароскопии и гистероскопии стало более совершенным и доступным.

Исходя из истории развития эндоскопии в гинекологии в Казахстане, хотелось бы отметить, что в Актобинске, в 1991 году начал проводить лапароскопические операции в детской хирургии проф. Котлобовский В.И., а с начала 1992 года именно он совместно с докторами кафедры акушерства и гинекологии АГМИ начал проводить первые гинекологические эндоскопические опера-

ции. В других регионах нашей страны гинекологическая эндоскопия стала развиваться по-разному.

В Западном Казахстане с начала 2000-х годов стали проводиться гинекологические операции докторами Билалиевым Т.А., Вольновой Г.З., Мукановым Е.Т. В Мангистауской области эндоскопия в гинекологии существует с 1993 года, но операции были единичные, а с 2005 года и особенно с 2012 года эндоскопических операций стало значительно больше и увеличился диапазон проводимых операций. Это направление внедряли Кузанова Р.Е., Есбергенов С.Ж., Ажмуханов Ж.С., Махимова Г.А., Жакиев Н.С. В Восточном Казахстане гинекологическая эндоскопия начала развиваться с 1995 года, в настоящее время практически проводятся все операции докторами Удаловой Н.М., Бурумбаевой А.З., Речицкой О.В., Лещенко С.В., Мустафиной Т.Ж. В Кызылординской области гинекологическая эндоскопия была внедрена с 1996 года благодаря академику Алиеву М.А., проф. Доскалиеву Ж.А., сейчас ее применяют доктора Шуленбаев А.С., Хан В.Е. В Карагандинской области благодаря усилиям и участию проф. Лохвицкого гинекологическая эндоскопия освоена с 1999 года, ее применяет гинеколог Шерстова Е.А, практически все эндоскопические операции проводятся в Караганде. В Джембулской области гинекологические эндоскопические операции начали проводиться с 1998 года докторами Ратниковым О.А., Полях Д.Р., Турманкуловой А.Б., Кошккаровой Р.А., Асимбай С.А., Халыковым С.М. В настоящее время там проводятся практически все эндоскопические операции.

В Астане первые гинекологические эндоскопические операции проведены в 1997 году, лапароскопические операции стали чаще проводиться с 2002 года, с открытием ННМЦ и ННЦМД в 2007 году они практикуются врачами гинекологами Кузнецовой О.Г., Ахметжановым А.Х., Котлобовским В.И., Укыбасовым Т.М., Примбетовым Б.У., Токтарбековым Г.

В Алматы, Астане существуют центры подготовки эндоскопистов-гинекологов в Центре акушерства и в Институте репродуктивной медицины, в настоящее время гинекологические эндоскопические операции проводятся все по объему и диапазону докторами Нуркасымовым Ж.Н., Каирбаевым М.Р., Алдангаровой Г.Р., Султановой Ж.У., Джакуповым Д.В., и др).

Таким образом, в нашей стране эндоскопические гинекологические операции проводятся практически везде и этому способствует создание в конце XX и в начале XXI веков высокотехнологичного цифрового оборудования, открыты интегрированные операционные в Актау (в перинатальном центре), в Астане (Президентской больнице, в центре материнства и детства, в Алматы (в 4 городской больнице), внедрение различных видов

хирургических энергий, ультразвукового скальпеля, разработка методик интра, экстракорпорального шва, обучение эндоскопистов-гинекологов во Франции, России, в городах Алматы, Астане, а также открытие общественного объединения гинекологов-эндоскопистов в 2016 году и большая помощь и поддержка фирмы Карл Шторц в лице Ахундова С.Р. В Казахстане с приобретением опыта стали эндоскопически проводится сложные операции, эта методика очень популярна, благодаря малой травматичности операции и быстрому восстановлению пациенток после нее. Осложнения при ней практически такие же, как и при лапаротомном доступе.

К сожалению, при положительных результатах, не обходится и без некоторых проблем в развитии гинекологической эндоскопии:

1. В РК в настоящее время нет центра первичной подготовки специалистов, как к примеру в г.Клермон-Ферран(Франция), где проводятся операции на животных и др.

2. Недостаточно подготавливаются специалисты в этой отрасли.

3. Отмечается недоукомплектованность оборудованием и инструментами во многих регионах нашей страны, чаще это касается государственных учреждений.

С решением этих проблем будет более перспективным развитие и усовершенствование методик эндоскопических исследований в гинекологии, будут благоприятны и позитивны результаты этой работы. Хотелось бы подчеркнуть, что доктор, осваивающий лапароскопию, должен в совершенстве владеть вагинальным и лапаротомическим доступом.

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПРЕГНОТОНОМ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДВОЙНОГО ТРИГГЕРА У ПАЦИЕНТОВ С НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО-УВЕЛИЧИВАЕТСЯ ЛИ ШАНС БЕРЕМЕННОСТИ?

А.Г. Львова, М. Н. Трошина, В. П. Апрышко, С.А. Яковенко

Клиника «АльтраВита»

Россия, Москва

Несмотря на значительный прогресс в оптимизации протоколов лечения и огромные достижения в развитии лабораторных технологий, доля пациентов с множественными неудачными попытками ЭКО остается неизменной.

Получение у данной группы женщин малого количества зрелых ооцитов низкой морфологии со сниженной оплодотворяющей способностью зачастую является ведущей причиной отсутствия эмбрионов, пригодных для переноса, что в значительной степени снижает вероятность наступления беременности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация протокола ведения пациентов с неудачным попытками ЭКО за счет:

1) прегравидарной антиоксидантной подготовки препаратом Прегнотон;

2) использования двойного триггера – комбинации агониста ГРГ (диферелин 0,1 мг) с низкими дозами ХГЧ (1500-3000 МЕ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 56 пациенток с неудачными попытками ЭКО (средний возраст 37 лет), у которых проанализирован исход 138 протоколов стимуляции. Среднее количество неудачных попыток составило 4, у 14% пациенток - 6-8 циклов ЭКО в анамнезе.

В первую группу были включены 42 цикла ИСО с использованием «двойного» триггера, во вторую - 96 протоколов со стандартным триггером (ХГЧ-10000 МЕ или агонист ГРГ- 0,2 мг). Проведен сравнительный анализ процента получения зрелых ооцитов, оплодотворения, получения blastocyst для каждой пациентки при использовании различных триггеров стимуляции овуляции.

РЕЗУЛЬТАТ

Эмбриологический анализ показал равный процент получения зрелых ооцитов в обеих группах, что в пер-

вой группе составило 74,6% (356/477); во второй – 73,6% (580/788). Однако хочется отметить, что у 7 пациенток с низким процентом получения зрелых ооцитов (15% и менее) в стандартных протоколах применение двойного триггера позволило решить существующую проблему, достоверно увеличив процент зрелых яйцеклеток до 58-63%, что впервые позволило получить blastocyst хорошего качества у данной категории женщин.

При анализе процента оплодотворения установлено достоверное увеличение до 75 % (267/356) в группе с двойным триггером по сравнению с традиционным протоколом- 69,7% (403/578), P-value 0,08. Существенно важным явилось также достоверное увеличение процента созревания blastocyst при использовании двойного триггера до 32,2% (86/267), по сравнению со стандартным -28,7% (117/407), P-value 0,05. Это позволило достоверно снизить процент снятия с программы по причине отсутствия зрелых ооцитов для оплодотворения, отсутствия blastocyst, пригодных для переноса, в группе с двойным триггером до 14% (6/42), по сравнению с традиционным - 34% (33/96).

ВЫВОДЫ

Использование «двойного» триггера достоверно увеличивает вероятность получения blastocyst хорошего качества и снижает частоту отмены циклов у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО.

Выявленные преимущества значимы для клинической практики, так как в этой группе пациенток с низкой вероятностью положительного исхода удается получить беременность, зачастую при использовании донорской яйцеклетки. Предложенная оптимизация протокола стимуляции, включающая подготовку антиоксидантами (Прегнотон) и использование «двойного» триггера, дает возможность увеличить процент наступления беременности у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО.

НЕУДАЧИ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ – НАШИ ВОЗМОЖНОСТИ

Т.В. Овсянникова

Российский университет дружбы народов
Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины
Россия, Москва

Частота бесплодного брака среди супругов репродуктивного возраста составляет 8-18%. Эффективность восстановления репродуктивной функции, в основном, зависит от возраста супругов и причин, вызывающих бесплодие. В структуре факторов женского бесплодия воспалительные заболевания женских половых органов (ВЗЖПО) и их последствия занимают первое место и составляют 60-68%. Около 25% острых воспалительных процессов, несмотря на активное лечение, принимают хроническое течение. У 60-70% пациенток последствия воспалительных заболеваний необратимы и проявляются в виде эндометрита, нарушения проходимости маточных труб, спаечного процесса в малом тазу, повреждения ткани яичников и истощения фолликулярного аппарата.

Медикаментозная терапия трубно-перитонеального фактора бесплодия практически неэффективна. Эндоскопические методы, на которые возлагают большие надежды, позволяют восстановить репродуктивную функцию только при сохранной проходимости маточных труб и I-II степени спаечного процесса (10%-22%). Длительность лечения данного контингента больных (антибактериальная терапия, многочисленные операции, физио- и бальнеотерапия) составляет в среднем $6,5 \pm 1,2$

лет. Тем не менее, практически все пациентки с выраженным спаечным процессом и нарушением проходимости маточных труб (80-85%) – это контингент клиник ЭКО. Успех терапии бесплодия при трубно-перитонеальном факторе зависит от предгравидарной подготовки до и в программе ЭКО. Подготовка включает в себя: инфекционный скрининг обоих супругов, одновременное лечение обоих партнеров при выявленной инфекции, оценка состояния маточных труб (ГСГ или лапароскопия с гистероскопией), предоперационная и послеоперационная реабилитация с учетом выявленной патологии. Комплексная терапия включает в себя антибактериальные, кандидозные и антианаэробные препараты. Значение имеет местная терапия препаратами широкого спектра действия (Нео-пенотран) с целью восстановления нормального микроценоза влагалищной флоры. Большое значение при определении тактики ведения этих больных имеет правильно поставленный диагноз и окончательное заключение: консервативная терапия или лечение в клинике ЭКО. Результаты лечения говорят за себя: частота наступления беременности до программы ЭКО 0-22%, в клинике ЭКО 12-37%.

ТАКТИКА ЭКО У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

А.А. Смирнова

Центр репродукции и генетики «ФертиМед»
Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частой причиной нарушений менструального цикла и ановуляторного бесплодия, он встречается примерно у 7-10% женщин репродуктивного возраста. До сих пор не существует однозначной теории, объясняющей патогенез СПКЯ. Выдвинуто множество гипотез, придающих ключевое значение таким факторам, как наследственная предрасположенность и дефицит ферментных систем, гипоталамо-гипофизарная дисфункция и гиперсекреция ЛГ, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

Основным фактором успешного исхода ЭКО является способность яичников отвечать на стимуляцию адекватным ростом нескольких фолликулов, содержащих способные к оплодотворению ооциты. Недостаточный ответ яичников считается неблагоприятным прогностическим фактором, приводящим к существенному снижению частоты благоприятных исходов ВРТ. На практике назначение невысоких доз препаратов ФСГ для стимуляции яичников у женщин с СПКЯ в 5-10% случаев приводит к отсутствию роста фолликулов и отмене протокола. В тех ситуациях, когда размеры лидирующего фолликула не превышают 10 мм после 8-10-дневного введения гонадотропинов, мы рекомендуем отмену протокола или проведение ЭКО с дозреванием ооцитов *in vitro* (IVM). В недавних работах было заявлено о частоте беременности, равной 32-44%, и частоте родов, равной 22-29%, что сравнимо с частотой наступления беременности после переноса одного эмбриона, полученного в результате обычного ЭКО, у пациенток с СПКЯ.

Получение в программе ЭКО четырех и менее ооцитов считается «бедным» ответом и ассоциируется с низкой частотой наступления беременности. У пациенток с СПКЯ такая ситуация встречается редко, для этого контингента более характерен избыточный ответ яичников, сопровождающийся высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

СГЯ является ятрогенным, потенциально опасным для жизни осложнением стимуляции яичников. Клинические проявления СГЯ могут варьировать от незначительного увеличения яичников, сопровождающегося дискомфортом, до тяжелого асцита, гидроторакса и тромбоземболических осложнений, требующих хирургического вмешательства. Установлено, что частота СГЯ существенно выше у пациенток с СПКЯ (15,4%) и женщин с мультифолликулярными яичниками (12,6%) по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом (2,7%).

Предложено несколько подходов для предотвращения

тяжелого СГЯ. К ним относится отмена цикла, отсроченное введение триггера или «coasting», использование агонистов ГнРГ (аГнРГ) в качестве триггера, профилактическое назначение агониста дофаминовых рецепторов каберголина, отмена переноса с криоконсервацией всех полученных эмбрионов.

Критерии «замены» триггера на аГнРГ: рост более 20 фолликулов средним диаметром более 12 мм, уровень эстрадиола более 3000 пг/мл в день введения триггера, наличие асцита в последние дни стимуляции, СГЯ в анамнезе.

Агонисты ГнРГ, используемые в качестве триггера с целью предотвращения СГЯ, могут снизить вероятность наступления беременности и повысить частоту потерь беременности. Чтобы избежать этого неблагоприятного последствия, было предложено использование двойного триггера (аГнРГ+ХГЧ). В результате такого подхода частота развития СГЯ составила 2,9%. Использование аГнРГ в качестве триггера совместно с интенсивной поддержкой лютеиновой фазы у пациенток с СПКЯ может улучшить результаты в свежем цикле, однако нельзя полностью исключить риск позднего СГЯ. Даже тактика использования аГнРГ в качестве триггера в протоколах стимуляции яичников в сочетании с криоконсервацией всех полученных эмбрионов для последующего переноса не устраняет полностью риск СГЯ, поскольку были описаны случаи тяжелого СГЯ после применения данного протокола. Таким образом, единственным способом полностью избежать риска СГЯ является пункция фолликулов диаметром до 10-12 мм с последующим дозреванием ооцитов *in vitro* и их оплодотворением методом ЭКО/ИКСИ.

В период с 2014 по 2016 год в Центре репродукции и генетики «ФертиМед» проведено 28 циклов ЭКО с IVM, из них 12 циклов у пациенток с СПКЯ. В среднем на цикл было получено 7,9 зрелых ооцитов, частота оплодотворения составила 70%. Перенос эмбрионов состоялся в 11 из 12 циклов, беременность наступила у 3 пациенток после свежего переноса и у 2 после переноса размороженных эмбрионов. Ни у одной из пациенток не наблюдалось симптомов СГЯ. Таким образом, частота наступления беременности составила 42% на начатый цикл и 45% на перенос. Полученные результаты сопоставимы с таковыми в обычной программе ЭКО, при этом полностью отсутствует риск развития СГЯ. ЭКО с IVM является простым и более экономичным методом лечения, а главное, позволяет избежать осложнений, связанных со стимуляцией яичников.

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), у статьи должен быть УДК.

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 на русском, казахском и английском языке;
- инициалы и фамилии авторов статьи на русском, казахском и английском языке;
- наименование учреждения, в котором выполнялась работа на русском, казахском и английском языке;
- статью предваряет аннотация (резюме) объемом не более 100 слов. Здесь должны быть изложены цели исследования, приведены основные результаты на русском, казахском и английском языке.
- к каждой статье должен быть приложен список ключевых слов на русском, казахском и английском языке.

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 алфавита (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, AI, 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, фотографии 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 пристатейным 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. Кроме того список должен быть приведен в латинской транслитерации.

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

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

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

ЭСМИЯ®

Улипристала ацетат, 5 мг



ГЕДЕОН РИХТЕР