

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

2 (31) 2017

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



■ **М.П. Яхьярова,
Д.Н. Досалиева**
Первый опыт криоконсервации
овариальной ткани у женщин
репродуктивного возраста перед
проведением противораковой
терапии

■ **В.И. Ошовский**
Результаты сравнения
компьютеризированной
и визуальной оценок
кардиотокограммы в диагностике
дистресса плода
во время беременности

■ **Ш.К. Карibaева,
А. Малик, В.Н. Локшин**
Первые программы
преимплантационного
генетического
скрининга в Казахстане

Руководство по внедрению
стандартов в эмбриологической
лаборатории



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, Л.А. Бадельбаева (Ответственный секретарь),
С.Б. Байкошкарова, А. А. Байназарова, Ж.Е. Баттакова, 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, А.Е. Тажиева, Т.М. Укыбасова, Т.Е. Хусаинов,
В.В. Чистяков, М.С. Шишиморова.

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),
В. Lunenfeld (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. Тагарчук (Украина),
R. Frydman (Франция), Dov 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, ул. Байтурсынова, 79
тел.: +7 (727) 250 00 11
e-mail: karm@medexpo.kz
Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz

Учредитель

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель

Республика Казахстан, 050012
г. Алматы, ул. Байтурсынова, 79
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 «ПК 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.

Content

Содержание

Мазмұны

From the chief of editor

От главного редактора

Бас редактордан

Pregnancy management

Ведение беременности

Жүктіліктің жүргізуі

The role of probiotics in the prevention of gynecological and obstetrical pathology

S.I. Zhuk, A.A. Shliakhtina

Роль пробиотиков в профилактике гинекологической и акушерской патологии

С.И. Жук, А.А. Шляхтина

Гинекологиялық және акушерлік патологияның профилактикасындағы пробиотиктердің рөлі

С.И. Жук, А.А. Шляхтина

5

Operative gynecology

Оперативная гинекология

Жедел гинекология

Endometrial of the histological diagnosis at fluid hysteroscopy suggest the existence of endometrial hyperlasia

F.A. Kusainov, N.S. Zhusupova, Zh.Zh.Nurumbetova, Zh.S.Aliyeva, A.P. Davletbaeva

Клинико-морфологические особенности гиперпластических процессов при проведении гистероскопии

Ф.А. Кусаинова, Н.С. Жусупова, Ж.Ж. Нурумбетова, Ж.С. Алиева, А.П. Давлетбаева

Гистероскопия жүргізу кезіндегі гиперпластикалық арууы бар науқастардың клиника-морфологиялық ерекшеліктері

Ф.А. Кусаинова, Н.С. Жусупова, Ж.Ж. Нурумбетова, Ж.С. Алиева, А.П. Давлетбаева

9

Genetics

Генетика

Генетика

Preimplantation genetic diagnosis in oocyte donation programs

G.V. Strelko

Преимплантационная генетическая диагностика в программах донации ооцитов

Г.В. Стрелко

Ооциттерді донациялау бағдарламаларындағы имплантацияалды

Г.В. Стрелко

16

Problems of oncofertility

Проблемы онкофертильности

Онкофертологиялық мәселелер

The first experience of cryopreservation of ovarian tissue in women of reproductive age before carrying out anticancer therapy

M.P. Yakhyarova, D.N. Dosalieva

Первый опыт криоконсервации овариальной ткани у женщин репродуктивного возраста перед проведением противораковой терапии

М.П. Яхьярова, Д.Н. Досалиева

Обырға қарсы емді жүргізер алдында репродуктивті жастағы әйелдердегі овариальды тін криоконсервациясының алғашқы тәжірибесі

М.П. Яхьярова, Д.Н. Досалиева

21

Well, it's practical

Случай из практики

Тәжірибеден тыс болыңыз

The first pre-implantation genetic screening programs in kazakhstan

Sh.K. Karibaeva, A. Malik, V.N. Lokshin

Первые программы преимплантационного генетического скрининга в казахстане

Ш.К. Карибаева, А. Малик, В.Н. Локшин

Қазақстанда имплантация алдындағы генетикалық скринингтің бірінші бағдарламалары

Ш.К. Карибаева, А. Малик, В.Н. Локшин

26

Help the practitioner to do the same

В помощь практикующему врачу

Дәрігердің тәжірибесіне көмек

Guidelines for implementation of standards in an embryological laboratory

Руководство по внедрению стандартов в эмбриологической лаборатории, переработано, 2015 г.

Эмбриологиялық зертханада стандарттарды енгізу жөніндегі нұсқаулық

30

Reproductive Medicine

Репродуктивная медицина

Репродуктивная медицина

Statement of formalities

Правила оформления статей

Ережені рәсімдеу ережесі

45

УДК 618.2

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ И АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

С.И. Жук, А.А. Шляхтина

Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В статье представлены терминология и современные взгляды на влияние вагинального и кишечного микробиоценоза на репродуктивную систему женщины и течение беременности. Представлены современные принципы лечения дисбиотических нарушений с помощью пероральных пробиотиков.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника и влагалища, бактериальный вагиноз, беременность, пробиотики.

В последние годы большое внимание уделяется структуре микрофлоры организма человека. Это связано с тем, что на фоне урбанизации общества и нарастания экологических проблем, в эру антибиотиков и в условиях воздействия других факторов, влияющих на иммунный статус макроорганизма, происходят значительные изменения в сложившихся биоценозах организма. [1]

С современных позиций нормальную микрофлору рассматривают как совокупность микробиоценозов, занимающих свои экологические ниши на коже и слизистых оболочках человека. Следует отметить, что вследствие нарушения микроэкологии влагалища возрастает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза, хронической тазовой боли, осложнений в течение беременности, самопроизвольным выкидышам, внутриутробному инфицированию плода и преждевременным родам. Несмотря на значительные успехи в фармакологии и клинической микробиологии, бактериальные вагиниты и вагинозы продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологических заболеваний [2]

Нарушения микробиоценоза влагалища встречаются у 45- 86 % у пациенток акушерских и гинекологических стационаров, которые приводят к инфекционным осложнениям после хирургических вмешательств на органах малого таза, способствуют возникновению воспалительных заболеваний органов малого таза и развитию акушерской патологии [3].

Наиболее распространенным патологическим синдромом среди женщин репродуктивного возраста является бактериальный вагиноз, характеризующийся усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробной флоры: *Mobiluncusspp.*, *Prevotellaspp.*, *Bacteroidesspp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, а также *M.hominis*, *U.urealiticum*; а также небольшого количества *Candida-1010-1012* КОЕ/мл и резким снижением концентрации H₂O₂ - продуцирующих лактобактерий с одновременным увеличением количества атипичных лактобацилл [4]. В гинекологической практике почти каждая 5-я пациентка страдает БВ (19,2%), среди беременных женщин с высоким риском воспалительных осложнений

частота выявляемости БВ составляет 30-37% [5]. При БВ, риск ПР и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с БВ возрастает в 2,6–3,5 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5–5,8 раз чаще. Доказано, что наличие БВ на сроке 13-24 недели беременности повышает риск невынашивания беременности и преждевременных родов - при наличии БВ после 28 недели [6,7].

Дисбиоз влагалища обнаруживается у 70% родильниц, дети которых рождаются с признаками внутриутробной инфекции. На фоне БВ возрастает риск заражения заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП), а также происходит манифестация латентной вирусной инфекции [8]. Согласно исследованиям (Мальцева Л.И, А.Ф. Миннулина 2002, 2003, 2004) у 93% женщин с рецидивирующим БВ выявлена патология: простая диффузная и очаговая гиперплазия эндометрия (58%), хронический эндометрит (24%), полипы эндометрия (42%), гипоплазия эндометрия (24%), причем в 13% сочетающихся с железистыми или железисто-фиброзными полипами эндометрия.

На сегодняшний день сочетание дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечника встречается в 71% случаев. Это связано с особенностями анатомического расположения влагалища и кишечника, наличие у этих органов общих лимфатических и кровеносных путей, которые обеспечивают транслокацию микроорганизмов из одного биотопта в другой [9]. Имеются данные о том, что при вагинальных дисбиозах наблюдается резкое увеличение в урогенитальном тракте концентрации кишечных микроорганизмов таких, как *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubactareium*, *Escherichia*, *Enterococcus* и др. При этом в кишечном и вагинальном биотопе заметно снижается популяционный уровень индигенных сахаролитических бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *ropionibacterium*. Стоит отметить, что дисбиозы, как правило, ассоциируются с развитием и углублением иммунных нарушений. При дефиците лактобактерий снижается выработка факторов местного иммунитета клетками влагалищного эпителия. Известно, что при бактериальных вагинозах снижается

продукция иммуноглобулинов классов А и М, что является одной из причин развития и поддержания инфекционного процесса в организме. [10]

Несмотря на большую значимость дисбиотических нарушений, подходы к их терапии не претерпели значительных изменений за последние годы. Одной из причин сложившейся ситуации является недостаточное внимание к микробиому, нарушение которого нередко играет ключевую роль в возникновении и развитии патологических состояний. Широкое применение антибактериальных препаратов приводит к формированию мультирезистентных биопленок условно-патогенных микроорганизмов, которые вырабатывают высокую устойчивость к лекарственной терапии и хроническому рецидивирующему течению болезни. Поэтому последствия нерациональной антибиотикотерапии предопределили поиск новых альтернативных методов коррекции и нормализации микрофлоры влагалища и кишечника. Одним из альтернативных методов восстановления и поддержания микробиома является применение пробиотиков. Целесообразность использования пробиотиков в лечении дисбиотических нарушений урогенитального тракта была обоснована еще в 70-х годах прошлого века канадским урологом А. W. Bruce.

Доказанным фактом является клиническая эффективность применения пероральных пробиотиков. Мировой лидер по проблеме бактериального вагиноза проф. Г. Дондерс в 2014 году в систематическом обзоре представил доказательную базу по применению пероральных пробиотиков при БВ. Согласно данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования применения пероральных пробиотиков, у 64 женщин на протяжении 60 дней показало восстановление нормального вагинального биоценоза у 37% пациенток с бессимптомным течением БВ по сравнению с 13% восстановленным биоценозом в группе плацебо [11].

Dotterud С.К. et al. в своем исследовании показали значительное снижение риска развития аллергических заболеваний у детей до двухлетнего возраста, матери которых получали пероральные пробиотики с 36 недели беременности и до 3 месяцев после родов.

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о целесообразности назначения пероральных пробиотиков в коррекции биотопа не вызывает сомнений. Клинически продемонстрировано, что благодаря своей агрессивности при адгезии и колонизации пероральные пробиотики улучшают клинические исходы [12].

Исходя из представленных данных, прослеживается тесная взаимосвязь между кишечным и влагалищным биоценозом у женщин, влияние микробного состава влагалища и кишечника на возникновение осложнений во время беременности, родов, а также на состояние плода. Это делает необходимым своевременное восстановление нормальной микрофлоры организма для обеспечения нормального протекания беременности, для сохранения здоровья плода, для профилактики осложнений перед родами и в родах. Как было сказано выше, несомнен-

ную роль в восстановлении играют пероральные пробиотики. Следует учитывать, что «заселение» кишечника микроорганизмами также важно, как и необходимость восстанавливать слизистую оболочку кишечника и обеспечение условий для роста собственной полезной микрофлоры кишечника и влагалища. Данным требованиям, в частности, соответствует пероральный пробиотик Лактовит Форте. Пробиотик Лактовит Форте содержит в своем составе специальные лактобактерии (*B. coagulans*) и витамины, благодаря чему оказывает двойное действие на организм.

Обогащение пробиотика фолиевой кислотой и цианокобаламином особенно важно в условиях нарушения процессов синтеза и всасывания в желудочно-кишечном тракте, что наблюдается при дисбактериозах. Также необходимо отметить, что фолиевая кислота стимулирует процессы образования нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и, таким образом, необходима для всех тканей, которые быстро делятся, в том числе и для плодного яйца. Во время беременности фолиевая кислота регулирует и стимулирует кровообразование, принимает участие в лейкопозе и синтезе аминокислот, выполняет защитную функцию во время беременности по отношению к действию тератогенных и повреждающих факторов на плод, способствует нормальному созреванию и функционированию плаценты.

Таким образом, благодаря лактобактериям, применение Лактовита позволяет быстро и мягко нормализовать микрофлору кишечника, а фолиевая кислота и витамины позволяют улучшить обмен веществ и нормализовать биосинтез аминокислот самим организмом. Кроме того, пробиотические штаммы в виде пероральных капсул удобны для беременных групп риска (женщинам с отягощенным акушерским анамнезом, беременным, у которых есть факторы развития дисбиоза); при истмико-цервикальной недостаточности, низкой плацентации, угрозе прерывания беременности, поскольку вагинальное введение препаратов в этих случаях противопоказано [13].

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день накоплен достаточный обширный положительный опыт лечебно-профилактического применения пероральных пробиотиков с целью восстановления и профилактики дисбиотических нарушений микробиоценоза влагалища и кишечника у женщин на всем протяжении беременности и в послеродовом периоде. Результаты исследований показывают, что пробиотики должны быть включены в прегравидарную подготовку при профилактике осложнений беременности и родов, а также они показаны после перенесенных гнойно-воспалительных процессов и других состояний, ассоциированных с микробиологическими нарушениями. Своевременное восстановление нормальной микрофлоры урогенитального тракта может предупредить развитие ряда заболеваний, а в случае их возникновения - повысить эффективность лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джобава Э.М., Степанян А.В., Артизанова Д.П., Бояр Е.А., Хейдар Л.Х., Доброхотова Ю.Э. Современное обоснование к возможности терапии вагинальных дисбиозов во время беременности. Гинекология. - 2009; 01: - С.79-82
2. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз.// Акушерство и гинекология.- 2005. -№3, -С. 10-13.
3. Буданов П.В. и соавторы. Нарушения микроценоза влагалища. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, - 2005; - 4(2). - С.78-88
4. Ледина А.В, Прилепская В.Н. Состояние микробиоценоза влагалища, бактериальный вагиноз и возможности его лечения. Consilium Medicum. (Прил.) - 2013; 6: с.48-50
5. Савицкая В. М. Лечение и профилактика бактериальных вагинозов у беременных женщин и характеристика микробиоценоза кишечника их новорожденных детей. Автореферат кандидатской диссертации, - Минск, - 2004.
6. Oakeshott P at all/Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks gestation: prospective community based cohort study. BMJ 2002; 325(7376):1334
7. Donders GG, at all.Relationship of bacterial vaginosis an mycoplasmas to the risk of spontanios abortion . AmJ Obstet Gynecol 2000;183(2):431-437/2011
8. Reid G., Bocking A.The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and pterm labor. Am.J.Obstet.Gynecol.2003; 189:1202-1208.
9. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов уц женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. Вестник РАМН. - 2014; 9-10:27-32.
10. Cauci S. Impairment of the mucosal immune-system: IgA and IgM detected in vaginal washings of patients with bacterial vaginosis. //Infect/Dis/-1998-V.178-№6
11. Радзинский Т.А. Добрецова Пероральные пробиотики: клиническая эффективность доказана. Информационный бюллетень.- М.: Редакция - Status Praesens, 2015. С.-16.
12. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. «Суррогатные» колонизаторы: эффект троянского коня // Status Praesens, 2015, №1 (24), С.64-70.
13. Жук С.И., Ус И.В., Шляхтина А.А. Пероральные пробиотики –залог успешной беременности. Здоровье женщины. - №10.-2016. с.-56-58.

REFERENCES

1. Dzhobava E.M., Stepanyan A.V., Artizanova D.P., Boyar E.A., Heydar L.H., Dobrohotova Yu.E. Covremennoe obosnovanie k vozmozhnosti terapii vaginalnyih disbiozov vo vremya beremennosti. Ginekologiya. - 2009; 01: - S.79-82
2. Ankirskaya A.S. Bakterialnyiy vaginoz.// Akusherstvo i ginekologiya.- 2005. -#3, -S. 10-13.
3. Budanov P.V. i soavtoryi. Narusheniya mikrotsenoza vlagalischa. Voprosyi ginekologii, akusherstva i perinatologii, - 2005; - 4(2). - S.78-88
4. Ledina A.V, Prilepskaya V.N. Sostoyanie mikrobiotsenoza vlagalischa, bakterialnyiy vaginoz i vozmozhnosti ego lecheniya. Consilium Medicum. (Pril.) - 2013; 6: s.48-50
5. Savitskaya V. M. Lechenie i profilaktika bakterialnyih vaginozov u beremennyih zhenschin i harakteristika mikrobiotsenoza kishechnika ih novorozhdennyih detey. Avtoreferat kandidatskoy dissertatsii, - Minsk, - 2004.
6. Oakeshott P at all/Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks gestation: prospective community based cohort study. BMJ 2002; 325(7376):1334
7. Donders GG, at all.Relationship of bacterial vaginosis an mycoplasmas to the risk of spontanios abortion . AmJ Obstet Gynecol 2000;183(2):431-437/2011
8. Reid G., Bocking A.The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and pterm labor. Am.J.Obstet.Gynecol.2003; 189:1202-1208.
9. Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leschenko O.Ya. Vzaimoformirovanie mikrofloryi slizistyih obolochek otkryityih polostey razlichnyih biotopov uts zhenschin kak vazhnyiy faktor ih reproduktivnogo zdorovya. Vestnik RAMN.- 2014;9-10:27-32.
10. Cauci S. Impairment of the mucosal immune-system: IgA and IgM detected in vaginal washings of patients with bacterial vaginosis. //Infect/Dis/-1998-V.178-№6
11. Radzinskiy T.A. Dobretsova Peroralnyie probiotiki: klinicheskaya effektivnost dokazana. Informatsionnyiy byulleten.- M.: Redaktsiya - Status Praesens, 2015. S.-16.
12. Radzinskiy V.E., Dobretsova T.A. «Surrogatnyie» kolonizatoryi: effekt troyanskogo konya // Status Praesens, 2015, #1 (24), S.64-70.
13. Zhuk S.I., Us I.V., Shlyahatina A.A. Peroralnyie probiotiki – zalog uspeshnoy beremennosti. Zdorove zhenshchinyi .- #10.- 2016. s.-56-58.

SUMMARY

THE ROLE OF PROBIOTICS IN THE PREVENTION OF GYNECOLOGICAL AND OBSTETRICAL PATHOLOGY

Zhuk Svitlana I., Shliakhtina Anastasiia A.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education
Ukraine, Kyiv

The article presents the terminology and modern views of the influence of vaginal and intestinal microbiocenosis on the reproductive system and the physiological course of pregnancy. Present-day principles of treating dysbiotic disorders with oral probiotics.

Keywords: *microbiocenosis of the intestine and vagina, bacterial vaginosis, pregnancy, probiotics.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ГИНЕКОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ АКУШЕРЛІК ПАТОЛОГИЯНЫҢ ПРОФИЛАКТИКАСЫНДАҒЫ
ПРОБИОТИКТЕРДІҢ РӨЛІ**С.И. Жук, А.А. Шляхтина**Акушерлік, гинекология және ұрық медицинасы кафедрасы П.Л. Шупик атындағы ДКБҰМА
Украина, Киев

Мақалада қынаптық және ішектік микробиоценоздың әйелдің репродуктивті жүйесіне және жүктілікке әсеріне заманауи көзқарастар және терминология берілген. Пероралды пробиотиктердің көмегімен дисбиотикалық бұзушылықтарды емдеудің заманауи қағидағтары ұсынылған.

Түйін сөздер: *ішек пен қынап микробиоценозы, бактериялық вагиноз, жүктілік, пробиотиктер.*

УДК 618.14–002

ГИСТЕРОСКОПИЯ ЖҮРГІЗУ КЕЗІНДЕГІ ГИПЕРПЛАСТИКАЛЫҚ АРУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ КЛИНИКА-МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Ф.А. Кусаинова^{1,2}, Н.С. Жусупова¹, Ж.Ж. Нурумбетова¹, Ж.С. Алиева¹, А.П. Давлетбаева¹

¹Қазақ Медициналық Үздіксіз Білім Беру Университеті

²Репродуктивті Медицина Институты
Қазақстан, Алматы

ТҮЙІНДЕМЕ

Репродуктивті медицина институтының оперативті гинекология бөлімшесінде 2015 жылдың қаңтар айынан 2015 жылдың қыркүйек айы аралығында 22 жастан 57 жас аралығында (орташа 39,5) 55 науқас эндометрий гиперплазиясымен алынды, алынған науқастарға гистероскопиялық бақылау арқылы жатыр қуысындағы патологиялық өзгерістерді диагностикалық қыру арқылы алынған эндометрийдің қырындысын гистологиялық қорытындысын талданды. Барлық науқастарда эндометрийдің гиперплазиялық өзгерістер анықталды - эндометрийдің диффузды гиперплазиясы – 31(56,3%), эндометрийдің ошақты гиперплазиясы 20 (36,3%), полиптарізді гиперплазия - 2 (3,6%). Гистероскопиялық бақылау барысында барлық науқастардан жатырдың диагностикалық қырындысы алынып, гистологиялық қорытындысы анықталды: созылмалы эндометрит 3 науқаста 5,4%, ошақты безді гиперплазия созылмалы эндометрит қосындысымен 5 науқаста 9,09%, диффузды безді гиперплазия созылмалы эндометрит қосындысымен 14 науқаста 16, 36%, эндометрийдің безді полипі созылмалы эндометрит қосындысымен 14 науқаста 25,45%, эндометрийдің жай гиперплазиясы 10 науқаста 18,18%, күрделі атипиялық гиперплазия 1 науқаста 1,8% , эндометрийдің фиброзды полипі эндометрит қосындысымен 2 науқаста 3,6%, патология жоқ 7 науқаста 12,7%. Зерттеу барысында эндометрий гиперплазиясымен 3,85% науқаста морфологиялық нәтижесі расталмады, ал 96,1% науқаста эндометрия гиперплазиясы гистероскопиялық зерттеумен морфологиялық нәтижесі сәйкес келді.

Түйін сөздер: эндометрий гиперплазиясы, этиопатогенез, классификациясы, гистероскопия, морфологиялық құрылысы.

Заманауи гинекологияда эндометрийдің катерлі ісігімен сырқаттанушылықтың тұрақты өсуінің өзекті мәселелердің бірі – эндометрий гиперплазиясы болып табылады. Эндометрий гиперплазиясы (ЭГ) – эндометрийдің (жатырдың ішкі кілегейлі қабығының)

шамадан артық өсуі - эпителийдің шамадан артық және аз мөлшердегі дәнекер тіннің физиологиялық емес пролиферациясы. Қазіргі уақытта эндометрий өзгерісінің келесі жіктелуі қолданылады, (ДДҰ, 1994).

1 кесте - Эндометрий гиперплазиясының ДДҰ 1994ж бойынша бекітілген классификациясы:

Эндометрий гиперплазиясы			
Атипиясыз гиперплазия		Атипиялық гиперплазия	
о Атипиясыз қарапайым гиперплазия	о Атипиясыз күрделі гиперплазия о (аденоматоз атипиясыз)	Атипиялық қарапайым гиперплазия	Атипиялық күрделі гиперплазия (атипиялы аденоматоз)
о Эндометрий көлемі ұлғайған о Құрылысы бойынша қалыпты эндометрийден айырмашылығы бар (бездер және дәнекер тін белсенді, бездер бір қалыпты орналаспаған, кейбіреуі кистозды кеңейген) о Бездер мен дәнекер тін арасында пролиферациялық баланс бар о Дәнекер тінде қан тамырлары біркелкі орналасқан о Атипиялық ядросы жоқ	о Безді тін пролиферациясы қарапайым түрімен салыстырғанда айтарлықтай айқын (аралық дәнекер тінде бездер саны көп) о Бездер құрылысы дұрыс емес пішінде о Бездер мен дәнекер тін арасында пролиферациялық баланс бұзылған (безді тін көп) о Атипиялық ядросы жоқ	Атипиялы жасушалардың белгілері: о жасуша дисполярлы о дұрыс емес стратификациясы о анизоцитоз о ядроның гиперхроматизмі о ядроның ұлғаюы о вакуелдердің кеңеюі о цитоплазмалардың эозинофилиясы	

ТАРАЛУЫ

Эндометрий гиперплазиясы әртүрлі жас санаты арасында жатырдың кілегейлі қабатының жиі патологиясы, гинекологиялық науқастардың 15 – 40% - да кездеседі. Әйелдердің орташа өмір сүру ұзақтығын ұлғайтуға, гинекологиялық аурулардың ішінде перименопауза кезеңінде 60 – 76% - ға дейін эндометрий гиперплазиясының кездесу жиілігінің көбеюіне урогенитальді бұзылыстардың және психологиялық жүктемелердің жиілеуі әсер етеді. Бразилия елінде жалпы тұрғындар арасында эндометрий полипі 6 - 38% жиілігінде, көбіне менархеге дейін кездеседі (40 - тан 50 жасқа дейін) [2,11].

ПАТОГЕНЕЗ

1. Эндометрий гиперплазиясының патогенезінде гиперэстрогения бірінші орын алады (салыстырмалы және абсолютті). Эндометрий гиперплазиясы дамуында, эндометрий қатерлі ісігі сияқты, абсолютті емес, салыстырмалы гиперэстрогения - антипролиферативті әсерге ие прогестерон жеткіліксіздігі аясында эстрогендердің көп және ұзақ әсер етуімен байланысты. Сондықтан, созылмалы ановуляцияны эндометрий гиперплазиясының қауіп факторы ретінде қарастырылады. Абсолютті гиперэстрогения сирек кездесетіндіктен маңызы аз, эндометрий гиперплазиясы 46,7 – 93,5% жағдайында аналық бездің эстроген өндіруші ісігінде диагностикаланады. Эндометрий гиперплазиясы патогенезінде тіндік рецепция бұзылысы айқын көрінеді. Эндометрийдің безді гиперплазиясында эстроген рецепторларының көбейгенімен, атипті эндометрий гиперплазиясы мен эндометрий қатерлі ісігінде, керісінше, эстроген концентрациясының төмендеуі байқалады. Эндометрий полипінде эстроген және прогестерон рецептрлерінің цитолиттік концентрациясы жоғарылайды [3,5].

2. Жыныстық жетілу кезінде эндометрийдің гиперплазиялық үрдісінің дамуына алып келетін негізгі себебі, фолликулалардың атрезиясының ановуляциялық түрі, бұл өз кезегінде, прогестерон жеткіліксіздігі және эстрогеннің аз мөлшерде бөлінуі эндометрийдің шектен тыс өсуімен жүреді. Клиникалық көрінісі полименоррея, гиперменоррея, меноррагиямен сипатталады [6,7,8].

3. Преклимактериялық кезеңде, керісінше, қысқа уақытты эстрогеннің көп мөлшерде бөлінуі, эндометрийдің белсенді бездік гиперплазиясының айқын көлемді пролиферациялануының жоғарылануымен көрінеді [6,7,8].

4. Постменопаузальді кезеңдегі эндометрийдің гиперпластикалық үрдісі ерекше көңіл аудартуының негізгі себебі аналық безі құрылысының гормондық белсенділігі (дәнекер тінді гиперплазия, текаматоз, тека және гранулезді клеткалы ісік) немесе эндокриндік алмасудың бұзылысы (семіздік, диэнцефальды патология) [6,7,8].

5. Жасушалардың жарақаттануы экстрацеллюларлы матриктің бұзылуы, протеолитикалық ферменттерден және макрофагтардан, лимфоциттерден, лейкоциттерден тұратын инфилтраттың түзілуі, дәнекер тіннің өсуіне алып келетін факторларды өндірілуін ынталандырады [5].

МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫСЫНА БЕРГЕН ҒАЛЫМДАРДЫҢ АНЫҚТАМАЛАРЫ

G. Mutter (2000ж) эндометрий гиперпластикалық үрдісінің оңайлатылған қысқаша түрін ұсынды:

1. Эндометрий гиперплазиясы (мардымсыз патологиялық үрдіс, неоплазия дамуына қауіп жоқ).

2.Эпителіишілік эндометрий неоплазиясы (ісік алды немесе ісік үрдісінің дамуына жоғары қауіп (30 %). Чепчик О.Ф., (2004 ж) зерттеуі бойынша эндометрий гиперплазиясының әр түрлі нұсқадағы дәрежесінің малигнизация қаупі эндометрийдің морфологиялық жағдайымен анықталады [4]. В.М. Перельмутер (2008) қатерсіз эндометрий гиперплазиясына толық морфологиялық сипаттама берді:

1. Қатерсіз эндометрий гиперплазиясының негізгі морфологиялық көрінісі:

- метотикалық белсенді бездің пролиферациялық түрінің болуы, ядролардың жалған көп қатарлы орналасуы.

- бездердің кистозды кеңеюі, эпителийдің түтікті метаплазиясы, бездердің біркелікі емес тығыздығы («тұрақты – тұрақсыз» эндометрий), фибринді тромб, дәнекер тіннің деструкциясы.

- белгілердің айқындылығы вариабельді.

«Қатерсіз эндометрий гиперплазиясы белсенді фазасының» белгілерінің табылуы келесі қорытындыдан көрінуі мүмкін: «Қатерсіз эндометрий гиперплазиясы (қарапайым типті безді эндометрий гиперплазиясы)»

2. Қатерсіз эндометрий гиперплазиясының тоқырау фазасындағы негізгі морфологиялық өзгерістері :

- пролиферативті типті бездің болуы,

- іс жүзінде миотикалық белсенділік жоқ,

- бездердің кистозды кеңеюі, эпителийдің түтікті метаплазиясы, бездердің біркелікі емес тығыздығы («тұрақты – тұрақсыз» эндометрий),

-фибринді тромб, дәнекер тіннің деструкциясы.

Егер өзгерістер қатерсіз эндометрий гиперплазиясы, тоқырау сатысына сәйкес болса, диагнозға былай анықтама беруге болады: «Қатерсіз эндометрий гиперплазиясы, белсенді емес фазасы (қарапайым типті безді эндометрий гиперплазиясы, белсенді емес сатысы) ».

3. Қатерсіз эндометрий гиперплазиясында прогестеронның қосымша әсерінің қатысуы кезіндегі негізгі морфологиясының көрінісі:

- дәнекер тінде дицидуальді реакциясы және безді эпителийде әртүрлі дәрежедегі айқын секреторлы өзгерістер анықталуы,

- іс жүзінде миоматикалық белсенділік жоқ,

- ұзақ уақыт гиперэстрогения көрінісінің сақталу кезіндегі эндометрийді қосымша пайда болған өзгерістер: бездердің кистозды кеңеюі, бездердің орналасуының вариабельді тығыздығы, эпителийдің түтікті метаплазиясы, микроинфаркттардың және фибринді тромбтардың болуы.

Егер, қатерсіз эндометрий гиперплазиясы белгілерінің болуы прогестеронның әсерімен сәйкес келіп жатса, онда қорытынды келесідей болады: «Қатерсіз эндометрий гиперплазиясы секреторлы өзгерістермен (қарапайым

типті безді эндометрий гиперплазиясы секреторлы өзгерістерімен)».

ЗЕРТТЕУ МАҚСАТЫ

Бұл жұмыста - әртүрлі жас аралығындағы науқастарда эндометрий гиперплазиясының морфологиялық құрылысын және жиілігін гистероскопиялық зерттеуде алынған мәліметтерді бағалау.

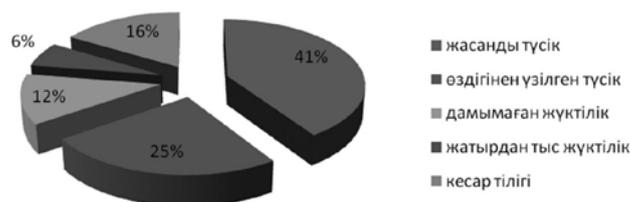
ЗЕРТТЕУ МӘЛІМЕТТЕРІ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

Гистероскопиялық қарау 22 жастан 57 жас аралығында (орташа 39,5) 55 науқасқа жасалды. Гистероскопия жасауға көрсеткіштері: ультра дыбысты зерттеу нәтижесі бойынша анықталған эндометрий гиперплазиясы; дисфункциональді жатырлық қан кету; ұзақ уақытты бедеулік. Гистероскопия, Германиялық «Karl Storz» фирмасының диаметрі 5 мм – лік, кең көлемді көрінісі 250 болатын қатты гистероскоп құралымен жүргізілді. Жатыр қуысындағы патологиялық өзгерістерді көру мақсатында 0,9% натрий хлор ерітіндісі қолданылуымен іске асырылды. Жұмыс барысында жатыр қуысының қырындысын алу жоспарланғандықтан – 37 науқасқа қан – тамырлық жансыздандыру арқылы, ал 17 науқасқа – жансыздандырусыз гистероскопия жасалды. Гистероскоп диаметрінің кіші болуына байланысты, цервикальді каналды кеңейтудің жасалды.

НӘТИЖЕЛЕРІ

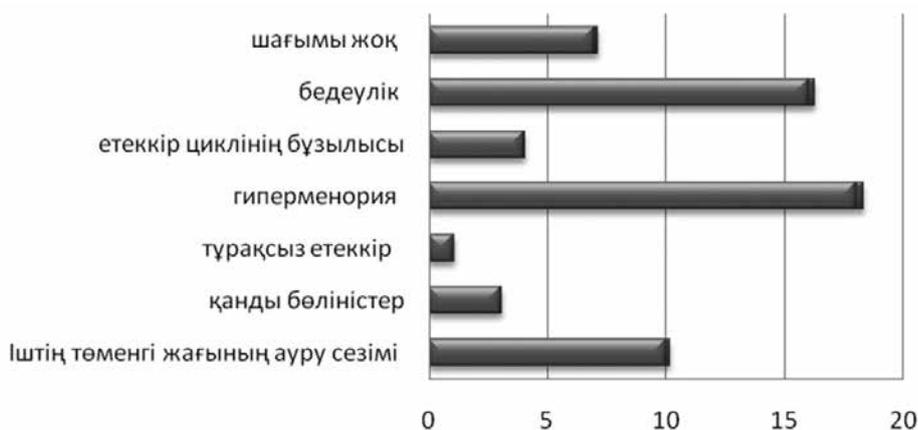
Зерттелген әйелдерде гистероскопиялық диагностикалауда эндометрийдің гиперпластикалық үрдісі (55 науқаста). Науқастардан алынған акушерлік анамнез: асқынған акушерлік анамнез – 41 (74,5%), оның ішінде 20 (36,3%) – жасанды түсік, 12 (21,8%) – науқаста өздігінен үзілген түсік, 6 (10,9%) – дамымаған жүктілік және 3 (5,4%) жатырдан тыс жүктілік, 8 (14,5%) ота арқылы кесар тілігі бойынша босану (1-сурет).

Акушерлік анамнез



1 сурет - Акушерлік анамнезінен алынған мәлімет.

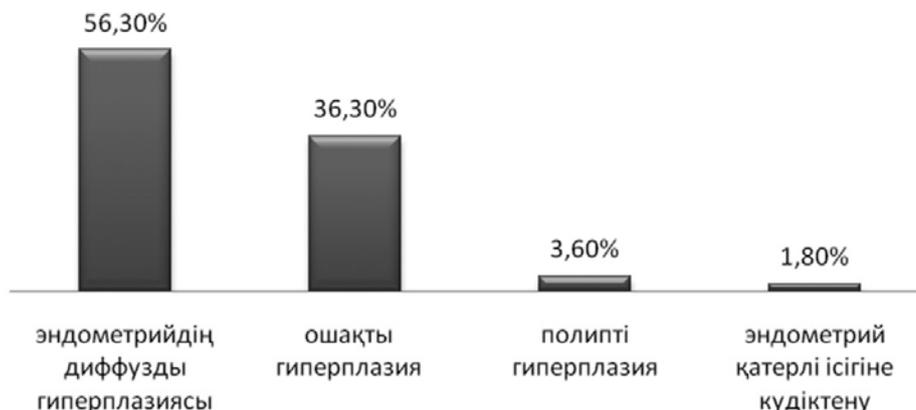
Ауруханаға келіп түскендегі шағымы: іштің төменгі жағының ауру сезімі – 10 (18,1%) оның ішінде қанды бөліністермен – 3 (5,4%) және тұрақсыз етеккір – 1 (1,8%), гиперменоррея - 18 (32,7%), етеккір циклінің бұзылысы – 4 (7,2%), бедеулік – 16 (29%), шағымы жоқ – 7 (12,7%). (2-сурет).



	Іштің төменгі жағының ауру сезімі	қанды бөліністер	тұрақсыз етеккір	гиперменоррея	етеккір циклінің бұзылысы	бедеулік	шағымы жоқ
■ саны	10	3	1	18	4	16	7
■ пайызы	18,10%	5,40%	1,80%	32,70%	7,20%	29%	12,70%

2 сурет - Науқастардың ауруханаға келіп түскендегі шағымы.

Эндометридің гиперплазиялық өзгерісі



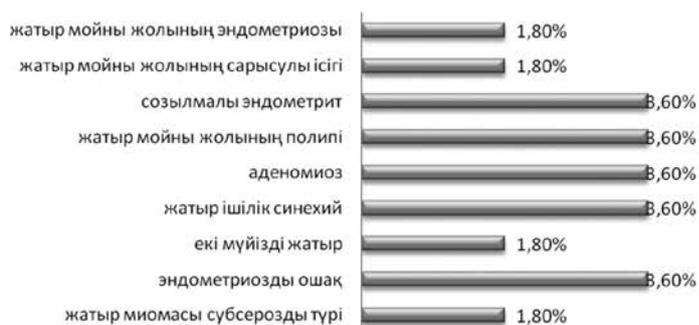
3 сурет - Гистероскопия барысындағы анықталған эндометридің патологиялық өзгерістері.

Гистероскопия барысындағы анықталған эндометридің патологиялық өзгерістері: эндометридің диффузды гиперплазиясы – 31 (56,3%), эндометридің ошақты гиперплазиясы – 20 (36,3), полип тәрізді гиперплазия - 2(3,6%). эндометрий қатерлі ісігіне күдік – 1 (1,8%) және қосымша гинекологиялық аурулар – жатыр субсерозды миомасы – 1 (1,8 %), ошақты эндометриоз – 2 (3,6 %), екі мүйізді жатыр - 1 (1,8%), жатыр ішілік синехия – 2 (3,6 %), аденомиоз – 2 (3,6%), цервикальді каналдың полипі - 2 (3,6%), созылмалы эндометрит – 2 (3,6 %), цервикальді каналдың кистасы – 1 (1,8%), цервикальді каналдың эндометриозы - 1 (1,8%). (2-кесте, 3-сурет).

2 кесте - Гистероскопия барысындағы анықталған эндометридің патологиялық өзгерістері:

Зерттеу мәліметтері	саны	%
Эндометридің гиперплазиялық өзгерісі		
эндометридің диффузды гиперплазиясы	31	56,3
ошақты гиперплазия	20	36,3
полипті гиперплазия	2	3,6
эндометрий қатерлі ісігіне күдік	1	1,8
Қосымша гинекологиялық аурулар		
Жатырдың субсерозды миомасы	1	1,8
Ошақты эндометриоз	2	3,6
екі мүйізді жатыр	1	1,8
жатыр ішілік синехия	2	3,6
Аденомиоз	2	3,6
Цервикальді каналдың полипі	2	3,6
созылмалы эндометрит	2	3,6
Цервикальді каналдың кистасы	1	1,8
Цервикальді каналдың эндометриозы	1	1,8

Қосымша гинекологиялық аурулары



4 сурет - Гистероскопия барысында анықталған эндометридің қосымша патологиясы.

Гистероскопиялық бақылау арқылы алынған жатырдың диагностикалық қырындысының гистологиялық қорытындысында анықталды: созылмалы эндометрит 3 науқаста 5,4%, ошақты безді гиперплазия созылмалы эндометрит қосындысымен 5 науқаста 9,09%, диффузды безді гиперплазия созылмалы эндометрит қосындысымен 14 науқаста 16,36%, эндометридің безді полипі созылмалы эндометрит қосындысымен 14 науқаста 25,45%, эндометридің жай гиперплазиясы 10 науқаста 18,18%, күрделі атипиялық гиперплазия 1 науқаста 1,8%, эндометридің фиброзды полипі эндометрит қосындысымен 2 науқаста 3,6%, патология жоқ 7 науқаста 12,7%. Эндометрий гиперплазиясын диагностикалауда әр түрлі қалыңдықты, әртүрлі түсті, яғни ақшыл қызғылт түстен айқын қызыл түске дейін көрінді. Шырышты қабаттан қырып алынған гистологиялық зерттеуде 96,1% науқаста гиперпластикалық өзгерістің бар екендігін расталды (3-кесте, 4-сурет).

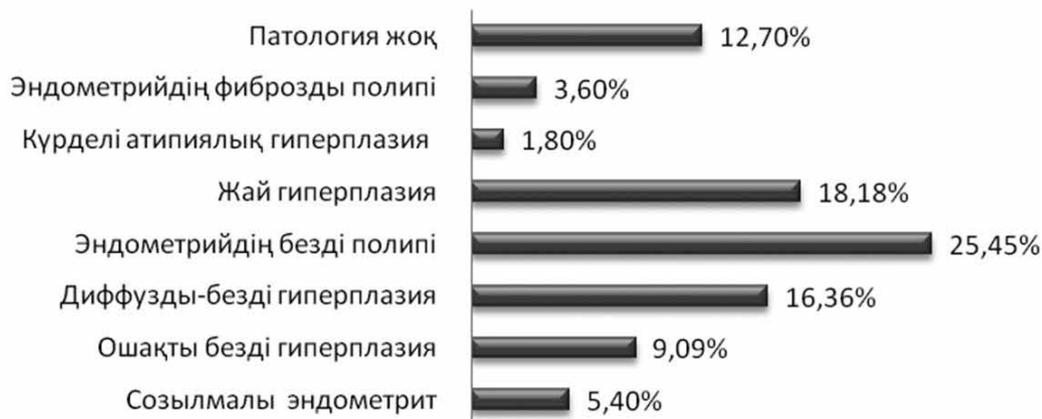
3 кесте - Эндометрийдің морфологиялық жағдайының құрылысы:

Эндометрийдің морфологиялық жағдайы	Абс. саны	%
Созылмалы эндометрит	3	5,4 %
Ошақты безді гиперплазия созылмалы эндометрит қосындысымен	5	9,09%
Диффузды - безді гиперплазия созылмалы эндометрит қосындысымен	9	16,36 %
Эндометрийдің безді полипі созылмалы эндометрит қосындысымен	14	25,45 %
Жай гиперплазия	10	18,18 %
Күрделі атипиялық гиперплазия	1	1,8 %
Эндометрийдің фиброзды полипі эндометрит қосындысымен	2	3,6 %
Патология жоқ	7	12,7 %



5 сурет - Гистероскопиялық көріністің гистологиялық қорытындысымен сәйкестігі/расталуы.

Эндометрийдің морфологиялық жағдайы



4 сурет - Эндометрийдің морфологиялық жағдайының құрылысы:

ҚОРЫТЫНДЫ

Гистероскопия жатыр ішілік патологияларды жан-сыздандырусыз және цервикальді каналды кеңейтусіз жоғарғы мәлімет беретін әдіс болып табылады. Зерттеу барысында эндометрий гиперплазиясымен келіп түскен 55 науқастың ішінде 3,85% науқаста морфологиялық

нәтижесі расталмады, ал 96,1% науқаста эндометрий гиперплазиясы гистероскопиялық зерттеумен морфологиялық нәтижесі сәйкес келді (5-сурет). Эндометрий гиперплазиясы бар науқастарды нәтижелі анықтау әдісіне гистероскопиялық диагностиканы жүргізудің тиімділігі жоғары, дегенмен гистологиялық зерттеу нәтижелерімен растау қажет екенін көрсетеді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

1. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Сапрыкина Л.В.. Эндохирургические методы лечения предраковых состояний эндометрия // Лечебное дело. - 2.2010. – С.66-67.
2. Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999;78(10):883-6.
3. Савельева Г.М., Сухих РАМН Г.Т., Манухина И.Б. Гинекология: Национальное руководство краткое издание. - М.: Геотар – Медиа, 2013 – 473-474 с.
4. Узденова А.И. отдаленные результаты лечения женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном периоде: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.01/ Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». - М., 2011.- 3ст.
5. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А.. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения // Лечебное дело. - 3.2011.- С.4-5.
6. Пушкарев В.А., Мустафина Г.Т., Хуснутдинов Ш.М., Кулавский Е.В., Мазитов И.М., Голов Е.К., Пушкарев А.В.. Железистая гиперплазия эндометрия, диагностика, клиника, лечение // Креативная хирургия и онкология. ISSN 2076-3093. 2013/4. – С. 23 – 24.
7. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. - 540 с.
8. Клинышкова Т.В. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, С.И. Мозговой // Российский вестник акушера-гинеколога. -2010.–№3.- С.16-20.
9. Перельмутер В.М.. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии // Сибирский онкологический журнал. 2008. №5 (29). – С. 7-9.
10. Mutter G. L. J. // Gynec. Oncol. – 2000. – Vol. 76, № 3. – P. 287–290.
11. Marco Antonio Lenci, Vanessa Alessandra Lui do Nascimento, Ana Beatriz Grandini, Walid Makin Fahmy, Daniella de Batista Depes, Fausto Farah Baracat, Reginaldo Guedes Coelho Lopes. Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy // einstein. 2014;12(1):16-21. – P. 16-17.

REFERENCES

1. Dobrohotova Yu.E., Venediktova M.G., Sapryikina L.V.. Endohirurgicheskie metody lecheniya predrakovyih sostoyaniy endometriya // Lechebnoe delo. - 2.2010. – S.66-67.
2. Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999;78(10):883-6.
3. Saveleva G.M., Suhiih RAMN G.T., Manuhina I.B. Ginekologiya: Natsionalnoe rukovodstvo kratkoe izdanie. - M.: Geotar – Media, 2013 – 473-474 s.
4. Uzdenova A.I. otdalennyye rezultaty lecheniya zhenschin s giperplasticheskimi protsessami endometriya v perimenopauzalnom periode: Avtoref. dis. d-ra med. nauk: 14.01.01/ Rabota vyipolnena na kafedre akusherstva i ginekologii s kursom perinatologii GOU VPO «Rossiyskiy universitet druzhby narodov». - M., 2011.- 3st.
5. Sapryikina L.V., Dobrohotova Yu.E., Litvinova N.A.. Giperplasticheskie protsessy endometriya: voprosy etiopatogeneza, kliniki, diagnostiki, lecheniya // Lechebnoe delo. - 3.2011.- C.4-5.
6. Pushkarev V.A., Mustafina G. T., Husnutdinov Sh.M., Kulavskiy E.V., Mazitov I.M., Golov E.K., Pushkarev A.V.. Zhelezistaya giperplaziya endometriya, diagnostika, klinika, lechenie // Kreativnaya hirurgiya i onkologiya. ISSN 2076-3093. 2013/4. – S. 23 – 24.
7. Bohman Ya.V. Rukovodstvo po onkoginekologii. SPb.: Foliant, 2002. - 540 s.
8. Klinyishkova T.V. Kliniko-morfologicheskoe obosnovanie optimizatsii lecheniya bolnyih s giperplaziey endometriya / T.V. Klinyishkova, N.B. Frolova, S.I. Mozgovoy // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. -2010.– #3.- S. 16-20.
9. Perelmuter V.M.. Morfologicheskie izmeneniya endometriya pri giperestrogenii i endometrialnoy intraepitelialnoy neoplazii // Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2008. #5 (29). – S. 7-9.
10. Mutter G. L. J. // Gynec. Oncol. – 2000. – Vol. 76, № 3. – P. 287–290.
11. Marco Antonio Lenci, Vanessa Alessandra Lui do Nascimento, Ana Beatriz Grandini, Walid Makin Fahmy, Daniella de Batista Depes, Fausto Farah Baracat, Reginaldo Guedes Coelho Lopes. Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy // einstein. 2014;12(1):16-21. – P. 16-17.

SUMMARY

ENDOMETRIAL OF THE HISTOLOGICAL DIAGNOSIS AT FLUID HYSTEROSCOPY SUGGEST THE EXISTENCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

F.A. Kusainova^{1,2}, N.S. Zhusupova¹, Zh.Zh.Nurumbetova¹, Zh.S.Aliyeva¹, A.P. Davletbaeva¹¹Kazakh Medical University Continuing Education²Reproductive Medical Institute

Almaty, Kazakhstan

The article presents the results of histologic investigation of endometrium evacuated and removal of foci of hyperplasia and aiming removal under hysteroscopic control from 55 women aged 22-57 (average 39.5), for the period from January 2015 to September 2015 bases of operative gynecology IRM. When carrying out ultrasound in all patients were found to have sonographic signs of endometrial hyperplastic processes. Diffuse endometrial hyperplasia – 31 (56,3%), focal endometrial hyperplasia – 20 (36,3), polyp hyperplasia - 2 (3.6 percent). Having identified hysteroscopic research of endometrial hyperplastic processes it was compare with histological finding: chronic endometritis – 3 (5,4 %), focal endometrial hyperplasia with chronic endometritis – 5 (9,09%), diffuse endometrial hyperplasia with chronic endometritis – 14 (25,45%), glands polip endometrial hyperplasia with chronic endometritis – 14 (16,36%), simple endometrial hyperplastic - 10(18,18%), complicated with atypical endometrial hyperplastic – 1 (1,8%), fibrosis polip endometrial hyperplastic with chronic endometritis – 2 (12,7%). On the basis of the data obtained from hysteroscopic research with histological results not confirmed 3,85%, were confirmed 96,1%.

Keywords: endometrial hyperplasia, etipatology, morphological diagnosis, hysteroscopy, histology.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГИСТЕРОСКОПИИ

Ф.А.Кусаинова^{1,2}, Н.С. Жусупова¹, Ж.Ж.Нурумбетова¹, Ж.С.Алиева¹, А.П.Давлетбаева¹¹Казахский медицинский университет непрерывного образования²Институт репродуктивной медицины

Казахстан, Алматы

Проведен анализ гистологических исследований соскобов эндометрия и удаленных очагов гиперплазии, полученных при диагностическом выскабливании стенок полости матки и прицельной биопсии под контролем гистероскопии у 55 пациенток в возрасте от 22 до 57 лет (в среднем 39,5 лет) за период с января 2015 года по сентябрь 2015 года на базе оперативной гинекологии ИРМ. У всех пациенток были выявлены гиперпластические процессы эндометрия - диффузная гиперплазия эндометрия – 31 (56,3%), очаговая гиперплазия эндометрия – 20 (36,3), полиповидная гиперплазия -2 (3,6%). При гистероскопии выявлена гиперплазия эндометрия и проведено ее сравнение с гистологическим заключением: хронический эндометрит у 3 пациенток 5,4%, очаговая гиперплазия с хроническом эндометритом у 5 пациенток 9,09%, диффузная гиперплазия с хроническим эндометритом у 14 пациентов 16, 36%, железистый полип эндометрия с хроническим эндометритом у 14 пациентов 25,45%, простая гиперплазия у 10 пациентов 18,18%, сложная атипическая гиперплазия у 1 пациента 1,8%, фиброзный полип эндометрия с хроническим эндометритом у 2 пациентов 3,6%, без патологии у 7 пациентов 12,7%. На основании полученных данных при гистероскопическом исследовании с морфологическим заключением в 96,1% гиперплазия эндометрия подтверждается, а в 3,85% не подтверждается.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, этиопатогенез, классификация, гистероскопия, морфология.

УДК 618.2

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННОЙ И ВИЗУАЛЬНОЙ ОЦЕНОК КАРДИОТОКОГРАММЫ В ДИАГНОСТИКЕ ДИСТРЕССА ПЛОДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В.И. Ошовский

Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода
НМАПО им. П.Л. Шупика
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

Мониторинг состояния плода является одним из ключевых направлений в современном акушерстве. В статье представлены результаты исследования, направленного на сравнение эффективности оценки состояния плода компьютеризированным и визуальным методами кардиотокографии, определены преимущества и недостатки современного программного обеспечения наблюдения за сердечной деятельностью плода.

Ключевые слова: кардиотокография, мониторинг плода, критерии Доуз-Редмана.

В настоящее время конечные результаты акушерско-гинекологической помощи оцениваются по величине перинатальных потерь. Стремление улучшить охрану здоровья беременной, роженицы, плода и новорожденного требует детального анализа причин перинатальных трагедий, критического пересмотра сформированных ранее и разработки новых физиологически обоснованных организационных форм ведения беременности и родов. В связи с этим следует уделить особое внимание вопросам динамического мониторинга за состоянием матери и плода, особенно, в группе беременных высокого риска по перинатальной патологии.

Оптимизация антенатального наблюдения должна идти по пути замены малоинформативных на более эффективные методы оценки целого ряда важнейших функциональных параметров состояния матери и плода. Кроме того, диагностика состояния матери и плода должна иметь системный, комплексный и динамический характер, учитывающий индивидуальные особенности течения настоящей беременности.

С позиции современного акушерства проведение кардиотокографического исследования (КТГ) у беременных группы риска, при осложненном течении беременности, является необходимым и обязательным условием благоприятного исхода беременности и родов для плода и новорожденного.

Сегодня существуют два метода оценки параметров КТГ. Метод визуальной оценки КТГ, когда акушер сам рассчитывает значения параметров и, используя свои знания и опыт, делает заключения о функциональном состоянии плода, и метод компьютерного расчета параметров и анализа КТГ.

Задачей нашего исследования было сравнение этих двух методик с точки зрения клинической значимости в отношении перинатальных результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – ретроспективное ко-

гортное исследование. Все этапы работы проводились на базе кафедры акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика и Киевского городского родильного дома №2 за 2014-2016 годы. В число исследуемых вошли 340 пациенток, которые были родоразрешены оперативным путем в связи с диагнозом «дистресс плода во время беременности». Критериями включения в когорту были: наличие соответствующего диагноза, отсутствие родовой деятельности, оперативное родоразрешение, срок свыше 34 недель беременности.

При обработке медицинской документации в базу данных заносили информацию о течении беременности, акушерской и соматической патологии, применении медикаментозной терапии, критериях диагностики дистресса плода, данные о новорожденном; сведения о ходе раннего послеродового периода.

В 64 случаях диагноз «дистресс» был поставлен под сомнение после рождения, принимая во внимание состояние и витальные функции новорожденного. В подавляющем количестве случаев в «сомнительных» ситуациях использовалась визуальная оценка КТГ по Фишеру (56/64, 87.5%). Среди новорожденных, где диагноз «дистресс» был подтвержден клинически и лабораторно, выделено группы в зависимости от типа КТГ-контроля. Изменения сердечной деятельности плода при визуальной оценке по бальной системе Фишера (Группа I) были отмечены в 184 случаях (ареактивный нестрессовый тест, суммарная бальная оценка 5 и менее, наличие пролонгированных децелераций). Изменения в реактивности сердечного ритма плода по критериям Доуз-Редмана (Группа II) были зафиксированы в 92 случаях (несоблюдение критериев физиологической нормы, отсутствие эпизодов высокой вариабельности, снижение значения STV менее 4,0). В данной статье представлены результаты сравнения двух указанных групп с целью выяснения наличия значимых различий в предикторной ценности тестов.

Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны

методами вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (δ), ошибка среднего, медиана, 95% доверительный интервал; для качественных данных - частоты, ошибки.

Для сравнения параметрических данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение с помощью тестов Колмогорова - Смирнова и Шапиро-Вилка) применяли t-критерий Стьюдента для 2-х независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли метод Менна-Уитни для 2-х групп независимых совокупностей. Сравнение связанных выборок проводили с помощью критерия Вилкоксона (для 2 групп).

Для сравнения гомогенности дисперсий в исследуемых группах использовали тест Левена. Для нахождения различий частот определяли соотношение шансов (OddsRatio) и использовали метод определения χ^2 (Пирсона) с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого строили сетку «2x2». Соотношение шансов (СШ) рассчитывали, как частное от деления частоты случаев у обследованных группах. Для показателей соотношения шансов рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). Показатель считался достоверным, если в ДИ не входило значение соотношения шансов, равное 1.

Статистически значимыми считались различия при $P < 0,05$ (95% -й уровень значимости) и при $P < 0,01$ (99% -й уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст женщин I группы (визуальная оценка КТГ) составлял $(23,03 \pm 2,95)$ года; II группы (компьютеризированная оценка КТГ) - $(22,85 \pm 2,64)$ лет. Женщины обеих групп были сопоставимы по типу двигательной активности, занятости, влияния вредных факторов внешней среды, наличию химических зависимостей до наступления беременности. Различий по частоте и структуре инфекционных заболеваний, операций и травм также не обнаружено. I и II группы оказались гомогенными по антропометрическим и лабораторным показателям, в частности, не установлено значимых различий между массой тела, ИМТ, окружностью бедер и талии, показателями артериального давления, значениями базовых лабораторных обследований.

Не было установлено значимых различий по продолжительности сроков гестации между I и II группами. Средний срок, который вычислялся по дате последних месячных с контролем по данным УЗИ при первом обращении, составлял в этих группах $(37,2 \pm 1,4)$ и $(37,1 \pm 1,8)$ недель соответственно.

При сравнении антропометрических характеристик и показателей витальных функций новорожденных не установлено значимых различий средних в массе тела, росте, половому распределению, количестве врожденных пороков развития. Течение раннего послеродового периода значимо не отличался.

В таблице 1. представлены результаты оценки состояния новорожденных на протяжении первых 5 минут жизни (отличия между группами не значимы).

Таблица 1- Состояние новорожденных на протяжении первых 5 минут жизни.

Показатель	I группа (184)	II группа (92)	Значение t_{st}
	M±s	M±s	
pH в пуповинной крови	7,18 ± 0,12	7,11 ± 0,11e	0.43
Состояние по шкале Апгар на 1' (баллы)	6,41 ± 1,02	6,05 ± 1,27 e	0.27
Состояние по шкале Апгар на 5' (баллы)	7,81 ± 1,07	7,25 ± 1,33 e	0.33

Примечания:

1. В таблице приведены средние арифметические значения исследуемых параметров (M) и стандартные квадратические отклонения (s).
2. * - уровень значимости отличий показателей $p > 0,05$ (не значимый).

В табл. 2 представлены результаты сравнения основных индикаторов своевременности родоразрешения и исходов для новорожденных.

Таблица 2 - Основные характеристики новорожденных на протяжении первых 72 часов.

Результат/событие (частота I/II)	Соотношение шансов и доверительный интервал (95%)	P, (χ^2)
Пребывание в отделении детской реанимации более 72 часов (8/13)	3,6 [1,38- 9,08]	$p < 0,01$, (8,3)
Дыхательные расстройства на протяжении первых 24 часов (24/16)	н/д	$p > 0,05$, (0.94)

Интубация и ИВЛ (9/13)	3,2 [1,3 – 7,8]	p<0,01, (7,13)
Внутрижелудочковые кровоизлияния (эхоскопический диагноз, 17/12)	3,25 [1,4 – 7,1]	p<0,01, (9,3)
Некротизирующий язвенный колит(5/6)	н/д	p>0,05, (2,3)

Примечание: н/д – отличие недостоверно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния плода по шкале Фишера проводится без учета конкретного срока беременности и без учета поведенческих реакций плода, что часто приводит к ошибочным оценкам тяжести нарушения состояния плода и необоснованному досрочному и (или) оперативному методу родоразрешения без снижения частоты и изменения структуры перинатальной смертности.

Визуальная оценка антенатальных кардиотокограмм в значительной степени является субъективной, а субъективности, как правило, присуща нестабильность заключений. Расхождения заключений в оценке одних и тех же графических кривых между несколькими экспертами отмечены в достаточно высоком проценте – 37-78 %, что неприемлемо для диагностического метода. Такой высокий процент расхождения заключений в оценке можно частично объяснить использованием разных диагностических критериев и несовершенством визуальной интерпретации кардиотокограмм. Субъективность оценки может быть значительно уменьшена при использовании специальных компьютерных программ.

Результаты нашего исследования показали, что несмотря на отсутствие значимых отличий в состоянии плода при рождении, изменения в компьютеризированной оценке чаще сопровождалась неблагоприятным перинатальным исходом для новорожденного, по сравнению с методом визуальной оценки кардиотокограммы, а именно: с длительным пребыванием в ОРИТ, интубацией и ИВЛ, внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Такие результаты могут свидетельствовать в пользу того факта, что компьютеризированный анализ является более чувствительным к выявлению крайнего напряжения компенсаторных реакций плода.

Тем не менее, количество осложнений, возникших в исследуемых группах заставляет задуматься о применении дополнительных, возможно более ранних критериев

выявления декомпенсации плода и/или их комбинации, с целью профилактики неблагоприятных исходов.

В 2016 году С. Lees (Великобритания) представил результаты многолетнего мультицентрового рандомизированного исследования TRUFFLE, проведенного в 5 Европейских странах, по оценке доплеровских критериев выбора оптимального срока родоразрешения плодов с ранней ЗРП в сроке 26–32 нед. гестации с учетом последовательного реагирования различных сосудов на развивающуюся гипоксию (гипоксемию и ацидоз). Исследование включало также двухлетнее изучение неврологического развития этих детей после рождения. Как показали результаты TRUFFLE, отсутствие А-волны в венозном протоке в совокупности с данными компьютеризированной КТГ показала более высокие индексы чувствительности и специфичности по сравнению с изолированной КТГ-оценкой. Такой подход позволил повысить выживаемость глубоко недоношенных плодов с ранней тяжелой ЗРП при нормальном дальнейшем неврологическом развитии, только у 1% этих детей имелся церебральный паралич. Если решение о необходимости родоразрешения основывались только на оценке STV, плохие перинатальные исходы были в 3 раза чаще.

Резюмируем, что применение комбинации компьютеризированного КТГ-мониторинга в сочетании с показателями венозного доплера в группе расширенного антенатального мониторинга приведет к снижению частоты необоснованного досрочного родоразрешения по показаниям со стороны плода, а также числа новорожденных с повреждениями ЦНС гипоксического характера и как конечный результат – к снижению показателей перинатальной заболеваемости и смертности. Принимая во внимание вышесказанное, следующий этап работы будет посвящен прогностической модели дистресса плода во время беременности с применением комбинативного подхода к мониторингу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль: учеб. пособие / С.Л. Воскресенский. – Минск: Книжный Дом, 2004. – 304 с.
2. Ультрасонографія в акушерстві: навч. посібник / В.І. Пирогова, О.Є. Ошуркевич, О.А. Стадник [та ін.]; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – Л.: Компакт_ЛВ, 2005. – 96 с.
3. Застосування стрессового тесту при проведенні трансвагінальної ультрасонографії у вагітних в I та II триместрах вагітності / О.О. Ошуркевич, Сахман, О.Є. Ошуркевич, В.І. Пирогова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2. – С. 160–162.
4. Dildy G.A. Fetal pulse oximetry: a critical appraisal / G.A. Dildy // Best. Pract.Clin. Obstet. Gynaecol. – 2004. –Vol. 18, № 3. – P. 477–484.

5. Зеленко Е.Н. Методы оценки состояния плода / Е.Н. Зеленко // Мед. панорама. – 2006. – № 4. – С. 37–42.
6. A comparative study of a new cardiotocography analysis program /Chen C.Y., Chen J.C., Yu C., Lin C.W. //Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol.Soc. – 2009. – P. 2567_2570.
7. A comparative study of fetal heart rate variability analysis techniques /Hopkins P., Outram N., Lufgren N. et al. //Conf. Proc. IEEE Eng. Med.Biol. Soc.– 2006. – N 1. – P. 1784_1787
8. Abdominal fetal ECG enhancement by event synchronous canceller /TaralungaD.D., Wolf W., Strungaru R., Ungureanu G. //Conf. Proc.IEEE. Eng. Med. Biol. Soc. – 2008. – P. 5402_5405.
9. Alfirevic, Z. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour /Alfirevic Z., Devane D., GyteG.M. //Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – 3:CD006066.

REFERENCES

1. Voskresenskiy S.L. Otsenka sostoyaniya ploda. Kardiotokografiya. Dopplerometriya. Biofizicheskiy profil: ucheb. posobie / S.L. Voskresenskiy. –Minsk: Knizhnyiy Dom, 2004. – 304 s.
2. Ultrasonografiya v akusherstvI: navch. posIbnik / V.I. Pirogova, O.E. Oshurke vich, O.A. Stadnik [ta In.]; LvIv. nats. med. un_tfm. D. Galitskogo. – L.: Kompakt LV, 2005. – 96 s.
3. Zastosuvannya stresovogo testu pri provedenni transvagInalnoYi ultrasonografiYi u vagItnih v I ta II trimestrah vagItnosti / O.O. Oshurkevich, Sahman, O.E. Oshurkevich, V.I. Pirogova // Tavricheskiy mediko-biologicheskiiy vestnik. – 2012. – # 2. – S. 160–162.
4. Dildy G.A. Fetal pulse oximetry: a critical appraisal / G.A. Dildy // Best. Pract.Clin. Obstet. Gynaecol. – 2004. –Vol. 18, № 3. – P. 477–484.
5. Zelenko E.N. Metodyi otsenki sostoyaniya ploda / E.N. Zelenko // Med. panorama. – 2006. – # 4. – S. 37–42. 6. A comparative study of a new cardiotocography analysis program /Chen C.Y., Chen J.C., Yu C., Lin C.W. //Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol.Soc. – 2009. – P. 2567_2570.
6. A comparative study of fetal heart rate variability analysis techniques /Hopkins P., Outram N., Lufgren N. et al. //Conf. Proc. IEEE Eng. Med.Biol. Soc.– 2006. – N 1. – P. 1784_1787
7. Abdominal fetal ECG enhancement by event synchronous canceller /TaralungaD.D., Wolf W., Strungaru R., Ungureanu G. //Conf. Proc.IEEE. Eng. Med. Biol. Soc. – 2008. – P. 5402_5405.
8. Alfirevic, Z. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour /Alfirevic Z., Devane D., GyteG.M. //Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – 3:CD006066.

SUMMARY

RESULTS OF COMPARISON OF COMPUTERIZED AND VISUAL EVALUATIONS OF CARDIOTOCOGRAPHY IN FETAL ANTENATAL DISTRESS DIAGNOSTIC

V.I. Oshovskyy

ObG and fetal medicine department,
Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education
Ukraine, Kyiv

Fetal monitoring is one of the key directions in modern obstetrics. The article presents the results of the study aimed to compare the effectiveness of fetal status assessment with computerized and visual methods of cardiotocography. The advantages and disadvantages of modern software for fetal cardiac activity monitoring were revealed.

Keywords: *cardiotocography, fetal monitoring, Dawes-Redman criteria.*

ТҮЙІНДЕМЕ**ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕ ҰРЫҚТЫҢ ДИСТРЕССИН АНЫҚТАУДА КАРДИОТОКОГРАММАНЫҢ
КОМПЬЮТЕРЛЕНДІРІЛГЕН ЖӘНЕ ВИЗУАЛДЫ БАҒАЛАУЛАРДЫ САЛЫСТЫРУ НӘТИЖЕЛЕРІ****В.И. Ошовский**

Акушерлік, гинекология және ұрық медицинасы кафедрасы
П.Л. Шупик атындағы ДҚБҰМА
Украина, Киев

Ұрықтың жай-күйін мониторингілеу заманауи акушерлікте негізгі бағыттардың бірі болып табылады. Мақалада кардиотокографияның компьютерлендірілген және визуалды әдістерімен ұрықтың жай-күйін бағалау тиімділігін салыстыруға бағытталған зерттеу нәтижелері берілген. Ұрықтың жүрегінің қызметін бақылауды заманауи бағдарламалық қамтамасыз етудің басымдықтары мен кемшіліктері айқындалған.

Түйін сөздер: кардиотокография, ұрықты мониторингілеу, Доуз-Редман критерийі.

УДК 611.013.16

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

М.П. Яхьярова, Д.Н. Досалиева

Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Благодаря последним достижениям в терапии рака, есть тенденция к увеличению числа излечившихся от злокачественных новообразований. Это обеспечивается эффективностью развиваемых интенсивных методов терапии с использованием мощных химиотерапевтических препаратов или высоких доз лучевого воздействия. К сожалению, большинство таких видов терапии приводит к деструкции фертильных функций женщин и часто становится причиной последующей бесплодности пациентки. В статье описаны методы сохранения репродуктивной функции у женщин перед лечением основного заболевания, а также первый опыт экспериментального метода криоконсервации овариальной ткани на базе Института репродуктивной медицины (г. Алматы).

Ключевые слова: Овариальная ткань, ооциты, эмбрионы, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), злокачественные опухоли, культивирование *in vitro*.

ВВЕДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМАТИКИ

Онкологические заболевания входят в число наиболее распространенных заболеваний в общей структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения во всем мире.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2012 году зафиксировано 14 миллионов случаев заболеваемости и 8,2 миллиона случаев смерти связанных с раком. По прогнозам ВОЗ в ближайшие 20 лет число новых случаев заболеваемости возрастет примерно на 70 % [1]. В то же время, благодаря успехам современной медицины и технологий, все большая доля онкологических заболеваний переходят в разряд излечимых. Так, статистические данные за последние 30 лет показывают тенденцию 5-летней выживаемости у женщин для всех совмещенных видов раковых заболеваний, которая увеличилась с 56 % до 64% [2]. Но, вместе с тем, интенсивная химиотерапия, а именно применение алкилирующих агентов и ионизирующая радиотерапия, как правило, уничтожает гонады, что в свою очередь приводит к потере фертильности и преждевременной менопаузе [3]. Преждевременная недостаточность яичников зависит от типа химиотерапевтических агентов, кумулятивной дозы цитотоксических препаратов, возраста пациента [4;5]. Увеличение числа молодых пациентов, излечившихся от основного заболевания, является главным стимулом для развития технологий сохранения фертильности в постонкологический период. К сожалению, отсутствие знаний и элементарной информированности о возможностях сохранения репродуктивной функции перед началом интенсивной терапии, как у медицинских работников, так и у самих пациентов, приводит к потере шансов иметь потомство после успешного излечения.

Большинство современных методов сохранения фертильности относятся к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ).

В зависимости от возраста, семейного положения и текущего состояния пациентки, у которой существует риск развития бесплодия и которая заинтересована в сохранении фертильности, могут быть выработаны различные действенные регламенты по предотвращению бесплодия после излечения от основного заболевания. В стандартный набор таких регламентов входят методы криоконсервации эмбрионов, ооцитов и овариальной ткани.

В мировой практике накоплен большой опыт ведения в программе ЭКО, пациентов, имеющих онкологическое заболевание или прошедших противоопухолевое лечение [6;7]. Одним из выявленных факторов является то, что химиотерапия является причиной снижения пула ооцитов в яичниках, но не снижает долю нормально развивающихся эмбрионов [6]. Женщины, перенесшие химиотерапию и проходящие программу ЭКО, обычно нуждаются в применении высоких доз гонадотропинов по причине снижения овариального резерва. В случаях, где противоопухолевая терапия ограничивалась только хирургическим лечением, этот показатель достигает 40 %. Главной опасностью овариальной стимуляции является высокий уровень эстрадиола, который противопоказан при гормонозависимых опухолях. Избежать высокого уровня эстрадиола возможно при использовании протокола гонадотропиновой стимуляции вместе с ингибиторами ароматазы. Ингибиторы ароматазы блокируют образование эстрогенов из андрогеновых предшественников, что приводит к тому, что уровень эстрадиола в крови определяется ниже, чем в натуральном цикле. Некоторые авторы считают, что данный протокол стимуляции можно использовать при раке молочной железы [7]. Следует

учитывать, что любой протокол стимуляции овуляции предполагает отсрочку в начало проведения химио или лучевой терапии приблизительно на 24 недели, что может увеличивать вероятность рецидивов. Эта группа пациентов в таких случаях должна быть максимально проинформирована, и решение должно быть принято исходя из тяжести основного заболевания. Если принимается решение о стимуляции, у таких пациенток применяются протоколы минимальной стимуляции с использованием рекомбинантных препаратов ФСГ и антагонистов ГнРГ, а также агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции.

Препараты мочевого ФСГ или содержащие ЛГ ввиду достижения более высоких концентраций эстрадиола и яичниковых андрогенов, нежелательны, а также ввиду содержания дополнительных факторов (чХГ, факторы роста и др.). Применение антагонистов ГнРГ с первого дня менструального цикла у таких пациенток представляется перспективным, т. к. это позволяет обеспечить наименьший уровень ЛГ с первых дней стимуляции и избежать гиперсекреции эстрадиола [8-10]. При этом существует возможность получения незрелых ооцитов в естественном цикле, когда на 11-й день нестимулированного менструального цикла пунктируют антральные фолликулы и получают незрелые ооциты. Незрелые ооциты культивируют для дозревания (метод *in vitro* maturation - IVM) с последующим замораживанием [11].

Однако применение методов заморозки ооцитов и эмбрионов у женщин с онкологией не всегда является приемлемым. Так как получение ооцитов и эмбрионов в практике ЭКО чаще всего связано с использованием стимуляции суперовуляции, что является прямым противопоказанием для пациентов с опухолями репродуктивных органов, а именно: яичников, матки, молочных желез, гипофиза и гипоталамуса. К тому же, методы стимуляции суперовуляции для получения ооцитов с последующим замораживанием ооцитов или эмбрионов не приемлемы для девочек препубертатного возраста, а также женщин, не имеющих партнера и не желающих использовать донорскую сперму для оплодотворения своих ооцитов.

Криоконсервация овариальной ткани с последующей аутотрансплантацией и использование методов ВРТ в настоящее время становится новой отраслью в медицине для комплексного лечения злокачественных образований. Несмотря на то, что метод находится в фазе экспериментального применения, он устойчиво демонстрирует ряд очевидных преимуществ. В первую очередь, этот метод позволяет сохранить большое число незрелых фолликулов не дожидаясь созревания ооцитов. Этот метод не требует применения стимуляции суперовуляции яичников, наличия постоянного партнера репродуктивного возраста и, главное, не требует отсрочки проведения противоопухолевой терапии. Получение ткани яичника может быть отдельным хирургическим вмешательством или может проводиться в комплексе с операцией по поводу основного заболевания [12;13]. После прохождения лечения, заключения врача-онколога и принятия пациенткой решения о восстановлении фертильности, криоконсервированный материал размораживают и производят трансплантацию. Известны 2 места трансплантации коркового слоя яичника: 1-й: ортотопически - в мозговой

слой яичника и 2-й: гетеротопически - в подкожножировую клетчатку передней брюшной стенки, предплечья, в прямые мышцы живота. Преимуществом ортотопической аутотрансплантации является возможность естественного зачатия. На сегодняшний день в мире рождено около 50 детей с применением методики криоконсервации овариальной ткани. Гетеротопическая трансплантация может быть приемлема для пациенток после овариэктомии, массивного облучения органов малого таза, а также если затруднен доступ к яичникам или передней брюшной стенке [14].

Криотехнология является неотъемлемой частью в ВРТ и имеет содержательную историю развития и клиническую практику. Существует два варианта заморозки репродуктивного материала: протокол медленной заморозки и протокол витрификации. Оба способа широко используются в практике ЭКО. Несмотря на универсальность метода медленной заморозки, существует высокий риск образования внутриклеточного льда. Множество исследований показывают преимущества метода витрификации, в замораживании овариальной ткани, поскольку овариальная строма после размораживания имеет лучшую морфологическую целостность по сравнению с применением протокола медленного замораживания. С появлением витрификации существенно выросла эффективность сохранения эмбрионов, благодаря чему результативность циклов в репродуктивной медицине значительно увеличилась [16-19]. Усовершенствование сред и методов для витрификации привело к возможности витрификации ооцитов, что еще в 1980 г. было предметом дальних перспектив. Сегодня существует множество коммерческих сред для витрификации репродуктивных клеток, что делает этот метод хорошо формализованным и простым в рядовой клинической практике.

Пионерами в применении метода витрификации овариальной ткани в клинической практике являются Япония, США (Kuwayama M., Kagawa N.).

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА ИРМ

ИРМ провел большую подготовительную и методическую работу по организации первой в Республике Казахстан лаборатории криоконсервации овариальной ткани. К данному процессу были привлечены лучшие зарубежные эксперты мирового уровня и ведущие отечественные специалисты. По итогам этой работы, в 2015 году в ИРМ была организована первая казахстанская лаборатория криоконсервации овариальной ткани ИРМ (ЛКОТ ИРМ). Текущим результатом работы данной лаборатории, стал действующий криобанк овариальной ткани. На данный момент в криобанке хранятся образцы овариальной ткани 9 пациенток. Следует отметить, что ни у одной пациентки репродуктивная функция еще не реализована. Данная группа пациенток сформирована на основании клинического анализа и возраста до 35 лет. В 7 случаях методом оперативной лапароскопии, были извлечены по одному целому яичнику, в 2 случаях - только часть яичника. Криоконсервации подвергается не весь яичник, а только кортикальный слой, поскольку именно он содержит весь пул примордиальных фолликулов.

Основываясь на последних исследованиях преимуществ быстрого замораживания во всех случаях применялся метод витрификации.

Перед применением метода криоконсервации, все пациентки прошли серологическое исследование крови на отсутствие СПИДА, сифилиса, гепатитов В и С, во избежание кроссконтаминации образцов в сосудах Дьюара с жидким азотом.

Извлеченный материал доставлялся в специально оборудованную криолабораторию в течение 1-2 минут для дальнейшей подготовки к заморозке. В дальнейшем материал подвергался удалению коркового от мозгового слоя, нарезался размерами 1,0 X 1,0 см. После использования стандартного метода применения сред для витрификации овариальной ткани, материал помещался в криопробирки и погружался в жидкий азот.

Лаборатория криоконсервации овариальной ткани Института репродуктивной медицины оснащена полным комплектом современного оборудования и полным штатом компетентных, высокопрофессиональных сотрудников, что позволяет выполнить весь процесс: от экстренного обследования пациентов до хирургической лапароскопии с доставкой материала в лабораторию для дальнейшей криоконсервации. Максимально короткие сроки от момента подготовки пациента до забора мате-

риала для криоконсервации являются крайне важными для онкологических больных, для которых неприемлемо откладывание основного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В современной медицине онкологическое заболевание не является приговором, который определяет следующее бесплодие женщин. Программы сохранения фертильности женщин являются широко распространенными в мировой репродуктивной практике.

ИРМ РК создал действующую экспериментальную практику криоконсервации овариальной ткани, готовую для широкого внедрения и использования в секторе ЭКО в Республике Казахстан, которая предоставляет возможность иметь детей онкобольным. Это, в свою очередь, может стать для пациентов сильной психологической поддержкой перед лечением, а также улучшить качество жизни после успешного излечения от рака. Успешная работа в этой области возможна лишь при тесном сотрудничестве и консолидации усилий врачей различных специальностей.

Основной проблемой сохранения фертильности онкологических пациентов остается низкая информированность о современных возможностях репродуктивной медицины как врачебной среды, так и пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирный доклад о раковых заболеваниях, - 2014
2. Kim S. (2006) Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions; *Fertility and Sterility* (Фертильность и бесплодие): 85(1):1– 11.
3. Petrek J.A., Naughton M.J., Case L.D. et al. (2006) Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J. Clin. Oncol.*, 24: 1045–51.
4. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. et al. (2006) Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 24: 5769–79.
5. Gerber B., Dieterich M., Muller H., Reimer T. (2008) Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 108: 1–7.
6. Fosse S.D., Magelssen H., Melve K., Jacobsen A.B., Langmark F., Skjaerven R. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 2005. – Vol.34. – P. 77–82.
7. Azim H.A. Jr., Santoro L., Pavlidis N. et al. (2011) Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur. J. Cancer* 47: 74–83.
8. Clowse M.E.B., Behera M.A., Anders C.K. et al. (2005) Ovarian Preservation by GnRH Agonists during Chemotherapy: A Meta-Analysis. *J. Womens Health (Larchmt)*, 18(3): 311–319
9. Azim A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. (2007) Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92: 2197–2200.
10. Chian R.C., Buckett W.M., Tan S.L. In vitro maturation of human oocytes // *Reprod. Biomed. Online.* – 2004. – Vol.8. – P.148-66
11. Badawy A., Elnashar A., ElAshry M., Shahat M. Gonadotropin releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy induced ovarian damage: prospective randomized study // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol.91. – №3. – P. 694-697.
12. Быстрова О.В., Диникина Ю.В., Тапильская Н.И., Лисянская А.С., Манихас Г.М. Криоконсервация овариальной ткани у пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями органов репродуктивной системы // *Журнал Акушерства и женских болезней.* – 2006. – Том LV, вып. 4. – С.63-69.
13. Быстрова О.В., Калугина А.С., Тапильская Н.И., Цыбатова Е.В., Деникина Ю.В., Лисянская А.С., Манихас Г.М. Фолликулогенез и получение зрелой яйцеклетки после гетеротопической аутотрансплантации размороженной ткани яичника // Тезисы XVIII международной конференции РАРЧ “Репродуктивные технологии сегодня и завтра”. – 2008. – С.43.
14. Novatta O et al. (1996) Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as

- cryoprotectants. *Human Reproduction* (Репродукция человека); 11(6): 1268-1272
15. Brook P.F. et al. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. // *FERT. STERIL.* – 2001. – Vol.75. – №2. – P. 269274.
16. Keros V et al. (2009) Vitrification versus controlled-rate freezing in cryopreservation of human ovarian tissue. *Human Reproduction* (Репродукция человека); 24(7): 1670-1683.
17. Kagawa N et al. (2009) Successful vitrification of bovine and human ovarian tissue. *Reproductive Biomedicine Online* (Репродуктивная биомедицина онлайн); 18(4): 568-577.
18. Wang Y et al. (2008) Novel needle immersed vitrification: a practical and convenient method with potential advantages in mouse and human ovarian tissue cryopreservation. *Human Reproduction* (Репродукция человека); 23(10): 2256-2265.
19. Isachenko V et al. (2007) Cryopreservation of human ovarian tissue: comparison of rapid and conventional freezing. *Cryobiology* (Криобиология); 55(3): 261-268

REFERENCES

1. Vsemirnyiy доклад o rakovyih zabolevaniyah, - 2014.
2. Kim S. (2006) Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions; *Fertility and Sterility* (Фертильность и бесплодие); 85(1):1– 11.
3. Petrek J.A., Naughton M.J., Case L.D. et al. (2006) Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J. Clin. Oncol.*, 24: 1045–51.
4. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. et al. (2006) Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 24: 5769–79.
5. Gerber B., Dieterich M., Muller H., Reimer T. (2008) Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 108: 1–7.
6. Fosse S.D., Magelssen H., Melve K., Jacobsen A.B., Langmark F., Skjaerven R. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 2005. – Vol.34. – P. 77-82.
7. Azim H.A. Jr., Santoro L., Pavlidis N. et al. (2011) Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur. J. Cancer* 47: 74–83.
8. Clowse M.E.B., Behera M.A., Anders C.K. et al. (2005) Ovarian Preservation by GnRH Agonists during Chemotherapy: A Meta-Analysis. *J. Womens Health* (Larchmt), 18(3): 311–319
9. Azim A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. (2007) Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92: 2197–2200.
10. Chian R.C., Buckett W.M., Tan S.L. In vitro maturation of human oocytes // *Reprod. Biomed. Online.* – 2004. – Vol.8. – P.148-66
11. Badawy A., Elnashar A., El0Ashry M., Shahat M. Gonadotropin releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy induced ovarian damage: prospective randomized study // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol.91. – №3. – P. 694-697.
12. Byistrova O.V., Dinikina Yu.V., Tapilskaya N.I., Lisyanskaya A.S., Manihas G.M. Kriokonservatsiya ovarialnoy tkani u patsientok so zlokachestvennyimi i dobrokachestvennyimi novoobrazovaniyami organov reproduktivnoy sistemy // *Zhurnal Akusherstva i zhenskih bolezney.* – 2006. – Tom LV, vyip. 4. – S.63-69.
13. Byistrova O.V., Kalugina A.S., Tapilskaya N.I., Tsyibatova E.V., Denikina Yu.V., Lisyanskaya A.S., Manihas G.M. Follikulogenez i poluchenie zreloy yaytsekletki posle geterotopicheskoy autotransplantatsii razmorozhennoy tkani yaichnika // *Tezisyi HVIII mezhdunarodnoy konferentsii RARCh “Reproduktivnyie tehnologii segodnya i zavtra”.* – 2008. – S.43.
14. Novatta O et al. (1996) Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Human Reproduction* (Репродукция человека); 11(6): 1268-1272
15. Brook P.F. et al. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. // *FERT. STERIL.* – 2001. – Vol.75. – №2. – P. 269274.
16. Keros V et al. (2009) Vitrification versus controlled-rate freezing in cryopreservation of human ovarian tissue. *Human Reproduction* (Репродукция человека); 24(7): 1670-1683.
17. Kagawa N et al. (2009) Successful vitrification of bovine and human ovarian tissue. *Reproductive Biomedicine Online* (Репродуктивная биомедицина онлайн); 18(4): 568-577.
18. Wang Y et al. (2008) Novel needle immersed vitrification: a practical and convenient method with potential advantages in mouse and human ovarian tissue cryopreservation. *Human Reproduction* (Репродукция человека); 23(10): 2256-2265.
19. Isachenko V et al. (2007) Cryopreservation of human ovarian tissue: comparison of rapid and conventional freezing. *Cryobiology* (Криобиология); 55(3): 261-268

SUMMARY

THE FIRST EXPERIENCE OF CRYOPRESERVATION OF OVARIAN TISSUE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE BEFORE CARRYING OUT ANTICANCER THERAPY

M.P. Yakhyarova, D.N. DosalievaInstitute of Reproductive Medicine
Kazakhstan, Almaty

Recent advances in cancer therapy show a trend towards an increase in the number of cures for malignant neoplasms. This is ensured by the effectiveness of the developed intensive therapies using powerful chemotherapeutic drugs or high doses of radiation exposure. Unfortunately, most of these types of therapy lead to the destruction of women's fertile functions and in most cases ensure the subsequent sterility of the patient. The article presents methods of preserving the reproductive function in women before the treatment of the underlying disease and the first experience of the experimental method of cryopreservation of ovarian tissue on the basis of the Institute of Reproductive Medicine (Almaty).

Keywords: *Ovarian tissue, oocytes, embryos, Assisted reproductive technologies (ART), malignant tumors, cultivation in vitro.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ОБЫРҒА ҚАРСЫ ЕМДІ ЖҮРГІЗЕР АЛДЫНДА РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ
ОВАРИАЛЬДЫ ТІН КРИОКОНСЕРВАЦИЯСЫНЫҢ АЛҒАШҚЫ ТӘЖІРИБЕСІ**М.П. Яхьярова, Д.Н. Досалиева**Репродуктивті медицина институты
Қазақстан, Алматы

Обырды емдеудің соңғы жетістіктерінің арқасында, қатерлі түзілімдерден емделгендердің санын арттыруға беталыс бар. Бұл қуатты химиотерапиялық дәрілерді немесе сәулелік әсер етудің жоғары дозаларын пайдаланып әзірленудегі емнің қарқынды әдістерінің тиімділігімен қамтамасыз етіледі. Өкінішке орай, осындай емнің көпшілігі әйелдердің фертильдік функцияларының бұзылуына әкеледі және көп жағдайда науқастың кейінгі бедеулігінің себебі болады. Мақалада негізгі ауруды емдеудің алдында әйелдердің репродуктивтік функциясын сақтау әдістері, сонымен қатар Репродуктивті медицина институты базасындағы овариальды тін криоконсервациясы экспериментальды әдісінің алғашқы тәжірибесі сипатталған.

Түйін сөздер: *Овариальды тін, ооциттер, эмбриондар, қосымша репродуктивті технологиялар (ҚРТ), қатерлі ісіктер, in vitro өсіру*

УДК 618.2-07, 575

ПЕРВЫЕ ПРОГРАММЫ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В КАЗАХСТАНЕ

Ш.К. Кармбаева, А. Малик, В.Н. Локшин

МЦКР Persona
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Преимплантационный генетический скрининг методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах позволяет значительно расширить возможности современной преимплантационной диагностики и добиться высоких показателей имплантации, частоты наступления беременности, снизить частоту ранних выкидышей и увеличить количество рожденных живых детей после процедур ВРТ. В статье приведены 2 случая проведения программы ЭКО с (ПГС) после многочисленных неудачных попыток в анамнезе. Выбранные при генетическом скрининге здоровые эмбрионы перенесены в матку, получены беременности, завершившиеся рождением здоровых детей.

Ключевые слова: преимплантационный генетический скрининг, программа ЭКО, преимплантационная диагностика.

Преимплантационный 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. Первоначально генетическое исследование эмбрионов (преимплантационную генетическую диагностику – ПГД) использовали для диагностики риска наследования сцепленных с полом моногенных заболеваний [1,2,4], 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 [2, 3, 6]. 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 [2, 5].

Показаниями для проведения процедуры ПГС являются:

- Две и более неудачные попытки ЭКО/ИКСИ;
- Выкидыши на ранних сроках беременности;
- Возраст матери старше 35 лет;
- Наличие генетического заболевания у родителей или рождение у них в прошлом ребенка с наследственными патологиями;
- Хромосомные перестройки у одного из родителей;
- Тяжелые нарушения сперматогенеза у отца будущего ребенка;
- Определение полового статуса эмбриона для исключения хромосомной патологии, сцепленной с полом [7].

На сегодняшний день применяются два основных метода преимплантационной диагностики, один из которых (FISH) позволяет анализировать лишь часть хромосом, а другой (CGH) – более инновационный – дает возможность проверить все 23 пары хромосом. Сегодня CGH стала основной методикой преимплантационного генетического скрининга. Преимплантационная генетическая диагностика методом сравнительной гибридизации на микрочипах (aCGH) – одна из самых инновационных технологий нашего времени. Она уже несколько лет используется в европейских клиниках лечения бесплодия, но в Казахстане впервые появилась только осенью 2016 года. Клиника МКЦР Persona первая предложила своим пациентам этот современный метод обследования, позволяющий произвести наиболее полное исследование всех 24 пар хромосом.

Для проведения генетической диагностики на пятые-шестые сутки у эмбрионов производят забор клеток трофобласта для проведения хромосомного анализа, после чего сами эмбрионы криоконсервируют путем витрификации. В качестве инструмента используется мембрана («микрочип»), на которой расположены тысячи локус-специфических ДНК-фрагментов. Анализируемая ДНК гибридизуется с подобным микрочипом; каждый сигнал соответствует определенному локусу генома, а изменение интенсивности сигнала свидетельствует об изменении копийности того или иного участка хромосом. В то время как предел чувствительности «классического» кариотипирования составляет приблизительно 5-10 мегабаз (миллионов пар оснований), aCGH способен достигать разрешения менее 100 тысяч пар нуклеотидов.

Для достижения наилучших результатов ПГС в лаборатории МКЦР Persona установлено современное оборудование для сканирования микрочипов: сканер микрочипов InnoScan 710 (Innopsys, Франция) с разрешением лазера 635 нм и 532 нм. Конфокальная детекция InnoScan и режим автофокусировки в реальном времени

обеспечивают 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 3 мкм, от 10 до 35 линий в секунду). Проведение программы ЭКО/ИКСИ + ПГС/ПГД в в нашей клинике проводится пациентам строго по показаниям, описанным выше. Время, затрачиваемое на получение результата анализа аСГН – 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 также способствует увеличению частоты имплантации и наступления беременности. Приведем случай из практики у пациентки, завершившийся срочными родами здоровым ребенком.

Случай 1. Пациентка И. 45 лет, гражданка Испании в октябре 2016 года обратилась в клинику МКЦР Persona с жалобами на вторичное бесплодие в течение 5 лет. Менархе с 13 лет, менструальный цикл регулярный, без особенностей. Половая жизнь с 25 лет, брак первый, зарегистрированный.

Беременностей - 3. Первая беременность в 2004 г. - внематочная беременность, тубэктомия справа; вторая беременность в 2010 г. - срочные роды здоровым мальчиком (после ЭКО); третья беременность в 2013 г. - замершая беременность 5-6 нед. (после ЭКО).

Из анамнеза: в 2012 г. проведена метросальпингография - левая труба проходима.

2015 г. - гистероскопия, диагностирован полип эндометрия, полипэктомия.

2014 г. - гормоны крови в норме.

Спермограмма мужа в норме.

В 2009 г. прошла в Испании первую программу ЭКО. При стимуляции супероуляции было получено 14 ооцитов. В матку перенесено 2 эмбриона на 5 сутки. Беременность наступила и закончилась срочными родами здоровым мальчиком.

В 2013 г. прошла в Испании вторую программу ЭКО ИКСИ, получено 6 ооцитов. Перенесено в матку 2 эмбриона на 3 сутки. Беременность наступила, однако остановилась в развитии на сроке 5-6 нед.

В феврале 2014 г. прошла в Испании третью программу ЭКО ИКСИ, было получено 5 ооцитов, на 3 сутки перенесено в матку 3 эмбриона. Беременность не наступила. В августе 2014 г. прошла в Испании четвертую программу ЭКО ИКСИ, получено 4 ооцита, подсажено 2 эмбриона. Беременность не наступила.

В марте 2015 г. прошла программу в естественном цикле. Получен 1 ооцит – в матку перенесен 1 эмбрион. Результат отрицательный.

В сентябре 2015 г. прошла шестую программу ЭКО ИКСИ, получено 2 ооцита. Эмбрионы дегенерировали. Перенос был отменен.

В феврале 2016 г. прошла седьмую программу ЭКО ИКСИ с донорскими ооцитами. При стимуляции донора было получено 18 ооцитов, 2 бластоцисты на 5 день были перенесены в матку, 4 бластоцисты криоконсервированы.

Беременность не наступила

В марте 2016 г. был проведен перенос 2 размороженных эмбрионов. Беременность не наступила.

В мае 2016 г. был проведен перенос 2 размороженных эмбрионов.

Беременность не наступила.

В октябре 2016 г. в клинике МКЦР Persona было проведено обследование: гонадотропные гормоны, гормоны щитовидной железы, половые гормоны в норме, АМГ-0,6; на гистероскопии патологии не выявлено. Кариотипы у обоих супругов в норме; спермограмма мужа – олигоастенозооспермия.

Учитывая многочисленные неудачные попытки ВРТ в анамнезе, данные клинико-лабораторных исследований, возраст 45 лет, пациентке было предложено провести программу ЭКО ИКСИ с донорскими ооцитами с применением ПГС методом аСГН. Донор ооцитов 26 лет прошла стимуляцию супероуляции при которой было получено 32 ооцита, оплодотворилось методом ИКСИ 26 клеток.

На 5 сутки пациенты обсудили вопрос о возможности проведения генетического исследования методом FISH (исследование на 5 хромосом) и подсадкой эмбрионов в этом же цикле. Но при оценке качества эмбрионов для FISH исследование было пригодно лишь 2 эмбриона.

Пациентам было предложено проведение генетического исследования эмбрионов методом СГН. Была проведена биопсия трофобласта у 7 бластоцист. Результаты исследования: 2 здоровых эмбриона женского пола и 5 эмбрионов с патологией.

В следующем цикле пациентке на фоне гормональной терапии был подсажен один здоровый эмбрион. Беременность наступила и протекала без особенностей. В июле 2017 года путем кесарева сечения в испанском роддоме на свет появилась здоровая девочка весом 3500 гр ростом 52 см с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов.

Случай 2. Пациентка Д. 36 лет, в июле 2016 года обратилась в клинику МКЦР Persona с жалобами на вторичное бесплодие в течение 8 лет.

Менархе с 13 лет, по 4 дня, через 32 дня, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 20 лет, брак I зарегистрированный.

Беременность - 1, завершилась в 2004 г. – миниаборт при сроке 4-5 нед.

В 2011 г. проведена метросальпингография - обе маточные трубы проходимы.

В 2012 г. на гистероскопии патологии не выявлено.

В 2015 г. при проведении гистероскопии диагностирован хронический эндометрит.

В 2017 г. при повторном проведении гистероскопии вновь диагностирован хронический эндометрит. Прове-

ден курс противовоспалительной терапии. Спермограмма мужа – тяжелая форма олигоастенотератозооспермии.

В 2012 г. прошла первую программу ЭКО+ ИКСИ в клинике ЭКО. При контролируемой стимуляции суперовуляции было получено 8 ооцитов, после оплодотворения получено 5 эмбрионов. На 5 сутки перенесено в полость матки 2 эмбриона. 4 бластоцисты криоконсервированы. Беременность не наступила. В 2013 г. был проведен перенос 2 размороженных эмбрионов. Беременность не наступила. В 2013 г. был проведен перенос 2 размороженных эмбрионов. Беременность не наступила.

В июле 2016 г. прошла вторую программу ЭКО ИКСИ в клинике МКЦР «PERSONA». При стимуляции суперовуляции было получено 4 ооцита. Оплодотворилось 3 эмбриона. 2 эмбриона третьего дня было перенесено в полость матки. Одна бластоциста была криоконсервирована. Беременность не наступила.

В октябре 2016 г. в клинике МКЦР Persona был разморожен эмбрион 5 дня, проведена биопсия трофоэктодермы и повторная криоконсервация.

В ноябре 2016 г. проведена преимплантационная генетическая диагностика методом аCGH. Результат исследования - эмбрион мужского пола с патологией. В декабре 2016 г. в клинике МКЦР Persona прошла программу ЭКО+ ИКСИ, получено 6 ооцитов. Оплодотворилось 4 клетки. Перенесено в полость матки 2 бластоцисты. Беременность не наступила. У оставшегося эмбриона 5 дня проведена биопсия трофоэктодермы, эмбрион криоконсервирован. При исследовании методом аCGH под-

твержден результат – здоровый эмбрион женского пола.

В марте 2017 г. в клинике МКЦР Persona прошла программу с минимальной стимуляцией ЭКО+ ИКСИ, получено 3 ооцита. Оплодотворилось 2 клетки. На 5 день двум бластоцистам проведена биопсия трофоэктодермы, эмбрионы криоконсервированы.

В апреле 2017 г. двум эмбрионам проведен преимплантационный генетический скрининг методом CGS. Результаты исследования: один эмбрион мужского пола с хромосомной патологией, один эмбрион женского пола без патологии.

В мае 2017 г. в клинике МКЦР Persona на фоне гормональной терапии проведен перенос 1 эмбриона женского пола без патологии. Беременность наступила и прогрессирует.

Таким образом, аCGH - 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). ПГС в клинической практике должен проводиться пациентам строго по показаниям и не должен противоречить существующим правовым, этическим и деонтологическим нормам.

Однозначно ясно, что проведение диагностики методом аCGH позволяет повысить вероятность наступления беременности и существенно увеличивает шансы на рождение здорового ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

SUMMARY

THE FIRST PRE-IMPLANTATION GENETIC SCREENING PROGRAMS IN KAZAKHSTAN

Sh.K. Karibaeva, A. Malik, V.N. Lokshin

ICCR Persona
Kazakhstan, Almaty

Preimplantation genetic screening method of comparative genomic hybridization on microchips can significantly expand the capabilities of modern pre-implantation diagnosis and achieved high rates of implantation, the frequency of pregnancy, reduce the frequency of early abortions and increase the number of surviving children born after ART. The article presents 2 cases of IVF program (PACs) after numerous failed attempts in history. Selected when genetic healthy embryos are transferred into the uterus, the pregnancy failed, received the birth of healthy children.

Keywords: *preimplantation genetic screening, IVF program, preimplantation diagnostics.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚАЗАҚСТАНДА ИМПЛАНТАЦИЯ АЛДЫНДАҒЫ ГЕНЕТИКАЛЫҚ СКРИНИНГТІҢ БІРІНШІ
БАҒДАРЛАМАЛАРЫ

Ш.К. Карибаева, А. Малик, В.Н. Локшин

МЦКР Persona,
Алматы, Қазақстан

Микрочиптарда салыстырмалы геномдық гибридизация әдісімен имплантация алдындағы генетикалық скрининг заманауи имплантация алдындағы диагностиканың мүмкіндіктерін елеулі түрде кеңейтуге және имплантацияның, жүктілік жиілігінің жоғары көрсеткіштеріне жетуге, ерте түсіктердің жиілігін қысқартуға және (ИАГД)-мен ҚРТ рәсімдерінен кейін туылған тірі балалар санын арттыруға мүмкіндік береді. Мақалада анамнездегі көптеген сәтсіз әрекеттерден кейін ЭКҰ бағдарламасын жүргізудің 2 жағдайы берілген. Генетикалық скринингпен таңдалған дені сау эмбриондар жатырға ауыстырылды, дені сау балалардың туылуымен аяқталған жүктіліктер алынды.

Түйін сөздер: *имплантация алдындағы генетикалық скрининг, ЭКҰ бағдарламасы, имплантация алдындағы диагностика.*

РУКОВОДСТВО ПО ВНЕДРЕНИЮ СТАНДАРТОВ В ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ.

Переработано, 2015 г.

ЕОВРЧ, декабрь 2015 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Европейская ассоциация по вопросам репродукции человека и эмбриологии (далее именуемая как «ЕОВРЧЭ») разработала настоящее клиническое руководство для обеспечения клиническими рекомендациями в целях улучшения качества предоставления медицинских услуг в европейской сфере репродукции человека и эмбриологии. Настоящее руководство представляет мнение ЕОВРЧЭ, обретенное после тщательного рассмотрения научных доказательств во время подготовки. В случае отсутствия научных доказательств по определенным аспектам между соответствующими ключевыми участниками был достигнут консенсус.

Целью клинического руководства является содействие работникам здравоохранения в принятии ежедневных клинических решений, касающихся надлежащего и эффективного ухода за своими пациентами.

Однако соблюдение настоящего клинического руководства не гарантирует успешного или специфического результата, а также не устанавливает стандарты по уходу. Клиническое руководство не превалирует над клинической оценкой работника здравоохранения в диагностике и лечении отдельных пациентов. В конечном итоге, работники здравоохранения должны принимать свои собственные клинические решения в каждом конкретном случае, используя свои клинические оценки, знания и опыт, а также принимая во внимание условия, обстоятельства и пожелания отдельного пациента, при консультации того пациента и/или опекуна или лица, осуществляющего уход.

ЕОВРЧЭ не дает гарантии, явно или косвенно, относительно клинического руководства и особенно исключает любые гарантии коммерческой выгоды и соответствия определенному использованию или цели. ЕОВРЧЭ не несет ответственности за прямые, не прямые, специальные, случайные или косвенные убытки, связанные с использованием информации, содержащейся в настоящем документе.

По мере того, как ЕОВРЧЭ прилагает все усилия для сбора достоверной информации и пополнения ее последними данными, оно, однако, не может гарантировать правильность, полноту и достоверность руководства во всех отношениях. В любом случае, настоящее клиническое руководство не всегда представляет мнение всех врачей-клиницистов, являющихся членами ЕОВРЧЭ.

Информация, данная в настоящем документе, не представляет собой деловую, медицинскую или другую профессиональную консультацию и может меняться.

ВВЕДЕНИЕ

Сообразуясь со сферой деятельности ЕОВРЧЭ, настоящий документ представляет обновленную версию руководства, изданного в 2008 году (Магли (Magli) с соавторами, 2008). Целью является обеспечение более широкого охвата ключевых особенностей лаборатории ЭКО, для оказания непрерывной поддержки специалистов лаборатории и таким образом внесение вклада в улучшение ухода за пациентом ЭКО.

1. Подбор кадров и руководство

Персонал – это одна из важнейших частей лаборатории ЭКО. Количество сотрудников лаборатории должно отражать количество произведенных циклов за год. В качестве ориентира может служить то, что клиники, производящие до 150 заборов и/или циклов криоконсервирования в год должны на постоянной основе иметь минимум двух квалифицированных клинических эмбриологов.

Данное первоначальное количество будет увеличиваться в зависимости не только от количества терапий, но также и от сложности процедур, методик и принятых задач в пределах лаборатории. Другие служебные обязанности, такие как управление, обучение, образование, менеджмент качества и информационное взаимодействие также нуждаются в рассмотрении.

Подходящие кадровые ресурсы должны обеспечивать надлежащую обстановку для своевременного выполнения всех лабораторных задач, чтобы принять все необходимые меры для безопасного и качественного ухода. Достаточное количество квалифицированного персонала должно быть в наличии для подстраховки сотрудников лаборатории.

Иерархическая организация лаборатории зависит от размера штата. Большая материальная база позволяет делегировать функциональные обязанности на разные уровни сотрудников, например, на старших врачей, кли-

нических эмбриологов, техников-лаборантов и административных работников.

1.1. Директор лаборатории

Лаборатория должна управляться лицом с официально признанной квалификацией и опытом в клинической эмбриологии и биологических/медицинских науках. Согласно результатам анализа образования и профессионального статуса клинических эмбриологов (Ковачич (Kovacic), с соавторами, 2015), подразумевается более высокая ученая степень (MD, MSc, PhD) с как минимум 6 годами, документально подтвержденным опытом работы в области человеческой эмбриологии, и желательно с получением сертификации старшего клинического эмбриолога ЕОВРЧЭ, и т.п.

Директора лаборатории должны уметь оценивать и интерпретировать важность медицинских и лабораторных результатов исследований, и доносить их до сотрудников лаборатории, коллег по клинике, пациентов и общественности. Они должны по собственной инициативе находить новейшую клиническую и научную информацию, стимулировать науку и участвовать в клинических изучениях и исследованиях при наличии возможности.

Обязанности директора лаборатории включают обеспечение:

1.1.1 Отбора и внедрения наиболее эффективных материалов и процедур для достижения высочайших стандартов в клинических лабораториях ЭКО.

1.1.2 Безопасного и подходящего помещения и оборудования лаборатории в соответствии с Европейскими и/или национальными нормативно-правовыми положениями.

1.1.3 Внедрения системы менеджмента качества (СМК).

1.1.4 Внедрения политики управления рисками и их предотвращения.

1.1.5 Достаточным количеством сотрудников лаборатории с соответствующими навыками.

1.1.6 Полноценного информирования и наличия программы ознакомления для всех новых сотрудников.

1.1.5 Руководства подготовкой лабораторных сотрудников и непрерывным научным и биомедицинским образованием.

1.1.6 Внедрения и проверки ключевых показателей эффективности (КПЭ) для всех лабораторных процедур для контроля качества и в целях обеспечения требуемого качества выполнения работ.

1.1.7 Составления отчетов по клиническим данным и побочным эффектам в соответствии с Европейскими и/или национальными нормативно-правовыми положениями.

1.1.8 Согласования исследовательских проектов компетентными органами.

1.2 Старшие сотрудники лаборатории

Некоторым лабораториям могут понадобиться дополнительные управленческие позиции. Эти позиции требуют особой квалификации, например, степени бакалавра наук в биомедицинской сфере, 3 года документально подтвержденного опыта работы в сфере человеческой эмбриологии и желательно приобретение клинического свидетельства клинического эмбриолога ЕОВРЧЭ или чего-то подобного.

Обязанности старшего сотрудника лаборатории включают в себя обеспечение:

1.2.1 Эффективной организации ежедневной работы в своих сферах ответственности

1.2.2 Эффективного информационного взаимодействия с сотрудниками лаборатории и коллегами по клинике.

1.2.3 Постоянного улучшения при наличии возможности.

1.2.4 Организованного обучения сотрудников и студентов.

1.3 Клинические эмбриологи

Клинические эмбриологи представляют переднюю линию участия в ежедневной клинической практике. Эти позиции требуют, по меньшей мере, степени бакалавра наук в биомедицинских науках. Новые сотрудники должны следовать организованной программе обучения, руководство которой осуществляется опытными клиническими эмбриологами.

Клинические эмбриологи с трехлетним опытом должны попытаться подать заявку на получение свидетельства клинического эмбриолога ЕОВРЧЭ, тогда как имеющие более высокие степени и 6 летний опыт должны попытаться подать заявку на получение свидетельства старшего клинического эмбриолога ЕОВРЧЭ.

Обязанности клинического эмбриолога включают в себя:

1.3.1 Выполнение типовых рабочих инструкций (ТРИ).

1.3.2 Участие в ежедневной практике, информационном взаимодействии и организации.

1.3.3 Содействие в принятии клинических решений лаборатории.

1.3.4 Обучение сотрудников и студентов.

2. Менеджмент качества

Согласно европейским предписаниям и рекомендациям (Европейская комиссия, 2006а, с, 2012; Совет Европы, 2013), работа в соответствии с СМК обязательна. Требования охватывают организацию, руководство, персонал, оборудование и материалы, помещения/здания, документацию, записи и проверку качества. Что включает в себя:

- определение обязанностей и обеспечение того, что весь персонал квалифицирован и компетентен;

- наличие утвержденных, письменных инструкций для каждого процесса (ТРИ), в том числе решение вопросов с побочными эффектами;

- обеспечение полной отслеживаемости клеток, тканей, материалов, оборудования и сотрудников, задействованных в специфической деятельности лаборатории, с надлежащим образом ведением журнала;

- подтверждение того, что все носители/реагенты/изделия одноразового использования проверяются на качество, путем проведения необходимых анализов во всех возможных случаях;

- обеспечение проведения, надлежащего и периодического технического обслуживания и калибровки оборудования;

- подтверждение соответствия техническим условиям;

- принятие соответствующих мер для поддержания процедур на соответствующем уровне;

- проверка исполнения для обеспечения постоянного и систематического улучшения СМК;

- предоставление анализа оценки рисков для всей деятельности лаборатории.

2.1 Рекомендуется, чтобы клинический эмбриолог нес ответственность за менеджмент качества в пределах лаборатории.

2.2 Письменные, утвержденные, подписанные и новейшие ТРИ должны существовать в отношении всех процессов в целях оптимизации результатов.

2.3 СМК должна включать обеспечение уникальной идентификацией пациентов и их репродуктивных клеток и тканей, с сохранением при этом конфиденциальности пациента.

2.4 Вся существующая информация, касающаяся работы лаборатории, должна записываться в базе данных, которая позволяет производить извлечение КПЭ и статистический анализ. Исправления, как письменные, так и электронные должны быть отслеживаемыми. Данные должны включать:

- Морфологические признаки гамет и эмбрионов.

- Подробную информацию процедур, включая сроки и задействованных сотрудников.

- Всю информацию, необходимую для соответствия требованиям национальных и международных реестров данных.

2.5 Каждое важное информационное взаимодействие с пациентом должно записываться в деле пациента.

2.6 Так как существует необходимость высокой степени внимания в процессе лабораторной работы, отвлекающие факторы должны быть минимизированы.

2.7 Должна производиться прогнозная оценка риска и предприниматься превентивные меры в целях минимизации несоответствий.

2.8 Система документации должна быть налажена для решения вопросов с отклонениями от требований, чрезвычайными ситуациями, ошибками, побочными эффектами и жалобами. Корректирующие и превентивные действия, сроки исполнения и оценки их эффективности должны документироваться. При определенных обстоятельствах, рекомендуется период последующего наблюдения для обеспечения адекватности действий. Отклонения от требований должны регулярно обсуждаться и проверяться, по меньшей мере раз в год.

2.9 КПЭ должны быть объективными и имеющими важные значения, должны регулярно проверяться и обсуждаться, а также доноситься до всех сотрудников. КПЭ могут основываться на контрольной группе пациентов с хорошим прогнозом, а также на всей популяции пациентов. Соответствующая статистика может быть использована для объяснения вариативности пациента и количества лечебных циклов, через которые пациент прошел ранее.

2.10 Максимальный уровень эффективности труда должен определяться для каждого КПЭ со ссылкой на национальные данные и данные Европейского реестра, собранные Европейской программой мониторинга ЭКО для ЕОВЧЭ. Если потребуется, необходимо предпринять соответствующие действия.

2.11 Вдобавок к лабораторной и клинической работе, необходимо регулярно проверять работу операторов для обеспечения соответствия требованиям и стабильности посредством прямого наблюдения за процедурными навыками (ПНПН) и/или индивидуальных КПЭ. В случае необходимости, нужно обеспечить повторное обучение.

2.12 Настоятельно рекомендуется участие в программах внутреннего контроля качества (ВКК) и внешнего обеспечения качества (ВОК), либо коммерческих, либо совместно с другими лабораториями. Учет КК должен поддерживаться и проверяться, включая документацию с результатами и любыми корректирующими действиями.

2.13 СМК лаборатории должна систематически проверяться каждый год для обеспечения постоянного улучшения всего процесса путем определения текущих вызовов, проблем, ошибок или улучшений.

2.14 Должна применяться система аудита, как внутреннего, так и внешнего. Независимый, компетентный аудитор должен подтвердить соответствие всех процедур типовым рабочим инструкциям (ТРИ) и требованиям. Любые полученные сведения, корректирующие действия и их эффективность должны документироваться.

3. Безопасность лаборатории

3.1 Дизайн лаборатории.

Лаборатория ЭКО должна иметь отвечающие требованиям функциональные возможности для минимизации любых разрушающих воздействий на репродуктивные клетки и обеспечения надлежащей лабораторной практики. Лаборатория должна примыкать к операционной комнате, в которой осуществляются клинические процедуры.

При запуске лаборатории ЭКО в эксплуатацию, необходимо предусматривать новейшие разработки для помещений, оборудования и процедур. Следует уделять внимание удобству оператора для обеспечения безопасных условий труда, которые минимизируют риск потери внимания, утомления и как следствие совершения ошибки. Принимая во внимание местные, национальные, европейские требования по охране труда и технике безопасности, так же необходимо учитывать высоту скамеек, регулируемые кресла, достаточное рабочее пространство на человека, уровень расположения глаз при работе с микроскопом, эффективное использование пространства и площадей, достаточное экологичное освещение и кондиционирование воздуха с контролируемой влажностью и температурой, в частности:

3.1.1 Материалы, используемые в строительстве лаборатории, покраске, настиле полов и мебели должны отвечать требованиям стандартов чистой комнаты, минимизируя выброс летучих органических соединений (ЛОС) и токсическое воздействие на эмбрион.

3.1.2 Дизайн лаборатории должен обеспечивать оптимальный рабочий поток, это касается минимальных расстояний при обработке репродуктивных клеток во время всех процедурных стадий.

3.1.3 Доступ в лабораторию должен быть ограничен уполномоченным персоналом.

3.1.4 Система чистого доступа персонала и материалов в лабораторию настоятельно рекомендуется.

3.1.5 Комнаты для смены одежды должны быть отделены от лаборатории.

3.1.6 Рукомойники должны располагаться снаружи лаборатории.

3.1.7 Отдельное офисное пространство для административной работы должно располагаться за пределами лаборатории.

3.1.8 Отдельная лаборатория с защитным вытяжным шкафом должна быть предоставлена для анализов с использованием фиксаторов и других токсических реагентов.

3.1.9 Место для очистки и стерилизации материалов, если имеется, должно быть отделено от лаборатории.

3.2 Качество воздуха лаборатории.

3.2.1 Для оптимизации рабочих условий, воздух лаборатории должен подлежать контролю за содержанием высокоэффективных аэрозолей (ВЭА) и ЛОС.

3.2.2 Рекомендуется положительное давление для минимизации загрязнения воздуха. к

3.2.3 Процедуры, предусматривающие манипуляции с гаметой и эмбрионом, должны производиться в регулируемых условиях микроклимата. Фоновое и производственное качество воздуха должно соответствовать европейскому и национальному руководству, а также должно регулярно подвергаться мониторингу.

3.2.4 В соответствии с «Директивой Европейского союза о тканях и клетках» (ДЕСТК), обработка ткани и клетки должна производиться в условиях Належащей производственной практики (НПП) класса А с фоном не ниже НПП класса D. Однако если она наносит вред или отсутствует возможность выполнить специфическую процедуру в условиях класса А, она может быть осуществлена в условиях не ниже класса D.

3.3 Оборудование лаборатории

3.3.1 Лаборатория должна содержать все основные предметы, необходимые для ЭКО, в количестве, достаточном для рабочей нагрузки.

3.3.2 Количество инкубаторов крайне важно и должно основываться на количестве циклов и длительности культивирования эмбриона. Гаметы и эмбрионы должны комфортно распределяться по инкубатору для минимизации открытия дверей.

3.3.3 Оборудование должно быть отвечающим требованиям для оптимальной работы лаборатории, легко дезинфицируемым и содержаться в чистоте во избежание загрязнения.

3.3.4 Все оборудование должно быть проверено и признано пригодным для использования по назначению,

а результаты действия должны быть верифицированы калиброванными инструментами. Оборудование должно по возможности иметь маркировку CE.

3.3.5 Газовые цилиндры должны располагаться за пределами лаборатории. Должна быть автоматическая система переключения и достаточное количество цилиндров должно быть складировано для немедленной замены. Газ высокой степени чистоты, встраиваемые высокоэффективные воздушные фильтры и ЛОС фильтры настоятельно рекомендуются.

3.3.6 Признание годности, калибровка, обслуживание и ремонт оборудования должны документироваться, а записи сохраняться.

3.3.7 Нагревательные приборы должны быть установлены для поддержания температуры субстрата и репродуктивных клеток во время обработки.

3.3.8 Принятые пределы использования для всех измеряемых параметров должны быть определены и записаны. Если измерения оказываются за рамками пределов, необходимо внести корректировки и проверить их эффективность.

3.3.9 Для каждого предмета оборудования необходимо наличие инструкций по эксплуатации, а там, где требуется - и упрощенные инструкции.

3.3.10 Неисправное оборудование должно быть маркировано «неисправно» во избежание его использования по ошибке.

3.3.11 Крайне важные предметы оборудования, включая инкубаторы и блоки криохранилища, должны находиться под постоянным наблюдением и, оснащены системами сигнализации.

3.3.12 Автоматическая аварийная резервная система питания должна быть в наличии и использоваться для всего важнейшего оборудования.

3.4 Оборудование для криоконсервирования и материал.

3.4.1 Оборудование для криоконсервирования должно быть рационально и безопасно расположено за пределами, но близко к лаборатории в целях соблюдения мер безопасности, с видимым доступом во внутреннюю часть (например, через окно, камеру).

3.4.2 Должны быть установлены надлежащая вентиляция и сигнализация о малом содержании кислорода. Рекомендуются персональные сигнализации о малом содержании кислорода в качестве дополнительной меры безопасности.

3.4.3 Блоки криохранилища должны находиться под постоянным наблюдением, и оборудованы системами

сигнализации, которые распознают любые недопустимые значения температуры и/или уровней жидкого азота (LN2).

3.4.4 Защитные приспособления (например: очки, щиток для защиты лица, криоперчатки, фартук, обувь) должны использоваться во время манипуляций с LN2.

3.4.5 Все сотрудники, имеющие дело с LN2 должны быть обучены вопросам соблюдения техники безопасности при его использовании.

3.5 Возбудители инфекции

Все вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) предполагают обращение с биологическим материалом, и представляют потенциальную угрозу переноса болезней на персонал и другой биологический материал пациента (перекрестное загрязнение).

3.5.1 Должен быть установлен порядок обеспечения безопасности персонала и предотвращения перекрестного загрязнения, приняв во внимание европейские и национальные нормы техники безопасности. Поэтому, в связи с изложенным:

- Рекомендуются вакцинация всего персонала против гепатита B или других вирусных заболеваний, против которых существует вакцина.

- Пациенты должны подвергаться проверке на инфекционные заболевания в соответствии с национальными и международными нормативно-правовыми требованиями.

- Сотрудники должны ставиться в известность в случаях необходимости проведения процедуры пациенту с положительной реакцией на вирус, и знать о рисках, связанных с обращением с инфицированным биологическим материалом.

- ТРИ должны применяться для оказания помощи при возможных случаях, когда может произойти заражение инфекцией, например, раны полученные медработником от инъекции.

3.5.2 Для обеспечения адекватных мер по технике безопасности, процедуры пациентам, с положительной реакцией на вирус должны осуществляться только в лабораториях ЭКО со специально отведенными помещениями и оборудованием. В качестве альтернативного варианта, для таких пациентов процедуры можно проводить в определенный, назначенный отрезок времени, при условии, что после обработки их биологических материалов следует тщательная дезинфекция выделенных помещений и оборудования.

3.5.3 Всякий раз, когда биологический материал завозится в лабораторию ЭКО из другой клиники, полный результат проверки должен быть получен заранее. Если какой-либо транспортируемый материал оказывается по-

ложительным на вирус, может понадобиться специализированный сухой контейнер, в зависимости от европейских и национальных нормативно-правовых актов.

3.6 Защитные меры

Со всеми биологическими жидкостями (кровь, фолликулярная жидкость, семенная жидкость, и т.д.) необходимо обращаться, как с потенциально загрязненными.

Защитные меры для сотрудников лаборатории для обеспечения стерильных условий для ткани, гамет и эмбриона включают в себя:

- Строгое соблюдение правил гигиены сотрудников и методов асептики.

- Использование защитной лабораторной одежды, желательна с низким выбросом частиц.

- Использование в соответствующих местах сеточек для волос и нетоксичных, не посыпанных порошком перчаток и масок.

- Использование надлежащего вертикального рабочего стола с ламинарным потоком воздуха для обращения с биологическим материалом.

- Использование механических пипеточных устройств.

- Немедленное удаление одноразовых расходных материалов в соответствии с требованиями мусорные контейнеры. Потенциально заразные материалы должны удаляться способом, защищающим работников лаборатории и других сотрудников от контакта с источником заражения. Мусор с положительной реакцией на вирус отделяется в отдельный контейнер, маркируется и утилизируется в соответствии с политикой биобезопасности.

- С иглами, стеклянными изделиями и другими острыми предметами необходимо обращаться с предельной осторожностью и выбрасывать в контейнеры для острых медицинских предметов.

- Необходимо использовать дезинфицирующие средства для лаборатории ЭКО с проверенной совместимостью и эффективностью.

- Еда, жевательные резинки, напитки и сигареты строго запрещены.

- Использование косметики должно быть минимальным, необходимо избегать использования парфюмерии.

- Сотрудники должны быть соответствующим образом одеты, чтобы сократить возможные источники заражения.

4. Идентификация пациентов и отслеживание их репродуктивных клеток

Идентификация пациентов и отслеживание их репродуктивных клеток являются важнейшими аспектами ВРТ процедур. Каждая лаборатория ЭКО должна иметь эффективную надежную систему для уникальной идентификации, отслеживания и размещения репродуктивных клеток во время каждого процедурного действия. Соответствующая требованиям система идентификации должна обеспечивать тем, что основные характеристики пациентов (или доноров) и их ткани, клетки вместе с их релевантными данными, о продуктах и материалах, соприкасавшимися с ними, были доступными в любое время.

4.1 Надлежащая подготовка в процедурах отслеживания обязательна для всех сотрудников лаборатории.

4.2 Перед началом любой процедуры лаборатории должен предоставляться уникальный идентификационный код каждого пациента, который должен ясно и быстро отсылать к документации пациента. Каждый процедурный цикл должен быть снабжен уникальным кодом.

4.3 Соответствующие формы о согласии, клинические данные, проведенные у пациентов/доноров серологические исследования, перед допуском к процедуре должны быть в наличии у сотрудников лаборатории.

4.4 Правила, касающиеся правильной идентификации и обработки репродуктивных клеток должны устанавливаться в лаборатории системой кодов и проверок, включающих:

- Прямую проверку личности пациента и соответствие с их присвоенным уникальным идентификационным кодом необходимо на каждом критически важном этапе. Пациентов необходимо напрямую попросить предоставить их собственную идентифицирующую информацию (по меньшей мере полное имя и дату рождения) перед донорством или искусственным оплодотворением / переносом эмбриона.

- Все приспособления, содержащие биологический материал, должны иметь постоянную и понятную маркировку уникальным идентификационным кодом пациента и датой процедуры.

- Биологический материал от разных пациентов не должен обрабатываться в одной и той же рабочей зоне одновременно.

- Система инкубаторов криохранилищ должна быть организована для обеспечения легкого доступа и идентификации в них биологических материалов.

- Во время критически важных этапов (таких как первая идентификация клеток и тканей, каждый раз, когда биологический материал перемещается из одного контейнера в другой и в конечном пункте назначения, на-

пример перенос эмбриона, криоконтейнер), настоятельно советуется перепроверка вторым лицом (свидетелем) и/или электронной идентификационной системой.

- Продукты и материалы, использованные с биологическим материалом должны быть отслеживаемыми.

- Дата и время каждой манипуляции и личность всех операторов и свидетелей должны документироваться в ходе всей процедуры. Эти записи должны храниться в течение определенного периода времени в соответствии с Европейским и/или национальным законодательством.

- Для гамет и эмбрионов от донора, не являющегося партнером, может потребоваться абсолютное кодирова-

ние для тех стран, которые регулируются в соответствии с директивами Европейской комиссии (Европейская комиссия, 2006) (дополнительная Директива ожидается в 2016).

4.5 Транспортировка репродуктивных клеток и тканей требует идентификации импортируемых и экспортируемых организаций, а также идентификации биологического материала и его соответствия использованию в клинических целях. В обеих организациях, сопроводительная документация и идентификация пробы на устройстве хранения должны проверяться на предмет совпадения с данными медицинской карты больного.

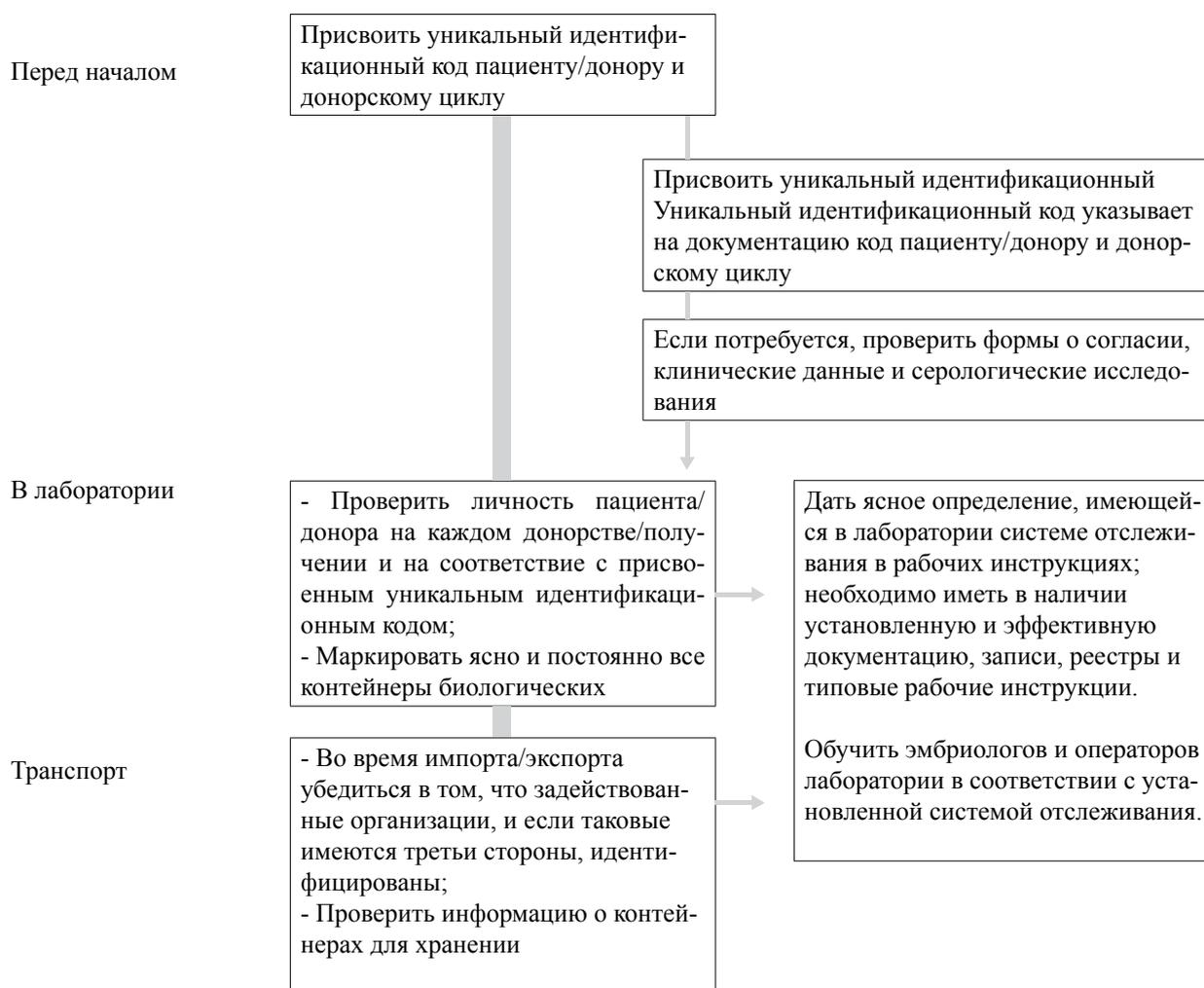


Рисунок 1. Пример системы отслеживания

5. Расходные материалы

Спецификация критически важных реагентов и материалов должны соответствовать Европейским и/или национальным нормативно-правовым положениям.

5.1 Все расходные материалы и субстраты должны соответствовать своему назначению, классу качества эмбриональной культуры и желателен промаркированы СЕ. Рекомендуется использовать, проверенные на качество субстраты, масло и предметы одноразового использования. При отсутствии должного контроля качества для целей ЭКО, он должен проводиться самой лабораторией или специализированной организацией. Вдобавок ко всему, должны проверяться целостность упаковки и надлежащие условия доставки. Документация по контролю качества должна предоставляться для каждого промышленного субстрата, который должен соответствовать доставленной партии.

5.2 Необходимо использовать одноразовые расходные материалы.

5.3 Реагенты, субстраты и расходные материалы должны всегда использоваться до указанного производителем окончания срока годности.

5.4 Размер бутылок и других упаковок должен соответствовать тому, чтобы минимизировать количество открываний и время между первым и последним использованием.

5.5 Надлежащее холодильное оборудование должно быть в наличии для хранения субстрата и реагентов. Правильная температура во время их перемещения в клинику должна проверяться. Повторяющиеся смены температуры следует избегать во время обработки в лаборатории.

5.6 Сыворотка крови или фолликулярная жидкость пациента или донора не должна использоваться в качестве белковой добавки. Коммерческие поставщики человеческого сывороточного альбумина или субстрата, содержащего протеин выделенный из сыворотки крови человека должен предоставлять доказательства прохождения проверки в соответствии с европейскими и/или национальными нормативно-правовыми положениями.

5.7 В наличии должна быть надлежащая система управления товарными запасами для субстратов, масла и расходных материалов, включая номер партии, дату доставки и срок годности.

5.8 Необходимо производить оценки рисков для обеспечения того, чтобы все расходные материалы и субстраты легко идентифицировались во избежание какого-либо ошибочного использования.

6. Обращение с биологическим материалом

6.1 Обращение с биологическим материалом должно быть легким, простым и эффективным и по возможности должно производиться в ламинарных боксах, оборудованных ступенями подогрева и подогретыми обогревательными блоками, с постоянным использованием методов асептики.

6.2 Должны быть предприняты меры для обеспечения того, чтобы в процессе культивирования и обработки яйцеклетки и эмбрионы постоянно поддерживались в нужном температурном режиме, pH, осмоляльности. Воздействие света, токсических веществ или вредного излучения должно быть минимизировано.

6.3 Буферные субстраты (ГЭПЭС (HEPES), ПСК (MOPS) или подобные) должны содержаться на атмосферном воздухе, тогда как бикарбонатные буферные субстраты должны храниться при 5-7% CO₂.

6.4 Нужно избегать производить внутри лаборатории или стерилизовать приборы для обращения с человеческими гаметам и эмбрионами. Пипеточные изделия (заборные или денудационные пипетки) должны использоваться только в одной процедуре.

6.5 Отслеживаемость должна подтверждаться на протяжении всего времени (смотрите раздел 4 и рисунок 1).

7. Забор яйцеклетки

Забор яйцеклетки является особенно деликатной процедурой и особое внимание должно уделяться температуре и pH, а также эффективному и быстрому обращению.

7.1 Проверка личности перед забором яйцеклетки обязательна.

7.2 Время между забором яйцеклетки и культивацией омытых яйцеклеток должно быть минимальным. Длительное воздействие на яйцеклетку фолликулярной жидкости не рекомендуется.

7.3 Надлежащее оборудование должно быть в наличии для поддержания яйцеклетки в условиях температуры близкой к 37°C. Промывочный раствор, пробирки для сбора образцов и чашки для обозначения яйцеклеток должны быть предварительно подогреты.

7.4 Фолликулярные аспиранты должны быть проверены на наличие яйцеклеток с помощью стереомикроскопа и нагревательной ступени, как правило, на увеличении 8-60x. Воздействие света на яйцеклетки должно быть минимизировано.

7.5 Время забора, количество отобранных яйцеклеток и оператор должны быть задокументированы.

8. Подготовка спермы

Перед началом курса процедур, по меньшей мере один диагностический анализ спермограммы должен быть произведен в соответствии с протоколами, описанными в инструкциях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Всемирная организация здравоохранения, 2010). Помимо этого, можно посоветовать подготовку теста спермы для того, чтобы предложить наиболее подходящий метод инсеминации (ЭКО/ИКСИ). Пациенты должны получить четкие инструкции в отношении забора образцов спермы (гигиена, сексуальное воздержание, время, и т.д.). Необходимо запросить замороженный резервный образец спермы если ожидаются трудности с ее сбором в день забора яйцеклетки.

Подготовка спермы имеет целью:

- удаление семенной плазмы, дебриса и примесей;
- концентрирование более подвижных сперматозоидов;
- отсеивание морфологически неправильных сперматозоидов.

8.1 Образец семенной жидкости необходимо собирать в стерильные, пластиковые контейнеры (проверенные на класс ткани, токсичность для спермы). Необходимо избегать использования спермицидных презервативов, кремов или смазок. Контейнер должен быть четко промаркирован и правильная идентификация должна быть подтверждена пациентом. Сбор желательно проводить в комнате, близкой к лаборатории. После сбора, образец должен быть доставлен в лабораторию как можно скорее во избежание экстремальных температур (< 20°C и > 37°C). Анализ спермы и подготовка должны начаться в течение 1 часа после сбора. Продолжительное воздействие на сперму семенной плазмы не рекомендуется.

8.2 Необходимо вести записи о типе использованного контейнера, времени и месте сбора, а также времени между сбором и анализом/подготовкой. Использование медикаментов, повышение температуры в предыдущие месяцы и полнота сбора эякулята должны быть задокументированы.

8.3 Следующие данные о подготовке спермы должны документироваться:

- происхождение образца (эякулят/эпидидимальный/тестикулярный, донор/партнер, свежий/замороженный);
- метод подготовки;
- параметры спермы до и после подготовки и любые произведенные разжижения;

8.4 Подходящий метод подготовки спермы должен выбираться исходя из характеристик и происхождения отдельных образцов. Метод подплавания и прерывистое центрифугирование в градиенте плотности являются

наиболее часто используемыми и широко применяемыми методами.

8.5 В случае азооспермии в день забора яйцеклетки и в случае отсутствия замороженного резервного образца, необходимо рассмотреть альтернативные процедуры забора спермы или криоконсервирования яйцеклетки.

8.6 Пациентам, с выявленными вирусами передающимися через кровь, рекомендуется углубленная подготовка семенной жидкости методами центрифугирования в градиенте плотности. В зависимости от серологического статуса, рекомендуется замораживать подготовленную суспензию сперматозоидов и проводить ее тестирование на вирусную нагрузку перед выпуском. Только свободные от вирусов суспензии могут использоваться для ВРТ.

9. Инсеминация яйцеклетки

Яйцеклетки могут быть инсеминированы путем стандартного ЭКО или путем ИКСИ. Время инсеминации/инъекции должно определяться на основании количества часов прошедшего с момента совершения овуляции и/или забора яйцеклетки, также помня о том, что оплодотворение должно быть проверено через 16-18 часов.

9.1 Стандартное ЭКО

9.1.1 Количество активно подвижных сперматозоидов, использованных в инсеминации должно быть достаточным для того, чтобы оптимизировать шанс нормального оплодотворения. Обычно, используется концентрация активно подвижных сперматозоидов варьирующаяся в пределах от 0.1 и 0.5x10⁶/мл.

9.1.2 Конечная суспензия сперматозоидов должна быть в субстрате совместимом с культурой яйцеклетки. Фертилизационный субстрат должен содержать глюкозу, позволяющую сперматозоидам функционировать надлежащим образом.

9.1.3 Перепроверка идентификации гамет в момент процедуры инсеминации обязательна.

9.1.4 Необходимо производить записи о времени инсеминации, операторе и концентрации использованных активно подвижных сперматозоидов.

9.1.5 Коинкубация комплексов кумулус-яйцеклетка и спермы обычно производится за ночь, хотя и более короткий период может быть достаточен.

9.2 Процедура ИКСИ

9.2.1 Подготовка яйцеклеток к ИКСИ.

При удалении яйценосного бугорка от яйцеклеток, концентрация гиалуронидазы и ее воздействие должны быть минимальными. Для того, чтобы предотвратить повреждение яйцеклетки, должны использоваться пи-

петки с подходящим размером просвета и необходимо избегать интенсивного капания. После денудации, яйцеклетки должны быть тщательным образом омыты, в целях удаления следов гиалуронидазы. Стадия зрелости яйцеклеток должна быть записана. Существующие на сегодняшний день доказательства не предлагают того, чтобы денудация осуществлялась в определенное время между извлечением яйцеклетки и ИКСИ. Так как денудированные яйцеклетки более уязвимы к изменениям pH, то время денудации должно быть приближено ко времени инъекции.

9.2.2 Процедура инъекции

Необходимо производить записи о времени инъекции (начале и конце процедуры) и о совершающем процедуру операторе. Продолжительность идентификации спермы и следующей за инъекцией иммобилизации должны быть минимизированы. Количество яйцеклеток, перенесенных на инъекционную чашку должно быть связано с навыками оператора и качеством спермы. Во время ИКСИ следующие пункты имеют значение:

- Необходимо инъецировать только зрелые яйцеклетки.
- Необходимо записывать морфологию яйцеклетки. Гигантские яйцеклетки или яйцеклетки с большим неправильным тельцем инъецировать не надо.
- Необходимо выбирать морфологически нормальные, подвижные сперматозоиды.
- Обрыв хвостовой мембраны должен быть позади средней части и производиться прямо перед инъекцией каждой отдельной яйцеклетки.
- Неправильное тельце должно быть вдали от участка инъекции.
- Перед введением сперматозоидов необходимо убедиться в разрыве оволеммы.
- Во время инъекции необходимо поддержание соответствующей температуры и pH.

Для облегчения совершения манипуляций со сперматозоидами можно использовать такие вязкие вещества, как поливинилпирролидон (ПВП).

В случае если имеются только неподвижные клетки сперматозоидов, можно воспользоваться неинвазивным методом определения жизнеспособности, чтобы произвести отбор жизнеспособных сперматозоидов для инъекции. После инъекции яйцеклетки необходимо омыть перед культивированием.

9.2.3 Перепроверка в идентификации гамет перед началом инъекции обязательна.

10. Результаты оплодотворения

10.1 Все инсеминированные или инъецированные яйцеклетки через 16-18 часов после инсеминации должны быть проверены на наличие пронуклеусов (ПН) и неправильных телец. В случае со стандартным ЭКО, клетки яйценосного бугорка должны быть удалены и, как правило, оплодотворенные (2ПН) яйцеклетки переносятся в новые чашки, содержащие заранее сбалансированные среды для культивирования.

10.2 Для того, чтобы определить количество ПН и морфологию, необходимо вести наблюдения за оплодотворением под большим увеличением (не менее 200x), с помощью инвертированного микроскопа, оснащенного оптикой Хоффмана или подобной ей (или подходящее устройство с функциями микроскопа и интервальной кадровой съемки).

10.3 Эмбрионы, полученные из ≥ 3 ПН яйцеклеток, никогда не должны переноситься или криокосервироваться. Даже в случае отсутствия переносимых эмбрионов, полученных из 2ПН яйцеклеток, не рекомендуется использовать эмбрионы, полученные из 1ПН яйцеклеток или яйцеклеток, в которых вовсе не обнаруживается ПН.

11. Культивирование и перенос эмбриона

Для того, чтобы оптимизировать развитие эмбриона, необходимо минимизировать колебания в условиях культивирования. Необходимо соблюдать предосторожности в вопросе поддержания подходящих условий pH и температуры для защиты эмбрионального гомеостаза во время культивирования и обработки.

11.1 Разные подходы или системы культивирования могут быть использованы для оптимизации развития эмбриона.

11.1.1 Необходимо использовать среду культивирования, предназначенную для развития эмбриона, например секвенциальную или одномоментную среду.

11.1.2 Тип и количество инкубаторов должны соответствовать рабочей нагрузке.

11.1.3 Заливка маслом минимизирует изменения в температуре, pH и осмоляльности.

11.1.4 В целях отслеживания рекомендуется культивирование одного эмбриона.

11.1.5 Для культивирования бластоцисты необходимо использовать низкую концентрацию кислорода.

11.2 Подсчет эмбрионов необходимо производить под большим увеличением (не менее 200, по возможности 400) с помощью инвертированного микроскопа с оптикой Хоффмана или подобной ей. Наблюдение за стадией деления эмбриона должно включать количество клеток,

размер и симметрию, процентное соотношение фрагментации, грануляции, вакуолей и состояния ядра (например много ядер). Подсчет бластоцист должен включать степень расширения, размер пространства бластоцелей и морфологию внутренней клеточной массы (ВКМ) и трофобластодермы (ТЭ). Анализ необходимо производить в стандартное время после инсеминации. Развитие эмбриона также может оценено с помощью покадровой интервальной съемки, позволяющей получить более четкую информацию о времени следующих событий без вмешательства в среду культивирования эмбриона.

11.3 Записи об оценке качества эмбриона должны включать оператора(-ов), дату и время оценки и морфологические характеристики эмбриона.

11.4 Отбор эмбриона для переноса, прежде всего, основывается на этапе развития и морфологических аспектах. Можно рассмотреть другие параметры отбора, такие как динамика в покадровых интервальных съемках.

11.5 Во избежание множественной беременности рекомендуется переносить один эмбрион. Решение о количестве эмбрионов, подлежащих переносу, должно приниматься на основании качества эмбриона и степени развития, возраста женщины, овариальной реакции и вида лечения. Рекомендуется не совершать переноса более двух эмбрионов.

11.6 Лишнее количество эмбрионов может быть криоконсервировано, передано на исследования или утилизировано в зависимости от их качества, желаний пациента и национального законодательства.

11.7 Для процедуры переноса, медицинская карта пациента должна включать:

- дату и время переноса эмбриона;
- имя оператора;
- имя специалиста, производившего перенос;
- количество, степень развития и качество эмбриона(-ов) на момент переноса;
- вид, использовавшегося катетера;
- описание судьбы лишних эмбрионов;
- подробности о процедуре, например, о наличии крови, хранении эмбриона(-ов).

11.8 В случае нахождения лаборатории на некотором расстоянии от помещения, где производится перенос эмбриона, необходимо предпринять меры для поддержания температуры и pH во время транспортировки эмбрионов.

11.9 Двойная проверка личности пациента, документы пациента и чашка(-и) культивирования обязательно непосредственно перед переносом.

12. Криоконсервирование

Криоконсервирование может производиться в отношении гамет, эмбрионов и тканей.

12.1 Для криоконсервирования и хранения биологического материала необходимо наличие оборудования.

12.2 Различные методы криоконсервирования, в том числе медленное замораживание и витрификация, могут быть использованы в зависимости от типа биологического материала.

12.2.1 Для спермы, медленное замораживание все еще является методом выбора, но быстрое охлаждение является возможной альтернативой.

12.2.2 Сообщается, что для яйцеклеток витрификация является крайне успешным методом и настоятельно рекомендуется.

12.2.3 Сообщается о высоких показателях успешности в случаях с эмбрионами и бластоцистами, находящимися на стадии деления, при использовании витрификации. Однако для пронуклеуса и эмбрионов на стадии деления, хорошие результаты также могут быть получены с помощью методов медленного замораживания.

12.2.4 Для тканей, методом выбора является медленное замораживание, но витрификация овариальной ткани также является одним из вариантов.

12.3 Для того, чтобы минимизировать какой-либо риск передачи инфекции через LN2:

12.3.1 Загрязнения внешней поверхности криоприборов необходимо избегать при размещении в них образцов.

12.3.2 Возник вопрос о безопасности, касательно прямого контакта биологического материала с LN2; однако, на данном этапе закрытым приборам не может быть отдано предпочтение перед открытыми приборами. Лабораториям необходимо принимать решения, основываясь на своих результатах, анализах рисков и имеющихся нормативно-правовых положений.

12.3.3 Образцы от серопозитивных пациентов необходимо хранить в закрытых приборах повышенной безопасности. Рекомендуется использовать специализированные парофазные емкости.

12.4 В процессе криоконсервирования, документация о биологическом материале должна включать:

- Маркировку приборов;
- Метод криоконсервирования;
- Дату и время криоконсервирования;

- Оператора;
- Качество эмбриона и степень развития;
- Количество яйцеклеток или эмбрионов на один прибор;
- Количество хранящихся приборов на одного пациента;
- Место хранящихся образцов (емкость, банка).

12.5 Криоприборы должны иметь постоянную и понятную маркировку с указанием информации о пациенте, количестве процедур и/или уникального идентификационного кода.

12.6 Рекомендуется проводить периодическую инвентаризацию содержимого криобанка, включая содержание перекрестных ссылок в записях хранения.

12.7 При размораживании, документация о биологическом материале должна включать:

- Метод размораживания;
- Дату и время размораживания;
- Оператора;
- Качество образца после размораживания.

12.8 Перепроверка личности пациента рекомендуется на следующих этапах: перенос образцов в маркированную криочашку, загрузка маркированного прибора, помещение в криобанк, изъятие из криобанка.

12.9 Во время хранения и обработки криоконсервированного материала, необходимо проявить внимание к поддержанию соответствующих требованиям и безопасных условий. Температура никогда не должна подниматься выше -130°C .

13. План действий в аварийной ситуации

В качестве части генерального плана действий клиники в аварийной ситуации, все лаборатории ЭКО должны разработать и внедрить план действий в аварийной ситуации с конкретными процедурами в случае чрезвычайного повреждения инфраструктуры и оборудования, как природного, так и человеческого происхождения.

Планирование действий в аварийной ситуации имеет целью описать действия, которые необходимо предпринять для (в порядке важности):

- безопасности персонала и пациентов;
- защиты всего свежего и криоконсервированного человеческого материала;
- ограничения ущерба оборудованию и медицинским картам.

13.1 Следующие факторы необходимо рассмотреть:

13.1.1 Сведения и меры по информационному взаимодействию в чрезвычайной ситуации: ответственные лица, технические службы, контактные номера должны быть известны каждому сотруднику.

13.1.2 Средства:

- Электричество: прекращение электропитания должно компенсироваться генераторами или системами аварийного электроснабжения (САЭС).

- LN2: в случае отказа автоматических линий питания, емкости необходимо заполнять вручную. Наполненная резервная емкость LN2 должна быть в наличии.

13.1.3 Оборудование:

- В случае отключения электричества, критически важное оборудование должно быть в приоритете.

- Второй элемент важнейшего оборудования должен быть в наличии, при неисправности первого элемента. Все резервное оборудование должно быть полностью утвержденным и готовым к использованию.

- Морозильная камера (-20°C) и холодильник: резервные охлажденные морозильные камеры и холодильники должны быть в наличии.

- Емкости для криоконсервирования: может наступить необходимость в перемещении емкостей в другое место.

13.1.4 Медицинская документация: записи, идентифицирующие принадлежность человеческой ткани должны храниться на безопасном веб-сервере.

13.2 Регулярная проверка плана действий в аварийной ситуации необходима.

13.3 Должны быть заключенные и действующие соглашения со сторонней организацией, с другой лабораторией ЭКО на случай аварийного переноса гамет и эмбрионов (свежих и криоконсервированных).

REFERENCES

Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. Reproductive BioMedicine Online 2012;25: 146-167.

Asociación Española de Normalización y Certificación. UNE 179007:2013 - Servicios sanitarios Sistemas de gestión de la calidad para laboratorios de reproducción asistida (Health services Systems of quality management for assisted

reproduction laboratories). 2013.

Council of Europe. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 1st edn. 2013.

European Commission. 32006L0017: Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union 2006a.

European Commission. 32006L0086: Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union 2006c.

European Commission. 32012L0039: Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 amending Directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells Text with EEA relevance. Official Journal of the European Union 2012.

The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Hum Reprod 2011;26: 1270-1283.

Kovacic B, Plas C, Woodward BJ, Verheyen G, Prados FJ, Hreinsson J, De Los Santos MJ, Magli MC, Lundin K, Plancha CE. The educational and professional status of clinical embryology and clinical embryologists in Europe. Hum Reprod 2015;30: 1755-1762.

Magli MC, Van den Abbeel E, Lundin K, Royere D, Van der Elst J, Gianaroli L, Committee of the Special Interest Group on Embryology. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. Hum Reprod 2008;23: 1253-1262.

World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 2010.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, World Health Organization. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod 2009;24: 2683-2687.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Методология

Организационный комитет ЕОВРЧЭ СГИ эмбриоло-

гии пришел к решению о том, что назрела необходимость обновить «Переработанное руководство по рекомендуемым стандартам лабораторий ЭКО» (Магли (Magli) с соавторами, 2008). После получения одобрения от исполнительного комитета ЕОВРЧЭ, была собрана группа разработчиков руководства (ГРП) состоящая из 10 эмбриологов (смотрите приложение 2).

Во время первого собрания, в целях разработки настоящего документа, была принята шести ступенчатая процедура.

1. Формулирование комментариев к «Переработанному руководству по рекомендуемым стандартам лабораторий ЭКО» (Магли (Magli), с соавторами 2008).

Членов ГРП попросили сформулировать комментарии к документу 2008 года, а также указать, чьи комментарии следует переписать, удалить или дополнить.

2. Переписывание различных подразделов

На основании сформулированных всеми членами ГРП комментариев, каждый раздел был переписан и передан члену ГРП.

3. Формулирование комментариев к переписанным подразделам

Всех членов ГРП попросили сформулировать комментарии к каждому переписанному разделу. Эти комментарии были учтены во время обсуждений рекомендаций.

4. Обсуждение и повторное формулирование рекомендаций до достижения консенсуса.

Были организованы два 2-х дневные встречи, на которых члены ГРП обсуждали и повторно формулировали каждую отдельную рекомендацию до тех пор, пока не достигли консенсуса. После встреч, весь документ был пересмотрен членами ГРП, сконцентрировавшись на ясности, последовательности и завершенности разделов.

5. Просмотр членами ЕОВРЧЭ

Черновой вариант руководства был опубликован на веб-сайте ЕОВРЧЭ в период с 9 сентября по 21 октября 2015 года. Члены ЕОВРЧЭ СГИ эмбриологии были приглашены, чтобы предоставить комментарии к документу. Двенадцать рецензентов, перечисленных в Приложении 3, предоставили 106 комментариев, из которых 11 оказались одобрительными в отношении руководства или выражающими согласие с содержанием; 95 комментариев оказались формулировками, требующих внесения изменений в руководство, из которых 42 были восприняты как обоснованные и привели к поправкам в тексте руководства. Остальные 53 комментария были проанализированы, но не привели к изменению в руководстве. Ответ рецензентам был сформулирован. Подробности, касающиеся рецензий, собраны в обзорном докладе и доступ-

ны на веб-сайте ЕОВРЧЭ.

6. Издание руководства.

Руководство будет опубликовано на страницах издания ЕОВРЧЭ «Репродукция человека». Руководство и сопроводительные документы будут также изданы на веб-сайте ЕОВРЧЭ.

В силу того, что доказательств в отношении большинства вопросов недостаточно, не было сделано официального анализа какого-либо научного доказательства. ГРП приняло во внимание рекомендации, изданные в ДЕСТК (Европейская комиссия, 2006а, с, 2012) и в свежих документах, инструкциях и согласительных документах (Магли (Magli), с соавторами 2008; Zegers-Hochschild, с соавторами, 2009; Всемирная организация здравоохранения, 2010; Стамбульский согласительный симпозиум на тему о наблюдении за эмбрионом: доклады экспертного собрания, 2011; Главные специалисты в репродуктивной медицине, 2012; Asociación Española de Normalización y Certificación, 2013; Совет Европы, 2013; Ковачич (Kovacic), с соавторами, 2015)

ПРИЛОЖЕНИЕ 2:

Группа ЕОВРЧЭ по составлению руководства, касающегося «Рекомендуемых стандартов лабораторий ЭКО»

Переработанное руководство по рекомендуемым стандартам лабораторий ЭКО (2015) были разработаны, как указано в приложении 1 группой разработки руководства (ГРП), в составе 10 эмбриологов, представляющих различные европейские страны, условия и уровни компетенции.

Chair of the guideline group

Maria Jose de los Santos IVI Valencia (Spain)

Members of the guideline group

Susanna Apter Fertilitetscentrum Stockholm (Sweden)

Giovanni Coticchio Biogenesi, Reproductive Medicine Centre (Italy)

Sophie Debrock Leuven University Hospital (Belgium)

Kersti Lundin Sahlgrenska University Hospital Göteborg (Sweden)

Carlos E. Plancha Inst. Histology and Developmental Biology, Faculty of Medicine of Lisbon

(Portugal)

Fernando Prados Hospital HM Montepíncipe, Madrid (Spain)

Laura Rienzi Genera c/o Clinica Valle Giulia, Roma (Italy)

Greta Verheyen UZ Brussels (Belgium)

Bryan Woodward IVF Consultancy Services (UK)

Methodological support

Nathalie Vermeulen European Society of Human Reproduction and Embryology

ПРИЛОЖЕНИЕ 3:

Рецензенты проектной версии руководства

Как было сказано в методологии, проектная версия руководства была открыта для рецензий в течение 6 недель в период с 9 сентября по 21 октября 2015. Все рецензенты, их комментарии и ответы группы разработчиков руководства обобщены в обзорном докладе, который опубликован на вебсайте ЕОВРЧЭ в качестве сопроводительной документации к руководству. Список рецензентов представлен здесь.

Reviewer	Country	Organisation
Pavel trávník	Czech Republic	REPROMEDA s.r.o.
Gianluca di luigi	Italy	University of L'Aquila, MeSVA Department
Asina Bayram	Abu Dhabi	IVI GCC Fertility LLC
Michael Scholtes	Germany	IVF center Dusseldorf
Eliezer Girsh	Israel	Barzilai Univ.Med.Centre, Ashkelon. Israel
Julius Hreinsson	Sweden	IVF Sweden
Mario Sousa	Portugal	Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar, University of Porto
Fang Ma and Qianhong Ma	China	West China Medical Center of Sichuan University, China

Sofia Johansson	Cyprus	ISIS CLINIC
Rugescu Ioana Adina	Romania	AER Embryologists Association
Montse Boada	Spain	ASEBIR
Verena Nordhoff	Germany	QM Study Group and the Steering Board of the German Society of Human Reproductive Biology (AGRBM):

Авторские права © Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии – все права защищены.

Содержание настоящего руководства ЕОВРЧЭ издано только для персонального пользования и в образовательных целях. Не разрешается его использование в коммерческих целях. Никакая часть настоящего руководства ЕОВРЧЭ не может быть переведена или воспроизведена в какой-либо форме без предварительного письменного разрешения начальника отдела коммуникации ЕОВРЧЭ.

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 6х9 см и хорошего качества (не менее 250 dpi).

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



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11 -13 ОКТЯБРЯ | МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

III Российский конгресс лабораторной медицины –
междисциплинарная площадка для общения
медицинского сообщества

www.congress.fedlab.ru

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

БОЛЕЕ 200 ДОКЛАДЧИКОВ
российских и иностранных

БОЛЕЕ 150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ –
ведущих российских и зарубежных производителей и поставщиков
лабораторного оборудования и расходных материалов

50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ

КОНФЕРЕНЦИИ:

- «День сепсиса»;
- «Клиническая и санитарная микробиология»;
- «Бактериофаги для дезинфекции»;
- «Клиническая цитология»;
- «Лабораторная диагностика в эндокринологии»;
- «Гемостаз: вчера, сегодня, завтра»;
- «Лабораторная служба в условиях реформирования».

ШКОЛА ПО ПРЕАНАЛИТИКЕ ДЛЯ СМП

II МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»:

«Выставка достижений лабораторного хозяйства (ВДЛХ)»

ПОСТЕРНАЯ ЗОНА

ДЕНЬ КИТАЯ:

Секция «РОССИЯ – КИТАЙ:

обмен опытом организации лабораторного обследования»
и культурная программа «Китай – родина чая, цирка и пороха».

ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. В.В. МЕНЬШИКОВА

ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки).

ФОТОВЫСТАВКА по номинациям: «Лабораторный город и его жители»,
«Китай глазами российских лабораторных работников», сэлфи.

МУЗЫКА И ИСКУССТВО – «Джаз в городе»

КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА

Тел.: +7 (499) 348-21-06, +7 (968) 086-95-53.

congress@fedlab.ru

www.congress.fedlab.ru



ASTANA ZDOROVIE

14-я Казахстанская Международная

ВЫСТАВКА по ЗДРАВООХРАНЕНИЮ



1-3 ноября 2017

Казахстан, Астана, Выставочный Центр "Корме"

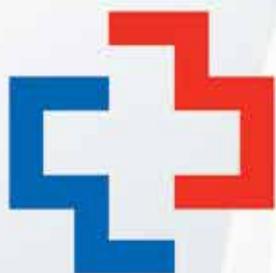
www.astanazdorovie.kz

Организаторы:



Itesa (Астана):
Тел: +7 (7172) 580255/ 580455
E-mail: zdorovie@itesa.kz; Контактное лицо: Евгения Гусак





РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

4–8 декабря 2017



За здоровую жизнь

VIII Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

27-я международная выставка
«Здравоохранение, медицинская техника
и лекарственные препараты»



Здоровый образ жизни

11-я международная выставка «Средства
реабилитации и профилактики, эстетическая
медицина, оздоровительные технологии
и товары для здорового образа жизни»



www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

12+
Реклама



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

 **ЭКСПОЦЕНТР**



IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС **KAPM-2017**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ.
BPT: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

10-11 НОЯБРЯ АСТАНА

ОТЕЛЬ RADISSON



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА:

- Бесплодие. Современные принципы диагностики и лечения
- Организационные аспекты развития вспомогательных репродуктивных технологий. Государственная поддержка
- Беременность и роды. Состояние детей после BPT. Безопасное материнство
- Андрология. Диагностика и лечение мужского бесплодия, роль BPT
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала. Донорство гамет и эмбрионов. Суррогатное материнство
- Репродуктивная эндокринология. Подготовка к программам BPT
- Эндовидеохирургия в репродуктологии

+7 (727) 250 00 11 | +7 (776) 250 05 57
karm@medexpo.kz | www.karm.kz
www.repromed.kz | www.medmedia.kz

Организатор:



Конгресс-оператор:



Партнер:



Информационный партнер:

