

# РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

3 (32) 2017

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
научно-практический журнал



- **Ш.К. Сармұлдаева,  
Э.К. Жакашева,  
Г.С. Сарсенбаева,  
М.К. Шарипбаева**  
Особенности течения  
беременности и родов после  
ВРТ
- **В.Н. Локшин, С.Ш. Исенова,  
А.Н. Рыбина, А. Малик,  
Ф. Акимжан**  
Современные возможности  
повышения эффективности  
программ ВРТ у женщин  
старшего репродуктивного  
возраста
- **Гирш Элизер**  
Синдром пустых фолликулов  
- действительно ли фолликул  
пуст?
- **А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов,  
Г.Н. Хамраева,  
З.Е. Барманашева**  
Оценка эффективности  
эндоскопической хирургии  
в лечении тяжелой степени  
синдрома Ашермана



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**

Л.М. Актаева, С.Б. Байкошкарлова, А. А. Байназарова, Ж.Е. Баттакова,  
Р.К. Валиев (Ответственный секретарь), Т.М. Джусубалиева, Е.Т. Длимбетов,  
А.М.Дошанова, С.Ш.Исенова, Л.С. Каюпова, Ш.К.Карибаева, Д.Р. Кайдарова,  
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),  
Л.А. Левков (Финляндия), И.Г. Портнов (Россия), И.О. Маринкин (Россия),  
В.Е. Радзинский, (Россия), Т.Ф. Татарчук (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), С.В. Штыров (Россия), А.Г. Хомасуридзе (Грузия).

**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](http://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

*From the chief of editor*

### *Public health*

**The phenomenon of the delayed childbearing - is there a problem in Kazakhstan?**

*G. Uteпова*

### *Pregnancy management*

**The course of labor after ART**

*Sh.K.Sarmuldaeva,  
E.K. Zhakasheva, G.S. Sarsenbaeva,  
M.K.Sharipbaeva*

### *Women's health*

**New technologies for the preparation of patients with endometrial pathology of the viral etiology to the ART programs**

*O.A. Melkozherova, N.V. Bashmakova,  
A.V. Esareva, G.N. Chistyakova,  
I.I. Remizova*

**Efficiency of Conditioning of Patients with Overweight for Programs of Assisted Reproductive Technologies**

*L.R. Chalova*

**Clinical approach to the correction of insufficiency of lutein phase with the preparation «luteinum»**

*P.N. Veropotvelyan,  
N.P.Veropotvelyan*

### *Reproduction problems*

**Empty follicle syndrome – does follicle real empty?**

*Girsh Eliezer*

**Rehabilitation of the generative function of women with dishormonal pathology of reproductive organs and thyroid dysfunction**

*S.A. Shurpyak*

## Содержание

*От главного редактора*

### *Общественное здравоохранение*

**Феномен отсроченного деторождения – существует ли проблема в Казахстане?**

*Г.Т. Утепова*

### *Ведение беременности*

**Особенности течения беременности и родов после ВРТ**

*Ш.К. Сармулдаева,  
Э.К. Жакашева, Г.С. Сарсенбаева,  
М.К. Шарипбаева*

### *Женское здоровье*

**Современные технологии подготовки пациенток с патологией эндометрия вирусной этиологии к программам ВРТ**

*О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова,  
А.В. Есарева, Г.Н. Чистякова,  
И.И. Ремизова*

**Эффективность подготовки к программам вспомогательных репродуктивных технологий пациентов с избыточной массой тела**

*Л.Р. Чалова*

**Клинический подход к коррекции недостаточности лютеиновой фазы препаратом «лютеина»**

*П.Н. Веропотвелян,  
Н.П. Веропотвелян*

### *Проблемы репродукции*

**Синдром пустых фолликулов - действительно ли фолликул пуст?**

*Гириш Элизер*

**Реабилитация генеративной функции женщин с дисгормональной патологией репродуктивных органов и дисфункцией щитовидной железы**

*С.А. Шурпяк*

## Мазмұны

*Бас редактордан*

### *Қоғамдық денсаулық сақтау*

**Бала тууды кейінге қалдыру феномені – Қазақстанда бұл мәселе бар ма?**

*Г.Т. Утепова*

### *Жүктіліктің жүргізуі*

**ҚРТ кейінгі босану ағымының ерекшеліктері**

*Ш.К. Сармулдаева,  
Э.К. Жакашева, Г.С. Сарсенбаева,  
М.К. Шарипбаева*

### *Әйел денсаулығы*

**Эндометрийдің вирустық этиологиялы патологиясына шалдыққан әйел пациенттерді ҚРТ бағдарламаларына дайындаудың заманауи технологиялары**

*О.А.Мелкозерова, Н.В. Башмакова,  
А.В. Есарева, Г.Н. Чистякова,  
И.И. Ремизова*

**Дененің артық салмағы бар емделушілерді жәрдемші өсімпаздық технологиялар бағдарламаларына дайындау тиімділігі**

*Л.Р. Чалова*

**Лютеин фазасының жетіспеушілігін «лютеина» препаратымен түзетудің клиникалық тәсілі**

*П.Н. Веропотвелян,  
Н.П. Веропотвелян*

### *Репродукция мәселелері*

**Бос фолликул синдромы - фолликул нағыз бос па?**

*Гириш Элизер*

**Репродуктивтік органдардың дисгормоналдық патологиясы мен қалқанша бездің дисфункциясы бар әйелдерде генеративтік функциясын сауықтыру**

*С.А.Шурпяк*

*Operative gynecology***Evaluation of the effectiveness of the endoscopic surgery in the treatment severe degree of Asherman's syndrome**

A.R. Onlas, D.V. Dzhaкупov,  
G.N. Khamrayeva,  
Z.E. Barmanasheva

**Argon plasma coagulation for improvement of uterus scar condition (experimental study)**

V.V. Ostromenskii, A.V. Borisov,  
E.Y. Glukhov, P.V. Antonov,  
O.V. Butunov, M.K. Astapova

*Innovation in reproductive medicine***Innovative physiotherapy when preparing for the program assisted reproductive technologies**

M.V. Ipatova, T.B. Malanova

**Spectral karyotyping in prenatal diagnosis**

Dr. Irit Baram, R.N. Gallyamov

*Reviews***Modern possibilities of increasing the effectiveness of art programs in women of Older reproductive age**

V.N. Lokshin,  
S.Sh. Isenova,  
A.N. Rybina,  
A. Malik,  
F. Akimzhan

*Expert opinion***Is it possible to modern healthcare development without the development of science in our country?***Anniversary***10 ЛЕТ «АСТАНА ЭКОЛАЙФ»***Reproductive Medicine***Statement of formalities***Оперативная гинекология***Оценка эффективности эндоскопической хирургии в лечении тяжелой степени синдрома Ашермана**

A.P. Онлас, Д.В. Джакупов,  
Г.Н. Хамраева, З.Е. Барманашева

**Использование аргоноплазменной коагуляции для улучшения состояния рубца на матке (экспериментальное исследование)**

В.В. Остроменский,  
А.В. Борисов, Е.Ю. Глухов,  
П.В. Антонов, О.В. Бутунов,  
М.К. Астапова

*Инновации в репродуктивной медицине***Инновационная физиотерапия при подготовке к программе вспомогательных репродуктивных технологий**

М.В. Ипатова, Т.Б. Маланова

**Спектральное кариотипирование в пренатальной диагностике**

Dr. Irit Baram, P.H. Галлямов

*Обзоры литературы***Современные возможности повышения эффективности программ врт у женщин старшего репродуктивного возраста**

В.Н. Локшин., С.Ш. Исенова,  
А.Н. Рыбина, А. Малик,  
Ф. Акимжан

*Мнение эксперта***Возможно ли современное развитие здравоохранения в отдельно взятой стране без интенсивного развития науки?***Юбилей***10 ЛЕТ «АСТАНА ЭКОЛАЙФ»***Репродуктивная медицина***Правила оформления статей***Жедел гинекология***Емдеу кезінде эндоскопиялық хирургияның тиімділігін бағалау ауыр Ашерман синдромының дәрежесі**

A.P. Онлас, Д.В. Джакупов,  
Г.Н. Хамраева, З.Е. Барманашева

**Жатырдағы тыртықтың күйін жақсарту үшін аргоноплазмалық коагуляцияны қолдану (эксперименталдық зерттеу)**

В.В. Остроменский, А.В. Борисов,  
Е.Ю. Глухов, П.В. Антонов,  
О.В. Бутунов, М.К. Астапова

*Репродуктивті медицинадағы инновациялар***Қосымша репродуктивті технологиялар бағдарламасына дайындау кезіндегі инновациялық физиотерапия**

М.В. Ипатова, Т.Б. Маланова

**Пренатальды диагностикадағы спектральды кариотиптеу**

М.В. Ипатова, Т.Б. Маланова

*Әдебиетке шолу***Үлкен репродуктивтік жастағы әйелдерде крт бағдарламаларының тиімділігін заманауи арттыру мүмкіндіктері**

В.Н. Локшин,  
С.Ш. Исенова, А.Н. Рыбина,  
А. Малик, Ф. Акимжан

*Сарапшы пікірі***Жекелеген елде ғылымның қарқынды дамуынсыз денсаулық сақтаудың заманауи дамуы мүмкін бе?***Мерейтой***10 ЛЕТ «АСТАНА ЭКОЛАЙФ»***Репродуктивная медицина***Ережені рәсімдеу ережесі**

51

54

60

63

67

74

76

78

## От главного редактора



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

***Уважаемые коллеги!***

*Очередной номер журнала «Репродуктивная медицина» вышел в преддверии IX ежегодного КОНГРЕССА Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины.*

*Как и в прошлые годы на форум соберутся специалисты, работающие в области репродуктивной медицины и ВРТ из разных стран мира. Наш форум стал единственной республиканской площадкой для обсуждения актуальных проблем акушерства и гинекологии, репродуктологии, андрологии, эмбриологии и генетики. Мы рады, что среди участников конгресса наши коллеги из всех стран Центральной Азии: Киргизии, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, а также Украины, России, Грузии. Среди спикеров будут ведущие специалисты из Индии, Израиля, Испании, Дании, США, Бельгии.*

*Как и форум, наш журнал давно стал международным. Среди авторов – представители разных стран. В журнале опубликованы работы по проблеме преимплантационного негенетического скрининга, репродуктивной хирургии, подготовке к беременности у пациенток с рубцом на матке, эндокринным аспектам бесплодия. Несомненно, что наш журнал открыл новую страницу в развитии репродуктивной медицины в Казахстане и дало хороший стимул к ее дальнейшему развитию. В журнале появляется все больше публикаций исследователей из Украины, России, Киргизии и ряда других стран. Большинство статей имеет высокую практическую ценность. Профессиональное общение во время форумов продолжается на страницах журнала.*

*От имени Оргкомитета КАРМ и редколлегии журнала сердечно приветствую участников и гостей IX Международного конгресса КАРМ и желаю творческого процветания, крепкого здоровья, счастья и Удачи!*

***С уважением, профессор В.Локшин,  
Член-корр. НАН РК, главный редактор,  
президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины.***

УДК 614.2

## ФЕНОМЕН ОТСРОЧЕННОГО ДЕТОРОЖДЕНИЯ – СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПРОБЛЕМА В КАЗАХСТАНЕ?

Г.Т. Утепова

Национальный научный центр материнства и детства  
корпоративного фонда «University Medical Center»  
Казахстан, Астана

### АННОТАЦИЯ

Каждая пятая женщина на планете сегодня рождает своего первого ребенка после 35 лет, что намного позднее по сравнению с предыдущим поколением. Имеет ли место факт осознанного отказа от беременности у казахстанских женщин? Понимают ли женщины, откладывая свою беременность на поздний срок, свои риски по бесплодию? Поиск ответов на эти вопросы инициировал наше исследование.

Изучить феномен отсроченного деторождения в Казахстане путем опроса женщин старше 40 лет, страдающих бесплодием.

Проводился анализ медицинских карт 82 бесплодных женщин в возрасте 40-49 лет, обратившихся за консультацией в отделение ЭКО ННЦМД (Астана) из различных регионов Казахстана. Данные также включали анонимные ответы женщин на полуструктурированные и открытые вопросы интервью «В каком возрасте вы осознанно начали планировать беременность?», «Какая информация у вас была о рождаемости и возрасте до того, как вы начали пытаться забеременеть?» и «Что вы узнали, когда вы начали лечение бесплодия?»

Каждая третья из обратившихся женщин с бесплодием осознанно начала планировать свою беременность только после 35 лет и была убеждена в том, что никаких проблем с зачатием у нее быть не может. Причинами ошибочной веры в свою фертильность явились постоянные напоминания, начиная с подросткового возраста, о профилактике беременности (33%), семейная история рождаемости (46,3%), а также неправильная информация от друзей, врачей или вводящих в заблуждение сообщений в средствах массовой информации о беременности у пожилых женщин-знаменитостей (29,3%). Участники не ожидали, что для рождения ребенка им могут понадобиться вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Из женщин 97,6% высказались за обучение населения с юношеского возраста факторам риска по бесплодию, а 80,5% указали, что имея эти знания они планировали бы свою беременность гораздо раньше. Однако 9,7% женщин признали, что даже если бы они обладали этой информацией, их жизненные обстоятельства не позволили бы им начать деторождение раньше.

Бесплодные женщины в возрасте старше 40 лет, не очень точно осознавали. Что есть зависимость плодовитости от возраста будущих родителей. Социально-демографический феномен отсроченного деторождения имеет место в Казахстане и отражает недоступность информации или неверное ее истолкование о взаимосвязи фертильности человека и его возраста.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, отсроченное деторождение, фертильность и возраст.

В современном мире бесплодие, являясь серьезной проблемой для здоровья, приобретает масштабы «эпидемии» и затрагивает около 12% всех женщин репродуктивного возраста. Показатель имеет тенденцию к увеличению [1]. Изменились подходы современных женщин к планированию семьи и рождению детей. Сегодня каждая пятая женщина на планете рождает своего первого ребенка после 35 лет, что намного позднее по сравнению с предыдущим поколением [2]. Аналогичная тенденция прослеживается и в нашей стране. Социально-экономические реформы происходящие в Казахстане в последние десятилетия не могли не отразиться на деторождении и в определенной степени ускорили процесс перехода от традиционного к новому типу репродуктивного поведения населения.

С другой стороны, этот драматический демографический сдвиг в сторону отсроченного деторождения сопровождается стремительным развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Число процедур ЭКО, проводимых в мире с 1985 года, ежегодно увеличивается в 50 раз, половина из них - проводится женщинами старше 35 лет [3].

В Казахстане показательная статистика отделения ЭКО Национального научного центра материнства и детства, куда за последние 10 лет обратилось около 7 тысяч бесплодных супружеских пар, причем 52% из них - старше 35 лет.

К сожалению, общество не всегда учитывает тот

факт, что с возрастом вероятность рождения ребенка после одного цикла ВРТ значительно уменьшается. Например, если в возрасте моложе 35 лет эффективность ЭКО составляет 41%, то у женщин старше 42 лет - всего 4% [3-10].

Какова истинная причина позднего рождения первого ребенка в Казахстане: осознанный ли это отказ от беременности или существуют медицинские проблемы? Понимают ли женщины в нашей стране, откладывая свою беременность на поздний срок, свои риски по бесплодию? Каковы причины позднего обращения бесплодных супругов к врачу? Поиск ответов на эти вопросы инициировал наше исследование.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить феномен отсроченного деторождения в Казахстане путем опроса женщин старше 40 лет, страдающих бесплодием.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводился анализ медицинских карт 82 бесплодных женщин в возрасте 40-49 лет, обратившихся за консультацией в отделение ЭКО ННЦМД (Астана) из различных регионов Казахстана. Данные также включали анонимные ответы женщин на полуструктурированные и открытые вопросы интервью «В каком возрасте вы осознанно начали планировать беременность?», «Какая информация у вас была о взаимосвязи рождаемости и возраста до того, как вы начали пытаться забеременеть?» и «Что вы узнали, как только приступили к лечению бесплодия?»

Интервью состояли в общей сложности из 44 открытых вопросов, в которых основное внимание уделялось тому, как принимались решения о более позднем деторождении и использовании репродуктивных технологий.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании участвовало 82 женщины, обратившиеся в отделение ЭКО ННЦМД и заполнившие анонимный опросник. Демографическая и социологическая характеристика когорты представлена в таблице 1. 70 человек (85,3%) из обследованных состояли в браке, преимущественно в гражданском и 12 (14,7%) – одиноки, но имели постоянного полового партнера. Большинство участников были коренной национальности (61%), работали - 96,3%, имели высшее образование - 86,6%, в том числе, ученую степень (26,8%) и семейный суммарный уровень доходов более 2 млн тенге в год (83%).

Таблица 1 - Демографическая и социологическая характеристика женщин (n=82)

	n	%
Всего женщин	82	100
Семейное положение		
зарегистрированный брак	23	28,0
гражданский брак	47	57,3
одинокие женщины	12	14,7
Этническая принадлежность		
казашки	50	61,0

русские	23	28,0
татарки	4	4,9
корейки	3	3,7
другие национальности	2	2,4
Работа		
женщины с оплачиваемой работой		
на момент обращения к врачу	79	96,3
женщины без оплачиваемой работы		
на момент обращения к врачу	3	3,7
Образование		
среднее специальное	11	1,2
высшее	71	86,6
ученая степень	2	2,4
Уровень дохода семьи		
До 1 000 000 тенге в год	7	8,5
1 000 000- 1 999 000 тенге в год	7	8,5
2 000 000- 2 999 000 тенге в год	11	13,4
3 000 000- 3 999 000 тенге в год	10	12,2
4 000 000- 4 999 000 тенге в год	18	22,0
5 000 000- 5 999 000 тенге в год	11	13,4
6 000 000- 6 999 000 тенге в год	10	12,2
более 7 000 000 тенге в год	8	9,8

Каждая третья из обратившихся женщин с бесплодием (31,7%) начала планировать свою беременность только после 35 лет (таблица 2). Среди основных причин позднего планирования выделялись: позднее замужество, отсутствие полового партнера, необходимость карьерного роста, окончания учебы, отсутствие жилья, денег и пр.

Таблица 2 - Возраст планирования первой беременности (n=82)

Возраст	Количество женщин	
	n	%
до 24 лет	2	2,4
25- 29 лет	15	18,3
30-35 года	39	47,6
36-40 лет	22	26,8
после 40 лет	4	4,9
	82	100

Женщины, планировавшие свою первую беременность до 35 лет (56 человек), но так и не родившие к моменту обращения в клинику, объясняют задержку получения результата медицинскими проблемами и отсутствием знаний о прогнозах своей фертильности.

Осведомленность женщин о соотношении возраста и риска бесплодия представлена в таблице 3. Оказалось,



что 61% женщин был информирован о том, что плодovitость снижается после 40 лет. Однако в группе женщин, планирующих беременность после 35 лет, число осведомленных было значительно меньше и составляло 30,8% по сравнению с 75% в группе женщин, желавших забеременеть до 35 лет. Настораживает тот факт, что подавляющее большинство женщин в исследуемой когорте 74 (90,2%), заявили, что они были убеждены в том, что способность к деторождению сохраняется до менопаузы. Причем возраст менопаузы по их мнению варьировался в среднем от 50 до 55 лет. Таким образом, каждая третья (30,5%) женщина ожидала, что у нее не будет никаких проблем с наступлением беременности в возрасте старше 40 лет.

В таблице 4 суммирован ряд объяснений анкетированных об их предполагаемой надежной фертильности. Каждая третья женщина вспоминает о постоянном с юношеского возраста акцентировании внимания всеми источниками информации на профилактике беременности, риске абортaв и осложнений после них, что создавала у нее иллюзию быстрого и легкого наступления беременности. Кроме того, оказалось, что 46,3% интервьюируемых женщин были убеждены в том, что если они ведут здоровый образ жизни, занимаются фитнесом, следят за весом, правильно питаются и в семье их родителей много детей, то это является гарантией их способности к зачатию. Также 29,3% анкетированных заметили, что уверенность легкого и беспрoблемного зачатия постоянно подпитывается частым упоминанием в средствах массовой информации успешных пожилых первородящих знаменитостях.

Таблица 4 - Предполагаемые предпосылки фертильности (n=82)

	n (%)
Постоянный акцент общественных источников информации на профилактике беременности	27 (33%)
Ожидалось, что здоровье, фитнес или семейная история являются показателем личной способности родить	38 (46,3%)
Сообщения СМИ, друзей, коллег вводят в заблуждение относительно возраста и репродуктивной способности	24 (29,3%)

Как видно из таблицы 5, более половины (63,4%) участников пытались забеременеть в течение 6-14 лет, в том числе, получая различные виды лечения у специалистов (диапазон: 6 месяцев -18 лет). Согласно анкетированию, в первые три года после установления диагноза «бесплодие» к врачу-репродуктологу обратилось только 16 (19,5%) женщин. Остальные 80,5% пациентов безрезультатно наблюдались у врачей поликлиники или непрофильных специалистов на протяжении многих лет. Почти две трети участников самостоятельно пришли на консультации по бесплодию, треть – направлены в клинику ВРТ акушерами-гинекологами или другими специалистами. Таким образом, можно предположить, что знания о том к какому специалисту и когда необходимо обращаться при бесплодии отсутствовали не только у самих пациентов, но и у врачей поликлиники.

Таблица 3 - Осведомленность о возрасте и риске бесплодия (n=82)

	Число женщин, n=82 (100%)	Число женщин, планировавших первую беременность в возрасте	
		до 35 лет (n=56)	старше 35 лет (n=26)
Плодovitость снижается после 40 лет	50 (61%)	42 (75%)	8 (30,8%)
Плодovitость сохраняется до менопаузы	74 (90,2%)	49 (87,5%)	25 (96,2%)
Ожидалось, что будет легко забеременеть в возрасте старше 40 лет	25 (30,5%)	17 (30,4%)	8 (30,8%)

Таблица 5 - Длительность бесплодия

Длительность бесплодия	Всего (n=82)	Число женщин планировавших первую беременность в возрасте	
		до 35 лет (n=56)	старше 35 лет (n=26)
До 1 года	1(1,2%)	0	1 (3,8%)
1-3 года	10 (12,2%)	2 (3,6%)	8 (30,8%)
4-5 лет	14 (17,1%)	7 (12,5%)	7 (26,9%)
6-9 лет	25 (30,5%)	17 (30,4%)	8 (30,8%)
10-14 лет	27 (32,9%)	25 (44,6%)	2 (7,7%)
Более 15 лет	5 (6,1%)	5 (8,9%)	0

Таблица 6 - Ретроспективная оценка информированности как фактора, влияющего на принятие решения деторождения

	Количество женщин n= 82(100%)	Число женщин планировавших первую беременность в возрасте	
		до 35 лет n=56 (100%)	старше 35 лет n=26 (100%)
Необходимо обеспечивать в средствах массовой информации для молодых женщин и мужчин информацию о факторах, снижающих фертильность	80 (97,6%)	54 (96,4%)	26 (100%)
Необходимо проводить тестирование фертильности мужчин и женщин в любом возрасте	77 (93,9%)	53 (94,6%)	24 (92,3%)
Попыталась бы зачать ребенка раньше, имея нужную информацию	66 (80,5%)	40 (71,4%)	26 (100%)
Личные обстоятельства не допускали раннего деторождения, независимо от понимания риска бесплодия с возрастом	8 (9,7%)	1 (1,8%)	7 (26,9%)

После консультации репродуктолога, большинство участников не ожидало, что для рождения ребенка им может понадобиться использование ВРТ, в том числе, донорские программы, и 44 (53,7%) сообщили, что они шокированы полученной информацией. 53 (64,6%) участников впервые узнали о том, что даже ЭКО предлагает им ограниченный шанс на успех, предполагая, что современные технологии способны гарантировать рождение ребенка несмотря ни на что. Обратившиеся в нашу клинику женщины впервые получили информацию об овариальном резерве и опасности его снижения с возрастом.

В результате полученной у репродуктолога консультации 79% женщин заявили, что счастливы, что обратились к этому специалисту и готовы были попытаться свои шансы в ЭКО, в том числе, в программе с донорскими яйцеклетками (32%). Практически все женщины (97,6%) выступали за озвучивание в средствах массовой информации о факторах, снижающих фертильность, чтобы мужчины и женщины оценивали свои риски и могли принимать более обоснованные решения о сроках рождения своего первого ребенка (таблица 6). Практически все интервьюируемые нами пациенты (93,9%) поддерживали идею регулярного скрининга женщин и мужчин на фертильность, в т.ч., на государственном уровне. 80,5% респондентов указали, что имея более подробную информацию о снижении рождаемости, они могли бы попытаться зачать в более раннем возрасте. Типичные заявления включали в себя: «Возможно, я просто пыталась бы более серьезно относиться к поиску подходящего парня раньше» или «Мы можем на время приостановить свою карьеру, но мы не можем вернуть упущенное время для рождения своих детей, и я никогда не предполагала насколько это серьезно». Только 9,7% женщин признали, что, даже если бы они обладали нужной информацией, их жизненные обстоятельства не позволили бы им родить раньше. Аргументы этой группы женщин заключались в следующем: «Я была слишком молода, чтобы

понимать риски бесплодия» или «Я просто не была готова к тому, чтобы иметь семью и детей».

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя социологическую характеристику обратившихся к нам бесплодных женщин в возрасте 40-49 лет, мы заметили, что это преимущественно материально обеспеченные женщины коренной национальности (61%), состоящие в браке (85,3%), преимущественно в гражданском (57,3%), имеющие высшее образование (86,6%) в т.ч. ученую степень (2,4%).

Несмотря на наличие высшего образования, у большинства женщин не было четкого представления о возрасте, когда физиологическая способность к деторождению начинает снижаться. Более половины участников были шокированы, обнаружив, что шансы на зачатие в их возрасте были намного ниже, чем они ожидали. Каждая третья из обратившихся с бесплодием женщин начала планировать свою беременность только после 35 лет. Среди основных причин позднего планирования выделялись: позднее замужество, отсутствие полового партнера, необходимость карьерного роста, окончания учебы, отсутствие жилья, денег и пр. Можно предположить, что социально-демографический феномен отсроченного деторождения все же имеет место в Казахстане и отражает культурные, физические и экономические реалии современности.

Женщины, планировавшие свою первую беременность до 35 лет (68,3%), но так и не родившие к моменту обращения в клинику, объясняют этот факт имеющимися медицинскими проблемами и также отсутствием знаний о прогнозах своей фертильности.

Cooke et al. в своей мета-этнографии определили три группы женщин по степени принятия решений о сроках деторождения: (I) те, кто был неосведомлен, (II) те, кто считал, что они были проинформированы, но имели неполную информацию и (III) те, кто был проинформирован, но тем не менее задерживал деторождение [11]. В

наших исследованиях, подобно первой группе Кука, 39% участников сообщали о том, что они совершенно не проинформированы о возрасте и рождаемости. Остальные 61% женщин знали о том, что плодовитость снижается после 40 лет, но при этом считали, что способность к деторождению сохраняется до менопаузы. Возраст менопаузы, по их мнению, варьировался в среднем от 45 до 55 лет. Интересно, что в группе женщин, осознанно откладывающих свое материнство, число осведомленных было почти в 2.5 раза меньше. Эта недооценка влияния возраста на фертильность коррелирует с результатами других опросов европейских и канадских студентов, которым было предложено рассмотреть зависимость рождаемости от возраста на более раннем этапе их жизни [9,10,12,13].

Возникает вопрос, почему высокообразованные женщины республики так поздно задумываются о рождении ребенка? Одна треть (33%) женщин в нашем исследовании подчеркнули, что в течение всей жизни основное внимание уделяется профилактике беременности, что, возможно, способствовало переоценке их шансов на зачатие даже в позднем возрасте. В своем исследовании в Великобритании Earle and Letherby утверждают, что контроль над профилактикой беременности создает «иллюзию» контроля над фертильностью [14].

46,3% женщин нашей выборки отразили вторую группу Кука, которая считала, что информация не относится к ним лично из-за вводящей в заблуждение информации средств массовой информации, их собственного здорового образа жизни или из-за семейной истории фертильности [15,16]. Это искажение информации о связи возраста и способности родить также может рассматриваться как отражение растущей культурной тенденции к перекладыванию личной вины за бесплодие на внешние факторы [17].

Справедливо было бы отметить, что научное признание факта снижения фертильности с возрастом также было относительно медленным. В докладе 1982 года от Федерации SECOS во Франции было проведено первое крупномасштабное исследование, призванное привлечь внимание к снижению результативности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста [18]. Тем не менее, только в конце 2000-х годов ASRM выпустила руководство, в котором бесплодным женщинам, достигшим 35-летнего возраста рекомендовалось сразу проводить терапию с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, минуя другие способы лечения с учетом риска снижения овариального резерва яичников [19].

Таким образом, за прошедшие годы демографическая тенденция отсроченного деторождения продолжилась, также как и возрастающий спрос на ВРТ у женщин старше 35 лет [1-3]. Недавние демографические прогнозы свидетельствуют о том, что даже широкое распространение использования ЭКО будет компенсировать лишь небольшую часть дефицита рождаемости [20].

Фактически мы обнаружили, что все опрошиваемые выступали за улучшение образования в отношении фертильности в более раннем возрасте, чтобы дать женщинам возможность осуществлять более осознанные шаги

по планированию рождения детей. Полученные нами данные отражают результаты других исследований, свидетельствующих о том, что у женщин есть общее понимание старения и фертильности, но они не обладают точными или конкретными знаниями, которые могли бы способствовать принятию обоснованных решений относительно сроков деторождения [7, 17,21,22,23]. Практически все интервьюируемые нами пациенты поддержали идею регулярного скрининга женщин и мужчин на фертильность, что совпадает с результатами другого опроса, касающегося отношения женщин к тестированию запаса яичников [24].

Однако, следует учитывать, что женщины, сознательно откладывающие деторождение, могут быть проинформированы, но не готовы к воспитанию детей из-за потребностей в образовании, работе и получении материальных благ [4, 12,15,25]. Среди участников нашего исследования эта категория женщин составила 9,7%, что значительно меньше наших зарубежных оппонентов и это радует [25].

Мы признаем, что в нашей работе собраны лишь данные о той категории женщин, которая обратилась за помощью в Национальный научный центр, но они не могут не отражать средне-статистическую выборку населения республики. Поэтому мы предполагаем продолжить проведение перспективных и/или рандомизированных исследований, специально предназначенных для изучения осведомленности [7,8,10,16]. Тем не менее сам факт того, что участники были высокообразованными и с финансовым уровнем выше среднего, делает их относительную нехватку знаний и информированности о возрастном бесплодии еще более яркой. Возможно, именно образование и высокий социально-экономический статус обусловили большую концентрацию внимания на контрацепции, чем на рождаемости, на карьере и достижении материальных благ, против выбора иметь детей в более молодом возрасте.

## ВЫВОДЫ

Бесплодные женщины в возрасте старше 40 лет, до обращения к репродуктологу не очень точно понимали зависимость плодовитости от возраста будущих родителей. После консультации специалиста они выступали за лучшее информирование населения о факторах риска бесплодия, а также предлагали тестировать на фертильность мужчин и женщин всех возрастов, особенно молодых для коррекции их планов деторождения. Лишь небольшое количество опрошиваемых признала, что их личные жизненные обстоятельства не побудили бы их начинать деторождение раньше, чем произошло. Таким образом, необходимо информировать население с юношеского возраста через СМИ и врачей не только о вреде аборт и своевременной контрацепции, но и о рисках бесплодия. Обязательным является включение в программу обучения врачей общей практики информации о взаимосвязи возраста и фертильности, а также вопросов профилактики бесплодного брака.

В то время как, позднее материнство не является новой социальной практикой, уникальным является то, что все большее число женщин беременеют с помощью

вспомогательных репродуктивных технологий и часто впервые в конце их репродуктивного цикла. Мы пришли к выводу, что материнство в старшем репродуктивном возрасте в ближайшем будущем будет одним из факторов, способствующих устойчивому изменению взглядов общества на то, что такое старость. Это женщины нового репродуктивного поведения, которое отвечает

изменяющимся социальным, культурным, физическим и экономическим реалиям современности. Социально-демографический феномен отсроченного деторождения имеет место в Казахстане и отражает недоступность или неверное истолкование информации о взаимосвязи фертильности человека и его возраста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chandra A, Martinez G, Mosher W, Abma J, Jones J. , 2005 . Fertility, Family Planning, and Reproductive Health of U.S. Women: Data from the 2002 National Survey of Family Growth. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control.
2. Matthews T.J., Hamilton B.E. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life, NCHS Data Brief , 2009, vol. 21 (pg.1-8) .
3. SART Clinic summary report, 2009 Society for Assisted Reproductive Technology.
4. Slaughter A.M. Why Women Still Can't Have It All, The Atlantic Monthly , 2012.
5. Hammoud A.O., Gibson M., Stanford J., White G., Carrell D.T., Peterson M. In vitro fertilization availability and utilization in the United States: a study of demographic, social, and economic factors, Fertil Steril, 2009, vol. 91 (pg.1630-1635).
6. Hewlett SA. , Creating a Life: Professional Women and the Quest for Children , 2002 1st edn New York Talk Miramax Books.
7. Tough S., Benzie K., Fraser-Lee N., Newburn-Cook C. Factors influencing childbearing decisions and knowledge of perinatal risks among Canadian men and women, Matern Child Health J , 2007, vol. 11 (pg. 189-198)
8. Maheshwari A., Porter M., Shetty A., Bhattacharya S. Women's awareness and perceptions of delay in childbearing, Fertil Steril , 2008, vol.90 (pg. 1036-1042).
9. Bretherick KL, Fairbrother N, Avila L, Harbord SH, Robinson WP. Fertility and aging: do reproductive-aged Canadian women know what they need to know?, Fertil Steril , 2010, vol. 93 (pg. 2162-2168).
10. Daniluk JC, Koert E, Cheung A. Childless women's knowledge of fertility and assisted human reproduction: identifying the gaps, Fertil Steril , 2012, vol. 97 (pg. 420-426).
11. Cooke A., Mills T.A., Lavender T. «Informed and uninformed decision making'–Women's reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: a meta-synthesis», Int J Nurs Stud , 2010, vol. 47 (pg. 1317-1329).
12. Lampic C., Svanberg A.S., Karlstrom P., Tyden T. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics, Hum Reprod , 2006, vol. 21 (pg. 558-564).
13. Tyden T., Svanberg A.S., Karlstrom P.O., Lihoff L., Lampic C. Female university students' attitudes to future motherhood and their understanding about fertility, Eur J Contracept Reprod Health Care , 2006, vol. 11 (pg. 181-189).
14. Earle S., Letherby G. Conceiving time? Women who do or do not conceive, Sociol Health Illn , 2007, vol. 29 (pg.233-250).
15. Ryan G.L., Maassen R.A., Dokras A., Syrop C.H., Van Voorhis B.J. A majority of women delay childbearing in both fertile and infertile groups despite understanding the risks of aging on fertility, Fertil Steril , 2005, vol. 84 (pg. S73-S73).
16. Bunting L., Boivin J. Knowledge about infertility risk factors, fertility myths and illusory benefits of healthy habits in young people, Hum Reprod , 2008, vol.23 (pg. 1858-1864).
17. Friese C., Becker G., Nachtigall R.D. Rethinking the biological clock: eleventh-hour moms, miracle moms and meanings of age-related infertility, Soc Sci Med , 2006, vol. 63 (pg. 1550-1560).
18. Schwartz D., Mayaux M.J. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS, N Engl J Med , 1982, vol. 306 (pg. 404-406).
19. ASRM Age-related fertility decline: a committee opinion, Fertil Steril , 2008, vol. 90 (pg. S154-S155) .
20. Leridon H., Slama R. The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproduction technology, Hum Reprod , 2008, vol. 23 (pg. 1312-1319).
21. Slosar H.K. , The Influence of Psychological Forces on Childbearing Delay in Women Nearing the End of Fecundity , 2003 San Diego, CA, USA Alliant International University.
22. Benzie K., Tough S., Tofflemire K., Frick C., Faber A., Newburn-Cook C. Factors influencing women's decisions about timing of motherhood, J Obstet Gynecol Neonatal Nurs , 2006, vol. 35 (pg. 625-633).
23. Carolan M., Nelson S. First mothering over 35 years: questioning the association of maternal age and pregnancy risk, Health Care Women Int , 2007, vol. 28 (pg. 534-555).
24. Bavan B., Porzig E., Baker V.L. An assessment of female university students' attitudes toward screening technologies for ovarian reserve, Fertil Steril , 2011, vol. 96 (pg.1195-1199).
25. Mac Dougall K., Beyene Y., Nachtigall R.D. 'Inconvenient biology:' advantages and disadvantages of first-time parenting after age 40 using in vitro fertilization, Hum Reprod , 2012, vol. 27 (pg. 1058-1065).



## SUMMARY

## THE PHENOMENON OF THE DELAYED CHILDBEARING - IS THERE A PROBLEM IN KAZAKHSTAN?

G. Utepova

«University Medical Center» Corporate Fund,  
National research center for maternal and child health  
Head of IVF Department  
Astana, Kazakhstan

**Introduction:** An increase in a woman's age at her first birth has occurred across all age groups but has been most pronounced in relatively older women, such that one out of every five women in the world has her first child after the age of 35, an 8-fold increase over the previous generation.

**Our aim:** To study the phenomenon of the delayed childbearing of infertile women over the age 40 in Kazakhstan.

**Methods:** 82 medical card women over the 40 years old, who had consultation in IVF department of National research Center of Maternity & Child Care, were retrospectively analyzed. The data include responses to the interview questions 'What information did you have about fertility and age before you started trying to get pregnant?' and 'What did you learn once you proceeded with fertility treatment?', as well as any discussion of these topics.

**Results:** 31.7% of women in our cohort first attempted conception at an average age more than 35 and 61% stated that they had some awareness that fertility declined after age 40. Yet 90.2% of women expected their fertility to decline gradually until menopause at around 50 years and 30.5% reported that they expected to get pregnant without difficulty at age 40. When entering into the medical realm, very few participants had considered the possibility that they would need IVF and 53.7% reported being 'shocked' and 'alarmed' to discover that their understandings of the rapidity of age-related reproductive decline were inaccurate.

There were 97.6% of women who advocated better fertility education earlier in life so that men and women could make more informed childbearing decisions and 80.5% who indicated that with more information about declining fertility they might have attempted conception at an earlier age.

**Conclusion:** We found that women in our country did not have a clear understanding of the age at which fertility begins to decline. Over half of participants were 'shocked' to discover that the chances of conception at their ages were much lower than they had anticipated. As a result, we conclude that while the failure to appreciate the true biological relationship between aging and fertility may reflect inaccessibility or misinterpretation of information, it is not sufficient to explain the decades-long socio-demographic phenomenon of delayed childbearing.

**Keywords:** *age and fertility, delayed childbearing, fertility education.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

### БАЛА ТУУДЫ КЕЙІНГЕ ҚАЛДЫРУ ФЕНОМЕНІ – ҚАЗАҚСТАНДА БҮЛ МӘСЕЛЕ БАР МА?

Өтепова Г.Т.

«University Medical Center» корпоративтік қоры  
Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы  
Экстракорпоралді ұрықтандыру бөлімшесінің меңгерушісі  
Қазақстан, Астана

Бүгінгі күнде әрбір бесінші әйел өзінің алғашқы баласын 35 жастан кейін туады, бұрынғы буынмен салыстырғанда бұл көрсеткіш 8 есе жоғары. Қазақстандық әйелдердің жүктілігінен саналы түрде бас тарту фактісі бар ма? Әйелдер жүктілікті кейінге қалдыру бедеулік қауіпіне әкелетіндігін түсінеді ме? Осы сұрақтарға жауап іздеу біздің зерттеуімізге бастама болды.

#### ЗЕРТТЕУ МАҚСАТЫ

Қазақстанда бедеулікке ұшыраған 40 жастан асқан әйелдермен сұхбат жүргізу арқылы бала тууды кейінге қалдыру феноменін зерттеу.

#### МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Қазақстанның әр аймағынан АБҰҒО (Астана) ЭКҰ бөлімшесінде кеңестенуге келуші 40-49 жастардағы 82 бедеу әйелдердің медициналық карташаларына талдау жүргізілді. Мәліметтер жартылай құрылымдалған сұрақтарға және «Сіз қай жаста саналы түрде жүктілікті жоспарлауды бастадыңыз?», «Жүкті болуға тырысқанға дейін бала туу туралы және қай жасыңызда қандай ақпараттарды білдіңіз?» және «Сіз бедеулікті емдей бастағанда нені білдіңіз?» интервьюдің ашық сұрақтарына анонимді түрде жауаптар енгізілді.

#### НӘТИЖЕЛЕР

Әрбір үшінші бедеу әйел тек 35 жастан кейін ғана өзінің жүктілігін саналы түрде жоспарлауды бастаған екен бедеулік туралы және болмай қалу проблемасы болмайтынына ойламаған. Өзінің жүкті болуына қате сенімді қарауларына жасөспірім кезінен бастап үнемі жүктілікке тиым салу, мәліметтер алдын алу туралы (33%), отбасылындағы тарихы балалар саны (46,3%), сондай – ақ достарынан, дәрігерлерден немесе атақты кәрі әйелдердің жүктілігі туралы бұқаралық ақпарат құралдарындағы жаңылысқа әкелетін хабарламалар болып табылады. Тексерушілер бала туу үшін оларға көмекші репродуктивті технологиялар (КРТ) қажет болатынын күтпеді.

Әйелдердің 97,6% жасөспірім жастан бастап бедеулік бойынша қауіп факторлары туралы дәріс беру туралы айтты, ал олардың 80,5% аталмыш білім алған соң өзінің жүктілігін әлдеқайда ерте жоспарлайтын еді. Алайда 9,7% әйелдер осы ақпаратты білгенменде олардың өмірлік жағдайлары бала тууды ерте бастауға мүмкіндік болмайтынын мойындады.

#### ТҰЖЫРЫМ

40 жастан асқан бедеу әйелдердің ұрықтылығы болашақ ата-аналардың жастарына байланысты екенін нақты түсінбеді. Бала туудың мерзімін ұзартудың әлеуметтік-демографиялық феномен Қазақстанда бар және адамның ұрықтануға қабілеті және оның жасының өзара байланысы туралы ақпараттардың қол жетімсіздігі мен қате түсіндірмесі баяндалады.

*Түйін сөздер:* көмекші репродуктивті технологиялар, экстракорпоралді ұрықтандыру, бала тууды кейінге қалдыру, фертильділік және жас.

УДК 618.2

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ВРТ

Ш.К. Сармулдаева<sup>1</sup>, Э.К. Жакашева<sup>2</sup>, Г.С. Сарсенбаева<sup>3</sup>, М.К. Шарипбаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии КазМУНО

<sup>2</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии

<sup>3</sup>Городской перинатальный центр  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

В данной статье проанализировано 516 историй родов. Цель исследования - оценка особенностей течения и исхода беременностей, сроков и способов родоразрешения у женщин, забеременевших при помощи ВРТ. На основании анализа устанавливается, что пациентки, забеременевшие при помощи ВРТ, в основном первородящие старшего возраста, с бесплодием длительностью более 20 лет, причиной которого чаще всего является трубно-перитонеальный фактор. Частым осложнением беременности были ИЦН и угроза прерывания беременности. Большая часть беременных родоразрешены в доношенном сроке оперативным путем и в одной трети показаний был категорический отказ от самостоятельных родов. Дети рождались в удовлетворительном состоянии и количество послеродовых осложнений не превышало общепопуляционные показатели.

**Ключевые слова:** ВРТ, роды после ЭКО, осложнения родов после ВРТ, причины бесплодия, течение беременности.

В последние 20 лет вспомогательные репродуктивные технологии становятся все более популярны, не так давно отметили 20-летие первого ребенка, родившегося посредством ВРТ. При помощи экстракорпорального оплодотворения появилась вероятность наступления беременности у супружеских пар, ранее не имевших для этого шансов. В настоящее время лечение женского и мужского бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов превратилось в рутинную процедуру. Благодаря внедрению методов донации ооцитов, интрацитоплазматической инъекции одного сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ), криоконсервации яйцеклеток, созданию банка спермы и донорских яйцеклеток удалось расширить границы применения вспомогательных репродуктивных технологий [1,2]. Беременность становится возможной для женщин, уже вышедших из репродуктивного возраста, женщин с экстрагенитальной и гинекологической патологией и, соответственно, новые и новые вопросы встают уже перед акушерами-гинекологами. Течение таких беременностей и родов очень часто осложняется, ведение подобных беременностей и родов сопряжено с огромным риском, как для беременных и рожениц, так и для самих врачей [3]. Нами проведен анализ историй родов пациенток с ВРТ в двух родильных учреждениях третьего уровня г. Алматы

возраст женщин был 34,2-38,1-34,7 соответственно году. Длительность бесплодия варьировалась от 2 до 24 лет. На рисунке 1 представлены причины бесплодия.

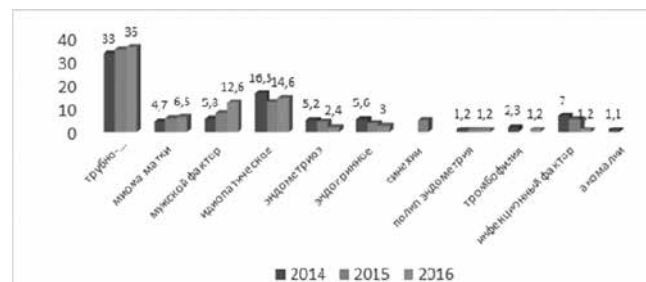


Рисунок 1 – Причины бесплодия.

Таким образом, основной причиной бесплодия являлся трубно-перитонеальный фактор, имеющий незначительную тенденцию к росту в течение трех лет. Также незначительно увеличивается количество женщин с миомой матки и сопутствующим бесплодием, что заставляет прибегнуть к ВРТ. Из года в год увеличивается число семей с мужским фактором бесплодия.

Индекс массы тела пациенток составил  $26,3 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>. Основным экстрагенитальным заболеванием являлась анемия различной степени тяжести до 56%.

По паритету беременностей преобладали повторно-беременные - 58%.

На рисунке 2 представлено течение беременности у пациенток с ВРТ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

516 историй родов с 2014-2016 год.

Методы – статистический, клинический

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализировано 516 историй родов в ЦПидКХ и ГПНЦ г. Алматы за 2014-2016 год. Средний

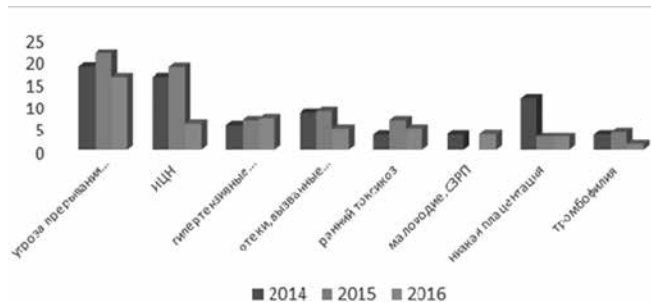


Рисунок 2 – Течение беременности

Согласно рисунку 2 течение беременности в основном осложнялось угрозой прерывания беременности, ИЦН, что незначительно отличается от показателей общей популяции женщин, не использовавших ВРТ.

На рисунке 3 представлены сроки и методы родоразрешения женщин в 2014-2016 году.



Рисунок 3 – Сроки и методы родоразрешения женщин в 2014-2016 году.

Таким образом, срочные роды преобладали у женщин, которые применяли ВРТ (2014 – 80,9%, 2015 – 78,8%, 2016 – 86%). Среди случаев срочных родов оперативное родоразрешение в 3 раза превышало случаи самостоятельных родов. В случае оперативного родоразрешения преобладали случаи планового родоразрешения по сравнению с экстренным.

На рисунке 4 показано количество одно- и многоплодных беременностей.

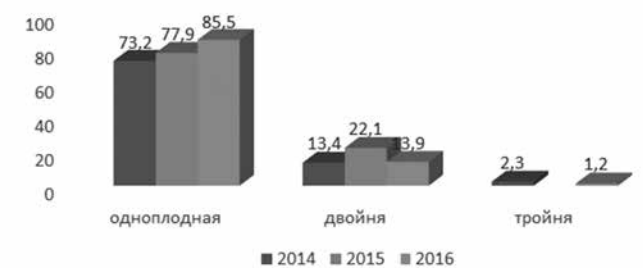


Рисунок 4 – Количество плодов

Согласно рисунку 4, преобладала одноплодная беременность.

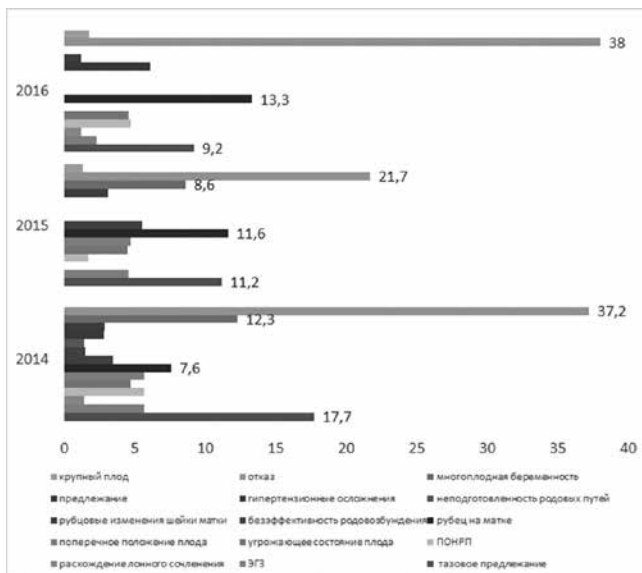


Рисунок 5 – Показания к оперативному родоразрешению

Согласно рисунку 5, основным показанием к оперативному родоразрешению стал категорический отказ женщины от самостоятельных родов, несмотря на то, что в нашей стране желание женщины не является определяющим фактором, однако для женщин, применявших ВРТ и имеющих желанную беременность, очевидно, было сделано исключение.

На рисунке 6 представлена информация о состоянии новорожденных при рождении.



Рисунок 6 – Состояние новорожденных при рождении.

Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар, 7-10 баллов – удовлетворительное состояние, 4-6 – средней тяжести, и меньше – тяжелое. Таким образом, основная часть новорожденных была рождена в удовлетворительном состоянии, и количество детей в тяжелом состоянии при рождении уменьшалось с каждым годом.

Средняя масса доношенных новорожденных была 3301,1±120 грамм, недоношенных – 2110,4±135 грамм.

На рисунке 7 представлены данные о послеродовых осложнениях у пациенток с ВРТ



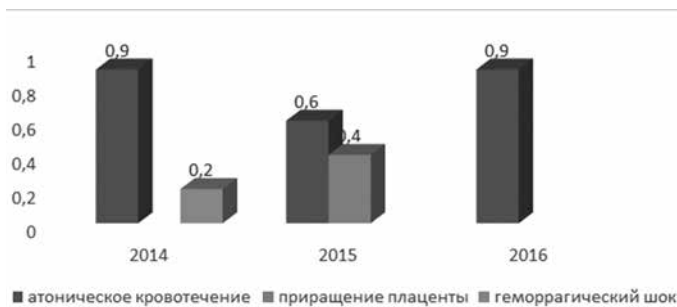


Рисунок 7 – Послеродовые осложнения.

Таким образом, количество осложнений у пациенток с ВРТ не превышало количество в общепопуляционной группе согласно известным литературным данным.

### ВЫВОДЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно представленным данным, следует сделать вывод, что пациентки, забеременевшие при помощи ВРТ

– это в основном первородящие старшего возраста с бесплодием длительностью более 20 лет, причиной которого чаще всего является трубно-перитонеальный фактор. Статистически достоверным является рост мужского фактора при бесплодном браке. Из экстрагенитальных заболеваний основная доля принадлежит анемии, также женщины с бесплодием часто страдают избыточной массой тела. Частым осложнением беременности были ИЦН и угроза прерывания беременности. Большая часть беременных родоразрешены в доношенном сроке оперативным путем, у одной трети был категорический отказ от самостоятельных родов. Дети рождались в удовлетворительном состоянии и количество послеродовых осложнений не превышало общепопуляционные показатели.

Таким образом, можно сделать вывод, что несмотря на возраст женщин и отягощенный гинекологический анамнез, беременность с ВРТ при условии, что женщина ее донашивает, протекает относительно благоприятно.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Особенности течения беременности, наступившей в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Принципы ведения. – Алматы. - 2005.
2. In Vitro Fertilisation: Perinatal Risks and Early Childhood Outcomes. Scientific Impact Paper № 8, May 2012.
3. Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения. Клиническая лекция Мак/ И.О. Макаров// Гинекология. – 2010. - № 2. - С. 16-20.

### REFERENCES

1. Osobennosti techeniya beremennosti, nastupivshey v programmah vspomogatelnyih reproduktivnyih tehnologiy. Printsipy vedeniya. – Almaty. - 2005.
2. In Vitro Fertilisation: Perinatal Risks and Early Childhood Outcomes. Scientific Impact Paper # 8, May 2012.
3. Vedenie beremennosti posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya. Klinicheskaya leksiya Mak/ I.O. Makarov// Ginekologiya. – 2010. - # 2. - S. 16-20.

### SUMMARY

#### FEATURES PREGNANCY AND BIRTH AFTER ART

Sh.K.Sarmuldaeva<sup>1</sup>, E.K. Zhakasheva<sup>2</sup>, G.S. Sarsenbaeva<sup>2</sup>, M.K.Sharipbaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Department of Obstetrics and Gynecology KazMUCE

<sup>2</sup>Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery

<sup>3</sup>City Perinatal Center

Kazakhstan, Almaty

In this article, 516 labor record are analyzed. The purpose of the study is to evaluate the features of the course and outcome of pregnancies, the timing and methods of delivery in women who became pregnant with ART. Based on the analysis, it is established that patients who become pregnant with ART are mostly elderly primipara, with infertility for more than 20 years, the cause of which is often the tubular peritoneal factor. Frequent complications of pregnancy were ICI and the threat of termination of pregnancy. Most of the pregnant women were delivered operatively and in one third of the indications was a categorical refuse of vaginal births. Children were born in a satisfactory condition and the number of postpartum complications did not exceed general population indicators.

**Keywords:** ART, delivery after IVF, complications of labor after ART, causes of infertility, pregnancy course.

**ТҮЙІНДЕМЕ****ҚРТ КЕЙІНГІ ЖҮКТІЛІК ПЕН БОСАНУ АҒЫМЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ****Ш.К. Сармұлдаева<sup>1</sup>, Э.К. Жакашева<sup>2</sup>, Г.С. Сарсенбаева<sup>3</sup>, М.К. Шарипбаева<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті акушерлік және гинекология кафедрасы<sup>2</sup>Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы<sup>3</sup>Қалалық перинатальды орталық

Қазақстан, Алматы

Берілген мақалада 516 босану тарихы талданған. Бұл зерттеудің мақсаты, ҚРТ жүкті болған әйелдер жүктілігінің ағымы, аяқатлуы және босану әдісі мен мерзімі болып табылады. Талдама негізінде анықталды, ҚРТ жүкті болған әйелдер, жиі түтік-перитонеалдық себебінен болған, бедеулік мерзімі 20 жылдан астам үлкен жастағы алғаш босанушылар. Жүктіліктің жиі асқынулары ИЦЖ және жүктіліктің үзілу қауіпі. Жүктіліердің басым бөлігі мерзімі жетіп, оперативті түрде босанған, үштен бір бөлігінде көрсеткіш әйелдің табиғи босанудан бас тартуы. Нәрестелер қанағаттанарлық жағдайда туылыған, босанудан кейінге асқынулар жалпы популяциялық көрсеткіштен аспаған.

**Түйін сөздер:** ҚРТ, ЭКҰ кейін босану, ҚРТ кейін босану асқынулары, бедеулік себептері, жүктілік ағымы.

УДК 618.1

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ К ПРОГРАММАМ ВРТ

О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, А.В. Есарева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества  
Министерства здравоохранения РФ  
Россия, Екатеринбург

### АННОТАЦИЯ

#### ЦЕЛЬ

Изучить влияние внутриматочных орошений кавитированным раствором интерферона-гамма на морфологические характеристики эндометрия, уровень цитокин-продуцирующих клеток, провоспалительных медиаторов и содержание вирусов ВПЧ и ВПГ II типа в строме эндометрия у женщин с вирусной патологией эндометрия.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено морфологическое, иммунологическое и иммуногистохимическое обследование 60 женщин с патологией эндометрия вирусной этиологии, из них: 30 пациенток получали комплексное лечение, включающее использование ультразвукового кавитационного орошения полости матки раствором рекомбинантного интерферона-гамма и 30 женщин – стандартную терапию.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние иммунной системы женщин с вирусным поражением эндометрия до лечения характеризуется воспалительной направленностью клеточных реакций, проявляющихся в повышении спонтанного уровня Т-лимфоцитов, значительном увеличении содержания CD3+IL-4+-клеток в условиях стимуляции, снижении индекса поляризации индуцированных цитокин-продуцирующих клеток, содержания сывороточного IFN- $\gamma$ , а также возрастании продукции провоспалительных медиаторов в сыворотке крови. На локальном уровне имеет место снижение внутриклеточной продукции IL-4 Т-лимфоцитами и смещение цитокинового баланса в сторону Th-1 зависимого иммунного ответа.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение комплексной терапии женщинам с хроническим эндометритом вирусной этиологии на системном уровне способствует декантамации эндометрия ВПЧ и ВПГ II типа, вызывает увеличение значения индекса поляризации индуцированных цитокин-продуцирующих лимфоцитов, на локальном уровне – снижение процентного содержания индуцированных CD3+IFN- $\gamma$ +клеток при стимуляции и смещение индекса поляризации в направлении регуляторных цитокин-продуцирующих клеток.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, иммунитет, кавитационное орошение полости матки, хронический эндометрит.

Несмотря на колоссальные успехи, достигнутые в последние десятилетия в области репродуктивной медицины, эмбриологии и генетики, проблема бесплодного брака еще далека от своего решения. Наметилась устойчивая тенденция к изменению лидирующего фактора бесплодия. С внедрением вспомогательных репродуктивных технологий доминирующее положение занимает маточный фактор, который составляет до 62% в структуре причин женского бесплодия в популяции российских женщин [1,2]. Нарушение полноценной имплантации человеческого эмбриона в связи с нерецептивным эндометрием является наиболее значимой причиной репродуктивных неудач ВРТ, занимая в их структуре до 70% [3]. Причины нарушения рецептивности эндометрия многочисленны и нередко комплексны. Среди ведущих

этиологических факторов рефрактерного эндометрия доминирующее положение занимает инфекционный. Частота морфологической верификации хронического эндометрита среди пациенток с тонким рефрактерным эндометрием достигает 65-70,2%. Поражение рецепторного аппарата эндометрия может быть связано не только с прямым повреждающим действием инфекционного агента, но и с неадекватным развитием иммунных реакций в стромальных структурах эндометрия, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогена [4]. Следует отметить, что одной из особенностей течения хронического эндометрита является отсутствие верификации бактериальных возбудителей патологического процесса в эндометрии в большинстве случаев наблюдения. В этой связи в фокусе научного интереса находятся

исследования, посвященные изучению роли вирусной этиологии заболевания.

Важную роль в патогенезе хронического эндометрита отводят системе цитокинов. У пациенток с хроническим эндометритом наблюдается снижение функциональной активности лимфоцитов и нарушение баланса продуцируемых ими цитокинов, сдвиг которого в сторону Th-1-зависимого иммунного ответа может привести к повышению продукции провоспалительных медиаторов, развитию выраженных воспалительных реакций в эндометрии, даже при персистенции инфекционного агента, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и может служить причиной неполноценной имплантации [3,4].

Трудности медикаментозного лечения больных с хроническим эндометритом обусловили поиск новых технологий лечения данного заболевания, в частности возможности использования в терапии хронического эндометрита орошения полости матки раствором рекомбинантного интерферона гамма, кавитированным ультразвуком низкой частоты. Несмотря на имеющиеся в литературе данные об эффективности использования данного метода, нерешенным остается вопрос о влиянии низкочастотного ультразвука на состояние локального и системного иммунитета у пациенток с поражением эндометрия вирусной этиологии [5, 6, 7].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценить эффективность технологии кавитационного орошения полости матки раствором интерферона гамма для подготовки пациенток с патологией эндометрия вирусной этиологии к программам ВРТ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 60 женщин с хроническим эндометритом вирусной этиологии, ассоциированным с «тонким» рефрактерным эндометрием.

Критериями включения являлись: маточная форма бесплодия, обусловленная «тонким» эндометрием, диагностированное по данным УЗИ на 20-22 день цикла М-Эхо менее 8 мм, гистологически подтвержденный диагноз хронического эндометрита с верификацией антигенов CD138 в строме эндометрия. Критерии исключения: тяжелая соматическая патология, которая является противопоказанием к вынашиванию беременности, онкологические заболевания, бесплодие, не обусловленное маточным фактором.

Все пациентки слепым методом были разделены на две группы, в которых для восстановления эндометрия в комплексной терапии применялось или не применялось низкочастотное ультразвуковое кавитационное орошение полости матки. Первую группу составили 30 женщин, которым был проведен курс кавитационного ультразвукового орошения полости матки. Вторую группу – 30 пациенток, в лечении которых не проводились внутриматочные орошения. Стандартная терапия включала проведение антибактериальной терапии при верификации бактериального возбудителя в диагностически

значимом титре и циклическую гормональную терапию. Группу контроля составили 18 условно здоровых женщин.

Низкочастотное ультразвуковое кавитационное орошение полости матки начинали на 7-9 день цикла ежедневно курсом из 5 процедур продолжительностью 3–5 минут, с частотой волны 25 кГц, скоростью потока лекарственного средства 100-150 мл/мин. Лекарственной средой для орошения являлся жидкий раствор лиофилизата рекомбинантного интерферона-гамма (Ингарон®, Код АТХ-L03AB03, Фармаклон НПП, Россия) в дозе 500 000 ЕД в разведении на 400 мл физиологического раствора на одну процедуру.

Данное исследование предварялось научным экспериментом по изучению воздействия энергии ультразвуковых волн низкой частоты (25 кГц) минут на стабильность молекул действующего вещества препарата Ингарон® - рекомбинантного интерферона-гамма - с использованием метода масс-спектрометрии на квадрупольно-времяпролётном масс-спектрометре сверхвысокого разрешения на Xisimpact HD, Bruker Daltonik GmbH. На основании протокола № 75 от 27.04.2015, масс-спектрометрический анализ молекул действующих веществ лекарственного препарата Ингарон® до и после обработки низкочастотным ультразвуком в спектре диапазона 20-25 кГц в течение 300 секунд свидетельствует о стабильном состоянии молекул и отсутствии их фрагментации на фоне ультразвукового воздействия.

Для морфологического исследования эндометрий получали методом pipelle biopsy на 7-8 день цикла. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ставили ШИК-реакцию по Шабдашу. Определение антигенов CD138, ВПЧ и HSV II в тканях эндометрия проводили с помощью иммуногистохимического анализа. Использовали группоспецифический иммуноглобулин к ВПЧ, а также моноклональные антитела к 6, 11 и 18 серотипам и HSV II типу («Novacastra»), поликлональные антитела к CD138. Применяли стрептавидин-биотинпероксидазную систему визуализации LSAB2 «Dako», США. Экспрессию антигенов оценивали путем подсчета позитивных клеток в поле зрения при увеличении 400 и подсчете не менее 10 полей зрения.

Имунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флуоросцеинизотиоцианатом (FITC) и фикоэритрином (PE). Оценивали продукцию внутриклеточных цитокинов IFN- $\gamma$  и IL-4 Т-лимфоцитами (CD3+IFN- $\gamma$ + и CD3+IL-4+). Содержание про- и противовоспалительных медиаторов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно рекомендациям производителей реагентов: IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-4 – с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. В соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего переосмотра, у всех женщин до момента включения в иссле-



дование было получено информированное согласие на использование биологического материала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин составил  $33,13 \pm 0,72$  лет в первой основной группе,  $33,92 \pm 0,26$  во второй основной группе и  $32,52 \pm 0,68$  лет в контрольной группе;  $p > 0,05$ . Группы были сопоставимы по возрасту.

Хронический эндометрит в обеих основных группах наблюдения часто сочетался с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта (56,67% (17) в основной группе №1; 50,0% (15) в основной группе №2 - против 7,14 % в контроле;  $p < 0,05$ ). Около трети пациенток в основной группе наблюдения №1 (26,67%) и №2 (33,33%) страдали хроническим аднекситом и имели в анамнезе инфекции, передаваемые половым путем. Структура органических поражений матки, приводящих к нарушению фертильности, в анамнезе была представлена синдромом Ашермана (23,33%), пороками развития матки (8,33%), аденомиозом (13,33%) и подслизистой миомой матки (11,67%). По поводу данных заболеваний всем пациенткам предпринимались гистерорезектоскопические операции в плане подготовки к программам ВРТ.

Особенностью акушерского анамнеза пациенток с «тонким» эндометрием, являлось доминирование у них вторичного бесплодия (66,67% женщин). При этом только у трети пациенток первой (36,67%) и второй (33,33%) группы и вторичному бесплодию предшествовали роды. Главным образом вторичному бесплодию предшествовали серия медицинских абортс неразвивающихся беременностей (в среднем  $2,46 \pm 0,54$  случая прерывания беременности), либо спонтанные аборты (в среднем  $1,86 \pm 0,56$  случаев абортов на одну пациентку в основных группах).

По данным анамнеза доминирующее положение в структуре репродуктивных потерь у пациенток основных групп наблюдения принадлежит неразвивающейся беременности (63,33%), которую можно считать одним из клинических проявлений эндометриопатии. Показана высокая частота хирургического аборта в анамнезе у пациенток с бесплодием (41,66%), ассоциированным с «тонким» эндометрием. Вспомогательными репродуктивными технологиями воспользовались 70,0% (42) пациенток основных групп. Число попыток ЭКО, предпринятых женщинами с бесплодием и гипоплазией эндометрия, достигало 6, что свидетельствует об отсутствии эффекта от проведения программ ВРТ у данных пациенток. 46,67% (14) пациенток первой основной группы и 36,67% (11) пациенток второй основной группы относились к категории recurrent implantation failure и имели 2 и более неудачных попыток ЭКО.

Морфологическое исследование образцов эндометрия у женщин первой и второй групп демонстрировало картину хронического эндометрита с различной степенью выраженности фиброза 24,5% и склероза стромы 13,2%, признаками перинодулярных и перигландулярных инфильтратов (рисунок 1). Вирусное поражение эндометрия демонстрировало картину фибринозно-де-

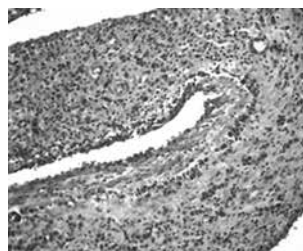


Рисунок 1 - Хронический эндометрит. Лимфоидная инфильтрация стромы. Изменение структуры волокон стромального матрикса. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

сquamативного интервиллусита с формированием мелких псевдоинфарктов. Реакция иммунного воспаления на нашем материале была диагностирована в 12% случаев первой группы и в 16% второй группы. Для нее характерен ряд морфологических признаков: очаги некроза и некробиоза стромальных клеток; скопления лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов в перинодулярной и перигландулярной зоне стромы эндометрия; тромбоз спиральных сосудов и сливающиеся поля фиброза в периваскулярной области (рисунок 2).

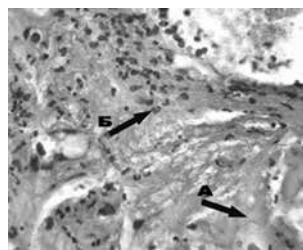


Рисунок 2 - А) Очаги фиброза в строме эндометрия. Б) накопление полиморфноклеточных лейкоцитов в периваскулярной области. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 400$ .

Методом иммуногистохимического исследования в тканях выявлено наличие вируса папилломы человека в стромальном локусе эндометрия в 6 случаях у женщин первой группы, в 8 случаях – среди женщин второй группы. Из них в первой группе в 3 случаях выявлены низкоонкогенные типы ВПЧ и в 1 случае высокоонкогенный тип. Во второй группе в 2 случаях в тканях эндометрия присутствовал низкоонкогенный тип вирусов папилломы человека и в 2 случаях сочетание низкоонкогенного и высокоонкогенного типов ВПЧ. В 2 случаях у женщин первой группы выявлено наличие ДНК вируса простого герпеса 2 типа.

Имуногистологическое исследование парафиновых срезов эндометрия показало наличие иммуноположительных включений антигенов ВПЧ в ядрах и цитоплазме зараженных эндометриальных клеток, эндотелиоцитов капилляров, призматического эпителия эндометриальных желез, в ядрах поверхностного эпителия эндометрия и лимфоцитов.

В многочисленных экспериментах показано, что низкочастотный ультразвук обладает потенциально важным эффектом воздействия на функциональную активность клеток, который может заметно влиять на восстановление тканей и процессы регенерации в естественных условиях. Низкочастотный ультразвук вызывает расширение кровеносных сосудов и увеличение регионарного кровотока в 2-3 раза, инициирует благоприятные изменения в микроциркуляторном русле, и эндотелии сосудов, активизирует ангиогенез и развитие коллатерального кровотока [7,8]. Стратегически важным лечебным эффектом ультразвука низкой частоты *in vivo* является

фонофоретический эффект, обеспечивающий доставку лекарственного вещества в ткани, минуя центральный кровоток [7,8]. Данные обстоятельства определили наш научный интерес в изучении возможностей применения энергии ультразвуковых колебаний для восстановления морфологической структуры и функциональной активности «тонкого» рефрактерного эндометрия.

У женщин первой группы после комплексной терапии с применением внутриматочных орошений кавитированным раствором интерферона-гамма удалось добиться полной деконтаминации эндометрия вирусами ВПЧ и ВПГ у всех пациенток, имевших вирусоносительство. Во второй группе женщин, где кавитационное орошение не применялось, в контрольных образцах эндометрия, взятых в следующем менструальном цикле, у всех четырех пациенток определялся вирус папилломы человека.

Проведение внутриматочного орошения кавитированными лекарственными растворами с добавлением интерферона-гамма приводит к быстрой и полной элиминации вирусов папилломы человека и вируса простого герпеса второго типа в строме эндометрия.

Согласно данным литературы, наличие бактериально-вирусной колонизации эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических факторов иммунитета (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать ин-

фекционный агент, что приводит к персистенции микроорганизмов, характеризующейся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, синтезирующих провоспалительные цитокины [8, 9].

Определение уровня экспрессии цитокинов клетками цельной крови позволяет охарактеризовать способность к секреторной активности иммунцитов и выявить дефекты биосинтеза ряда основных медиаторов межклеточного взаимодействия. При этом оценка спонтанной экспрессии цитокинов иммунокомпетентными клетками свидетельствует о том, насколько эти клетки активированы *in vivo*, а митоген-индуцированная – позволяет оценить потенциальную способность цитокин-продуцирующих клеток к выработке сигнальных молекул в ответ на дополнительный стимул, что характеризует функциональный резерв иммунной системы.

Согласно настоящему исследованию у всех женщин с хроническим эндометритом вирусной этиологии в периферической крови имело место повышение спонтанного уровня Т-лимфоцитов, экспрессирующих провоспалительные (IFN- $\gamma$ ) и регуляторные (IL-4) цитокины, что указывало на избыточную продукцию внутриклеточных факторов, опосредующих, как Th1-, так и Th2-путь иммунного ответа (таблица 1).

Таблица 1 - Содержание цитокин-продуцирующих клеток и уровень цитокинов в крови женщин с поражением эндометрия вирусной этиологии при использовании различных методов лечения, МЕ (P25-P75)

	1-я группа (комплексная терапия, n=30)		2-я группа (стандартная терапия, n=30)		Группа сравнения (n=18)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3+IFN- $\gamma$ + спонтанный, %	2,56 (2,34-3,62)*	2,31 (1,95-3,21)	3,06 (2,33-3,482)*	3,19 (2,59-3,78)*	1,51 (1,50-1,60)
CD3+IL-4+ спонтанный, %	3,0 (2,37-4,53)*	2,37 (1,79-3,24)	3,54 (2,37-5,21)*	4,45 (2,63-4,68)*	1,43 (1,30-1,60)
CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+ спонтанный, у.е.	0,83 (0,64-1,12)	1,29 (0,82-1,37)	0,88 (0,65-1,15)	1,03 (0,57-1,37)	1,0 (0,94-1,06)
CD3+IFN- $\gamma$ + стимулированный, %	4,87 (3,62-7,33)	4,4 (3,67-6,14)	6,16 (4,26-9,9)	9,13 (6,27-12,09)	6,0 (5,30-7,0)
CD3+IL-4+ Стимулирован- ный, %	6,4 (4,2-9,99)*	3,89 (3,0-7,27)	6,09 (4,74-9,27)*	6,44 (4,77-17,07)*	4,60 (4,06-5,40)
CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+ стимулирован- ный, у.е.	0,74 (0,55-1,15)*	0,94 (0,56-1,33)#	0,97 (0,77-1,21)*	1,0 (0,76-1,59)	1,31 (1,24-1,48)
IFN- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	0,0 (0,0-0,89)*	0,0 (0,0-4,15)*	0,0 (0,0-3,95)*	0,0 (0,0-0,16)*	18,7 (15,5-23,63)
IL-4 сывороточный, пг/мл	0,35 (0,03-1,3)	0,10 (0,0-0,78)	0,28 (0,0-1,2)	0,35 (0,0-1,52)	0,0 (0,0-0,0)

Примечание. \*  $p < 0,017$  – статистически значимые различия с группой сравнения (критерий Манна-Уитни), # $p < 0,05$  – статистически значимые различия между показателями до и после лечения (критерий Вилкоксона).

С другой стороны, значительное увеличение содержания CD3+IL-4+-клеток в условиях стимуляции, свидетельствовало о включение защитных механизмов, направленных на подавление клеточно-опосредованного иммунного ответа. Тем не менее, снижение индекса поляризации цитокин-продуцирующих клеток (CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+) индуцированными лимфоцитами, отражало снижение функционального резерва иммунокомпетентных клеток. При этом отмечалось статистически значимое снижение содержания IFN- $\gamma$  в сыворотке крови, а уровень сывороточного IL-4 не отличался от показателей группы сравнения.

По данным литературы течение хронического эндометрита сопровождается повышением доли CD4+IFN $\gamma$ + лимфоцитов и снижением процента CD4+IL-4+ клеток, что обуславливает в свою очередь повышение соотношения CD4+IFN $\gamma$ + / CD4+IL-4+, которое, по мнению авторов, служит индикатором нарушения процессов имплантации у пациенток данной категории [10]. Другими авторами показано, что соотношение Th1/Th2 сопоставимо с таковым при беременности, прогрессирующей впоследствии до срока доношенной. В то же время, индуцированное дополнительным стимулом усиление продукции внутриклеточного IFN $\gamma$ , даже сопровождающееся повышением внутриклеточного синтеза IL-4, является фактором, повышающим эффективность презентации антигенов гистосовместимости и способность их распознавания Т-лимфоцитами [11]. В отличие от других интерферонов интерферон-гамма повышает экспрессию антигенов ГКГС как I-го так и II-го классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их кон-

ститутивно. Интерферон гамма блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц, тем самым оказывая цитотоксическое воздействие на вирус-инфицированные клетки.

Важно отметить, что интерферон гамма блокирует синтез  $\beta$ -TGF, ответственного за развитие фиброза стромы эндометрия.

После проведения комплексного лечения, включающего использование рекомбинантного интерферона гамма, вводимого локально с помощью кавитационного орошения полости матки, увеличилось сниженное до лечения значение индекса поляризации цитокин-продуцирующих лимфоцитов при стимуляции, а спонтанная продукция внутриклеточных цитокинов IL-4 и IFN- $\gamma$ , нормализовалась до уровня условно здоровых женщин. Уменьшилось количество индуцированных CD3+IL-4+-клеток до значений группы сравнения. Содержание сывороточного IFN- $\gamma$  сохранялось на уровне сопоставимом с контрольными значениями, продукция IL-4 значимо не отличалась.

При проведении стандартной терапии изменения в продукции внутриклеточных и сывороточных цитокинов относительно стартовых показателей не выявлено: продукция внутриклеточных цитокинов у пациенток 2-й группы превышала показатели группы сравнения, а уровень IFN- $\gamma$  оставался достоверно низким.

При исследовании локальной продукции внутриклеточных цитокинов в ткани эндометрия статистически значимых различий в содержании Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN- $\gamma$  у пациенток с хроническим эндометритом и условно здоровых женщин не выявлено (таблица 2).

Таблица 2 - Содержание цитокин-продуцирующих клеток в ткани эндометрия у женщин с поражением эндометрия вирусной этиологии при использовании различных методов лечения, МЕ (P25-P75)

	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		Группа сравнения (n=18)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3+IFN- $\gamma$ + спонтанный, %	1,59 (1,18-2,8)	1,54 (1,07-2,44)	1,39 (1,11-3,14)	2,73 (1,11-4,16)	1,85 (1,44-2,16)
CD3+IL-4+ спонтанный, %	0,96 (0,94-1,52)*	1,59 (0,82-3,76)	0,95 (1,94-1,98)*	1,03 (0,94-1,37)*	2,06 (1,92-2,72)
CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+ спонтанный, у.е.	1,26 (1,03-1,25)*	0,75 (0,54-0,95)#	1,26 (1,03-1,36)*	1,27 (1,01-1,65)	0,79 (0,71-0,91)
CD3+IFN- $\gamma$ + Стимулирован-ный, %	2,16 (1,33-3,36)#*	4,98 (2,97-5,68)	4,36 (2,48-5,03)	3,69 (2,47-5,64)	4,22 (3,07-5,19)
CD3+IL-4+ Стимулирован-ный, %	3,53 (2,41-4,66)*	2,93 (1,82-6,33)*	3,29 (2,04-5,03)*	3,05 (2,05-4,4)*	4,99 (3,83-6,86)
CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+ стимулирован-ный, у.е.	0,73 (0,47-0,81)#*	1,21 (1,02-1,23)*	1,17 (0,99-1,23)*	1,21 (1,02-1,24)	0,83 (0,75-0,91)

Примечание. \* p<0,001 – статистически значимые различия с группой сравнения (критерий Манна-Уитни), #p<0,001 – статистически значимые различия между показателями до и после лечения (критерий Вилкоксона).

Однако количество спонтанных и индуцированных CD3+IFN- $\gamma$ - и CD3+IL-4+-клеток у женщин 1-й и 2-й групп было достоверно снижено, следствием чего явилось значимое повышение индекса поляризации цитокин-продуцирующих клеток и смещение цитокинового баланса в сторону клеточно-опосредованного иммунного ответа.

Применение комплексного лечения с использованием кавитированных низкочастотным ультразвуком растворов рекомбинантного интерферона гамма вызывало смещение цитокинового баланса в сторону Th-2 зависимого иммунного ответа. Значение индекса поляризации в спонтанном и стимулированном тестах снижалось относительно первоначального уровня и не отличалось от показателей группы сравнения (спонтанный уровень), а также было достоверно ниже (при стимуляции лимфоцитов). При этом сохранялось низкое процентное содержание CD3+IL-4+-клеток, а уровень индуцированных Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN- $\gamma$  статистически значимо повышался относительно первоначального уровня и параметров условно здоровых женщин. После применения стандартной терапии продукция внутриклеточных цитокинов сохранялась на прежнем уровне.

Исследование содержания провоспалительных медиаторов в сыворотке крови показало, что до проведения лечения уровень IL-6 у всех женщин с неразвивающейся беременностью был сопоставим с показателями условно здоровых женщин, а концентрация IL-8 и TNF- $\alpha$  статистически значимо превышала аналогичные показатели группы сравнения (таблица 3), что указывает на воспалительную направленность клеточных реакций у данной категории пациенток.

Таблица 3 - Уровни провоспалительных цитокинов у женщин с хроническим эндометритом вирусной этиологии при различных методах лечения, Ме (P25-P75)

Показатели	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		Группа сравнения (n=18)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
IL-6	6,43 (4,43-7,59)	1,1 (0,62-1,48)*#	7,16 (2,58-11,36)	6,43 (1,29-8,07)	4,38 (2,68-5,61)
IL-8	43,1 (20,46-155,8)*	30,10 (15,99-44,56)*	60,45 (12,08-131,3)*	14,55 (6,38-65,15)	13,80 (11,32-14,35)
TNF- $\alpha$	3,24 (2,08-5,44)*	4,01 (3,44-6,31)*	2,77 (1,62-3,76)*	4,9 (1,55-6,05)*	1,69 (1,39-1,98)

Примечание. \*  $p < 0,017$  – статистически значимые различия с группой сравнения (критерий Манна-Уитни), # $p < 0,05$  – статистически значимые различия между показателями до и после лечения (критерий Вилкоксона).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфометрия эндометрия показала, что вирусное инфицирование приводит к нарушению функциональной активности эндометрия, формированию фиброза и склероза стромы, перинодулярных и перигландулярных инфильтратов, тромбозу спиральных сосудов. Использование в комплексе терапии орошений полости матки кавитированными низкочастотным ультразвуком рас-

Полученные нами результаты исследования содержания цитокинов у женщин с неразвивающейся беременностью, согласуются с данными ряда отечественных и зарубежных авторов [2, 12, 13]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании концентрации IFN- $\gamma$  в сыворотке крови у женщин основных групп была существенно снижена, что указывает на угнетение цитотоксической реакции Т-лимфоцитов, на опосредованный антителами лизис инфицированных клеток Т-лимфоцитами, макрофагами, полиморфно-ядерными лейкоцитами. Следовательно, повышение продукции TNF- $\alpha$ , IL-8 и CRP, является следствием стимуляции к продукции макрофагов и нейтрофилов некоторыми вирусами [13].

После проведения кавитационного орошения полости матки с применением рекомбинантного интерферона гамма наблюдалась нормализация соотношения исследуемых медиаторов. При этом содержание IL-6 снизилось практически в 6 раз, а уровень IL-8 в 1,4 раза. Однако, несмотря на некоторое снижение IL-8, концентрация этого хемокина сохранялась на достоверно высоком уровне, содержание TNF- $\alpha$  оставалось повышенным, а уровень IL-6 был статистически значимо ниже аналогичных показателей условно здоровых женщин. Использование стандартного метода лечения не оказывало влияние на повышенное содержание провоспалительных цитокинов за исключением содержания IL-8, уровень которого снижался до значений условно здоровых женщин.

творами интерферона-гамма способствует элиминации вирусных агентов из стромальных структур эндометрия.

Состояние иммунной системы женщин с хроническим эндометритом вирусной этиологии характеризуется воспалительной направленностью клеточных реакций, проявляющихся в повышении спонтанного уровня Т-лимфоцитов, экспрессирующих IL-4; снижении уровня



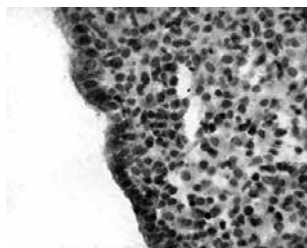


Рисунок 3 - Иммуногистохимическое исследование эндометрия. Максимальная иммуноположительная реакция на антиген ВПЧ коричневого цвета в цитоплазме люминального маточного эпителия в ядрах и цитоплазме некоторых стромальных клеток промежуточного типа. Увеличение  $\times 400$ .

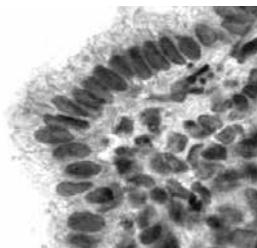


Рисунок 4 - Иммуногистологическое исследование эндометрия. Максимум иммуноположительных реакций антигенов ВПЧ в цитоплазме люминального маточного эпителия, а слабо в ядрах некоторых стромальных клеток промежуточного типа. Увеличение  $\times 1000$ .

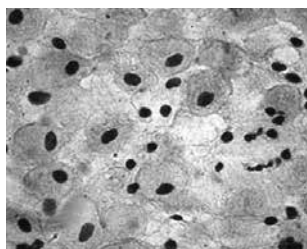


Рисунок 5 - Отсутствие иммуноположительной реакции антигенов ВПЧ и ВПГ 2 типа в базальной зоне эндометрия. Увеличение  $\times 400$ .

Т-лимфоцитов, экспрессирующих IFN- $\gamma$ , значительном увеличении содержания CD3+IL-4+-клеток в условиях стимуляции, снижении индекса поляризации индуцированных цитокин-продуцирующих клеток (CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+), содержания сывороточного IFN- $\gamma$ , а также возрастании продукции провоспалительных медиаторов TNF- $\alpha$ , IL-8 и CRP в сыворотке крови. На локальном уровне имеет место снижение внутриклеточной продукции IL-4 Т-лимфоцитами и смещение цитокинового баланса в сторону Th-1 зависимого иммунного ответа.

Проведение комплексной терапии с применением внутриматочных орошений кавитированными растворами интерферона-гамма женщинам с поражением эндометрия вирусной этиологии на системном уровне вызывает увеличение значения индекса поляризации индуцированных цитокин-продуцирующих лимфоцитов относительно первоначального уровня, на локальном уровне – повышение содержания CD3+IFN- $\gamma$ + -клеток при стимуляции и смещение индекса поляризации в направлении регуляторных цитокин-продуцирующих клеток.

Таким образом, использование ультразвукового кавитационного орошения полости матки раствором рекомбинантного интерферона гамма является наиболее эффективным методом оказывающим существенное влияние на восстановление функциональной активности иммунокомпетентных клеток эндометрия у пациенток с поражением эндометрия вирусной этиологии и может быть использовано в качестве эффективной подготовки в программах ВРТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гюльмамедова И.Д., Межова О.К. Проблемы имплантации в программе IVF (обзор литературы). Новости медицины и фармации. – 2010. – С. 17-27.
2. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности тонкого эндометрия в программах ВРТ. Обзор литературы. Проблемы репродукции. – 2013. № 4. С. 3-7.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - М.: Триада-Х; - 2002. - 275 с.
4. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. - М.: ГЭОТАР-Медиа; - 2010.
5. Cravello L., Porcu G., D'Ercole C. et al. Identification and treatment of endometritis. Contracept Fertil Sex. – 2001. -№ 7. - С. 585–586.
6. Чистякова Г.Н., Тарасова М.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Погорелко Д.В. Особенности апоптоза лимфоцитов у женщин с регрессирующей беременностью в анамнезе. Проблемы репродукции. – 2013. - № 4. – С. 27–30.
7. Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - № 1. – С. 32–37.
8. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Иммунокоррекция кавитированными ультразвуком растворами в комплексном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Уральский медицинский журнал. – 2013. - №108(3). – С. 46–51.
9. Hirama Y., Ochiai K. Estrogen and progesterone receptors of the out-of-phase endometrium in female infertile patients. Fertil. Steril. 1995; 63(5): 984–988.
10. Mote P.A., Balleine R.L., McGowan E.M. et al. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. J. Clin. Endoc. Metab. 1999; 84(8): 2963–2971. doi: 10.1210 / jcem.84.8.5928
11. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В. Иммунологическая загадка беременности. Иваново: МИК. - 2005. – 276 с.
12. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недо-



- статочности и ранних репродуктивных потерь. Медицинская иммунология. – 2016. - № 16(6). – С. 539–550.
13. Данусевич И.Н. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Медицинский журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. - № 8. – С. 108–111.
14. Белан, Э.Б., Пахуридзе, Р.Ф., Смолова, Н.В., Андреева, М.В. Уровень IL-8 в сыворотке крови как маркер течения воспалительного процесса у больных с гинекологической патологией. Цитокины и воспаление. – 2011. - № 3. – С. 55–60.

## REFERENCES

1. Gyulmamedova I.D., Mezkhova O.K. Problemy implantatsii v programme IVF (obzor literatury). Novosti meditsiny farmatsii. – 2010. – S. 17-27.
2. Boyarskiy K.Yu., Gaydukov S.N., Palchenko N.A. Sovremennyiy vzglyad na problemu retseptivnosti tonkogo endometriya v programmah VRT. Obzor literatury. Problemy reproduksii. – 2013. # 4. S. 3-7.
3. Sidelnikova V.M. Privyichnaya poterya beremennosti. - M.: Triada-H; - 2002. - 275 s.
4. Suhii G.T., Shurshalina A.V. Hronicheskiy endometrit. - M.: GEOTAR-Media; - 2010.
5. Cravello L., Porcu G., D'Ercole S. et al. Identification and treatment of endometritis. Contracept Fertil Sex. – 2001. - # 7. - S. 585–586.
6. Chistyakova G.N., Tarasova M.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Pogorelko D.V. Osobennosti apoptoza limfotsitov u zhenshin s regressiruyushey beremennostyu v anamneze. Problemy reproduksii. – 2013. - # 4. – S. 27–30.
7. Gluhov E.Yu., Bogdanova A.M., Kozyreva E.N. Ispolzovanie nizkochastotnogo ultrazvuka v lechenii patsientok s hronicheskim endometritom, stradayuschiy razlichnyimi formami besplodiya. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. – 2015. - # 1. – S. 32–37.
8. Oboskalova T.A., Kononova I.N., Voroshilina E.S. Immunokorreksiya kavitirovannyimi ultrazvukom rastvorami v kompleksnom lechenii tservikalnykh intraepitelialnykh neoplaziy, assotsiirovannykh s papillomavirusnoy infektsiyey. Uralskiy meditsinskiy zhurnal. – 2013. - #108(3). – S. 46–51.
9. Hirama Y., Ochiai K. Estrogen and progesterone receptors of the out-of-phase endometrium in female infertile patients. Fertil.Steril. 1995; 63(5): 984–988.
10. Mote P.A., Balleine R.L., McGowan E.M. et al. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. J. Clin. Endoc.Metab. 1999; 84(8): 2963–2971. doi: 10,1210 / jcem.84.8.5928
11. Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Kudryashova A.V. Immunologicheskaya zagadka beremennosti. Ivanovo: MIK. - 2005. – 276 s.
12. Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Rol narusheniy produktsii tsitokinov v geneze platsentarnoy nedostatochnosti i rannih reproductivnykh poter. Meditsinskaya immunologiya. – 2016. - # 16(6). – S. 539–550.
13. Danusevich I.N. Sostoyanie endokrinnoy i immunnoy sistem u zhenshin s hronicheskim endometritom i reproductivnyimi narusheniyami. Meditsinskiy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. – 2013. - # 8. – S. 108–111.
14. Belan, E.B., Pahuridze, R.F., Smolova, N.V., Andreeva, M.V. Uroven IL-8 v syvorotke krovi kak marker techeniya vospalitel'nogo protsessu u bolnykh s ginekologicheskoy patologiyey. Tsitokiny i vospalenie. – 2011. - # 3. – S. 55–60.

## SUMMARY

### NEW TECHNOLOGIES FOR THE PREPARATION OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL PATHOLOGY OF THE VIRAL ETIOLOGY TO THE ART PROGRAMS

**O.A. Melkozerova, N.V. Bashmakova, A.V. Esareva, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova**

Ural Research Institute of Maternity and Child Care Russian Ministry of Health  
Russia, Ekaterinburg

## AIM

To study the effect of intrauterine irrigation with a cavitated interferon-gamma solution on the morphological characteristics of the endometrium, the level of cytokine-producing cells, proinflammatory mediators and the content of HPV and HSV II viruses in the endometrium in women with viral endometrial pathology.

## MATERIALS AND METHOD

Is carried out immunological tests 60 women with chronic endometritis of virial etiology (HPV, HVS II), of which 30 patients received comprehensive treatment, including the use of ultrasonic cavitation irrigation uterine cavity with interferon-gamma solution and 30 women - standard therapy.

## RESULTS

It was established that the immune system of women developing pregnancy before treatment is characterized by inflammatory cell reactions oriented manifested in increasing the level of spontaneous T-lymphocytes expressing IFN- $\gamma$  and IL-4; a significant increase in the content of CD3 + IL-4 + cells in terms of stimulation index reducing polarization induced cytokine-producing cells (CD3 + IFN- $\gamma$  + / CD3 + IL-4 +) of serum IFN- $\gamma$ , as well as increasing production of proinflammatory mediators of TNF- $\alpha$ , IL-8, CRP and serum. At the local level, there is a decrease in the intracellular production of IL-4 by T lymphocytes and cytokine balance shift towards Th-1-dependent immune response.

## CONCLUSION

Conducting complex therapy for women with non-developing pregnancy at the system level causes an increase in the index of polarization-induced cytokine-producing lymphocytes relative to the initial level, at the local level - reducing the percentage of induced CD3 + IFN- $\gamma$  + -cells in the stimulation and displacement polarization index in the direction of regulatory cytokines-producing cells.

**Keywords:** *the immune system, human immunodeficiency virus, virus of hepatitis C, human papilloma virus, herpes virus zoster II type, intrauterine cavitation irrigation, chronic endometritis of virial etiology.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ЭНДОМЕТРИЙДІҢ ВИРУСТЫҚ ЭТИОЛОГИЯЛЫ ПАТОЛОГИЯСЫНА ШАЛДЫҚҚАН ӘЙЕЛ ПАЦИЕНТТЕРДІ ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНА ДАЙЫНДАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ

О.А.Мелкозерова, Н.В. Башмакова, А.В. Есарева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова

РФ Денсаулық сақтау министрлігінің Урал аналық пен нәрестелікті қорғау ғылыми-зерттеу институты  
Ресей, Екатеринбург

## МАҚСАТЫ

Интерферон-гамманың кавитацияланған ерітіндісімен жатырішілік суландырудың эндометрийдің морфологиялық сипаттамаларына әсерін, цитокин-өндіруші жасушалардың деңгейін, қабынуға қарсы медиаторлар мен эндометрияның вирустық патологиясы бар әйелдерде эндометрий стромасында II типтік ВПГ мен ВПЧ вирустарының мөлшерін зерттеу.

## МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР

Эндометрийдің вирустық этиологиялы патологиясы бар 60 әйелдің морфологиялық, иммунологиялық және иммуногистохимиялық зерттеуі жүргізілген, олардың ішінде: 30 пациент жатыр ішін рекомбинатты интерферон-гамма ерітіндісімен ультрадыбыстық кавитациялық суландыруды қамтитын кешенді ем алды және 30 әйел – стандартты терапияны қабылдады.

## НӘТИЖЕЛЕР

Эндометрийдің вирустық зақымдануы бар әйелдердің иммундық жүйелерінің жағдайы емге дейін Т-лимфоциттердің кенеттен деңгейінің жоғарылауында, ширықтыру жағдайында CD3+IL-4+-жасушалар мөлшерінің елеулі өсуінде, индукцияланған цитокин-өндіруші жасушалардың поляризация индексінің төмендеуінде, сарысулы IFN- $\gamma$  мөлшерінде, сондай-ақ қанның сарысуында қабынуға қарсы медиаторлар өнімнің көбеюінде көрінетін жасушалы реакциялардың қабыну бағыттылығымен сипатталады. Жергілікті деңгейде жасушаішілік өнімнің IL-4 Т-лимфоциттерімен төмендеуі мен цитокин балансының Th-1 тәуелді иммундық жауап жағына жылжып кетуі орын алады.

## ҚОРЫТЫНДЫ

Вирустық этиологиялы созылмалы эндометриті бар әйелдерге кешенді терапияны жүйелік деңгейде жүргізу II типтік ВПЧ мен ВПГ эндометрияның декантамациясына себепші болады, индукцияланған цитоксин-өндіруші лимфоциттердің поляризация индексі мәнінің өсуіне әкеледі, жергілікті деңгейде – ынталандыру және поляризация индексі реттегіш цитокин-өндіруші жасушалар бағытында жылжыту кезінде индукцияланған CD3+IFN- $\gamma$ + жасушалардың пайыздық мөлшерінің төмендеуі.

**Түйін сөздер:** *С гепатитінің вирусы, адамның иммунитеті тапшылығының вирусы, адамның папиллома вирусы, иммунитет, жатыр қуысын кавитациялық суландыру, созылмалы эндометрит.*

УДК 618.177-089.888.11

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДГОТОВКИ К ПРОГРАММАМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Л.Р. Чалова

Корпоративный фонд УМС «Национальный научный центр материнства и детства»  
Казахстан, Астана

### АННОТАЦИЯ

В 2000 году ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) охарактеризовала ожирение как неинфекционную эпидемию. Это было вызвано резким ростом числа случаев избыточной массы тела и ожирения у населения. По данным ВОЗ за 2014 год 39% взрослого населения начиная с 18 лет, имеют избыточный вес, из них – у 13% диагностируется ожирение [1].

В США ожирением страдает от 33 до 50 % женщин, 8% женщин репродуктивного возраста страдает от экстремального ожирения (индекс массы тела выше 40) [2, 3].

У 45 % женщин с выраженным ожирением развиваются нарушения репродуктивной функции. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6%, для сравнения: у женщин с нормальным весом - 18,6%.

Все чаще в клиники ЭКО обращаются женщины с избыточной массой тела, и приходится проводить циклы индукции суперовуляции пациенткам, имеющим нарушения овуляции, а не из-за проблем с проходимость маточных труб или патологии спермы партнера [5]. Показатель индекса массы тела 28% и более вызывает дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что приводит к нарушению менструального-овариального цикла, ановуляции вследствие изменения ритма секреции гонадотропин-рилизинг гормона, снижения синтеза глобулина, связывающего половые стероиды (ПССГ), повышения выработки яичниковых и надпочечниковых андрогенов, лютеинизирующего гормона и формирования инсулинорезистентности [1].

Все чаще в клиники ЭКО обращаются женщины с избыточной массой тела, которым приходится проводить циклы индукции суперовуляции. Растет количество исследований, проводимых с целью выявления методов подготовки таких пациентов и увеличения результативности программ ЭКО.

Для исследования были отобраны 2 группы женщин, страдающих бесплодием, имеющих избыточную массу тела, индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 30 и проходящих программу ЭКО. Группа была разделена на две подгруппы. В первую, контрольную группу были отобраны женщины (n 22) без предварительной подготовки, во вторую - женщины с ИМТ (n 20) после предварительной подготовки.

Результаты исследования показали, что применение мио-инозитола в сочетании с фолиевой кислотой улучшает эффективность программ ЭКО.

**Ключевые слова:** *избыточная масса тела, ожирение, ВРТ, бесплодие, мио-инозитол.*

### ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – хронический патологический процесс, имеющий тенденцию к рецидивированию и характеризующийся метаболическими нарушениями, приводящими к чрезмерному накоплению жировой ткани в организме человека. Ожирение относится к числу наиболее серьезных проблем медицинского и социального-экономического плана, так как влияет на сокращение продолжительности жизни и ухудшение качества жизни больных.

У 45 % женщин с выраженным ожирением развиваются нарушения репродуктивной функции. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6%, для сравнения: у женщин с нормальным весом - 18,6%.

Ожирение – избыточное накопление в организме жировой ткани, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более.

Условием увеличения массы тела является длительное превышение поступления извне энергии, требуемой организму для поддержания основного обмена.

Формула расчета индекса массы тела: масса тела/рост в квадрате.

### Классификация ожирения по индексу массы тела

Результат	ИМТ
Дефицит массы тела	<18,5
Норма	18,5-24,9
Избыточная масса тела	25-29,9
Ожирение I степени	30-34,9
Ожирение II степени	35-39,9
Ожирение III степени	>40

Суммарный расход энергии складывается из 3 частей.

1. Основной обмен (60-75%):

а) энергия, расходуемая на поддержание обмена ве-

ществ, в состоянии покоя равна 1 ккал на кг массы тела в час,

б) у разных людей очень сильно варьируется.

2. Специфическое динамическое действие пищи (15%)

а) посталиментарный термогенез,

б) относительно постоянный – около 10 % суточного расхода энергии.

3. Физическая активность.

а) сильно варьируется у разных людей: 20-30% суточного расхода при малоподвижном образе жизни,

б) 40-50% энергии - у физически активных лиц.

### ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Одной из наиболее подробных классификаций, опирающихся на причины и механизмы развития ожирения, является этиопатогенетическая классификация избыточной массы тела, в которой выделяют две основных формы ожирения – первичную и вторичную. Первичное ожирение, в свою очередь, подразделяется на:

- ягодично-бедренное;
- абдоминальное;
- с выраженными дефектами пищевого поведения;
- стрессовая гиперфагия;
- синдром «ночной еды»;
- с признаками метаболического синдрома.

### ВТОРИЧНОЕ ИЛИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ ДЕЛЯТ НА:

1. Ожирение с установленным дефектом генов.

2. Церебральное ожирение, развившееся на фоне новообразований головного мозга, инфекционных и системных поражений. Развитию данной формы ожирения может способствовать наличие у больного заболеваний психической сферы.

3. Эндокринное ожирение, связанное с нарушениями в работе щитовидной железы, надпочечников, гипофиза и гипоталамуса, половых желез.

4. Медикаментозное ожирение.

### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

В зависимости от механизмов, способствующих развитию избыточной массы тела у человека, различают следующие формы ожирения:

- алиментарно-конституциональная, связанная с особенностями диеты, а также с наследственностью, и развивающаяся обычно с детства;

- гипоталамическая, развивающаяся при повреждении гипоталамуса;

- эндокринная, причиной которой являются такие эндокринные патологии, как гипотиреоз, гиперкортицизм, гипогонадизм и др.;

- ятрогенная или медикаментозная форма ожирения, развитию которой способствует прием ряда лекарственных препаратов: кортикостероидов, некоторых антидепрессантов, нейролептиков, контрацептивов и т.п.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ ПО ТИПУ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ОРГАНИЗМЕ

При обследовании больных ожирением выявляется специфическое распределение жировой ткани, систематизация которого позволяет выделить три формы ожирения:

- по верхнему типу или андроидное ожирение;
- по нижнему типу или гиноидное ожирение;
- смешанное или промежуточное ожирение.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ, ОСНОВАННАЯ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

В зависимости от того, количественным или качественным изменениям подвергаются жировые клетки - адипоциты, различают следующие формы ожирения:

- гипертрофическое ожирение, при котором увеличиваются размеры каждой жировой клетки на фоне стабильного показателя их количества;

- гиперпластическое ожирение, для которого характерно увеличение количества адипоцитов; эта форма ожирения развивается обычно с детства и тяжело поддается коррекции вследствие того, что количество жировых клеток остается неизменным даже при резком похудении.

- смешанное ожирение, когда наряду с увеличением количества жировых клеток отмечается их укрупнение за счет возрастания содержания жира в них второе.

**МИО-ИНОЗИТОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ** необходимы для осуществления эффектов трех наиболее важных для репродуктивной системы гормонов:

- 1) гонадолиберина;
- 2) лютеинизирующего гормона (ЛГ);
- 3) фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ).

Тем самым, мио-инозитол оказывает влияние на функционирование репродуктивной системы, поддерживая:

- 1) функции яичников;
- 2) стимуляция овуляции;
- 3) созревание ооцитов;
- 4) инвазия трофобласта при закреплении бластоцисты.[4,5].

Комбинированная терапия СПКЯ с включением мио-инозитола снижает риск нарушения обмена веществ при СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела, проявляя благотворное влияние на уровень метаболизма, состояние гормональной регуляции и функции яичников (Nordio M. et al. 2012).

Кроме того, прием мио-инозитола способствует улучшению клинических проявлений дисметаболического синдрома у женщин в постменопаузе, улучшая показатели уровней триглицеридов, ЛПВП, холестерина и диастолического артериального давления (Giordano D, 2011).

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в сравнении у пациенток с избыточной массой тела с предварительной подготовкой и без.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования были отобраны 2 группы женщин, страдающих бесплодием, имеющих избыточную массу тела с индексом массы тела (ИМТ) от 25 до 30 и взятых в программу ЭКО.

Показанием к программе ЭКО явились: мужской фактор бесплодия и женский тубно-перитонеальный фактор.

Критерием исключения явились тяжелые формы мужского бесплодия, наличие изменений в кариотипах супругов, ИМТ больше 30, хронический эндометрит (тонкий эндометрий), наличие тяжелых эндокринных нарушений, исключение применения гормональных препаратов за три месяца до программы, эндометриоз любой локализации, базальный ФСГ больше 10 Mme/ml.

Группа была разделена на две подгруппы.

В первую контрольную группу были отобраны женщины (n 22) без предварительной подготовки, во вторую - женщины с ИМТ (n 20) после предварительной подготовки.

Возраст пациенток в обеих группах составлял от 29 до 38 лет. Стимуляция суперовуляции проводилась по протоколу с антагонистами, стандартными дозами гонадотропинов.

Первая группа пациенток в течение трех месяцев принимала 2 грамма мио-инозитола и 200 мг фолиевой кислоты. Вторая группа - 400 мг фолиевой кислоты.

	+ мио-инозитол (n22)	- мио-инозитол(n20)
Количество гонадотропинов в программе СО (74ед- 1 ампула)	28±10	30±10
Количество аспирированных ооцитов	7,6±3,8	6,9±2,4
Зрелость ооцитов	84,5±28,7	82,2±29,9
Частота оплодотворения	70.8±20.4	68.4±19.2
Частота наступления беременности	9/22 (40,9%)	7/20 (35%)

Не было обнаружено различий между числом преовуляторных фолликулов, созревших в одном цикле, как в изучаемой, так и в контрольной группах (6,3±3,6 и 5,9 ± 2,9 соответственно).

В исследуемой группе (22 человека) наступило 9 беременностей. Одна из них была эктопической, одна самопроизвольно прервалась в первом триместре в сроке 7-8 недель, две беременности оказались многоплодными.

Во второй группе (20 человек) наступило 7 беременностей. Одна из них оказалась многоплодной, и одна прервалась во втором триместре беременности в сроке 22-23 недель по причине истмико-цервикальной недостаточности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что применение мио-инозитола в сочетании с фолиевой кислотой улучшает эффективность программ ЭКО.

Среднее число полученных ооцитов и эмбрионов для переноса было одинаковым в обеих группах, что свидетельствует о том, что применение мио-инозитола не влияет на механизмы созревания яйцеклеток, но в то же время уменьшается количество используемых гонадотропинов в стимуляции суперовуляции.

Частота оплодотворения и частота имплантации в первой подгруппе была выше, что указывает на влияние мио-инозитола на качество полученных ооцитов.

## ВЫВОДЫ

Применение 2 граммов мио-инозитола и 200 мг фолиевой кислоты в течение трех месяцев до предполагаемой стимуляции гонадотропинами в программах ЭКО в качестве предподготовки, позволяет:

1. Снизить дозы гонадотропинов в стимуляции.
2. Улучшить качество полученных ооцитов и, соответственно, частоту оплодотворения и частоту наступления беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мишарина Е.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины. /Е.В.Мишарина, Е.И. Абашова, В.В. Потин// ФГБНУ. Журнал акушерства и женских болезней. -2016. - № 65(5), - С. 64-74.
2. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults. Flegal K.M., Carrollet all. 2012;307(5):491-7
3. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study.Lisi et al. Reproductive Biology and Endocrinology 2012 10:52
4. The cellular functions of myo-inositol. Downes CP: Twenty-fifth Colworth medal lecture. BiochemSoc Trans. 1989, 17: 259-268.
5. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE: Endocr Pract. 2002, 8: 417-423.



## REFERENCES

1. Misharina E.V. Ozhirenie i reproduktivnaya funktsiya zhenschiny. /E.V.Misharina, E.I. Abashova, V.V. Potin// FGBNU. Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney. -2016. - # 65(5), - S. 64-74.
2. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults. Flegal K.M., Carrollet all. 2012;307(5):491-7
3. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study.Lisi et al. Reproductive Biology and Endocrinology 2012 10:52
4. The cellular functions of myo-inositol. Downes CP: Twenty-fifth Colworth medal lecture. BiochemSoc Trans. 1989, 17: 259-268.
5. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE: Endocr Pract. 2002, 8: 417-423.

## SUMMARY

### EFFICIENCY OF CONDITIONING OF PATIENTS WITH OVERWEIGHT FOR PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

**L.R. Chalova**

UMC Corporate Foundation National Research Center of Motherhood and Childhood  
Kazakhstan, Astana

In 2000, the WHO (World Health Organization) described obesity as a non-infectious epidemic given surging overweight and obesity in population. 2014 WHO figures indicate that 39% of the adult population over the age of 18 have overweight, including obesity in 13% cases [1].

In the US, obesity is reported in 33% - 50% of women, while 8% of women of reproductive age suffer from extreme obesity (body mass index is above 40) [2, 3].

45 % of women with gross obesity develop disorders of reproductive function. Frequency of infertility in women with obesity is 33.6% as compared to women with normal weight where it makes 18.6%.

Women with overweight become more frequent clients of IVF clinics where it is necessary to carry out cycles of superovulation induction to patients who do not have problems with uterine tubes patency and sperm pathology but instead with ovulatory failure [5].

Values of body mass index at % and more cause dysfunction of pituitary-hypothalamic-ovarian system which leads to menstrual and ovarian disorders, anovulation due to a changed secretion rate of gonadotrophin-releasing hormone, decreased synthesis of sex steroid-binding globulin (SSBG), increased secretion of ovarian and adrenal androgens, and luteinizing hormone as well as formation of insulin resistance [1].

Women with overweight become more frequent clients of IVF clinics where it is necessary to carry out cycles of superovulation induction to patients. Number of studies designed to identify methods of conditioning of such patients and to increase efficiency of IVF programs is growing.

The research has covered 2 groups of women suffering from infertility with overweight with body mass index (BMI) between 25 and 30 included into a IVF program. The group was divided into two subgroups. The first, control, group included women (n 22) without preliminary conditioning, the second group contained women with BMI (n 20) following preliminary conditioning.

Results of the research have demonstrated that administration of myo-inositol coupled with folic acid improve efficiency of IVF programs.

**Keywords:** *overweight, obesity, ART, infertility, myo-inositol.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

ДЕНЕНІҢ АРТЫҚ САЛМАҒЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДІ ЖӘРДЕМШІ ӨСІМПАЗДЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАР  
БАҒДАРЛАМАЛАРЫНА ДАЙЫНДАУ ТИІМДІЛІГІ

Л.Р. Чалова

«Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы» УМС Корпоративтік қоры  
Қазақстан, Астана

2000 жылы БДҰ (Бүкіләлемдік денсаулық сақтау ұйымы) халық арасында дененің артық салмағы мен семіздіктің күрт артуына байланысты семіздікті жұқпалы емес эпидемия ретінде анықтаған болатын. БДҰ деректері бойынша 2014 жыл ішінде – 18 жастан бастап ересек тұрғындардың 39% артық салмағы бар, олардың 13% - семіздікке шалдыққан [1].

АҚШ әйелдердің 33-дан 50 % дейін семіздікке шалдыққан, өсімпаздық жасындағы әйелдердің 8 % экстремалды семіздіктен зардап шегуде (дене салмағының индексі 40 жоғары) [2, 3].

Айқын семіздікке шалдыққан әйелдердің 45 % өсімпаздық қызметінің бұзылуы байқалған. Семіздікке шалдыққан әйелдердің бедеулік жиілігі 33,6%, ал салмағы қалыпты әйелдерде бұл көрсеткіш 18,6% құрайды.

ЭКО емханаларына артық салмағы бар әйелдер жиі жүгіне бастаған, жатыр түтіктерінің өтімділігіне қатысты қиыншылықтар мен ұрық патологиялары жоқ, бірақ овуляциясы бұзылған емделушілерге суперовуляция индукциясының бірнеше кезеңдерін өткізуге тура келеді [5].

Дене салмағы индексінің көрсеткіштері % және одан артық болған жағдайда, бұл гипоталамо-гипофизарлық-аналық без жүйесінің қызметінің бұзылуын тудырады, өз кезегінде бұл гонадотропин-рилизинг гормонының секреция екіпіннің өзгеруі, жыныс стероидтарын (ПССГ) байланыстыратын глобулин синтезінің төмендеуі, аналық без және бүйрек үсті бездік андрогендердің, лютеинизирлеуші гормонның шамадан көп түзілуі мен инсулиндік төзімділіктің қалыптасуы салдарынан етеккір-овариалдық циклдың бұзылуына, ановуляцияға әкеп соқтырады [1].

ЭКО емханаларына денесінің артық салмағы бар әйелдер жиі жүгіне бастады және емделушілерге суперовуляция индукциясының бірнеше кезеңдерін өткізуге тура келеді. Осындай емделушілерді дайындау әдістерін анықтау және ЭКО бағдарламаларының нәтижелілігін арттыру мақсатында өткізілетін зерттеулердің саны артуда.

Зерттеу үшін бедеулікке шалдыққан, дене салмағының индексі (ДАС) 25-тен 30 дейінгі артық салмағы бар және ЭКО бағдарламасына қабылданған әйелдердің 2 тобы іріктелді. Топ екі шағын топқа бөлінді. Бірінші бақылау тобына алдын ала дайындықтан өтпеген әйелдер (n 22), екіншісіне – алдын ала дайындықтан өткен ДАС бар әйелдер (n 20) кірді.

Зерттеу нәтижелері фолий қышқылымен үйлесімде мио-инозитолды қолданудың ЭКО бағдарламаларының тиімділігін арттыратынын көрсетті.

**Түйін сөздер:** дененің артық салмағы, семіздік, ЖӨТ, бедеулік, мио-инозитол.

УДК 612.63.03:615.357

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРЕПАРАТОМ «ЛЮТЕИНА»

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян

Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики  
Украина, Кривой Рог

### АННОТАЦИЯ

Целью данного исследования явилась клиническая оценка эффективности препарата Лютеина при коррекции патологии репродуктивной функции женщин, обусловленной недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ).

Препарат оказывает выраженное гестагенное действие – антиэстрогенное, антиальдостероновое, нейропротекторное и мягкое седативное. Лютеина является натуральным препаратом выбора коррекции патологии репродуктивной системы женщины с НЛФ.

Препарат оказывает выраженное токолитическое действие и пролонгирует беременность без повреждающего действия на плод у пациенток с высоким риском невынашивания беременности.

**Ключевые слова:** достаточность лютеиновой фазы, препарат лютеина

Поиск эффективных и безопасных методов коррекции недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) является актуальной задачей современной гинекологии и репродуктологии. Это обусловлено как большой распространенностью данных патологических состояний, многообразием симптоматики, так и значительной сложностью лечения.

НЛФ, как одно из основных и наиболее распространенных прогестерон-дефицитных состояний, встречается в популяции в 3-29% случаев [1]. В настоящее время с НЛФ связывают 10-15% причин бесплодного брака. Впервые НЛФ, как на возможную причину бесплодия, указали J. Rock, M. Bartelt в 1937 г. Кроме того, НЛФ объясняют от 40-50% всех случаев самопроизвольного прерывания беременности эндокринного генеза. Как известно, НЛФ сопутствует практически всем гинекологическим заболеваниям и выявляется при невынашивании беременности (85%), бесплодии, дисменорее; предменструальном синдроме дисфункциональных маточных кровотечений, миоме матки, эндометриозе, гиперпролактинемии, врожденной дисфункции коры надпочечников; нейрообменно-эндокринном синдроме; поликистозных яичников, фиброзно-кистозной мастопатии [2, 3, 4].

S. Spandorfer и соавт. отмечают, что к диагностической ошибке в постановке диагноза НЛФ могут приводить отсутствие точной даты овуляции, а также определенный субъективизм в интерпретации гистологических данных [5]. Содержание сывороточного прогестерона на 22-24 день цикла не является достоверным показателем НЛФ, так как его нормальная концентрация, свидетельствующая о прошедшей овуляции (что подтверждается при эхографии), к сожалению, не является гарантией полноценности секреторной трансформации эндометрия.

Многочисленные публикации [6, 9] иллюстрируют,

что недостаточная гормонально-зависимая функциональная перестройка эндометрия может приводить к дефектам имплантации, и что основной функцией эндометрия является подготовка к nidации оплодотворенного овоцита. Механизм прерывания беременности при НЛФ связан с теми изменениями, которые происходят в эндометрии в результате нарушения процессов секреторной трансформации, обусловленной недостаточностью продукции прогестерона или неадекватностью реакции на него эндометрия. V. Krasnopolskiy и соавт. [6] указывают, что при этом в слизистой оболочке матки наблюдается недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена, белков, фактора роста и других веществ, необходимых для развития эмбриона. Такие изменения создают неблагоприятные условия для адекватного развития трофобласта и питания зародыша, что обуславливает прерывание беременности в первом триместре.

Известны центральные механизмы формирования дефицита прогестерона, синтезируемого желтым телом яичника. При центральном механизме развития НЛФ первично поражается гипоталамус, происходит резкое снижение ГРГ, ФСГ, ЛГ, повышение выработки пролактина с вторичным нарушением функции яичников, что сопровождается падением уровня прогестерона. В качестве факторов риска данного патогенетического варианта исследователи выделяют стресс, неблагоприятные экологические и профессиональные воздействия, нарушение питания, хронические часто рецидивирующие вирусные инфекции, патологию щитовидной железы, надпочечников и другие.

Периферический механизм развития НЛФ проявляется в результате воспалительных заболеваний органов малого таза, варикозной болезни, эндометриоза, син-

дрома поликистоза яичников, имеет место первичное повреждение гонад с недостаточной выработкой ими эстрогенов, прогестерона, простагландинов E<sub>2</sub>, A, F<sub>2</sub>β с вторичным нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Данные многочисленных публикаций [3, 6, 9, 10] и наш клинический практический опыт, свидетельствует, что при НЛФ можно применять гормональные препараты с гестагенными свойствами. Гестагены относятся к группе стреоидных гормонов и включают в себя как натуральный прогестерон, синтезируемый яичниками и плацентой, так и большое количество синтетических гестагенов.

В клинической практике гестагены стали применяться после того, как в 1934 г. А.Ф. Butenandt впервые выделил вещество, обладающее прогестероновой активностью, а К.Н. Slotta точно расшифровал структуру прогестерона. За методику синтеза прогестерона А.Ф. Butenandt и его группа в 1935 г. были удостоены Нобелевской премии.

Механизм действия всех гестагенов обусловлен воздействием на стероидные рецепторы. Существует 5 типов стероидных рецепторов: для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрагенов, гестагенов и андрогенов. При этом, специфически связываясь с гестагенными рецепторами, что и определяет их прогестагенное действие, они могут в той или иной степени взаимодействовать со всеми типами стероидных рецепторов [10].

В процессе накопления опыта фармакологические критерии эффективности и надежности различных прогестагенов претерпели существенные изменения. В контролируемых исследованиях на животных и человеке было показано, что концентрация натурального прогестерона, находящаяся в физиологических рамках лютеиновой фазы менструального цикла, не приводит к развитию каких-либо побочных эффектов. В то же время множество рандомизированных контролируемых исследований, произведенных на животных и человеке, показали, что некоторые из наиболее часто используемых в клинической практике синтетических прогестинов в обычных дозах вызывают значительные изменения в концентрациях липидов, метаболизме глюкозы, а также оказывают воздействие на стенки артериальных сосудов.

В настоящее время самым современным препаратом прогестеронового ряда является Лютеина. Поэтому появление на украинском фармацевтическом рынке Лютеина – препарата натурального микронизированного прогестерона для сублингвального и вагинального применения дало возможность надеяться на его приемлемость и высокую эффективность.

Лютеина (производство «АДАМЕД», Польша) по своей химической структуре он идентичен эндогенному прогестерону, продуцируемому яичниками, значит, обладает аналогичными клиническими свойствами: прогестагенным, антиэстрогенным, антиандрогенным, антиальдостероновым, седативным, токолитическим и мембранопротекторным. Лютеина – прогестерон приво-

дит к образованию нормальной структуры эндометрия у женщин, переходу слизистой оболочки матки из пролиферативной фазы в секреторную, а при оплодотворении способствует созданию условий, необходимых для развития оплодотворенной яйцеклетки. Прогестерон уменьшает сократимость и возбудимость гладкомышечного слоя матки и маточных труб, препятствует развитию повышенного тонуса матки на ранних сроках беременности и предупреждает выкидыш. Прогестерон обладает выраженной антиандрогенной активностью, оказывая антиальдостероновое действие, приводит к увеличению диуреза.

Помимо влияния на репродуктивную систему женщин прогестерон также может оказывать такие системные эффекты, как регуляция глюкозы в плазме крови, повышение температуры тела, стимуляция дыхательной активности и повышение уровня аминокислот в плазме крови. Препарат Лютеина при применении, согласно инструкции, не оказывает контрацептивного эффекта.

При сублингвальном и интравагинальном применении прогестерон хорошо абсорбируется в системный кровоток. Пик плазменной концентрации при вагинальном применении достигается в течение 6-7 часов, при сублингвальном применении – в течение 1-6 часов. Для прогестерона характерна высокая степень связи с белками плазмы, в том числе с альбуминами и транскортином. Прогестерон накапливается в эндометрии матки.

Период полувыведения прогестерона при интравагинальном применении достигает 13 часов, период полураспада прогестерона при сублингвальном применении составляет 6-7 часов.

Показания к применению: Препарат Лютеина предназначен для терапии пациентов, страдающих дефицитом эндогенного прогестерона, который проявляется нарушениями менструального цикла, ановуляторными циклами, дисменореей, предменструальным синдромом и эндометриозом матки. Препарат Лютеина может быть назначен женщинам в схемах искусственного оплодотворения и при лечении угрожающих и привычных выкидышей, а также бесплодия, которые вызваны недостаточностью продукции прогестерона желтым телом. Экзогенный прогестерон применяют в комплексной заместительной гормональной терапии (сочетано с эстрогенами). Лютеина применяют для коррекции гормонального фона у женщин при наличии НЛФ.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности препарата Лютеина при коррекции патологии репродуктивной функции женщин, обусловленной недостаточностью лютеиновой фазы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 117 пациенток, которым проводили традиционное обследование, включающее: изучение анамнеза, оценку морфограммы – соотношение окружности плечевого пояса, талии и бедер, гирсутное число. Всем пациенткам определяли индекс массы тела (ИМТ). Проводили тесты функциональной диагностики в периферической крови хемилюминисцентным методом.

Определяли концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона

(ЛГ), соматотропного гормона (СТГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), прогестерона (П), адренокортикотропного гормона (АКТГ), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭС-С), 17-кетостероида (17-КС), 17-оксипрогестерона капронат (17-ОП), антимюллерова гормона (АМГ), тиреотропного гормона (ТТГ), Т3, Т4; изучалась базальная температура; проводилось УЗИ органов малого таза и УЗИ молочных желез. Всем женщинам проводили цитологическое исследование и кольпоскопию. Дополнительно проводилось исследование на TORCH-инфекции и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). Также обязательно проводилось обследование партнера.

Выборочно, по показаниям, проводили гистероскопию с диагностическим выскабливанием стенок полости матки и гистологическим исследованием полученного материала. Избирательно по показаниям проводили диагностическую лапароскопию, кимопертубацию или эхогидротубацию с применением контрастных веществ или гистеросальпингографию, а также консультацию смежных специалистов: терапевта, эндокринолога, окулиста.

Проведенное нами исследование носило характер проспективного, не было плацебо-контролируемым. Из исследования были исключены пациентки с выраженной патологией сердечно-сосудистой системы, печени и почек, генетически обусловленными тромбофилиями. Условием включения в исследование было установление НЛФ различного генеза. Эффективность проведенной терапии оценивалась комплексно на протяжении от 6 месяцев до 2 лет.

Критериями для постановки диагноза НЛФ были: снижение уровня прогестерона ниже 14-16 пмоль/л, незначительная разница концентраций прогестерона в первую и вторую фазы менструального цикла, уровень соотношения Э/П во вторую фазу цикла (менее 8-10 дней), а также разница амплитуды колебаний ректальной температуры - менее 0,5°C.

У пациенток с НЛФ при УЗИ обнаруживается тонкая стенка и почти экзонегативная структура желтого тела, обедненный кровоток в стенке желтого тела, относительно повышенная резистентность (индекс резистентности более 0,5-0,6) и сниженная максимальная линейная скорость кровотока (МАС менее 12 см/с), а также уменьшение толщины эндометрия во вторую фазу цикла.

У пациенток, которым проводилось диагностическое выскабливание стенок полости матки, - гистологическое исследование соскоба эндометрия накануне ожидаемой менструации подтверждает неполноценную фазу секреции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Подтверждение генеза развития НЛФ дало возможность объединить обследованных пациенток в 4 клинические группы.

В первую группу были включены 83 пациентки. Возраст женщин колебался от 21 до 37 лет. Длительность бесплодия в браке составляла от 1,5 до 11 лет; первичное бесплодие зарегистрировано у 61 (73,5%) пациенток, вторичное - у 22 (26,5%). После проведенного клинического обследования у 27 (32,5%) из 83 пациенток диагностировано нарушение овуляции при регулярном ритме менструаций, у 22 (26,5%) из 83 женщин установ-

лен синдром поликистоза яичников, у 34 (40,9%) из 83 супружеских пар – сочетанный фактор бесплодия (нарушение овуляции у пациенток и субфертильность спермы у супруга).

22 женщинам с нарушенным (нерегулярным) менструальным циклом с лечебной целью назначалась Лютеина по 100 мг 2 раза в сутки интравагинально с 16-го по 25-й день менструального цикла. 27 пациенткам с ненарушенным регулярным ритмом менструации в течение 2-4 месяцев перед индукцией овуляции проведена прегравидарная подготовка Лютеина по 50 мг 2 раза в сутки интравагинально с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение двух менструальных циклов. С третьего менструального цикла увеличивали дозу до 100 мг 2 раза в сутки интравагинально с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Всем женщинам этой группы была выполнена индукция овуляции с помощью клостельбегида в дозе 50-100 мг/сут с 5-го по 9-й день цикла, а 27 пациенток дополнительно получали препарат хорагон или прегнил и др.

Овуляторная доза препаратов хориогонического гонадотропина: хорагон, прегнил (10000 МЕ) назначалась при наличии в яичниках  $\leq 3$  фолликулов диаметром  $\geq 18$  мм и при толщине эндометрия  $\geq 8$  мм. С первого дня установленной овуляции для поддержки лютеиновой фазы всем женщинам была назначена лютеина в дозе 100 мг 2 раза в сутки интравагинально.

Беременность наступила у 17 пациенток, которые продолжили прием Лютеины до 10-16 нед беременности с постепенной его отменой.

Во 2-ю клиническую группу вошли 9 пациенток с диагностированной НЛФ на фоне нормоэстрогении. Средний возраст женщин 2-й группы составил 25,9 $\pm$ 3,7 года (колебания от 20 лет до 29 лет). Длительность бесплодия варьировала от 1,5 до 5 лет. Клинически дисменорея наблюдалась у 2-х пациенток, предменструальный синдром - у 3, дисфункциональные маточные кровотечения - у 1, бесплодие эндокринного генеза - у 3. Лютеина была назначена сублингвально 4 женщинам в дозе 50 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й дни цикла, а 5 пациенток получали препарат в той же дозе интравагинально. Курс терапии продолжался 90-180 дней.

У 7 (77,7%) пациенток после проведенного лечения купировались все клинические симптомы заболевания, улучшилось качество жизни; у 1-й из

3-х пациенток наступила беременность.

3-ю клиническую группу составили 14 женщин, у 3-х - с клинически и лабораторно подтвержденной гиперандрогенией, обусловленной стертой формой врожденной дисфункции коры надпочечников, у 11-ти – наблюдалась гиперандрогения яичникового генеза. Средний возраст пациенток составил 26,4 $\pm$ 13,7 лет (колебания от 22 до 40 лет); длительность заболевания варьировала от 1,5 до 6 лет.

7 женщин страдали нарушением менструальной функции. Все 14 пациенток страдали бесплодием. Этим 14-ти пациенткам с гиперандрогенией в зависимости от показателей гормонального профиля подбирались индивидуальная доза дексаметазона от 1/4 до 1 таблетки в постоянном режиме. Дополнительно все пациентки в связи с наличием НЛФ получали вагинально лютеину по 100



мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день цикла в течение двух месяцев, затем – по 50 мг 2 раза в сутки на протяжении 4-х месяцев в непрерывном режиме.

У всех пациенток существенно уменьшились явления вирилизации, нормализовался менструальный цикл. У 5-ти пациенток с бесплодием наступила беременность, в связи с этим прием Лютеины был ими продолжен для профилактики невынашивания до 17 недель беременности.

В 4-ю группу было включено 11 женщин, страдающих бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией. Возраст пациенток колебался от 25 до 33 лет, длительность бесплодия - от 4-х до 9-ти лет. При обследовании исключен гипотиреоз, а также наличие микро- и макропролактиномы гипофиза. В зависимости от уровня пролактина в плазме крови женщин подбирались индивидуальная доза каберголина (достинекс); все без исключения женщины получали Лютеину по 50 мг 2 раза в сутки интравагинально с 16-го по 25-й день цикла. Курс терапии составил 90-180 дней.

На фоне проводимой терапии исчезли клинические симптомы предменструального синдрома; беременность наступила у 6 пациенток, прием Лютеины у них был продолжен для купирования установленной прогестероновой недостаточности и профилактики невынашивания до 15 недели беременности.

Итак, из 117 пациенток находившихся под нашим наблюдением, беременность наступила в 29 (24,7%) случаях. У 8 (27,5%) - данная беременность закончилась срочными родами, у 18 (62%) пациенток пролонгируют беременность, самопроизвольное прерывание беременности имело место у 3 (10,3%).

В процессе обследования 8 новорожденных педиатрами не было выявлено какой-либо патологии. В ходе исследования ни одна из пациенток не предъявила жалоб относительно побочных эффектов и любого дискомфорта на фоне приема препарата лютезна.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика НФЛ сложна, гормональные исследования не всегда убедительны. Доказательством считается неполноценная фаза секреции в конце II фазы цикла, но для этого необходима инвазивная процедура – взятие биоптата [3].

Другим методом диагностики НЛФ считается УЗИ [9]. Однако, эхопризнаки не достаточно специфичны и их следует интерпретировать совместно с клинической картиной, функциональными и гормональными тестами, а не в отдельности. Практическому врачу нельзя забывать о базальной температуре, для НЛФ – характерны укорочение второй фазы цикла до 6-8 дней и ступенчатый подъем ее после овуляции.

Побочные эффекты от применения Лютеины у наших пациенток не зарегистрированы.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают мнение других авторов, что Лютеина, как натуральный гестаген, является эффективным и безопасным препаратом выбора коррекции патологии репродуктивной системы пациенток, обусловленной НЛФ.

Данный препарат оказывает гестагенное, антиэстрогенное, антиальдостероновое, нейропротективное и мягкое седативное действие. В настоящее время Лютеина единственный препарат, который имеет сублингвальное или вагинальное пути введения, что позволяет усиливать либо локальные, либо системные эффекты данного гестагена, исключая при этом первичный метаболизм в печени.

Лютеина оказывает выраженное токолитическое действие и пролонгирует беременность без повреждающего действия на плод в группе пациенток высокого риска невынашивания беременности. Лютеина не дает побочных эффектов, характерных для синтетических прогестинов, имеет высокую комплаентность.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilyazutdinova H. W., Gilyazoutdinov I. A. Infertility in neuroendocrine syndromes and diseases. Kazan: The Polygraph 1998; 412.
2. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science: Chicago Medical School 1999; 132.
3. Smetnik B. N., Tumilovich L., non-operative gynecology. M. 2005.
4. Likhachev C. K. Practical gynecology with emergency conditions. M. 2013.
5. Spandorfer S.D., Barmat L.I., Nevarro J. et al. Fertil Steril 2002; 77: 6: 1209-12.
6. Krasnopolskiy V. I., Logutova L. S., Serova O. F., Tumanova V. A., Zarochentseva N. V., Melnik T. N., Lipovenko L. N., Lazarev A. P. Diagnosis of a failing lutein phase //Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa 2006, 2: 68-72.
7. Early pregnancy /under. editor C. E. Radzinsky. - Moscow, 2005, 448 S.
8. Sidelnikova C. M. Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss. Metodicheskie benefits and clinical protocols. 2-nd edition. - Moscow, 2011. - 224 S.
9. Tikhomirov A. P., Lubnin C. M. Practical gynecology. Moscow, MIA. 2014.
10. Krasnopolskaya K.V., Gorskaya O.S., Kabanova D.I., Krstich E.V. Role of gestagens in the treatment of infertility and miscarriage //Obstetrics and Gynecology 2011; 2: 21-23.

## SUMMARY

**CLINICAL APPROACH TO THE CORRECTION OF INSUFFICIENCY OF LUTEIN PHASE WITH THE PREPARATION «LUTEINUM»****P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan**Interregional Center for Medical Genetics and Prenatal Diagnosis  
Ukraine, Krivoy Rog

The aim of this research was a clinical estimation of efficiency preparation of Lutein in the correction of the reproductive function pathology in women conditioned by insufficiency of lutein phase (ILP).

Preparation renders expressed gestagene action - antiestrogene, antialdosterone and neuroprotective as well as mild sedative one. Luteina is considered to be as a natural preparation of choice in the correction of the reproductive system pathology in women with ILP.

Preparation renders expressed tocolitic action and prolongs pregnancy without any damaging impact on the fetus in patients with high risk of pregnancy i maturity.

**Keywords:** *insufficiency of Lutein phase, preparation of Luteina*

## ТҮЙІНДЕМЕ

**ЛЮТЕИН ФАЗАСЫНЫҢ ЖЕТІСПЕУШІЛІГІН «ЛЮТЕИНА» ПРЕПАРАТЫМЕН ТҮЗЕТУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘСІЛІ****П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян**Медициналық генетика және перинатальды диагностика облысаралық орталығ  
Украина, Кривой Рог

Осы зерттеудің мақсаты әйелдер репродуктивті функциясының лютеиндік фазаның жетіспеушілігінен (ЛФЖ) туындаған патологиясын түзету кезіндегі Лютеина препаратының тиімділігін клиникалық бағалау болды.

Препарат айқын гестагендік – антиэстрогендік, антиальдостерондық, нейропротекторлық және жеңіл седативтік әсер етеді. Лютеина ЛФЖ бар әйелдердің репродуктивті функциясының патологиясын түзету үшін таңдаулы табиғи препарат болып табылады.

Препарат айқын токолитикалық әсер етеді және жүктіліктің үзілу қаупі жоғары науқас әйелдерде жүктілікті ұрыққа зақымдаушы әсер етпей ұзартады.

**Түйін сөздер:** *лютеиндік фазаның жетіспеушілігі, лютеина препараты*

УДК 618.111-007.1

**EMPTY FOLLICLE SYNDROME – DOES FOLLICLE REAL EMPTY?****Girsh Eliezer**ELNAT Reproduction  
Rehovot, Israel**ABSTRACT**

Empty follicle syndrome (EFS), reported in patients undergoing IVF treatment with no oocytes obtained after ovarian stimulation. The publications regarding EFS are limited and there is no consensus of its etiology.

We suggest that EFS may be the result of a delayed maturation of oocyte-cumulus complex. The cases of EFS are sporadic and, in our opinion, can't be defined as a syndrome. We suggest the use of a different name for EFS, such as «Non Aspirated Oocyte» (NAO).

**Keywords:** *Empty follicle syndrome (EFS), oocyte maturation, oocyte arrest.*

**INTRODUCTION**

Empty follicle syndrome (EFS) is defined as a condition in which no oocytes are obtained after successful ovarian stimulation [1-2]. It could be frustrating, either for the couple and/or for the clinical staff involved. The incidence of EFS has been estimated in a range of 0.6% - 7% [3-4]. Some authors suggested that EFS is occurs due to a technical failure during oocyte aspiration, or inappropriate injection of hCG. Others suggested that EFS occurs due to dysfunctional folliculogenesis [5]. The publications about EFS are limited and there is no consensus of the EFS etiology.

**REASONS FOR EFS**

EFS has been reported in patients undergoing COH for ART. Empty follicle syndrome was first reported by Coulam et al. [6] in 4 patients with unexplained infertility. The authors suggested that EFS might represent an unknown, as yet, explanation of infertility.

The EFS cases were reported [7-10] and described in reviews [2; 11].

In a systematic review, Stevenson and Lashen [2] classified EFS into true and false EFS. False EFS was defined as a failure to retrieve oocytes in the presence of low hCG level.

Possible etiologies include inappropriate administration of hCG, defects in the biological preparations of hCG [12-13], or individual variation in the bioavailability and metabolism of hCG [1]. True EFS was defined as unsuccessful oocyte retrieval, after apparently normal follicular development, with optimal hCG levels on the day of oocyte retrieval [2], an extremely rare phenomenon [14]. Some authors suggest that genuine EFS does not exist and «empty follicle» is obtained due to some technical difficulties during oocyte aspiration [15-16]. Therefore, the existence of follicles without oocytes is an obscure phenomenon and under debate.

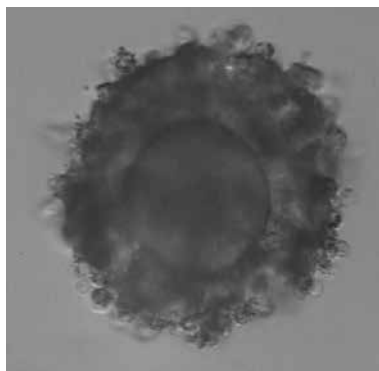
It was noted that some patients with EFS had a history of poor response to ovarian stimulation, implying that ovarian dysfunction could play a role [17]. Our findings suggest that most cases of EFS are observed in patients with a diminished ovarian reserve [18]. Low levels of AMH in our EFS cohort indicate decreased ovarian function and/or

low ovarian reserve. In our study a high incidence of EFS could be explained by the patient's cohort, 56% of which consists in women, whose age was older than 35 years. This observation has been supported by previous reports associating EFS to female age [19-20]. A high incidence of immature oocytes (GV and/or M I stages) retrieved in the consecutive cycle suggests that EFS may result from a delayed maturation of oocyte-cumulus complexes. Oocyte maturation failure could be observed at the GV stage (GV arrest), M I stage (M I arrest), M II stage (M II arrest) or mixed arrest [21]. Resumption of immature oocytes from the arrest is controlled by the activation of maturation-promoting factor (MPF) [22]. During oocyte maturation arrest, elevated levels of cAMP result in the inhibition of MPF [23]. At the reentry into meiosis, the regulation in cAMP permits MPF activation. It may be that women who produce oocytes arrest possess a defect in the signaling cascade responsible for the activation of MPF. One of the possible solutions to avoid EFS is applying a different COH regimen and/or triggering of ovulation, by an enhanced dose of hCG in the subsequent cycle, as proposed previously by Reichman et al., [24] and observed in our study [18]. Activation of the LH receptors by hCG drops cellular cAMP levels and raises MPF activity.

**INTERACTION BETWEEN OOCYTE AND FOLLICULAR CELLS**

Can a follicle be empty of an oocyte? In the growing follicle, the presence of an oocyte is obligatory and a situation of genuine EFS can't exist. It has been shown by a tight support between different cell types in the follicle. Cooperation between the oocyte and follicular cells in the growing follicle is extremely important. The oocyte regulates cumulus cell functions by agents such as GDF9, BMP15 and others [25]. However, cumulus cells coordinate oocyte development and maturation, provide energy substrate for oocyte meiosis resumption, regulate oocyte transcription, and promote nuclear and cytoplasmic maturation of the oocyte [26-30].

Different ovarian factors originating from oocyte and/or follicular cells are involved in firm oocyte-follicle interaction and development. For example, deletion of



Picture 1 - The immature oocyte with tightly compact cumulus cells, accepted at 3rd treatment cycle after 2 previous cycles with follicles (by US) resulted by EFS after oocyte aspiration.

Pdk1 in mouse oocytes damages the survival of primordial follicles [31]. Deletion of Pten in oocytes leads to enhanced activation of primordial follicles, indicating that an intra-oocyte PI3K pathway is needed for follicular activation [32]. Communication between oocyte and surrounding follicular cells could be reached via gap junctions of connexin (Cx43), which is under the control of LH. Interruption in this communication could prevent maturation of the oocyte. It has been shown that preovulatory LH surge changes the status of these junctions by a phosphorylation state of the Cx43 protein (gap close/open), as well as by a later response which is manifested by a reduction of Cx43 protein concentration [33]. This action of Cx43 could play an important role in female fertility, as recurrent EFS was demonstrated in 3 stimulated cycles in 2 sisters with an abnormality of Cx43 protein. They suffered from a congenital hearing loss, which

also resulted from an abnormal function of connexin [34]. An additional possible factor for EFS could be mutation in the LH receptor. It was observed that a substitution of asparagine by serine in the LH receptor impaired follicular function and explains the lack of response of the two sisters with EFS to the repeated administration of  $\beta$ -hCG [35].

Oocyte-cumulus cells cross-talk is extremely important for the follicle, as well as oocyte development and competence. For this reason, unsuccessful oocyte aspiration is not evidence for the real empty follicle. Our results revealed that successful oocyte aspiration in such cases may be achieved by recruiting a different COH regimen and augmentation of the rec-LH dosage [18]. If not, use of donor oocytes or adoption are the only options available for women with oocyte maturation failure.

#### DISCUSSION

In conclusion, our belief is that the definition of this entity «Empty Follicle Syndrome» (EFS) is not correct. In our opinion, the more appropriate definition is a sporadic lack of luck in the oocyte's maturational process, resulting in «Non Aspirated Oocyte» (NAO). In addition, through understanding the mechanism of oocyte maturation in humans it is possible that in vitro maturation (IVM) protocols could be developed to provide the signaling machinery necessary for oocyte maturation competence. This technology could be used not only to treat patients with oocyte maturation failure, but also to mature primordial follicles ex vivo.

УДК 618.111-007.1

## СИНДРОМ ПУСТЫХ ФОЛЛИКУЛОВ - ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ФОЛЛИКУЛ ПУСТ?

Гирш Элизер  
ELNAT Reproduction  
Реховот, Израиль

### АННОТАЦИЯ

Синдром пустых фолликулов (СПФ), наблюдаемый у пациентов, проходящих лечение при ЭКО без ооцитов, возникший после стимуляции яичников. Публикации о СПФ ограничены, и отсутствует согласованное мнение в отношении его этиологии.

Мы полагаем, что СПФ может быть результатом отсроченного созревания комплекса ооцита и яйценосного бугорка. Случаи СПФ являются единичными и, по нашему мнению, не могут быть определены как синдром. Мы предлагаем использовать другое название для СПФ, например «Неаспирируемый ооцит» (НАО)

*Ключевые слова:* синдром пустых фолликулов (СПФ), созревание ооцитов, остановка созревания ооцитов

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром пустых фолликулов (СПФ) определяется как состояние, при котором после успешной стимуляции яичников ооциты получить не удастся [1-2]. Это может быть разочарывающим для пары и / или для привлеченного персонала клиники. Распространенность СПФ оценивается в пределах 0,6% - 7% [3-4]. Некоторые авторы полагают, что СПФ возникает из-за технического сбоя во время аспирации ооцитов или неправильного введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Другие полагают, что СПФ возникает из-за дисфункционального фолликулогенеза [5]. Публикации о СПФ ограничены, и отсутствует согласованное мнение в отношении этиологии СПФ

### ПРИЧИНЫ СПФ

СПФ наблюдался у пациентов, проходивших контролируемую гиперстимуляцию яичников (КГЯ) при ВРТ. Синдром пустых фолликулов впервые был зарегистрирован Coulam et al. [6] у 4 пациентов с бесплодием неясного генеза. Авторы предположили, что СПФ может представлять собой еще неизвестной причиной бесплодия.

Случаи СПФ [7-10] были зарегистрированы и описаны в обзорах статей [2; 11].

В систематическом обзоре статей Stevenson and Lashen [2] классифицировали СПФ на истинный и ложный СПФ. Ложный СПФ был определен как невозможность извлечь ооциты при низком уровне ХГЧ.

Возможные этиологии включают неправильное введение ХГЧ, недостатки биологических препаратов ХГЧ [12-13] или индивидуальные различия в биодоступности и метаболизме ХГЧ [1]. Истинный СПФ был определен как неудачное извлечение ооцитов, после предполагаемого нормального развития фолликула, с оптимальным уровнем ХГЧ в день извлечения ооцитов [2], что является чрезвычайно редким явлением [14]. Некоторые авторы полагают, что истинный СПФ не существует, и «пустой фолликул» возникает в результате некоторых технических проблем при аспирации ооцитов [15-16]. Поэтому существование фолликулов без ооцитов является

спящим явлением и находится в стадии обсуждения.

Было отмечено, что некоторые пациенты с СПФ имели анамнез с плохим ответом на стимуляцию яичников, это подразумевает, что может играть некоторую роль дисфункция яичников [17]. Результаты наших исследований показывают, что большинство случаев СПФ наблюдается у пациентов с уменьшенным резервом яичников [18]. Низкий уровень антимюллерова гормона (АМГ) в нашей когорте с СПФ указывает на снижение функции яичников и / или низкий резерв яичников. В нашем исследовании высокая частота СПФ могла быть объяснена подборкой пациентов, 56% которой составляют женщины, возраст которых старше 35 лет. Данное наблюдение подтверждается предыдущими сообщениями, связывающими СПФ с возрастом женщин [19-20]. Высокая частота незрелых ооцитов (стадии зародышевого пузырька и / или метафазы I), извлекаемых в последующем цикле, свидетельствует о том, что СПФ может быть результатом задержки созревания комплексов ооцита и яйценосного бугорка. Нарушение созревания ооцитов может наблюдаться на стадии зародышевого пузырька (остановка стадии зародышевого пузырька), стадии метафазы I (остановка метафазы I), стадии метафазы II (остановка метафазы II) или остановка различных стадий [21]. Восстановление незрелых ооцитов после остановки созревания контролируется фактором ускорения созревания (ФУС) [22]. Во время остановки созревания ооцитов повышенный уровень цАМФ приводит к ингибированию ФУС [23]. При повторном введении в мейоз, регулирование в цАМФ позволяет активировать ФУС. Возможно, женщины, у которых возникает остановка созревания ооцитов, имеют нарушение сигнального каскада, ответственного за активацию ФУС. Одним из возможных решений, позволяющих избежать СПФ, является применение другой схемы КГЯ и / или стимуляции овуляции посредством введения повышенной дозы ХГЧ в последующем цикле, как было предложено ранее Reichman et al. [24] и наблюдалось в нашем исследовании [18]. Активация рецепторов ЛГ введение ХГЧ снижает уровень цАМФ в клетке и повышает активность ФУС.



## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ООЦИТАМИ И Фолликулярными клетками

Может ли фолликул быть без ооцита? В растущем фолликуле присутствие ооцита является обязательным, и не может быть состояния истинного СПФ. Это подтверждается сильной поддержкой между различными типами клеток в фолликуле. Взаимодействие между ооцитом и фолликулярными клетками в растущем фолликуле чрезвычайно важно. Ооцит регулирует функции клеток яйценосного бугорка посредством таких веществ, как фактор роста и дифференцировки 9, костный морфогенетический белок 15 и др. [25]. Однако клетки яйценосного бугорка координируют развитие и созревание ооцитов, обеспечивают энергетический субстрат для возобновления мейоза ооцитов, регулируют транскрипцию ооцита и способствуют созреванию ядра и цитоплазмы ооцита [26-30].

Различные факторы яичников, происходящие из ооцита и / или фолликулярных клеток, участвуют в тесном взаимодействии ооцита-фолликула и их развитии. Например, удаление киназы пируватдегидрогеназы 1 в ооцитах мышей приводит к нарушению выживания первичных фолликулов [31]. Удаление протеинтирозинфосфатазы в ооцитах приводит к усилению активации первичных фолликулов, указывая на то, что для фолликулярной активации необходим интраоцитарный сигнальный путь PI3K [32]. Связь между ооцитом и окружающими фолликулярными клетками может быть достигнута через щелевые соединения коннексина (Cx43), который находится под контролем лютеинизирующий гормон (ЛГ). Прерывание этой связи может предотвратить созревание ооцита. Было показано, что превульторный выброс ЛГ меняет состояние этих соединений в виде состояния фосфорилирования белка Cx43 (закрытие / раскрытие щели), а также более позднего ответа, который проявляется снижением концентрации белка Cx43 [33]. Такое воздействие Cx43 может сыграть важную роль для

фертильности женщины, так как рецидивирующий СПФ был продемонстрирован в 3 стимулированных циклах у 2 сестер с аномалией белка Cx43. Они страдали от врожденной потери слуха, что также было вызвано нарушением функции коннексина [34]. Дополнительным потенциальным фактором для возникновения СПФ может быть мутация рецептора ЛГ. Было замечено, что замещение аспарагина серином в рецепторе ЛГ нарушает функцию фолликулов и объясняет отсутствие ответа у двух сестер с СПФ на повторное введение бета-ХГЧ [35].

Перекрестные помехи между ооцитом и яйценосным бугорком чрезвычайно важны для фолликула, а также для развития ооцитов и их нормального функционирования. По этой причине неудачная аспирация ооцитов не является доказательством действительно пустого фолликула. Результаты наших исследований показали, что успешная аспирация ооцитов в таких случаях может быть достигнута путем применения другой схемы КГЯ и увеличения дозировки рекомбинантного ЛГ [18]. В противном случае, использование ооцитов донора или усыновление/удочерение являются единственными вариантами, доступными для женщин с нарушением созревания ооцитов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В заключение, мы полагаем, что определение данной категории как «Синдрома пустых фолликулов» (EFS) неверно. По нашему мнению, более подходящим определением является единичное отсутствие успеха в процессе созревания ооцита, приводящее к «неаспирируемому ооциту» (НАО). Кроме того, благодаря пониманию механизма созревания ооцитов у людей, возможно, что могут быть разработаны протоколы IVM (созревание *in vitro*) для обеспечения сигнального аппарата, необходимого для нормального созревания ооцитов. Данная технология может быть использована не только для лечения пациентов с нарушением созревания ооцитов, но и для зрелых первичных фолликулов вне организма.

## REFERENCES

1. Bustillo M., 2004, "Unsuccessful oocyte retrieval: technical artifact or genuine "empty follicle syndrome"?" *Reproductive Biomedicine Online*, 8 (1): 59–67.
2. Stevenson T., and Lashen H., 2008, "Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review," *Fertil. Steril.* 90 (3):691–698.
3. Khalaf Y., Amin Y., Anderson H. 1999, Inappropriate timing of hCG administration: an avoidable cause of empty follicle syndrome in in-vitro fertilization. *Middle East Fertil. Soc. J.* 4:254-256.
4. Awonuga A., Govindbhai J., Zierke S., Schnauffer K. 1998, Continuing the debate on empty follicle syndrome: can it be associated with normal bioavailability of  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin on the day of oocyte recovery? *Hum. Reprod.* 13:1281-1284.
5. Tsuiki A., Rose B.I., Hung T.T. 1988, Steroid profiles of follicular fluids from a patient with the empty follicle syndrome. *Fertil. Steril.* 49:104–7.
6. Coulam C, Bustillo M., Schulman J.D. 1986, "Empty follicle syndrome," *Fertil. Steril.* 46:1153–1155.
7. Lok F., Pritchard J., Lashen H. 2003, Successful treatment of empty follicle syndrome by triggering endogenous LH surge using GnRH agonist in an antagonist down-regulated IVF cycle. *Human Reproduction* 18(10):2079-2081.
8. Krishna D., Rajashekar L., Patil M. 2008, Empty follicle syndrome —still an enigma. *J. Hum. Reprod. Sci.* 1(2): 86–89.
9. Snaifer E., Hugues J.N., Poncelet C., Sifer C., Pasquier M., Cedrin-Durnerin I. 2008, «Empty follicle syndrome» after human error: pregnancy obtained after repeated oocyte retrieval in a gonadotropin releasing hormone antagonist cycle. *Fertil. Steril.* 90:850.e13-e15.

10. Beck-Fruchter R., Weiss A., Lavee M., Geslevich Y., Shalev E. 2012, Empty follicle syndrome: successful treatment in a recurrent case and review of the literature. *Human Reproduction* 27(5):1357-1367.
11. Kim J.H., Jee B.C. 2012, Empty follicle syndrome. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 39(4):132-137.
12. Quintans C.J., Donaldson M.J., Blanco L.A., Pasqualini R.S. 1998, Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in-vitro fertilization programme. *Hum. Reprod.* 13(10):2703-2705.
13. Zegers-Hochschild F., Fernandez E., Mackenna A., Fabres C., Altieri E., Lopez T. 1995, "The empty follicle syndrome: a pharmaceutical industry syndrome," *Hum. Reprod.* 10(9):2262-2265.
14. Mesen T.B., Yu B., Richter K.S., Widra E., DeCherney A.H., Segars J.H. 2011, The prevalence of genuine empty follicle syndrome. *Fertil. Steril.* 96:1375-1377.
15. van Heusden A.M., van Santbrink E.J., de Jong D. 2008, "The empty follicle syndrome is dead!," *Fertil. Steril.* 89(3):746.
16. Harrison R., and Fawzy M., 1996, "Empty follicle syndrome," *Hum. Reprod.* 11(2):459-460.
17. Ben-Shlomo I., Schiff E., Levran D., Ben-Rafael Z., Mashlach S., Dor J., 1991, "Failure of oocyte retrieval during in vitro fertilization: a sporadic event rather than a syndrome," *Fertil. Steril.* 55(2):324-327.
18. Girsh E., Makovski Lev-Tov E., Umansky N., Pesahovich N., Liberty G., Meltzer S., Saar-Ryss B., Rabinson Y., Lazer T., Friedler S. 2016, Empty follicle syndrome – oocyte could be retrieved in consecutive cycle. *JFIV Reprod. Med. Genet.* 4:193. doi: 10.4172/2375-4508.1000193.
19. Greb R., van Uem J.F., Bauer T. 1993, Empty follicle syndrome in perimenopausal patients. *Fertil. Steril.* 59:1141-1142.
20. Zreik T.G., Garcia-Velasco J.A., Vergara T.M., Arici A., Olive D., Jones E. 2000 Empty follicle syndrome, evidence for recurrence. *Fertil. Steril.* 15:999-1002.
21. Beall S., Brenner C., Segars J. 1910 Oocyte maturation failure: a syndrome of bad eggs. *Fertil. Steril.* 94(7):2507-2513.
22. Masui Y., Markert C.L. 1971 Cytoplasmic control of nuclear behavior during meiotic maturation of frog oocytes. *J. Exp. Zool.* 177:129-145.
23. Dekel N. Cellular, biochemical and molecular mechanisms regulating oocyte maturation. *Mol. Cell Endocrinol.* 234:19-25.
24. Reichman D.E., Homstein M.D., Jackson K.V., Racowsky C. 2010, Empty follicle syndrome - does repeat administration of hCG really work? *Fertil. Steril.* 94:375-377.
25. Eppig, 2001, Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction* 122:829-838.
26. Zhang X., Jafari N., Barnes R., Confino E., Milad M., Kazer R. 2005, Studies of gene expression in human cumulus cells indicate pentraxin 3 as a possible marker for oocyte quality. *Fertil. Steril.* 83(1):1169-1179.
27. Feuerstein P., Cadoret V., Dalbies-Tran R., Guerif F., Bidault R., Royere D. 2007, Gene expression in human cumulus cells: one approach to oocyte competence. *Hum. Reprod.* 22(12):3069-3077.
28. Hamel M., Dufort I., Robert C., Gravel C., Leveille M-C., Leader A., Sirard M-A, 2008, Identification of differentially expressed markers in human follicular cells associated with competent oocytes. *Hum. Reprod.* 23(5):1118-1127.
29. Adriaenssens T., Wathlet S., Segers I., Verheyen G., De Vos A., Van der Elst J., Coucke W., Devroey P., Sitz J, 2010, Cumulus cell gene expression is associated with oocyte developmental quality and influenced by patient and treatment characteristics. *Hum. Reprod.* 25(5):1259-1270.
30. Assidi M., Montag M., Van Der Ven K., Sirard M-A. 2011, Biomarkers of human oocyte developmental competence expressed in cumulus cells before ICSI: a preliminary study. *J. Assist. Reprod. Genet.* 28:173-188.
31. Reddy P., Adhikari D., Zheng W., Liang S., Hamalainen T., Tohonen V., Ogawa W., Noda T., Volarevic S., Huhtaniemi I., Liu K. 2009, PDK1 signaling in oocytes controls reproductive aging and lifespan by manipulating the survival of primordial follicles. *Hum. Mol. Genetics* 18(15):2813-2824.
32. Reddy P., Zheng W., Liu K. 2010 Mechanisms maintaining the dormancy and survival of mammalian primordial follicles. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 21(2):96-103.
33. Granot I. and Dekel N. 1998, Cell-to-cell communication in the ovarian follicle: developmental and hormonal regulation of the expression of connexin43. *Hum. Reprod.* 13(4):85-97.
34. Onalan G., Pabuccu R., Onalan R., Ceylaner S., Selam B. 2003, Empty follicle syndrome in two sisters with three cycles: case report. *Hum. Reprod.* 18:1864-1867.
35. Yariz K.O., Walsh T., Uzak A., Spiliopoulos M., Duman D., Onalan G., King M., Tekin M. 2011, Inherited mutation of the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LHCGR) in empty follicle syndrome. *Fertil. Steril.* 96:e125-e130.



**ТҮЙІНДЕМЕ**

**БОС Фолликул Синдромы - Фолликул Нағыз Бос Па?**

**Гирш Элизер**

ELNAT Reproduction  
Реховот, Израиль

УДК 612.663.5+577.125/616.179+616.699

## РЕАБИЛИТАЦИЯ ГЕНЕРАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ И ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Шурпяк

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО  
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого  
Украина, Львов

### АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные оценки эффективности комплекса реабилитации репродуктивного здоровья женщин с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов (гиперпролиферативный синдром) и хроническим эндометритом на фоне гипофункции щитовидной железы. Реабилитационный комплекс включал применение препаратов, оказывающих синергическое действие и влияющих на все звенья патогенеза данной патологии: антибактериальную терапию на фоне ферментного препарата, содержащего фибринолитик стрептокиназу и протеолитик стрептодорназу; коррекцию дисфункции щитовидной железы левотироксином; антиоксидант D-альфа-токоферил ацетат; холекальциферол в лечебных дозах; растительный противоопухолевой препарат, содержащий индол 3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галат; прогестинотерапию (диеногест) с последующим переходом на микронизированный прогестерон. Эффективность этапного реабилитационного комплекса у данной категории пациенток по совокупным параметрам оценки эффективности составила 89,25% при 41,5% при применении традиционных лечебных схем.

**Ключевые слова:** доброкачественные сочетанные пролиферативные заболевания репродуктивных органов, субклинический гипотиреоз, хронический эндометрит, реабилитация репродуктивной функции.

### ВСТУПЛЕНИЕ

В большинстве стран мира наблюдается неуклонный рост частоты пролиферативных процессов репродуктивных органов наряду с увеличением распространенности классических «болезней цивилизации»: ожирения, сердечно-сосудистой патологии, дисфункции щитовидной железы, сахарного диабета 2-го типа и т.д. Значительная частота сочетанной пролиферативной патологии (т.н. «гинекологического гиперпластического синдрома») (от 30 до 90,1%) обуславливает снижение качества жизни женщин, при этом невозможность или трудности с зачатием и вынашиванием ребенка играют ключевую роль у женщин репродуктивного возраста, снижают их личностную самооценку, нарушают социальное и семейное функционирование, что придает проблеме сочетанных доброкачественных заболеваний репродуктивных органов большую медико-социальную значимость [3].

Среди причин возникновения пролиферативных процессов репродуктивных органов рассматриваются хронические воспалительные процессы органов малого таза, повреждающие рецепторный аппарат и морфо-функциональную структуру эндометрия, с вовлечением в дальнейшем в патологический процесс других репродуктивных органов и нарушением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции репродуктивной системы [1, 9].

Рядом исследований последних лет доказано, что стрессовые ситуации, иммунные нарушения, инфекционные заболевания, а также структурно-функциональные расстройства щитовидной железы (ЩЖ) инициируют дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, при этом дисфункция эндокринной системы

определяется не только гипер- или гипопродукцией гормонов, но и изменением биологической активности на фоне их нормального содержания в сыворотке крови [2]. Сложные гормональные взаимоотношения, которые развиваются у женщин с дисфункцией щитовидной железы, создают предпосылки для возникновения не только монотопических пролиферативных процессов, но и одновременного поражения большинства гормонозависимых органов репродуктивной системы, то есть развития так называемого «гиперпластического гинекологического синдрома» [1, 14].

Недостаток тироксина (Т3) и трийодтиронина (Т4) по механизму обратной связи приводит к возрастанию продукции тиротропин-рилизинг-гормона и соответственно тиреотропного гормона, что в свою очередь стимулирует продукцию пролактина, инициирует секрецию ингибина В в яичниках, подавляет выработку соматотропного гормона (СТГ), способствует формированию относительной гиперэстрогении за счет изменения активности ароматазы яичников, снижению образования глобулина, связывающего половые стероиды, недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла (МЦ), расстройствам овуляции и фертильности. Нарушения периферического метаболизма эстрогенов и гипопрогестеронемия при гипотиреозе сегодня рассматривается как один из механизмов роста частоты пролиферативных процессов в органах-мишенях [13]. Значительную роль в формировании относительной гиперэстрогении играет пролактин, который сенсibiliзирует ткани к эстрогенам, а физиологический антагонизм пролактина и прогестерона вносит вклад в формирование лютеиновой недоста-

точности, относительной гиперэстрогении и собственно гиперпластического синдрома репродуктивной системы.

Хроническое воспаление рассматривается в качестве предрасполагающего фактора для последующего развития гиперпластических и неопластических процессов. В частности, при хроническом эндометрите выявляется изменение ангиоархитектоники воспалительно измененной ткани эндометрия, интенсивные процессы склерозирования и гиалиноза, нарушение нормальной циклической трансформации функционального слоя эндометрия [6, 9].

Наличие воспалительного компонента и обусловленная им активация провоспалительных сигнальных каскадов, усиление экспрессии факторов роста и цитокинов в клетках с высоким пролиферативным потенциалом составляет совместно с эстроген-зависимой клеточной пролиферацией молекулярную основу патогенеза гиперпластических заболеваний репродуктивных органов, что усугубляется угнетением апоптоза и развитием патологического неоангиогенеза [2, 3, 9]. По мере длительности и хронизации воспаления происходит активизация процессов пролиферации и апоптоза, повышается митотическая активность клеток эпителия и желез эндометрия, вовлекаются в патологический процесс стромальные компоненты. Особого внимания заслуживает гормонорезистентность и высокое количество рецидивов заболевания у пациенток с гиперпластическими процессами, которые развились на фоне хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов [6].

В настоящее время единая концепция взаимосвязи хронического эндометрита и гиперпластических процессов, которая бы подробно раскрывала механизмы формирования и взаимосвязи различных аспектов патогенетической цепи и объясняла патологические основы сочетанных процессов отсутствует. В то же время, понимание особенностей патогенеза ХЕ является залогом адекватной и научно обоснованной терапии. Хронический эндометрит наиболее полно соответствует определению хронического продуктивного интерстициального воспаления, которое характеризуется образованием клеточных инфильтратов в строме эндометрия, которые по составу клеток могут быть макрофагальными, полиморфно-клеточными, плазмоклеточными и т.д. Вследствие продуктивного воспаления развивается склерозирование стенок сосудов, периваскулярный склероз спиральных артерий, что приводит к развитию ишемии эндометрия. Повреждение сосудистой эндотелиальной поверхности (вследствие персистенции инфекции) является одной из основных причин нарушения продукции и соотношения простациклина и тромбоксана, результатом чего являются тромбозы. Неравномерный фиброз стромы эндометрия обуславливает существенное снижение кровотока через редуцированную капиллярную сеть.

В патогенезе и развитии пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы существенную роль играют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), представляющие собой единую систему и обеспечивающие окислительно-восстановительный гомеостаз на оптимальном для целостного организма уровне [2, 6, 7], однако свободные радикалы выступают как ключевые звенья па-

тогенеза многих патологических процессов, запускают аутоиммунные процессы повреждения тканей, стимулируют клеточную пролиферацию [4].

Несмотря на большое количество исследований, внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения, проблема реабилитации репродуктивной функции женщин с гиперпластическим синдромом и дисфункцией щитовидной железы остается сложной, далекой от окончательного решения задач.

Исходя из механизмов развития пролиферативных процессов репродуктивных органов у пациенток с наличием воспалительного компонента, эффективная терапия должна быть направлена на ключевые звенья патогенеза заболевания, при этом согласно современным представлениям оптимальным является обоснованная этапность лечения.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности комплексного метода реабилитации репродуктивной функции женщин с дисфункцией щитовидной железы и доброкачественными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов в сочетании с хроническим эндометритом (ХЭ).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 94 женщины в возрасте от 25 до 35 лет. Критерием включения пациенток в исследование были подтвержденный клинико-параклинически и морфологически ХЕ в сочетании с доброкачественной пролиферативной патологией репродуктивных органов и дисфункцией щитовидной железы.

Клинические методы включали анкетирование, консультации терапевта, эндокринолога и маммолога, измерение артериального давления, антропометрические обследования (окружность талии, масса тела, рост, вычисление индекса массы тела (ИМТ), клинические анализы крови и мочи, биохимические (определение концентрации глюкозы в крови глюкозооксидазным методом, липидограмму, коагулограмму) методы. Состояние ПОЛ и АОС оценивали на основе определения количества общих липидов (ОЛ), уровней диенового конъюгата (ДК) и малонового диальдегида (МДА), активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО).

Уровни тропных гормонов гипофиза (ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина) и стероидных гормонов яичников (эстрадиола и прогестерона) в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом с использованием тест-систем Roche Diagnostics (Швейцария) на анализаторе Cobas 6000.

Диагностика дисфункции щитовидной железы включала определение в сыворотке крови титра антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), концентрации свободного тироксина (14,3 - 26,1 пмоль / л) при отклонениях от нормы значений ТТГ (0,27 - 4,1 мМЕ / л).

У 3 И щитовидной железы проводили линейным датчиком 8 МГц с цветным доплеровским картированием, УЗИ органов малого таза и молочной железы - на аппарате Aloka SSD 1400 (фирма Aloka, Япония) с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5 и 5 МГц. Объем щито-



видной железы до 18 мл включительно расценивали как соответствующий норме. При обнаружении в ЩЖ узлового образования, превышает в диаметре 1 см, пациентки в дальнейшем исследование не включались.

Гиперплазию эндометрия и ХЭ верифицировали на основе данных УЗИ и гистероскопии с биопсией эндометрия и последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала. Исследования проводились дважды - перед началом лечения и после завершения реабилитационной программы.

Критериями эффективности лечения считали редукцию клинических проявлений (дисменореи, нарушений МЦ) и отсутствие рецидивов в течение 8 месяцев наблюдения, восстановление морфо-функционального состояния эндометрия (по данным пайпель-биопсии), наступление и вынашивание запланированной беременности у 47 пациенток с нереализованной генеративной функцией. Наблюдение за пациентками всех групп длилось 12 месяцев.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 for Windows с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы для оценки распространенности патологии щитовидной железы среди женщин репродуктивного возраста при наличии доброкачественных сочетанных пролиферативных заболеваний половых органов проведено обследование 310 женщин в возрасте 22-37 лет проживающих в г. Львове и Львовской области и 50 женщин аналогичного возраста без гинекологической и соматической патологии (контроль). Средний возраст женщин на момент обследования составил  $28,3 \pm 3,7$  (22,0; 35,0) лет. Эутиреоз на основе уровней ТТГ, принятых за норму (0,27 - 4,1 мМЕ / л) выявлен у 62,6% пациенток с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями и 92,0% - контрольной группы ( $p < 0,05$ ) [11].

Субклинический гипотиреоз (СГ) на фоне аутоиммунного тиреоидита был диагностирован у 34,2% женщин с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов, в то время как в контрольной группе СГ выявлен у 8,0% пациенток ( $p < 0,001$ ). У всех женщин с субклиническим гипотиреозом уровни тиреоидных гормонов были в пределах нормы.

Манифестный гипотиреоз при уровне ТТГ более 10 мМЕ / л и снижении уровня свободного Т4 ( $8,3 \pm 1,1$  пмоль / л) имел место у 3,2% женщин с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями при отсутствии такового у женщин контрольной группы.

Доброкачественная дисплазия молочных желез диагностирована у 88,4% пациенток с сочетанной дисгормональной пролиферативной патологией.

Для анализа эффективности реабилитационного комплекса пациентки с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов, ХЭ и субклиническим гипотиреозом были разделены на две группы.

Основную группу составили 54 пациентки с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями (диффузная мастопатия, гиперплазия эндометрия, аденомиоз), ХЭ и субклиническим гипотиреозом, которые дали информированное согласие на участие в исследовании. При обосновании реабилитационного комплекса исходили из необходимости применения комплекса препаратов, влияющих на все звенья патогенетической цепочки, оказывающие синергическое действие без перекрестного взаимодействия, влияющего на их фармакокинетические свойства.

Лечебно-реабилитационный комплекс, рассчитанный на 4 месяца, предусматривал назначение диеногеста 2 мг / сутки в непрерывном режиме, растительный противоопухолевой препарат, содержащий индол 3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галат по 1 капсуле 2 раза/сутки, витамин Е (D-альфа-токоферил ацетат) 400 МЕ/сутки, левотироксин 25 мкг/сутки. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации тирологов лицам молодого возраста (моложе 65 лет, ТТГ <10 мЕд / л) с симптомами, вероятно связанными с гипотиреозом, может быть назначена пробная терапия левотироксином [11]. Относительно обоснованности антибиотикотерапии при ХЭ существуют разные точки зрения. Принимая во внимание, что в большинстве случаев на практике применение рутинных методов не позволяет выявить этиологический фактор, всегда оправдана эмпирическая антимикробная терапия, которая обеспечивает элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая внутриклеточные возбудители, грамотрицательные факультативные бактерии, анаэробы и стрептококки [10]. С учетом микроциркуляторных нарушений при ХЭ семидневная антибиотикотерапия препаратами тетрациклинового ряда (доксциклин) и макролидами (джозамицин) в терапевтической дозировке проводилась в первую фазу МЦ на фоне применения ферментного препарата (ректальные суппозитории Дистрептаза, с содержанием в одном суппозитории 15000 МЕ стрептокиназы и 1250 МЕ стрептодорназы) по схеме 1 суппозиторий 3 раза в сутки 3 суток с последующим введением по 1 суппозиторию 2 раза в сутки 3 суток и по 1 суппозиторию 1 раз в сутки 3 суток (общая продолжительность 9 суток). Механизм действия Дистрептазы, как ферментного препарата, содержащего фибринолитик стрептокиназу (15000 МЕ) и протеолитик стрептодорназу (1250 МЕ) основывается на свойствах активных компонентов: стрептокиназа и стрептодорназа обладают тромболитическим и фибринолитическим эффектами, способствуют ликвидации сладж-синдрома, улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, снимают отек, значительно увеличивают концентрацию антибактериальных препаратов и иммунных клеток в центре воспаления, ускоряют лизис мертвых клеток и их реабсорбцию из источника воспаления, не затрагивая, а сохраняя здоровую ткань. Повторное применение ректальных суппозиторий Дистрептаза (по 2 суппозитория в сутки в течение 14 дней во вторую фазу МЦ) проводилось на третьем месяце реабилитационного комплекса.

Пациентки группы сравнения - 30 женщин с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболе-

Таблица 1 - Уровни гонадотропных гормонов и стероидных гормонов яичников у обследованных женщин до лечения

Функция ЩЗ	Гонадотропные и стероидные гормоны						
	ФСГ мМо/ мл	ЛГ мМо/ мл	ЛГ/ ФСГ	Пролактин нг/мл	Естради-ол пмоль/л	Прогес- терон нмоль/л	Е/П
Контрольная группа							
Еутиреоз (n=25)	6,2±1,1	5,6±1,5	0,9±0,4	17,2±2,2	239,7±18,2	27,3±1,2	5,0±0,2
Основная группа							
СГ (n=54)	5,1 ± 2,7	12,6±2,3 *	2,5±0,2 *	25,4±2,6 *	173,7±16,7 *	6,8±1,4 *	6,8±1,4 *
Для сравнения							
Манифестный гипотиреоз (n= 5)	3,2± 1,1	8,4±0,6 *	2,6±0,1 *	35,6±4,6 *	154,9±14,6 *	6,6±0,9 *	23,5±0,3 *
* достоверность по сравнению с контрольной группой (P <0,05)							

ваниями, ХЭ и субклиническим гипотиреозом получали только монотерапию прогестинами (диеногест 2 мг/сут-ки) в непрерывном режиме в течение 4-х месяцев.

Контрольную группу составили 25 женщин без гинекологической патологии с эутиреозом.

В обеих клинических группах (66,7% пациенток) обращала на себя внимание избыточная масса тела при ИМТ в среднем  $29,8 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>.

Для эхографической картины (в динамике МЦ) для пациенток, включенных в исследование, характерными были сочетанные признаки гиперплазии эндометрия и ХЭ: повышение эхогенности, неоднородность эхоструктуры и увеличение размеров М-эха до 12-15 мм в первую фазу МЦ, расширение сосудов эндометрия и миометрия, участки тонкого эндометрия до 2-3 мм, неровный контур эндометрия, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя (одиночные или множественные вплоть до эффекта «ободка»), диффузно-очаговые, иногда кистозные изменения субэндометриальной зоны миометрия.

При гистологическом исследовании биопсийного материала у всех пациенток, включенных в исследование, получено морфологическое подтверждение ХЭ: воспалительные инфильтраты преимущественно из лимфоидных элементов, наличие плазматических клеток, очаговая фибробластическая трансформация клеток стромы, фиброз волокнистых структур, склеротические изменения стенок спиральных артерий, несоответствие эндометрия фазе МЦ. У пациенток с субклиническим гипотиреозом простая неатипичная гиперплазия эндометрия выявлялась в 2,6 раз чаще, чем комплексная неатипичная гиперплазия эндометрия, в то время как при манифестном гипотиреозе имела место только комплексная гиперплазия,

в одном случае - комплексная атипичная гиперплазия.

Для системы ПОЛ-АОС у обследованных женщин характерным было наличие выраженного дисбаланса, который проявлялся снижением активности звена антиоксидантной защиты и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (активация свободно-радикальных реакций с проявлениями оксидативного стресса).

Для пациенток с субклиническим гипотиреозом и доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями и ХЭ характерным было отсутствие цикличности гонадотропной активности при повышении уровня ЛГ; снижение уровней ФСГ и ЛГ при манифестном гипотиреозе по сравнению с состоянием эутиреоза (таблица 1).

Показательным было изменение соотношения Е/П: у женщин с эутиреоидным состоянием при отсутствии патологии репродуктивных органов соотношение Е/П составляло в среднем  $5,0 \pm 0,2$ , тогда как у пациенток основной группы при достоверном снижении уровня прогестерона ( $p < 0,001$ ) соотношение Е/П составило  $25,5 \pm 0,4$ , что свидетельствует о прогрессировании гипопрогестеронемии.

После завершения 4-хмесячной терапии положительные изменения гормонального баланса у пациенток основной группы характеризовались восстановлением соотношения ФСГ и ЛГ, оптимизацией уровня пролактина, повышением уровня прогестерона и уменьшением соотношения Е/П, что свидетельствовало о редукции лютеиновой недостаточности и закономерно отразилось на состоянии эндометрия (табл. 2).

Таблица 2 - Состояние эндометрия у пациенток клинических групп после применения лечебно-реабилитационного комплекса (по данным пайпель-биопсии на 21-22 день МЦ)

Клинические группы	Состояние эндометрия		
	Секреторная фаза	Недружная секреция	Простая неатипическая гиперплазия
Основная группа (n= 54)	49 (90,7%) *	5 (9,3%) *	-
Группа сравнения (n= 30)	14 (46,7%)	11 (36,7%)	5 (16,6 %)

\* достоверность по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ )

Рецидив клинических проявлений дисгормональных пролиферативных процессов репродуктивных органов спустя 8 месяцев после завершения реабилитационной терапии отмечен в основной группе у 3,7 % женщин, тогда как в группе частота рецидива в указанный период составила 43,3%.

В течение периода наблюдения через 6 месяцев после завершения реабилитационной терапии из 28 женщин с нереализованными репродуктивными планами у 15 (53,6%) пациенток основной группы подтверждена спонтанная маточная беременность, у 8 (28,6%) беременность наступила в результате ВРТ (общий показатель эффективности реабилитации репродуктивной функции 82,1 %), в то время как в группе сравнения только у 5 (26,3%) из 19 женщин беременность была достигнута после ВРТ ( $p < 0,001$ ).

## ВЫВОДЫ

Клиническая эффективность (отсутствие рецидива через 8 месяцев после окончания терапии) предложенного реабилитационного комплекса для женщин с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов, ХЭ и субклиническим гипотиреозом составила 96,3% при 56,7% ( $p < 0,05$ ) при применении только прогестагенотерапии.

При оценке эффективности реабилитационной терапии за частотой спонтанной и наступившей вследствие ДРТ беременности эффективность составила 82,2% при 26,3% после монотерапии прогестагенами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов А. И., Крыжановская О.В. *Вопр.гин. акуш. и перинатол.* 2009; 8 (2): 77–82.
2. Кэттайл В.М., Арки Р.А. *Патофизиология эндокринной системы.* СПб. – М.: «Невский диалект» – «Издательство БИНОМ», 2001. – 336 с.
3. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. / В.Е. Радзинский и др. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012.
4. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б.Меньщикова, Н.К.Зенков, В.З.Ланкин [и др.] // Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
5. Перминова С.Т., Фадеев В.В., Корнеева И.Е. *Проблемы репродукции.* 2006; 12 (1): 70-77.
6. Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., Унанян А.Л., Кудрина Е.А. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2012; 6 (1):31-33.
7. Eckert L.O., Hawes S.E, Wolner-Hanssen P.K. *Am J Obstet Gynecol;* 2002; 186:690—695.
8. Kasius J. C. [et al.] *Fertile&Sterile.* 2011; 96 (6): 145–146.
9. Modugno F., Ness R. B., Chen C., Noel S. *Weiss Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2005; 14: 28-40.
10. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. [et al.] *Obstet Gynecol.* 2002; 100:456—463.
11. Management of Subclinical Hypothyroidism 2013 ETA Guideline / Pearce, Brabant G, Duntas L, Monzani F [et al.] *Eur. Thyroid. J.* 2013; 2:215-228.
12. Redmond G.P. *Thyroid.* 2004; 14: 5-15.
13. Smyth P.P. *Breast. Cancer Res.-* 2003; 5: 235–238.
14. Trokoudes K.M., Skordis N., Picolos M.K. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006; 18(4):446-451.

## REFERENCES

1. Davyidov A. I., Kryizhanovskaya O.V. *Vopr.gin. akush. i perinatol.* 2009; 8 (2): 77–82.
2. Kettayl V.M., Arki R.A. *Patofiziologiya endokrinnoy sistemyi.* SPb. – М.: «Nevskiy dialekt» – «Izdatelstvo BINOM», 2001. – 336 s.

3. Molochnyie zhelezyi i ginekologicheskie bolezni: ot obschnosti patogeneticheskikh vozzreniy k prakticheskim resheniyam. / V.E. Radzinskiy i dr. — M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2012.
4. Okislitelnyiy stress: Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya / E.B.Menschikova, N.K.Zenkoy, V.Z.Lankin [i dr.] // Novosibirsk: ARTA, 2008. — 284 s.
5. Perminova S.T., Fadeev V.V., Korneeva I.E. Problemyi reproduksii. 2006; 12 (1): 70-77.
6. Fen I., Sidorova I.S., Stanoevich I.V., Unanyan A.JL, Kudrina E.A. Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya. 2012; 6 (1):31-33.
7. Eckert L.O., Hawes S.E, Wolner-Hanssen P.K. Am J Obstet Gynecol; 2002; 186:690—695.
8. Kasius J. C. [et al.] Fertile&Sterile. 2011; 96 (6): 145—146.
9. Modugno F., Ness R. B., Chen C., Noel S. Weiss Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2005; 14: 28-40.
10. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. [et al.] Obstet Gynecol. 2002; 100:456—463.
11. Management of Subclinical Hypothyroidism 2013 ETA Guideline / Pearce, Brabant G, Duntas L, Monzani F [et al.] Eur. Thyroid. J. 2013; 2:215-228.
12. Redmond G.P. Thyroid. 2004; 14: 5-15.
13. Smyth P.P. Breast. Cancer Res.- 2003; 5: 235—238.
14. Trokoudes K.M., Skordis N., Picolos M.K. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2006; 18(4):446-451.

### SUMMARY

#### DEPARTMENT OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY DANILO HALITSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY UKRAINE LVIV

S.A. Shurpyak

Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Danilo Halitskyi Lviv National Medical University  
Ukraine Lviv

The article presents data on the evaluation of the effectiveness of the reproductive health rehabilitation complex for women with benign co-proliferative diseases of the reproductive organs (hyperproliferative syndrome) and chronic endometritis in the background of hypothyroidism in the thyroid gland. The rehabilitation complex included the use of drugs that have a synergistic effect and affect all links in the pathogenesis of this pathology: antibiotic therapy against an enzyme preparation containing fibrinolytic streptokinase and proteolytic streptodornase; correction of thyroid dysfunction with levothyroxine; antioxidant D-alpha-tocopheryl acetate; cholecalciferol in therapeutic doses; a plant antitumor preparation containing indole 3-carbinol and epigallocatechin-3-galate; progestin therapy (dienogest) followed by a transition to micronized progesterone. The effectiveness of the step-by-step rehabilitation complex in this category of patients according to the cumulative parameters of the effectiveness evaluation was 89.25% at 41.5% with the use of traditional treatment regimens.

**Keywords:** *benign co-proliferative diseases of reproductive organs, subclinical hypothyroidism, chronic endometritis, rehabilitation of reproductive function.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

## ҮРЕПРОДУКТИВТІК ОРГАНДАРДЫҢ ДИСГОРМОНАЛДЫҚ ПАТОЛОГИЯСЫ МЕН ҚАЛҚАНША БЕЗДІҢ ДИСФУНКЦИЯСЫ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕ ГЕНЕРАТИВТІК ФУНКЦИЯСЫН САУЫҚТЫРУ

С.А.Шурпяк

ДКБФ Акушерлік, гинекология және перинатология кафедрасы  
Данил Галицкий атындағы Львов ұлттық медицина университеті  
Украина, Львов

Мақалада репродуктивті органдарының қатерсіз үйлестірілген пролиферативтік аурулармен (гиперпролиферативтік синдром) және қалқанша бездің гипофункциясы аясында созылмалы эндометритпен ауратын әйелдердің репродуктивтік денсаулықтарын сауықтыру тиімділігін бағалау деректері ұсынылған. Сауықтыру кешені синергиялық әсер ететін және осы патологияның барлық патогенез буындарына әсер ететін препараттарды: құрамында фибринолитикстрептокиназа мен протеолитикстрептодорназа бар фермент тік препараттың аясында бактерияға қарсы терапияны; қалқанша бездің дисфункциясын левотироксинмен түзетуді; D-альфа-токоферил ацетат антиоксидантын; холекальциферолды емдеу мөлшерінде; құрамында индол 3-карбинол изэпигаллокатехин-3-галат бар ісікке қарсы өсімдік препаратын; әрі қарай микронизирленген прогестеронға ауысатын прогестинотерапияны (диеногест) қолдануды қамтиды. Пациенттердің осы санатында кезендік сауықтыру кешенінің тиімділігі дәстүрлі емдеу схемаларын қолданғанда 41,5% болған кезде, тиімділікті бағалаудың бірлесе параметрлері бойынша 89,25% құрады.

**Түйін сөздер:** репродуктивтік органдардың қатерсіз үйлестірілген пролиферативтік аурулары, субклиникалық гипотиреоз, созылмалы эндометрит, репродуктивтік функцияны сауықтыру.



УДК: 618.14-007.276

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ENDOSCOPIC SURGERY IN THE TREATMENT SEVERE DEGREE OF ASHERMAN'S SYNDROME

A.R. Onlas, D.V. Dzhakupov, G.N. Khamrayeva, Z.E. Barmanasheva

Institute of Reproductive Medicine  
Kazakhstan, Almaty

### SUMMARY

The article presents the experience of endoscopic surgical treatment of severe degree of Asherman syndrome in 46 patients operated in the gynecology department in the Institute of Reproductive Medicine. The relevance, prevalence of the disease, and also the analysis of the etiologic factor are discussed. The treatment allowed to restore menstrual function in 76.9%, generative function in 36.9% of cases and become an acceptable alternative to surrogate motherhood in a complex contingent of patients suffering from uterine infertility.

**Key words:** *Asherman's syndrome, intrauterine synechia, hysteroscopy, hysteroresectoscopy, infertility.*

### DEFINITION

Asherman's syndrome (AS) occupies a special place in the structure of intrauterine pathology and continues to be one of the important problems of gynecology in view of the high frequency of female infertility, habitual miscarriage, amenorrhea and hypomenstrual syndrome. [1].

This pathology was named after the Israeli gynecologist Joseph Asherman, who described the complete picture of the disease, etiology, complex of symptoms, publishing a series of articles in 1948, 54 years after the first publication of the case of intrauterine synechia by Henrich Fritz [2]. He observed 29 patients with amenorrhea combined with stenosis of the internal pharynx.

### RELEVANCE

The relevance of this disease is associated not only with the unfavorable prognosis regarding the treatment of synechia, the onset of subsequent pregnancy, but also with the complicated course of gestation and delivery. Thus, in recent years intrauterine synechia has been associated with impaired implantation in supplementary reproductive technologies (ART), the growth of preterm labor, premature rupture of membranes, abnormal placental localization and fetal malposition [3,4,5]. According to the research of Kossi J. et al., this pathology is a potential risk of complications of subsequent surgical procedures, increases costs for repeated hospitalizations and worsens the quality of life of patients [6].

### PREVALENCE

The prevalence of the studied pathology varies depending on the population studied and the methods of investigation. According to Fedele L. and Fernandez H. et al. intrauterine synechiae occur in 1.5-3% of infertile women [7,8]. Similar data led Kodaman PH et al. in his studies for 2007 [9]. However, in connection with the development of innovative image processing methods for hysteroscopy, which is the «gold standard» for diagnosing synechia, the incidence of this dis-

ease is steadily increasing, and reaches 22% among infertile couples [4,10,11]. The proportion of intrauterine synechia in patients with menstrual irregularities and reproductive losses in the history is from 2.8% to 45.5% [12].

Since 2010 in the department of operative gynecology of the Institute of Reproductive Medicine (IRM) is carried out endoscopic treatment of SA.

### GOAL:

The purpose of our study is to evaluate the effectiveness of surgical treatment of SA in patients with a uterine infertility factor. To achieve the goal, the following tasks were set: to assess the nature of the menstrual and reproductive function, to determine the effectiveness of the method of hysteroresectoscopic dissection of synechia in infertile patients with the purpose of restoring the generative function.

### MATERIALS AND METHODS:

We examined and treated 46 women with severe AS according to the Nasr AL classification, (2000), who were operated in the department of endoscopic gynecology of the IWM in the period from 2011 to 2015. This classification is based on the hysteroscopic picture of the disease, the data of the reproductive history and the character of the menstrual function. The severity of CA is estimated at 11-22 points. The age of patients ranged from 26 to 45 years, the average age was  $37.2 \pm 0.7$  years.

### RESULTS OF THE STUDY AND THEIR DISCUSSION:

The main complaints in the examined patients were infertility (100%), hypomenorrhea (84.8%) and amenorrhea (15.2%). The analysis of the etiologic factor of CA was distributed as follows: the largest percentage of subjects (43.5%) - 20 people were women who had a history of surgery in the uterus after a medical abortion, spontaneous miscarriage or undeveloped pregnancy. In the second place, 30.4% - 14

women had CA after diagnostic curettage of the uterine cavity for hyperplastic endometrial processes. And 26.1% - 12 women suffered surgical interventions after childbirth. Table 1

Table 1 Analysis of the etiologic factor

Etiological factor	Abortion	Scraping of the uterus beyond pregnancy	Scraping of the uterine cavity after pregnancy
Amount	43,5% (20)	30,4% (14)	26,1%(12)

All 46 patients underwent a hysteroscopic dissection of the synechia of the uterine cavity. Two patients underwent this manipulation under the control of laparoscopy in view of the high risk of intraoperative complications. Single hysteroscopy followed by control office hysteroscopy was performed in 27 women (58.7%). In 12 cases (26.1%) there was a need for repeated resectoscopic intervention and 7 patients (15.2%) withdrew from the study after a single dissection of adhesions as a result of migration. In the post-operative period, an annular intrauterine device was inserted into the uterine cavity for a period of 3 months to prevent recurrence of the synechia of the uterine cavity. To restore the damaged endometrium, estrogen therapy in combination with progestins was also used for 3 months. At the expiration of this time, control hysteroscopy was performed to evaluate the results of the surgical treatment of SA.

Table 2 Analysis of operational activities

Single resectoscopy, dissection of synechia, control hysteroscopy	Resectoscopy, dissection of synechia		Migration after a single resectoscopy, dissection of synechia
	26,1% (12)		
58,7% (27)	Two-fold dissection of synechia, control hysteroscopy	No effect of treatment	15,2%(7)
	17.4 (8)	8.7% (4)	

Out of the 39 analyzed patients, a positive effect in the form of restoration of menstrual function and positive dynamics in control office hysteroscopy was observed in 30 cases (76.9%). Pregnancy occurred in 14 subjects, which amounted to 35.9%. Of these, an independent pregnancy was obtained in 57.1% of cases (8 women), 42.9% through the program of assisted reproductive technologies (ART). In 8.7% (4 women) there was no effect from the therapy, the menstrual function was not restored.

**CONCLUSION:** The implementation of hysteroscopic dissection of synechia with a severe degree of Asherman syndrome allows to improve the menstrual status in 76.9%, in 36,9% - to restore the generative function and to become an acceptable alternative to surrogate motherhood in a complex contingent of patients suffering from uterine infertility.

## REFERENCES

- Panayiotides I, Weyers S, Bosteels J, Van Herendae B. Intrauterine adhesion (IUA): Has there been progress in understanding and treatment over last 20 years? *Gynecol Surg.* 2009;6:197–211.
- Asherman JG: Amenorrhoeatraumatica (atretica). *J ObstetGynaecol Br Emp* 1948, 55:23–30.
- Jones K. Ambulatory gynaecology: a new concept in the delivery of healthcare for women // *Gynecological. Surgery.* — 2006. — Vol. 3, № 3. — P. 153-156.
- Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC: Asherman syndrome-one century later. *FertilSteril* 2008, 89:759–779.
- Deans R, Abbott J: Review of intrauterine adhesions. *Jminim Invasive Gynecol* 2010, 17:555–569.
- Kossi J, Salminen P, Rantala A, Laato M. Population based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions. *BrJSurg* 2003;90:1441–4.
- Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Septums and synechiae: approaches to surgical correction. *ClinObstetGynecol* 2006;49:767–788.
- Fernandez H, Al-Najjar F, Chauveaud-Lambling A, Frydman R, Gervaise A. Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. *Jminim Invasive Gynecol* 2006;13:398–402.
- Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *CurrOpinObstetGynecol* 2007;19(3):207–14.
- Panayiotides I, Weyers S, Bosteels J, Van Herendae B. Intrauterine adhesion (IUA): Has there been progress in understanding and treatment over last 20 years? *Gynecol Surg.* 2009;6:197–211.
- B.J. van Herendael. Treatment of intra-uterine adhesions. Invited presentations and presentations by organisations and societies / *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 119S3 (2012) S161–S260
- March CM. Management to Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011;23:63–76.

## РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ  
ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ СИНДРОМА АШЕРМАНА

А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов, Г.Н. Хамраева, З.Е. Барманашева

Институт репродуктивной медицины  
Казахстан, Алматы

В статье представлен опыт эндоскопического хирургического лечения тяжелой степени синдрома Ашермана у 46 пациенток, прооперированных в отделении гинекологии Института репродуктивной медицины. Обсуждается актуальность, распространенность заболевания, а также анализ этиологического фактора. Проведенное лечение позволило восстановить менструальную функцию в 76,9%, генеративную функцию – в 36,9% случаях и стать приемлемой альтернативой суррогатного материнства у сложного контингента больных, страдающих маточным бесплодием.

**Ключевые слова:** синдром Ашермана, синехии полости матки, гистероскопия, гистерорезектоскопия, бесплодие.

## ТҮЙІНДЕМЕ

ЕМДЕУ КЕЗІНДЕ ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ХИРУРГИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ  
АУЫР АШЕРМАН СИНДРОМЫНЫҢ ДӘРЕЖЕСІ

А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов, Г.Н. Хамраева, З.Е. Барманашева

Репродуктивтік медицина институты  
Қазақстан, Алматы

Мақалада репродуктивтік медицина институтының гинекология кафедрасында жұмыс істейтін 46 науқаста Ашерман синдромының ауыр дәрежесін эндоскопиялық хирургиялық емдеу тәжірибесі келтірілген. Аурудың өзектілігі, таралуы, этиологиялық факторы көрсетілген. Емдеу менструалды функцияны 76,9% қалпына келтіруге мүмкіндік берді, генеративті функцияны - 36,9% жағдайында және жатыр аномалиясымен ауыратын науқастардың күрделі контингентінде суррогат ана болудың қолайлы баламасы болды.

**Түйін сөздер:** Ашерман синдромы, жатырдың синехиялар, гистероскопия, гистерорезектоскопия, бедеулік.

УДК 618.14

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ РУБЦА НА МАТКЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.В. Остроменский<sup>1</sup>, А.В. Борисов<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Глухов<sup>3</sup>, П.В. Антонов<sup>4</sup>,  
О.В. Бутунов<sup>5</sup>, М.К. Астапова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лечебно-профилактическое учреждение «Родильный дом №2»

Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии №2, ГОУ ВПО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВО МЗ РФ Уральский государственный медицинский университет

Россия, Екатеринбург

<sup>4</sup>Кафедра патологии ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 40»

(МАУ «ГКБ № 40»)

Россия, Екатеринбург

### АННОТАЦИЯ

Кесарево сечение является одной из наиболее распространенных акушерских операций. На исход операции, безусловно, оказывает влияние техника выполнения кесарева сечения. Один из методов, который имеется в арсенале современного оперирующего акушера-гинеколога – это аргоноплазменная коагуляция. В статье приведены данные экспериментального исследования, описывающего тканевые эффекты аргоноплазменной коагуляции в области рубца на матке после кесарева сечения. Доказан положительный эффект воздействия аргоновой плазмы. Разработана шкала оценки состояния рубца на матке, позволяющая объективно оценить состоятельность мышцы матки после кесарева сечения.

**Ключевые слова:** рубец на матке, аргоноплазменная коагуляция, кесарево сечение, экспериментальное исследование, шкала оценки состояния рубца на матке.

Кесарево сечение в настоящее время является одной из наиболее распространенных акушерских операций. По данным мировой статистики средняя частота кесарева сечения составляет 22,8%, то есть каждый пятый ребенок рождается оперативным путем [1,2,3,5,6].

Неуклонный рост частоты проведения операции кесарева сечения в настоящее время связан не только с расширением показаний к операции, но и вследствие увеличения числа женщин репродуктивного возраста с рубцом на матке «эффект домино», практически каждое второе сделанное кесарево сечение – следствие предыдущего [1,2,3,4,5,6].

Кесарево сечение у пациенток выполняется в совершенно разных исходных условиях, обусловленных акушерской и экстрагенитальной патологией, а также акушерской ситуацией, что во многом определяет исходы для матери и новорожденного [1,4,7,8]. Ключевыми факторами успеха операции, влияющими на состояние родильницы

новорожденного, являются техника выполнения операции кесарева сечения, состояние матери и плода [4,7,8].

На исход операции влияют метод и характер разреза матки, наложение шва на матку и сам шовный материал. Кроме того, при оценке отдаленных последствий операции нельзя забывать о рубцово-спаечном процессе, развивающемся в малом тазу, который безусловно оказывает влияние на выбор тактики ведения последующих беременностей и родов [1,2,4].

Именно поэтому в настоящее время имеется настоятельная необходимость аккумуляции опыта внедрения современных технологий и методик, направленных на улучшение техники операции кесарева, анализ их эффективности и синтез современного подхода к выполнению данной операции для внедрения в широкую клиническую практику.

Один из методов, который имеется в арсенале современного оперирующего акушера-гинеколога – это аргоноплазменная коагуляция. Применение данного метода положительно влияет на исходы кесарева сечения. Аргоноплазменная коагуляция для интраоперационной обработки раны на матке используется с целью достижения состоятельности рубца на матке, снижения кровопотери

во время операции, улучшения качества жизни пациентки за счет уменьшения болевого синдрома, ограничения применения антибактериальных и анальгетических препаратов, а так же сокращение времени пребывания родильниц в стационаре после операции [6,7]. Однако тканевые эффекты воздействия аргоноплазменной коагуляции, в том числе, изменения в миометрии, на сегодняшний день изучены недостаточно.

**ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** являлась оценка эффекта воздействия аргоноплазменной коагуляции на регенерацию ткани в области рубца в эксперименте.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было произведено экспериментальное исследование с соблюдением всех этических норм по отношению к животным.

Эксперимент проводился на 20 половозрелых самках белых беспородных кроликов массой 3000-3500 г. Животные для эксперимента были отобраны в виду своих анатомических особенностей строения матки – двурогая матка, что дает возможность оценить процессы репарации миометрия внутри одного организма после различного воздействия.

На первом этапе работы всем крольчихам производился лапаротомный доступ к матке, после чего на матке в области правого и левого рога острым путем производился разрез, не превышавший 2 см. Ушивание разреза производилось однорядным непрерывным швом синтетической нитью. После шов на правом роге матки подвергался обработке с помощью аргоноплазменной коагуляции в режиме «спрей», рана на левом роге матки воздействию не подвергалась и являлась контрольной для дальнейшего сравнения сформированных рубцов.

Обработка аргоном раны проводилась с помощью Аппарат ФОТЕК – ЕА 142 В, в режиме «спрей», со скоростью потока аргона 7,0 литр в минуту, время воздействия в среднем составляло 2-4 секунды. Температура плазмы в участке непосредственного воздействия достигала 120 градусов. Температура ткани не превышала 70-100 градусов. Благодаря такому воздействию происходит

коагуляция тканей на глубину не более 3 мм без эффекта карбонизации, так как нет прямого горения ткани. Кроме того, прогревание ткани активирует репаративные процессы, также оказывается прямое термическое воздействие на микробный агент.

Послеоперационный период у всех животных протекал без каких-либо осложнений. Во всех случаях раны заживали первичным натяжением.

Животные были выведены из эксперимента в период с 60 по 70 сутки после операции. Именно на этом временном промежутке происходит окончательное формирование рубца на матке у самок кроликов. Такая экспериментальная модель позволяет экстраполировать результаты исследования для оценки состояния рубца на матке у женщин через 12-14 месяцев после кесарева сечения.

Вторым этапом производился забор материала для дальнейшего гистологического исследования, который осуществлялся с помощью релапаротомии с последующей гистерэктомией. Далее участки в области рубцов правого и левого рогов матки резецировались и использовались для дальнейшего морфологического исследования. Основная группа была сформирована из рубцов правого рога матки, которые подвергались интраоперационной обработке АПК (n=20), контрольная группа состояла из рубцов левого рога матки (n=20). Полученные препараты фиксировались в 10% растворе формалина и маркировались без указания производимой обработки во время операции. Гистологическое исследование проводилось «слепым» методом на базе Городского патологоанатомического бюро, (г. Санкт-Петербург). Для изучения структуры рубца, выявления особенностей строения соединительной ткани была применена окраска препаратов по Ван Гизон.

Для оценки гистологических препаратов нами была разработана 4-х бальная шкала, по степени выраженности того или иного признака. С помощью данной шкалы производилась оценка соотношения мышечной и соединительной ткани в области рубца, толщина фиброзных септ, степени инвазии миоцитов в область рубца, количества сосудов, также учитывалась толщина сосудистой стенки и калибр сосудов (таблица 1).

Таблица 1- Шкала оценки состояния ткани в области рубца на матке

Показатель	Количество баллов			
	0	1	2	3
соотношения мышечной и соединительной ткани в области рубца	только соединительная ткань	преобладает соединительная ткань	преобладает мышечная ткань	только мышечная ткань
толщина фиброзных септ	толстые фиброзные септы	преобладают толстые септы	преобладают тонкие септы	фиброзные септы отсутствуют
степени инвазии миоцитов	отсутствуют миоциты	1/3 ткани представлена миоцитами	2/3 ткани представлена миоцитами	полное замещение мышечной тканью



количества сосудов	отсутствие сосудов	небольшое количество	умеренное количество	много сосудов
калибр сосудов	отсутствие сосудов	мало, мелкого калибра (артериолы/венулы)	много сосудов мелкого калибра	большинство сосудов мелкого и среднего калибра
толщина стенки сосудов	отсутствие сосудов	тонкостенные сосуды	соотношение 50/50	полноценная сосудистая стенка

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

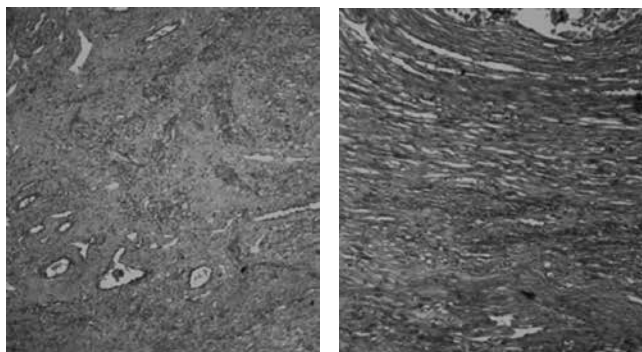
При анализе гистологических препаратов было выявлено, что мышечная ткань преобладала в области рубца в 60% случаев после проведения АПК, в контрольной группе данное соотношение отмечалось лишь в 30% случаев. При этом, у одних и тех же особей из основной группы в 60% случаев отмечено преобладание мышечной ткани в области рубца, а в 40% случаев соотношение не изменялось (рисунок 1).



Рисунок 1 - Соотношение мышечной и соединительной ткани в зоне рубца

Оценка в баллах по разработанной шкале выявила, что в основной группе средний балл по параметру «соотношения мышечной и соединительной ткани в области рубца» составил 1,40, а в контрольной группе – 0,90 ( $p=0,038$ ).

Толщина фиброзных септ в области рубца в основной группе в 30% случаев была меньше, чем в рубцах, которые воздействию не подвергались (рисунок 2). В 10 случаях (50%) в основной группе преобладали тонкие септы, только в 4 случаях (20%) – толстые септы. В 16 наблюдениях в контрольной группе (80%) либо выявлялись исключительно толстые соединительнотканые септы, либо они преобладали. Оценка в баллах по данному параметру 1,8 и 0,8 баллов в основной и контрольной группе соответственно ( $p=0,042$ ).

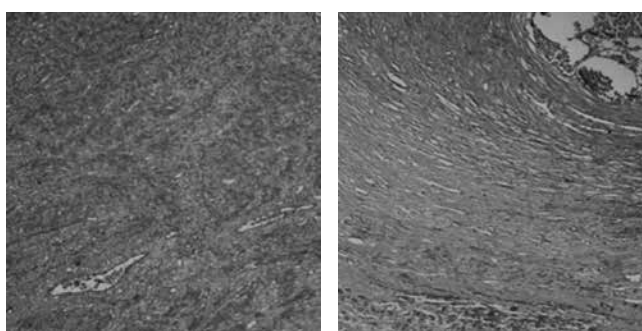


А

Б

Рисунок 2 - Гистологический препарат области рубца на матке №3 (А - правый рог, обработанный АПК, Б – левый рог, без обработки). Стрелками указаны фиброзные септы. Окраска по Ван Гизон. Увеличение А: х64, Б: х100.

Степень инвазии миоцитов в область рубца была значительно выше в основной группе по сравнению с контролем. В 14 препаратах основной группы (70%) выявлено практически полное замещение области рубца миоцитами, либо их преобладание. В препаратах, в которых рубцы не подвергались интраоперационной обработке аргоном, значительно преобладало количество соединительной ткани над мышечной тканью (в 12 случаях – 60%) (рисунок 3).



А

Б

Рисунок 3 - Гистологический препарат области рубца на матке №8 (А - правый рог, обработанный АПК, Б – левый рог, без обработки). Темно-зеленые участки – мышечная ткань, ярко розовые – соединительная ткань. Комментарий в тексте. Окраска по Ван Гизон. Увеличение х 64

Средний балл параметра «Степень инвазии миоцитов» в основной группе составил 2,55, а в контрольной – 1,20 ( $p=0,022$ ).

При оценке количества сосудов на единицу площади рубца различий не выявлено (рисунок 4).



Рисунок 4 - Соотношение количества сосудов в зоне рубца

В большинстве случаев, как в основной, так и в контрольной группе был отмечен умеренно выраженный не-оангиогенез (14 случаев в каждой группе). По данному параметру обе группы оценены в 2,00 балла.

Несмотря на равное количество сосудов области рубца в обеих группах, значительно отличался калибр сосудов, а также толщина сосудистой стенки. Так в основной группе отмечалась тенденция увеличения калибра проникающих сосудов в область рубца с формированием полноценной сосудистой стенки. В контрольной группе преобладали мелкие сосуды с неполноценной, тонкой стенкой (рисунки 5, 6).

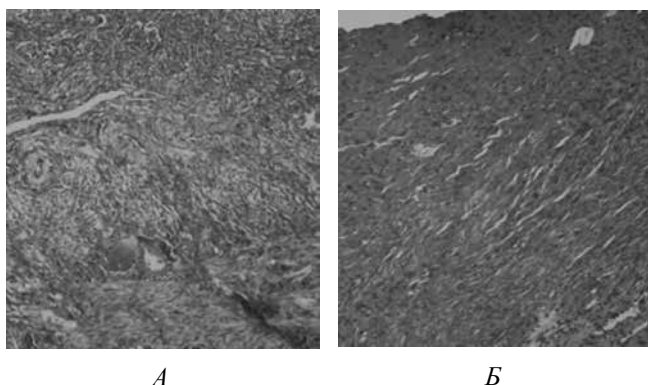


Рисунок 5 - Гистологический препарат области рубца на матке №12 (А - правый рог, обработанный АПК, Б - левый рог, без обработки). Стрелками указаны сосуды. Комментарии в тексте. Окраска по Ван Гизон. Увеличение х64.



Рисунок 6 - Толщина стенок сосудов в области рубца

В 12 препаратах (60%) в основной группе выявлено соотношение толстостенных и тонкостенных сосудов 50/50, и в 6 наблюдениях у сосудов обнаружена полноценная стенка. В контрольной группе в 18 случаях (90%) преобладало соотношение толстостенных и тонкостенных сосудов 50/50. В баллах этот параметр оценен как 2,20 и 1,20 соответственно ( $p=0,032$ ). Средний балл параметра «Калибр проникающих сосудов» - 2,00 и 1,40 ( $p=0,046$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке состояния рубца на матке в исследуемых группах получены следующие данные: средняя оценка в баллах рубца на матке после аргонноплазменной коагуляции составила  $11,95 \pm 0,82$ , средняя оценка в баллах рубца без дополнительного воздействия -  $7,50 \pm 0,64$  ( $p=0,012$ ). При этом, оценка 8 и более баллов по шкале оценки состояния ткани в области рубца является прогностически благоприятной и может служить критерием, указывающим на состоятельность рубца на матке.

Только в двух случаях при оценке состояния рубца на правом и левом роге матки у одной и той же особи не было выявлено существенных различий (9/8 баллов и 8/8 баллов), а в одном случае состояние рубца без АПК было лучше, чем с АПК (8/9 баллов). Данный факт, видимо, связан с индивидуальной высокой регенеративной активностью. Во всех трех случаях все рубцы, вне зависимости от наличия или отсутствия воздействия, расценены как состоятельные.

## ВЫВОДЫ:

1. Применение аргонноплазменной коагуляции для интраоперационной обработки шва на матке улучшает течение репаративных процессов в области рубца.

2. Использование АПК способствует увеличению объема мышечной ткани и глубины ее проникновения в области рубца на матке, улучшает неангиогенез, тем самым делает возможным пересмотреть тактику ведения последующих родов в пользу родоразрешения через естественные родовые пути.

3. Разработанная шкала оценки состояния рубца на матке даёт объективную картину об эффективности репаративных процессов миометрия, позволяет оценить состоятельность рубца на матке.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айламазян Э.К., Андреева В.Ю., Кузьминых Т.У. Оптимизация репаративных процессов миометрия после кесарева сечения. (Клинико-экспериментальное исследование) / Журнал Акушерства и женских болезней. - 2015; 4 (LXIV): 4-12. doi: 10.17816/JOWD6444-12.
2. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Андреева В.Ю. Современная стратегия абдоминального родоразрешения. / Журнал акушерства и женских болезней. - 2014; 5 (LXII): 4-13. doi: 10.17816/JOWD6354-13.
3. Акушерство. Национальное руководство / Под редакцией Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015.
4. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Логотова М.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения. (Редакционная статья) / Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - № 3. – С. 4-8.
5. Орлова В.С., Калашникова И.В. Абдоминальное родоразрешение как медико-социальная проблема современного акушерства / Журнал Акушерства и женских болезней. – 2013. - № 4 (LXII): 6-14. doi: 10.17816/jowd6246-14.
6. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия, v.2.0. - М.: Изд-во журнала StatusPraesens, - 2017.
7. Радзинский В.Е., Есипова Л.Н., Вученович Ю.Д. Аргоноплазменная коагуляция тканей при кесаревом сечении / Журнал акушерство и гинекология. – 2010. - № 6. – С. 28-30.
8. Телегина И.В., Павлов Р.В., Сельков С.А. Особенности формирования рубца на матке после кесарева сечения в зависимости от характера родоразрешения. / Журнал Акушерства и женских болезней. 2013; 6 (LXII): 61-65. doi: 10.17816/jowd62461-65.
9. Щукина Н.А., Благина Е.И., Барина И.В. Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения / Альманах клинической медицины. – 2015. -№ 37. – С.85-92. doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-85-92.

**REFERENCES**

1. Ailamazyan E.K., Andreeva V.Y., Kuzminykh T.U. The optimization of reparative processes after cesarean section (clinical-experimental research) / Zhurnal Akusherstva i zhenskih boleznej. 2015; 4 (LXIV): 4-12. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD6444-12.
2. Ailamazyan E.K., Kuzminykh T.U., Andreeva V.Y. Modern strategy of abdominal delivery / Zhurnal Akusherstva i zhenskih boleznej. 2014; 5 (LXII): 4-13. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD6354-13.
3. Savelyeva G.T., Sukhikh V.N., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. Obstetrics. The National guidance / 2nd edition. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).
4. Krasnopolskiy V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A., Logutova M.S. Inefficient of uterine suture (scarring) after caesarean section: problems and solutions (Editorial article) / Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2015; 3: 4-8. (In Russ).
5. Orlova V.S., Kalashnikova I.V. Abdominal delivery as a medical and social problem of contemporary obstetrics / Zhurnal Akusherstva i zhenskih boleznej. 2013; 4 (LXII): 6-14. (In Russ). doi: 10.17816/jowd6246-14.
6. Radzinsky V.E. Obstetrical aggression, v.2.0. M.: Publishhing house of StatusPraesens journal, 2017. (In Russ).
7. Radzinsky V.E., Esipova L.N., Vuchenich Y.D. Argon plasma coagulation of tissue during cesarean section / Zhurnal Akusherstvo i Ginekologiya. 2010; 6: 28-30. (In Russ).
8. Telegina I.V., Pavlov R.V., Selkov S.A. Features of uterine scar after cesarean section depending on the time of delivery / Zhurnal Akusherstva i zhenskih boleznej. 2013; 6 (LXII): 61-65. (In Russ). doi: 10.17816/jowd62461-65.
9. Shchukina N.A., Blagina E.I., Barinova I.V. Causes of inefficient uterine scarring after caesarean section and methods of its prevention / Al'manah klinicheskoy mediciny. 2015; 37: 85-92. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-85-92.

## SUMMARY

**ARGON PLASMA COAGULATION FOR IMPROVEMENT OF UTERUS SCAR CONDITION  
(EXPERIMENTAL STUDY)**
**V.V. Ostromenskii<sup>1</sup>, A.V. Borisov<sup>1,2</sup>, E.Y. Glukhov<sup>3</sup>, P.V. Antonov<sup>4</sup>, O.V. Butunov<sup>5</sup>, M.K. Astapova<sup>2</sup>**
<sup>1</sup>Treatment-and-prophylactic centre «Maternity hospital №2»,  
Saint-Petersburg.

<sup>2</sup>Obstetrics and gynecologic department No.2 of North-west state medical university named of I.I.  
Mechnikov, Saint-Petersburg.

<sup>3</sup>Obstetrics and gynecologic department of Ural state medical university,  
Ekaterinburg.

<sup>4</sup>Health problem department of Medical faculty of Saint-Petersburg state university,  
Saint-Petersburg.

<sup>5</sup>Municipal autonomic health centre «City clinical hospital № 40»,  
Ekaterinburg.

Caesarean section is a one of the most widespread obstetric operations. The result of the operative treatment certainly depends on the method of caesarean section. Argon plasma coagulation is one of the most advanced method that obstetrician-gynecologist can use. The article contains experimental study data describing the effects of argon plasma coagulation on tissue in the uterine scar zone after caesarean section. Positive influence of argon plasma coagulation has been proved. Uterus scar condition scale has been developed which allows to judge unbiased the state of uterine muscle after caesarean section.

**Key words:** *uterine scar, argon plasma coagulation, caesarean section, experimental study, uterus scar condition scale.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

**ЖАТЫРДАҒЫ ТЫРТЫҚТЫҢ КҮЙІН ЖАҚСАРТУ ҮШІН АРГОНОПЛАЗМАЛЫҚ КОАГУЛЯЦИЯНЫ  
ҚОЛДАНУ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫҚ ЗЕРТТЕУ)**
**В.В. Остроменский<sup>1</sup>, А.В. Борисов<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Глухов<sup>3</sup>, П.В. Антонов<sup>4</sup>, О.В. Бутунов<sup>5</sup>, М.К. Астапова<sup>2</sup>**
<sup>1</sup>«№2 перзентхана» емдеу-профилактикалық мекеме  
Ресей, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>№2 акушерлік және гинекология кафедрасы, И.И. Мечников ат. Солтүстік-батыс мемлекеттік медицина  
университеті ЖКБ МБМ  
Ресей, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>РФ ДМ Урал мемлекеттік медицина университеті ЖБ МБМ акушерлік және гинекология кафедрасы,  
Екатеринбург.

<sup>4</sup>Санкт-Петербург мемлекеттік университеті ЖКБ МБМ патология кафедрасы  
Ресей, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>«№40 қалалық клиникалық аурухана» муниципалдық автономдық денсаулық сақтау мекемесі («№40 ҚКА» МАМ)  
Ресей, Екатеринбург

Кесарев тілігі ең көп тараған акушерлік оталардың бірі болып табылады. Отаның нәтижесіне, сөзсіз, кесарев тілігін жасау техникасы әсер етеді. Заманауи акушер-гинекологтың арсеналындағы бар әдістердің бірі – бұл аргоноплазмалық коагуляция. Мақалада кесарев тілігінен кейін жатырдағы тыртықтың айналасында аргоноплазмалық коагуляцияның тін әсерлерін сипаттайтын эксперименталдық зерттеудің деректері келтірілген. Аргондық плазмамен ықпал етудің оң әсері дәлелденген. Кесарев тілігінен кейін жатырдың бұлшық етінің әлділігін объективті бағалауға мүмкіндік беретін жатырдағы тыртықтың күйін бағалау шкаласы әзірленген.

**Түйін сөздер:** *жатырдағы тыртық; аргоноплазмалық коагуляция; кесарев тілігі; эксперименталдық зерттеу; жатырдағы тыртық күйін бағалау*



УДК 618.1

## ИННОВАЦИОННАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРОГРАММЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

М.В. Ипатова, Т.Б. Маланова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации  
Россия, Москва

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Частота бесплодных браков в России в начале XXI века, по данным ряда авторов, варьирует от 8 до 20%. Эффективным методом лечения практически всех видов женского бесплодия признано проведение программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Важно подчеркнуть, что наряду с патогенетически обоснованной и необходимой для этой цели гормонотерапии, в последнее время внимание репродуктологов обращено на целесообразность применения физической терапии, имеющей ряд преимуществ. Это ее локальное специфическое действие непосредственно на «патологический очаг», т.е. матку, и неспецифическое - зоны, органы и системы, рефлекторно связанные с ней.

Многолетний опыт нашего Центра на современном этапе развития ВРТ показал результативность применения физиовоздействий в подготовке пациенток к беременности (Мартынов С.А., Алиева К.У., Евсеева М.М., Силантьева Е.С., Шишканова О.Л., Шагербиева Э.А., Ипатова М.В., Маланова Т.Б., 1995-2016 гг.). Известно, что уязвимым местом в благоприятном исходе программы является состояние эндометрия. Как правило, оно определяется как хронический процесс, и связано с многочисленными вторичными полисистемными расстройствами, приводящими к его неадекватному росту и дифференцировке. Доказанным является тот факт, что хроническое заболевание органов малого таза сопровождается нарушением регионарного кровообращения и, как следствие, ишемия тканей. Динамическое наблюдение за изменением скорости маточного кровотока дает возможность определить тактику подготовки и ведения программы ВРТ у женщин.

В настоящее время в нашем Центре проводится разработка комплексных персонализированных лечебных подготовительных программ, включающих новые физические проводники энергии, и углубленное изучение их механизма действия. В этой связи хорошо зарекомендовали себя экстракорпоральная магнитная стимуляция (аппарат «Авантрон») и низкочастотная электростатическая терапия (аппарат «Элгос»). Регулируемое полисистемное влияние таких факторов, нетепловое, нетеплопередающее и нетеплообразующее, а также не обладающих пролиферирующим или повреждающим эффектами на сопряженные органы и ткани, позволяет успешно использовать их для лечения дефицита регионарного кро-

вообращения. А дифференцированный подход к назначению - оптимизировать выбор действенного физического фактора у пациенток с сопутствующими пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы, миомой матки или эндометриозом, не требующих оперативного лечения.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения экстракорпоральной магнитной стимуляции (ЭМС) и низкочастотной электростатической терапии (НЭТ) в комплексе лечебных мероприятий перед программой ВРТ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 84 женщины репродуктивного возраста (средний возраст  $38,8 \pm 0,5$  лет) с пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы и ранее перенесенными оперативными вмешательствами. Из них сформировали 2 сопоставимые группы, по 42 человека в каждой. У всех обследованных диагностированы миома матки малых размеров и генитальный эндометриоз I-II степени распространения, а также клинически манифестный синдром вегетативной дистонии (СВД), чаще гипотонического типа.

Дифференцированный выбор физиотерапии (ФТ) у пациенток на этапе подготовки к программе ВРТ обязателен с учетом клинко-anamnestических данных. Так, СВД сопровождается изменением тонуса церебральных сосудов (100%) и давления в вертебробазилярном сосудистом бассейне (83,3%). Т.е. имеет место системный процесс нарушения функции центрального регулирования кровообращения на трассе сердце-головной мозг, что влияет и на кровоснабжение зоны малого таза. Поэтому было целесообразным введение в комплекс лечебных мероприятий у женщин обеих групп физиотерапии общего действия (бальнеолечения), нормализующей работу сопряженных надсегментарных и сегментарных образований организма. Сегментарно-рефлекторный механизм действия процедур позволяет улучшить или восстановить вегетативный гомеостаз у 78% пациенток.

Итак, у I группы пациенток в интенсивный комплекс лечения которых были включены ЭМС и НЭТ. Их проводили ежедневно, ЭМС по 1 разу в день, курс составил 10 процедур. А НЭТ – по 2 раза в день с локализацией воздействия на область малого таза, курс составил 20 проце-



дур и по 1 разу в день на заднюю поверхность каждой из нижних конечностей, курс – 10 процедур. Во II группу, сравнения, вошли только пациентки, получавшие НЭТ. Все пациентки получили 10 процедур бальнеотерапии и метаболическую витаминотерапию.

На 5-7 и 20-22 дни цикла были проведены ультразвуковая оценка толщины и структуры эндометрия. На 20-22 дни цикла в предшествующем цикле и после проведения ФТ исследованы динамика показателя лазерной доплеровской флоуметрии в инфракрасном волновом спектре, в биологически активной точке VC3 (проекции матки), а также определение доплерометрических показателей сопротивления сосудов матки (систолическое отношение S/D, индекс резистентности RI). Пульсационный индекс (PI) определяли на 5-7 и 11-13 дни цикла. Все «углозависимые» показатели определяли на трех уровнях артериального кровотока: маточных («крупных»), аркуатных и радиальных («средних»), базальных и спиральных («мелких») артериях.

Результаты. На 5-7 день цикла у пациенток I и II групп толщина эндометрия не превышала ( $p \geq 0,05$ )  $4,71 \pm 0,13$  и  $4,69 \pm 0,19$  мм соответственно, а его структура была однородной. Показатели сосудистого сопротивления превышали нормативные значения, что связано со снижением диастолического компонента спектра кривой кровотока и свидетельствует о нарушении сосудистой перфузии в тканях, т.е. локальной гипоксии.

Все женщины ФТ переносили хорошо, отрицательные реакции отсутствовали. После ФТ на 20-22 день овуляторного цикла у женщин I и II групп толщина эндометрия составила  $9,32 \pm 0,10$  и  $8,00 \pm 0,23$  мм, а структурная характеристика соответствовала секреторной фазе у 37(88,1%) и 29(69,0%) женщин соответственно.

У пациенток I группы динамика показателей сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях (Ma) составила: исходные RI -  $0,99 \pm 0,02$  и  $0,94 \pm 0,01$  снизились ( $p \leq 0,05$ ) до  $0,82 \pm 0,03$  и  $0,80 \pm 0,02$  соответственно; а исходное S/D -  $6,11 \pm 0,22$  и  $5,99 \pm 0,16$  снизилось ( $p \leq 0,05$ ) до  $5,91 \pm 0,22$  и  $5,68 \pm 0,16$  ( $p \leq 0,05$ ) соответственно и соответствовали нормативным значениям (Федорова Е.В., 2002).

У 37(88,1%) на 11-13 день цикла отмечено снижение ( $p \leq 0,05$ ) PI в правой - с  $3,20 \pm 0,09$  до  $2,00 \pm 0,08$  и левой - с  $2,98 \pm 0,10$  до  $2,13 \pm 0,11$  соответственно. Следует отметить, что снижение PI на 40 и 28,4% в правой и левой маточных артериях является благоприятным моментом в лечении, т.к. предшествует овуляции.

Только у 33(78,6%) пациенток II группы отмечено снижение ( $p \leq 0,05$ ) исходно высокого RI -  $0,95 \pm 0,01$  и  $0,92 \pm 0,01$  в правой и левой маточных артериях до  $0,85 \pm 0,02$  и  $0,83 \pm 0,01$  соответственно; снижение ( $p \leq 0,05$ ) S/D с  $6,77 \pm 0,31$  и  $6,60 \pm 0,16$  до  $5,97 \pm 0,31$  и  $5,60 \pm 0,14$  соответственно до нормативных показателей.

У 21(50,0%) пациенток II группы на 11-13 день цикла отмечено снижение ( $p \leq 0,05$ ) PI в правой - с  $3,03 \pm 0,07$  до  $2,40 \pm 0,06$  и левой - с  $2,98 \pm 0,07$  до  $2,45 \pm 0,08$  соответственно, что составило 20,8 и 17,8%. Однако такой результат не является высокоинформативным и его нельзя условно рассматривать как предиктор овуляции.

По окончании ФТ на 20-22 день цикла параметры сосудистого сопротивления в аркуатных артериях соответствовали нормативным значениям у 40(95,2%) пациенток I и у 20(47,6%) - II группы, составив: RI -  $0,80 \pm 0,02$  и  $0,79 \pm 0,01$ ; S/D -  $5,35 \pm 0,18$  и  $5,49 \pm 0,13$  соответственно. А показатели сопротивления в радиальных артериях (Pa) соответствовали нормативным значениям у 61,9 пациенток I и 26,2% - II группы, составив: PI -  $1,36 \pm 0,04$  и  $1,45 \pm 0,09$ ; RI -  $0,72 \pm 0,06$  и  $0,79 \pm 0,03$ ; S/D -  $4,00 \pm 0,13$  и  $4,06 \pm 0,19$  соответственно. Визуализация базальных и спиральных артерий была в среднем в 40,5% случаев в I группе и в 11,9% случаев во II группе.

Итак, полученные результаты указывают на улучшение маточной гемодинамики и устранение дефицита кровообращения на всех трех уровнях артериальных сосудов. Однако влияние ЭМС в сочетании с НЭТ у пациенток I группы было более значимо, чем у женщин II группы только с НЭТ. Так, «мелкие» сосуды матки в большем проценте визуализировались при сочетанном электровоздействии ЭМС и НЭТ, чем только при НЭТ. Но тонус мелких сосудов – локальных звеньев регуляции регионарной гемодинамики, определяет и деятельность миокарда, на активность работы которого, в свою очередь, оказывают влияния процедуры общего действия.

При этом надо отметить, что мелкие периферические сосуды также важны в локальном кровообращении. Им принадлежит ключевая роль в обеспечении пульсирующего потока крови через капиллярную сеть, передаче пульсовых колебаний давления и кровенаполнения из артериальной системы в венозную. Важно заметить, что взаимосвязь между трансмуральным давлением на уровне артериол и величиной гидродинамического сопротивления мелких сосудов в конце кардиоцикла лежит в основе и диастолического артериального давления.

Так, на 20-22 день цикла была исследована динамика колебательных процессов в микроциркуляторном русле в биологически активной точке VC3 с помощью доплеровской флоуметрии. Оказалось, что только у пациенток I группы отмечено увеличение максимальной амплитуды нейрогенных (AmaxH) и миогенных колебаний (AmaxM). AmaxH увеличилась ( $p \leq 0,05$ ) с  $0,29 \pm 0,09$  до  $0,97 \pm 0,08$  пф.ед, а AmaxM увеличилась ( $p \leq 0,05$ ) с  $0,26 \pm 0,08$  до  $0,68 \pm 0,04$  пф.ед. Но при этом амплитуда дыхательной волны (AmaxD) снизилась ( $p \leq 0,05$ ) с  $0,36 \pm 0,02$  до  $0,24 \pm 0,02$  пф.ед., а сердечных колебаний - с  $0,56 \pm 0,02$  до  $0,54 \pm 0,02$  пф.ед. (при  $p \geq 0,05$ ) соответственно.

Итак, до ФТ для пациенток I группы было характерно подавление механизма активной модуляции тканевого кровотока и венозная дисциркуляция. Ответственный за

такую ситуацию - пассивный, «затухающий» кровоток в микроциркуляторном русле. А после лечения выявлена положительная динамика в показателях амплитудно-частотном спектре с возрастанием удельного веса активных регуляторных механизмов. На это указывало повышение показателей ( $p \leq 0,05$ )  $A_{maxM}$  и  $A_{maxH}$ , а также снижение  $A_{maxD}$ . В этом случае активный транскапиллярный обмен обеспечивал адекватную перфузию в тканях. У пациенток II группы статистически значимых изменений в показателях не выявлено.

Следовательно, ЭМС с локализацией в области промежности у пациенток I группы обеспечивает перераспределение кровотока в пользу «нутритивных» путей микроциркуляции, уменьшение локальной ишемии тканей

и застойных явлений в венозном звене сосудистого русла.

**Выводы.** Таким образом, сочетанное применение экстракорпоральной магнитной стимуляции (аппарат «Авантрон») и низкочастотной электростатической терапии (аппарат «Элгос») у пациенток при подготовке к программе ВРТ является клинически результативным. Простота выполнения физиотерапевтических методик на отечественной аппаратуре при их доказанной эффективности позволяет рекомендовать их в гинекологическую практику.

Дальнейшая клиническая апробация методов физиовоздействия представляется целесообразной.

**Автор, ответственный за публикацию**  
**Ипатова Марина Владимировна – д.м.н., заведующая гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ**  
**Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4**  
**8-(495)-438-2344 раб.**  
**8-903-108-6679 сот.**

УДК 618-7

## СПЕКТРАЛЬНОЕ КАРИОТИПИРОВАНИЕ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Dr. Irit Baram<sup>1</sup>, Р.Н. Галлямов<sup>2</sup><sup>1</sup>Applied Spectral Imaging, Израиль<sup>2</sup>Micro Solutions, Казахстан

## 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Нарушения наследственного аппарата - одна из важных патологий в развитии человека. Изменения генома могут стать причиной таких последствий, как самопроизвольные аборт, рождение детей с тяжелыми аномалиями развития, мужское и женское бесплодие, многие патологические состояния постнатального периода, в том числе и хромосомные болезни. Некоторые источники оценивают величину общего генетического груза в популяции как 5–5,5 %, из которых на долю новорожденных приходится около 1,5 %. Нарушения онтогенеза при этом могут быть связаны с числовыми или структурными aberrациями всего генома или отдельных хромосом, они могут быть выявлены цитогенетическими методами. Таким образом, важность цитогенетических исследований в диагностике многих патологических состояний на разных стадиях онтогенеза человека очевидна. Особое значение имеют цитогенетические исследования в пренатальной и предимплантационной диагностике. Именно в этот период хромосомные болезни можно не только диагностировать, но и предупредить путем элиминации плодов с нарушениями кариотипа.

В течение длительного времени традиционный хромосомный анализ с использованием G-бендинга был золотым стандартом для выявления цитогенетических аномалий у плода в пренатальной диагностике. Хотя кариотипирование в светлом или темном поле легко идентифицируют такие хромосомные аномалии, как анеуплоидия (усиление или потеря цельной хромосомы), сбалансированные перегруппировки и большие неуравновешенные структурные перестройки, они имеют ограниченное разрешение. В связи с этим в практике используют альтернативные и дополняющие методы, каждый из которых имеет как преимущества, так и ограничения (Рис. 1).

Норма	Полиплодия	Анеуплоидия	Сбалансированные транслокации	Несбалансированные транслокации	Включен/Отсутствие	Мозаичная перестройка	Уникальная дисомия
Кариотипирование	●	●	●	●	●	●	○
FISH	●	●	●	●	●	●	○
SKY	●	●	●	●	●	●	○
MLPA	○	●	○	●	●	○	○
CGH	○	●	○	●	●	●	○
SNP	●	●	○	●	●	●	●
NGS	●	●	●	●	●	●	●

● ДА      ● ЕСТЬ ОГРАНИЧЕНИЯ      ○ НЕТ

## 2. ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ

В данной статье мы хотим поговорить о таком методе, как спектральное кариотипирование (SKY). Он имеет значительные преимущества как по скорости проведения исследований и высокой точности полученных результатов, так и по себестоимости исследования в расчете на 1 пациента.

Основными клиническими показаниями для цитогенетической пренатальной диагностики являются следующие состояния:

- наличие хромосомной аномалии у предыдущего ребенка в семье;
- мертворожденный ребенок с хромосомной аномалией, совместимой с жизнью;
  - хромосомные перестройки, хромосомный мозаицизм или анеуплодия по половым хромосомам у родителей;
- результаты исследования сыворотки крови у матери, указывающие на повышенный риск хромосомной аномалии у плода;
- возраст матери;
- выявленные при ультразвуковом исследовании аномалии плода;
- подозрение на мозаицизм плода при предыдущем цитогенетическом исследовании;
- подозрение на наличие синдрома с хромосомной нестабильностью.

Кратко классифицируя генетические отклонения, все генетически связанные заболевания можно разделить на 3 группы:

- Хромосомные aberrации
- Моногенетические заболевания, вызванные единичными генными мутациями
- Полигенетические/мультифакторные заболевания, вызванные мутациями нескольких генетических областей, а также экзогенными факторами

Если речь идет о нарушениях типа полиплодия или анеуплоидия, то их выявление не представляет большой сложности в стандартном светлом поле кариотипировании при условии наличия оптического микроскопа с достаточным разрешением изображения, а также участия в процедуре врача-генетика, обладающего соответствующими навыками.

Когда в практике встречаются случаи более сложных перестроек (сбалансированных или несбалансированных транслокаций), а также мозаичные транслокации и микроделеции, исследование таких аномалий возможно только с помощью классических и новых методов молекулярной диагностики.

Одним из самых востребованных и точных методов

молекулярной диагностики генетических отклонений является запатентованный метод спектрального кариотипирования с помощью системы HiSKY, производимой компанией Applied Spectral Imaging, Израиль.

**Справочная информация:**

Applied Spectral Imaging (ASI) является глобальным лидером в разработке и реализации компьютерных решений визуализации для задач цитогенетики, патоморфологии и естественных наук.

ASI предлагает продвинутые автоматические решения полного цикла для определения, захвата и анализа областей интереса, обеспечения большей эффективности и повышения производительности и продуктивности сотрудников в сравнении с другими существующими технологиями.

Продуктовая линейка ASI предоставляет решения от систем интерактивной оцифровки и анализа изображений до полностью автоматизированных решений, поддерживающих флуоресцентный, светлопольный и спектральный анализ изображения в рамках проведения кариотипирования, FISH-исследований или патоморфологической диагностики.

Сегодня ASI - лидирующий поставщик решений для визуализации изображений.

Платформы GenASIs сертифицированы FDA в качестве вариантов BandView® (кариотипирование), FISHView, SpotScan, HiSKY и HiPath. Кроме этого, ASI соответствует директивам IVD-MD, правилам ведения бизнеса и другим международным

**3. СИСТЕМА GENASIS HiSKY – ВСЕ ХРОМОСОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРЕД ВАМИ**

Система GenASIs HiSKY производит анализ Hyperspectral Karyotyping, используя преимущества мультиплексной спектральной визуализации для получения кариотипа, в котором каждая хромосома окрашена в уникальный цвет, что обеспечивает такой уровень детального анализа, который недоступен ни в одной из других техник кариотипирования.

Hyperspectral Karyotyping является уникальной технологией, эксклюзивно разработанной ASI. Используя данную технологию наряду со специальными пробами, разработанными также компанией ASI, цитогенетические лаборатории и научные институты по всему миру упрощают для себя даже самые сложные случаи кариотипирования с помощью цветного разделения каждой хромосомы.



Платформа GenASIs Hyperspectral является запатентованным оптическим инструментом, собирающим гиперспектральные данные посредством интерферометра. При помощи комбинированной оптики получается изображение высокого разрешения, содержащее информацию о спектре каждого пикселя. Благодаря этим данным, цитогенетики и исследователи используют в своей работе преимущества нового уровня информации, позволяющего им больше узнать о рассматриваемых хромосомах и дать более точный и показательный анализ. Оптическое устройство имеет режим прямого просмотра для нормального спектрального анализа.

Система GenASIs HiSKY также удобна для лаборатории, так как сохраняет время на проведение кариотипирования. С помощью этой уникальной технологии даже самые сложные кариотипы могут быть проанализированы за считанные минуты, в связи с тем, что нет необходимости в дополнительных манипуляциях с изображением благодаря высокому уровню детализации.



GenASIs Hyperspectral

Кроме этого, система GenASIs HiSKY обладает интуитивно понятным рабочим процессором с оптимизированными инструментами такими как средство просмотра, сравнение хромосом и настраиваемые формы отчетов.

**4.ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, используя молекулярную технику SKY для кариотипирования сложных случаев, вы получаете возможность увидеть все варианты хромосомных изменений в любых типах образцов, где возможно выделить метафазы.

Преимущества спектрального кариотипирования:

- Использование метода одноэтапного окрашивания специальным набором SKY для получения информации о всех хромосомах одновременно
- Система SKY работает со всеми типами образцов с возможностью выделения метафаз: капиллярная кровь,

амниотическая жидкость, биопсия ворсин хориона и др.

- Система определяет любые виды хромосомных перестроек, включая сбалансированные и несбалансированные транслокации.

- Возможности системы позволяют частично использовать ее также и при работе с бластомерами и стволовыми клетками, а также для проведения научных исследований на основе микро-ядерного анализа.

- Система может быть установлена на любой флуоресцентный микроскоп экспертного класса или поставлена с микроскопом предпочитаемой вами модели.

- В комплекте с системой поставляется программное обеспечение для светлопольного кариотипирования (BandView) и для кариотипирования по методу FISH (FishView).

Справочная информация:

Официальным и эксклюзивным дистрибьютором Applied Spectral Imaging на территории Казахстана и стран Центральной Азии является ТОО «Micro Solutions».

Адрес: пр. Бухар Жырау, д. 24, офис 209, г. Караганда, Карагандинская область, 100000, Республика Казахстан

Тел.: +7 705 205 00 16

Web: [www.mcrcs.kz](http://www.mcrcs.kz)

E-mail: [info@mcrcs.kz](mailto:info@mcrcs.kz)

*На правах рекламы. ТОО «Micro Solutions»*



## Решение для ЭКО-лабораторий

### ЭМБРИОЛОГИЯ

- Рабочие станции ИКСИ (микроскопы IX53, IX73, Olympus Corporation)
- Микроманипуляторы и микроинжекторы Narishige
- Системы лазерного хетчинга Hamilton Thorne
- Рабочие станции для ЭКО на 1 или 2 рабочих места Euroclone
- Высококачественные стереомикроскопы SZX12, Ningbo Sunny Instruments
- CO2 инкубаторы Euroclone
- Антивибрационные столы
- Вспомогательное оборудование

### АНДРОЛОГИЯ

- Прямой микроскоп с фазовым контрастом EX30, Ningbo Sunny Instruments
- Инvertированный микроскоп с фазовым контрастом EX30, Ningbo Sunny Instruments
- Система анализа спермы Spermolyzer, Miralab
- Центрифуги Orto Alresa
- Дозаторы Carr и другое вспомогательное оборудование

SafeGrow



SZX12



GenASIs HiSKY



GenASIs Hyperspectral

Gentier 96



Rx50



### МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЦИТОГЕНЕТИКА

- ПЦР в реальном времени Gentier 96, Tianlong
- Автоматическая система экстракции ДНК Libex, Tianlong
- Термоциклер Cycler Genesy, Tianlong
- Прямой флуоресцентный микроскоп экспертного класса RX50, Ningbo Sunny Instruments
- Система кариотипирования в светлом поле и по методу FISH – Genasis BandView и FISHView, Applied Spectral Imaging
- Уникальная система спектрального кариотипирования Genasis HiSKY, Applied Spectral Imaging
- Гибридайзер HyperChrome, Euroclone
- Автоматизированные решения для цитогенетики
- Вспомогательное оборудование

### КРИОХРАНЕНИЕ

- Контейнеры для криохранения (сосуды Дьюара)
- Francelab
- Контейнеры для хранения и транспортировки жидкого азота Francelab
- Мобильные контейнеры для сухой транспортировки крио-образцов Francelab
- Криопробирки Carr

УДК 618.2

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В.Н. Локшин<sup>1</sup>, С.Ш. Исенова<sup>2</sup>, А.Н. Рыбина<sup>1</sup>, А. Малик<sup>1</sup>, Ф. Акимжан<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МКЦР «PERSONA»

<sup>2</sup>Каз НМУ им. С.Д. Асфендиярова  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

В статье проведен обзор всех актуальных на сегодня возможностей повышения эффективности применения программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшего репродуктивного возраста, в том числе метод ПГС: флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH); а также, методы полногеномного хромосомного скрининга: количественная ПЦР (qPCR), сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH), анализ одиночных нуклеотидов SNP-агау, секвенирование нового поколения (New generation sequencing – NGS).

**Ключевые слова:** бесплодие, ВРТ, преимплантационный генетический скрининг, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH).

Бесплодие – это отсутствие беременности у здоровой пары репродуктивного возраста в течение 12 месяцев, при условии регулярной половой жизни и отсутствии контрацепции. Репродуктивным считается возраст, в котором женщина способна к деторождению. Согласно Кодексу «О здоровье народа и системе здравоохранения» РК, репродуктивным считается возраст женщин 15-49 лет [1]. Это достаточно большой возрастной интервал, способность к зачатию и деторождению в различных возрастных группах может значительно отличаться. Поэтому репродуктивный возраст женщин принято классифицировать следующим образом: 15-19 лет – период ранней репродуктивной активности; 20-34 лет – период наивысшей репродуктивной активности; 35-44 лет – период затухающей репродуктивной активности; 45-49 лет – период поздней репродуктивной активности.

По данным ВОЗ, частота бесплодия колеблется от 18% и не имеет тенденции к снижению [2]. В Казахстане, по различным источникам, частота бесплодия достигает 20% и также не снижается [3,4]. Это послужило причиной увеличения частоты применения вспомогательных репродуктивных технологий (далее ВРТ) как наиболее эффективного способа преодаления бесплодия [3], и введения ВРТ в государственную программу «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 гг [5].

Несмотря на бурное развитие вспомогательных репродуктивных технологий, появление новых методов, результативность программ в целом не возрастает [3]. Основная причина неудач – старший репродуктивный возраст пациенток, обращающихся за помощью. Это связано с тем, что, зачастую, современные женщины откладывают реализацию своей репродуктивной функции на более поздний возраст. В свою очередь, это приводит к тому, что средний возраст женщин, обращающихся к вспомогательным репродуктивным технологиям, составляет в среднем  $\geq 36$  лет [6].

С увеличением возраста, фертильность женщины снижается [7]. Большинство женщин достигает менопаузы к 50 годам, но биологическая фертильность начинает снижаться за 10-12 лет до этого [8]. Хорошо известно, что плодовитость начинает снижаться уже к 30 годам, еще быстрее это снижение становится в возрасте 37 лет [9]. Возможно, это закодировано в X-хромосоме и аутосомах, запускается механизм, приводящий к снижению овариального резерва, ухудшению качества яйцеклеток, снижению частоты имплантации, гормональным нарушениям, вызывающим дисфункцию яичников, проблемам с полостью матки. У женщин старшего репродуктивного возраста чаще встречаются эндометриоз, миома, инфекционные заболевания органов малого таза. Также чаще наблюдаются такие факторы риска как ожирение, снижение половой активности, накапливается определенное число соматических заболеваний [9].

В настоящее время в связи с отсрочкой брака и рождения детей многие пары обращаются к ВРТ, пытаясь противостоять возрастным изменениям в репродуктивной системе.

Tse Yeun Tan, и соавт. [10] в ретроспективном исследовании 3412 циклов ЭКО в разных возрастных группах выявили, что частота наступления беременности у женщин достоверно снижается с увеличением возраста. Так, у женщин до 30 лет частота наступления беременности составила 50%, частота родов - 40%. У женщин 30-35 лет - 45,5% и 38,3% соответственно, в 36-37 лет 31,4% и 24,9%, в 38 лет 29,2% и 19,68%, в 39 лет - 17,2% и 8,8% соответственно, в 40-44 года 13,2 % и 5,9%. В возрасте 45 лет и старше только половина женщин дошли до переноса эмбрионов в полость матки, и не было ни одной положительной программы. Также наблюдалось увеличение потерь беременности с 15,1% в 30 лет в 2 раза к 38 годам. В возрасте 40-44 лет частота потери беременности составила 55.3%. Таким образом, видно, что частота наступле-

ния беременности с возрастом снижается, а число потерь беременности увеличивается.

Аналогичные данные приводятся в отчетах ESHRE – Европейского общества репродукции человека и эмбриологии. Так, в 2012 г. отчет включал данные 1111 центров из 34 стран, в том числе, из Казахстана. По данным отчета 46,5% женщин были в возрасте до 34 лет, частота наступления беременности составила 29,6%, частота родов – 22,7%. Женщины в возрасте 35-39 лет составили 36,3%, беременность наступила у 25,2%, частота живорождения составила 18,1%. В возрасте 40 лет и старше было 17,3% пациенток, при этом у 13,5% беременность наступила, но только 8,1% родили живого ребенка. Наибольший процент женщин - 40 лет и старше, проходивших программу ЭКО, наблюдался в Греции, Италии и Литве. Частота родов составила от 0,8% в Чехии до 17,3% в Ирландии. По данным нашей страны женщины в возрасте до 34 лет составили 54,7%, частота наступления беременности у них – 42,5%, а частота родов – 30,2%. Пациентки 35-39 лет составили 34,2%, беременность у них наступила в 35,2% случаев, роды – в 19,7%; женщины 40 лет старше составили 11,1%, частота наступления беременности составила 20,5% и только у 12,9% произошли роды [11].

С целью улучшения качества лечения бесплодия и повышения эффективности во всех возрастных группах женщин ежегодно разрабатываются новые подходы и методы [6].

Успешное завершение процедур ВРТ зависит от множества факторов: типа бесплодия, возраста супругов, качества и количества эмбрионов, состояния полости матки, соматического здоровья женщины [12,13,14]. Выбор эмбриона, наиболее компетентного для переноса в полость матки на основе только его морфологических характеристик, в настоящее время считается недостаточным [13,15]. Даже после переноса эмбриона отличного или хорошего качества достичь имплантации удается не всегда. Одной из предполагаемых причин неудач имплантации является наличие хромосомных аномалий (анеуплоидий) у морфологически нормальных эмбрионов [16]. Анеуплоидии являются основным фактором, снижающим частоту имплантации, наступления беременности, а также они ассоциированы с высоким уровнем ранних потерь беременности [16,17]. В большом количестве эмбрионов, получаемых при ВРТ, обнаруживаются хромосомные аномалии, особенно в эмбрионах, полученных от женщин старшего репродуктивного возраста [13,17,18]. Значительная часть анеуплоидных эмбрионов способна достичь самых высоких баллов по морфологической шкале, а некоторые зуплоидные эмбрионы часто характеризуются плохой морфологией [13,17,19,20].

Слабая зависимость морфологического качества эмбрионов и хромосомного набора привела к введению ПГС в клиническую практику и широкому распространению метода. ПГС направлен на отбор эмбрионов и перенос в полость матки только эмбрионов с нормальным набором хромосом, что позволяет повысить шансы на имплантацию и наступление беременности [13,14,19].

Существует несколько современных подходов для проведения процедуры ПГС [13,16,21,22,23]: флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH); а также, методы

полногеномного хромосомного скрининга: количественная ПЦР (qPCR), сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH), анализ одиночных нуклеотидов SNP-array, секвенирование нового поколения (New generation sequencing – NGS).

У каждого из этих методов имеются свои преимущества и недостатки. До недавнего времени наиболее распространенной методикой была флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Верлинский и соавторы впервые использовали эту методику для диагностики моногенных заболеваний, сцепленных с полом, и получили беременность [21,24,25]. Метод FISH достаточно ограничен и неточен: анализу подвергается ограниченное количество хромосом, вероятность ошибок 7-10%, что может быть связано с высоким уровнем мозаицизма в исследуемом материале [14,17,26,27]. Данные нескольких исследований показывают, что даже хорошо отработанные техники FISH не способны определить около 20% анеуплоидий [28,29]. Методика FISH включает в себя ряд технически сложных этапов – фиксация клеток на слайде для микроскопии, что может привести к потере исследуемого материала. Комплексный скрининг всех 24 хромосом с использованием более автоматизированных подходов направлен на преодоление ограничений FISH [21,24,25]. Поэтому в современных условиях, метод FISH теряет свою актуальность для ПГС (10). Но он может быть использован для верификации заключения aCGH или для ПГД некоторых аномалий, таких как сбалансированные робертсоновские транслокации, определенные случаи несбалансированных перестроек [16]. По данным достаточно большого количества рандомизированных клинических исследований -11, ПГС методом FISH не улучшает результативность программ ВРТ [16,22,30,31,32].

Предимплантационный генетический скрининг в последние десятилетия стал обыденной практикой в клиниках ВРТ.

Сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH) является относительно новым молекулярно-генетическим методом и уже широко используется в большинстве клиник ВРТ. В нашей Республике впервые метод появился в 2016 г. Сейчас уже в двух центрах ЭКО проводится исследование эмбрионов методом aCGH – в МКЦР «ПЕРСОНА» и в Институте репродуктивной медицины [33]. Высокая точность, чувствительность и воспроизводимость метода подтверждены множеством исследований. aCGH позволяет определять в масштабе всего генома увеличение или уменьшение копийности хромосомных локусов [15,20,21,34]. Основным инструментом является микрочип, на котором расположены тысячи локус-специфичных ДНК-фрагментов. Анализируемая ДНК гибридизируется с подобным микрочипом, каждый сигнал соответствует определенному локусу генома, а изменение интенсивности сигнала свидетельствует об изменении того или иного участка хромосом [21,22,35]. У «классического» кариотипирования предел чувствительности составляет 5-10 миллионов пар оснований, aCGH способна достигать разрешения менее 100 тысяч нуклеотидов [36,37]. Метод предполагает конкурентную гибридизацию меченых образцов ДНК и нормальных метафазных хромосом (тестируемая ДНК – зе-



ленный, контрольная ДНК – красный). Соотношение зеленого/красного сигналов флуоресценции по длине каждой хромосомы указывает на то, есть ли любая потеря или увеличение хромосомного материала в тестируемом образце [15,20,35]. Таким образом в сочетании с методикой полногеномной амплификации (WGA) можно тестировать любой клеточный материал: полярные тела, бластомеры или клетки трофэктодермы [25, 38]. Результат анализа представляет собой средний результат от всех биопсированных клеток, минимизируя влияние мозаицизма. Некоторые исследования демонстрируют крайне высокие показатели частоты имплантации и рекомендуют использование ПГС методом aCGH совместно с переносом одного эмбриона (SET) как наилучший подход к достижению высоких результатов программ ВРТ [27,30]. Рекомендовано не переносить более одного эмбриона в программах после скринингом методом aCGH, так как это ассоциировано с высоким уровнем многоплодной беременности – 57%: при высоких уровнях имплантации, количество переносимых эмбрионов должно быть снижено [27].

Преимущества aCGH по сравнению с FISH [16, 20,21, 22,23]: высокая разрешающая способность, скрининг всех хромосом (полногеномный скрининг), возможность количественной детекции участков хромосом и однородительских дисомий, простота интерпретации и объективность результатов, автоматизация исследования, сроки получения результата в течение 1-3 суток [14,25,36]

Как и любой другой метод, aCGH имеет некоторые ограничения, как правило не влияющие на его успешное применение в клинической практике ВРТ [22,26]. Невоз-

можность определения следующих аномалий: сбалансированные перестройки (реципрокные транслокации, инверсии, робертсоновские транслокации, реципрокные инверсии), несбалансированные перестройки за границей разрешения метода (точечные мутации, тринуклеотидные экспансии, делеции/дупликации ниже границы чувствительности метода) [25]. Чтобы успешно преодолеть ограничения, необходим индивидуальный подход к лечению супружеской пары, а также применение дополнительных исследования – FISH, qPCR и других. Результаты оцениваются совместно с цитогенетическими методами [25,36].

ПГС метод сравнительной геномной гибридизации на микрочипах позволяет значительно расширить возможности современной предимплантационной генетической диагностики и добиться высоких показателей имплантации, частоты наступления беременности, снизить частоту ранних выкидышей и увеличить количество рожденных живых детей после процедур ВРТ [6].

Таким образом, наличие анеуплоидий непосредственно влияет на исход имплантации и является частой причиной неудачных попыток ЭКО, особенно у пациентов старшего репродуктивного возраста [12,31,38]. Метод aCGH позволяет выявить геномный дисбаланс и является незаменимым инструментом в ПГС для селективного переноса диплоидных эмбрионов, что способствует увеличению частоты успешной имплантации, увеличивает частоту наступления беременности и приводит к снижению числа спонтанных аборт, т.е. нивелирует влияние возрастного фактора на эффективность программ ВРТ [14,15,20,33,34,35].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кодекс Республики Казахстан О здоровье народа и системе здравоохранения от 18.09.2009 г №193-IV
2. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. Выпуск 88, № 12, декабрь 2010. - С. 877-953.
3. Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М. Бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии. – Алматы. - 2015. - С. 275.
4. Даубасова И.Ш. Актуальные вопросы бесплодия, лечение и профилактика // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 3 (2) – С. 2–3.
5. Государственная программа «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 гг.
6. Локшин В.Н., Кондакова Н.В., Карибаева Ш.К. Перспективы использования метода сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (aCGH) для процедуры предимплантационного генетического скрининга (ПГС). Репродуктивная медицина. – 2016. - №2-3 (27-28). - С.68-74
7. Speroff L. The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994;6:115–20. Dicker D, Goldman JA, Ashkenazi J, et al. Age and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *J In VitroFert Embryo Transf.* 1991;8:141– Scwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 1982;306:404–6.
8. Rutherford AJ, Subak-Sharpe RJ, Dawson KJ, et al - London: Human Fertilization and Embryo Authority; 1996. Human Fertilization and Embryo Authority. The patients' guide to DI and IVF clinic. . Improvement of in-vitro fertilization after treatment with buserelin, an agonist of luteinizing hormone releasing hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1765–8.
9. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992;7:1342–6.
10. Tse Yeun Tan, Matthew Sie Kuei Lau, Seong Feei Loh, Heng Hao Tan - Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J,* 2014 Jun; 55(6):305-309
11. C. Calhaz-Jorge C. de Geyter M.S. Kupka J. de Mouzon K. Erb E. MocanuT. Motrenko G. Scaravelli C. Wyns - The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) *Human Reproduction,* Volume 31, Issue 8, 1 August 2016, Pages 1638–1652.

12. De Vos, A., Staessen, C., De Rycke, M., Verpoest, W., Haentjens, P., Devroey, P., Liebaers, I. and Van de Velde, H. (2009). Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Human Reproduction*, 24(12), pp.2988-2996.
13. Fragouli, E., Katz-Jaffe, M., Alfarawati, S., Stevens, J., Colls, P., Goodall, N., Tormasi, S., Gutierrez-Mateo, C., Prates, R., Schoolcraft, W., Munne, S. and Wells, D. (2010). Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*, 94(3), pp.875-887.
14. 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.
15. Harper, J., Coonen, E., De Rycke, M., Fiorentino, F., Geraedts, J., Goossens, V., Harton, G., Moutou, C., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Vesela, K. (2010). What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Human Reproduction*, 25(4), pp.821-823.
16. Ajuk, A/ and Zernicka-Goetz, M. 2012. Advances embryo selection methods. *F1000 Biology Reports*, 4.
17. Harper, J., Coonen, E., De Rycke, M., Fiorentino, F., Geraedts, J., Goossens, V., Harton, G., Moutou, C., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Vesela, K. (2010). What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Human Reproduction*, 25(4), pp.821-823.
18. Schoolcraft, W., Katz-Jaffe, M., Stevens, J., Rawlins, M. and Munne, S. (2009). Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. *Fertility and Sterility*, 92(1), pp.157-162.
19. Fragouli, E., Gutierrez-Mateo, C., Katz-Jaffe, M., Schoolcraft, W., Munne, S. and Wells, D. (2008). Comprehensive aneuploidy screening of oocytes: scientific data and clinical application. *Fertility and Sterility*, 90, p.S28.
20. Harper, J. and SenGupta, S. (2011). Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Human Genetics*, 131(2), pp.175-186.
21. 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.
22. Blockeel C, Schutyser V, De Vos A, Verpoest W, De Vos M, Staessen C, Haentjens P, Van der Elst J, Devroey P. (2008) Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reprod Biomed Online* 17: 848–854
23. Fragouli, E. and Wells, D. (2011). Aneuploidy in the Human Blastocyst. *Cytogenetic and Genome Research*, 133(2-4), pp.149-159.
24. Chen, C., Yu, H., Soong, Y. and Lee, C. (2014). New perspectives on preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53(2), pp.146-150.
25. Yang, Z., Liu, J., Collins, G., Salem, S., Liu, X., Lyle, S., Peck, A., Sills, E. and Salem, R. (2012). Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet*, 5(1), p.24.
26. Forman, E., Hong, K., Ferry, K., Tao, X., Taylor, D., Levy, B., Treff, N. and Scott, R. (2013). In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 100(1), pp.100-107.e1.
27. Forman, E., Upham, K., Cheng, M., Zhao, T., Hong, K., Treff, N. and Scott, R. (2013). Comprehensive chromosome screening alters traditional morphology-based embryo selection: a prospective study of 100 consecutive cycles of planned fresh euploid blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 100(3), pp.718-724.
28. Wells, D., Alfarawati, S. and Fragouli, E. (2008). Use of comprehensive chromosomal screening for embryo assessment: microarrays and CGH. *Molecular Human Reproduction*, 14(12), pp.703-710.
29. Treff, N., Fedick, A., Tao, X., Devkota, B., Taylor, D. and Scott, R. (2013). Evaluation of targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic diagnosis of monogenic disease. *Fertility and Sterility*, 99(5), pp.1377-1384.e6.
30. Debrock, S., Melotte, C., Spiessens, C., Peeraer, K., Vanneste, E., Meeuwis, L., Meuleman, C., Frijns, J., Vermeesch, J. and D'Hooghe, T. (2010). Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial. *Fertility and Sterility*, 93(2), pp.364-373.
31. Garrisi, J., Colls, P., Ferry, K., Zheng, X., Garrisi, M. and Munné, S. (2009). Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 92(1), pp.288-295.
32. 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.
33. Карибаева Ш.К., Малик А., Локшин В.Н. Первые программы преимплантационного генетического скрининга в Казахстане. *Репродуктивная медицина*. - 2017. - №1 (30). - С. 54-57.
34. Mastenbroek, S., Twisk, M., van der Veen, F. and Repping, S. (2013). Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update*, 19(2), pp.206-206.
35. Harton, G., De Rycke, M., Fiorentino, F., Moutou, C., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Harper, J. (2010). ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Human Reproduction*, 26(1), pp.33-40.
36. Микитенко Д.А. (2012) Сравнительная геномная гибридизация в клинической практике. <http://www.ivf.com.ua/web/>



upload-files/Webinar\_20120120\_Mykytenko.pdf

37. Суспицын Е.Н. (2013) Применение молекулярных технологий нового поколения в медицинско генетике. Научно-образовательный курс. Министерство здравоохранения Российской Федерации Федеральное бюджетное государственное учреждение «НИИ онкологии им НН Петрова».
38. Wells, D. and Levy, B. (2003). Cytogenetics in reproductive medicine: The contribution of comparative genomic hybridization (CGH). *BioEssays*, 25(3), pp.289-300.
39. Gianaroli, L., Magli, M., Ferraretti, A., Fiorentino, A., Garrisi, J. and Munné, S. (1997). Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human in vitro fertilization by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertility and Sterility*, 68(6), pp.1128-1131.
40. Goossens, V., De Rycke, M., De Vos, A., Staessen, C., Michiels, A., Verpoest, W., Van Steirteghem, A., Bertrand, C., Liebaers, I., Devroey, P. and Sermon, K. (2008). Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 23(3), pp.481-492.

## REFERENCES

1. Кодекс Республики Казахстан О здоровье народа и системе здравоохранения от 18.09.2009 г #193-IV
2. Буллетен Всмирной организациии здравоохранения. Выпуск 88, # 12, декабр 2010. - S. 877-953.
3. Lokshin V.N., Dzhusubalieva T.M. Besplodie i vspomogatelnyie reproduktivnyie tehnologii. - Almatyi, 2015. - S. 275.
4. Daubasova I.Sh. Aktualnyie voprosyi besplodiya, lechenie i profilaktika // Vestnik KazNMU. – 2013. – # 3 (2) – S. 2–3.
5. Gosudarstvennaya programma «Salamattyi Kazahstan» na 2011-2015 gg.
6. Lokshin V.N., Kondakova N.V., Karibaeva Sh.K. Perspektivy i ispolzovaniya metoda sravnitelnoy genomnoy gibrizatsii na mikrochipah (aCGH) dlya protseduryi predimplantatsionnogo geneticheskogo skrininga (PGS). - Reproductivnaya meditsina. - #2-3 (27-28). – 2016. - S.68-74
7. Speroff L. The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994; 6:115-0. Dicker D, Goldman JA, Ashkenazi J, et al. Age and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *J In VitroFert Embryo Transf*. 1991;8:141– Scwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med*. 1982;306:404–6.
8. Rutherford AJ, Subak-Sharpe RJ, Dawson KJ, et al - London: Human Fertilization and Embryo Authority; 1996. Human Fertilization and Embryo Authority. The patients' guide to DI and IVF clinic. . Improvement of in-vitro fertilization after treatment with buserelin, an agonist of luteinizing hormone releasing hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1765
9. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*. 1992;7:1342–
10. Tse Yeun Tan, Matthew Sie Kuei Lau, Seong Feei Loh, Heng Hao Tan - Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J*, 2014 Jun; 55(6):305-309
11. C. Calhaz-Jorge C. de Geyter M.S. Kupka J. de Mouzon K. Erb E. Mocanu T. Motrenko G. Scaravelli C. Wyns - The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) *Human Reproduction*, Volume 31, Issue 8, 1 August 2016, Pages 1638–1652.
12. De Vos, A., Staessen, C., De Rycke, M., Verpoest, W., Haentjens, P., Devroey, P., Liebaers, I. and Van de Velde, H. (2009). Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Human Reproduction*, 24(12), pp.2988-2996.
13. Fragouli, E., Katz-Jaffe, M., Alfarawati, S., Stevens, J., Colls, P., Goodall, N., Tormasi, S., Gutierrez-Mateo, C., Prates, R., Schoolcraft, W., Munne, S. and Wells, D. (2010). Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*, 94(3), pp.875-887.
14. 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.
15. Harper, J., Coonen, E., De Rycke, M., Fiorentino, F., Geraedts, J., Goossens, V., Harton, G., Moutou, C., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Vesela, K. (2010). What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Human Reproduction*, 25(4), pp.821-823.
16. Ajuk, A/ and Zernicka-Goetz, M. 2012. Advances embrio selection methods. *F1000 Biology Repots*,4.
17. Harper, J., Coonen, E., De Rycke, M., Fiorentino, F., Geraedts, J., Goossens, V., Harton, G., Moutou, C., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Vesela, K. (2010). What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Human Reproduction*, 25(4), pp.821-823.
18. Schoolcraft, W., Katz-Jaffe, M., Stevens, J., Rawlins, M. and Munne, S. (2009). Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. *Fertility and Sterility*, 92(1), pp.157-162.
19. Fragouli, E., Gutierrez-Mateo, C., Katz-Jaffe, M., Schoolcraft, W., Munne, S. and Wells, D. (2008). Comprehensive aneuploidy screening of oocytes: scientific data and clinical application. *Fertility and Sterility*, 90, p.S28.
20. Harper, J. and SenGupta, S. (2011). Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Human Genetics*, 131(2),

- pp.175-186.
21. 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.
  22. Blockeel C, Schutyser V, De Vos A, Verpoest W, De Vos M, Staessen C, Haentjens P, Van der Elst J, Devroey P. (2008) Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reprod Biomed Online* 17: 848–854
  23. Fragouli, E. and Wells, D. (2011). Aneuploidy in the Human Blastocyst. *Cytogenetic and Genome Research*, 133(2-4), pp.149-159.
  24. Chen, C., Yu, H., Soong, Y. and Lee, C. (2014). New perspectives on preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53(2), pp.146-150.
  25. Yang, Z., Liu, J., Collins, G., Salem, S., Liu, X., Lyle, S., Peck, A., Sills, E. and Salem, R. (2012). Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet*, 5(1), p.24.
  26. Forman, E., Hong, K., Ferry, K., Tao, X., Taylor, D., Levy, B., Treff, N. and Scott, R. (2013). In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 100(1), pp.100-107.e1.
  27. Forman, E., Upham, K., Cheng, M., Zhao, T., Hong, K., Treff, N. and Scott, R. (2013). Comprehensive chromosome screening alters traditional morphology-based embryo selection: a prospective study of 100 consecutive cycles of planned fresh euploid blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 100(3), pp.718-724.
  28. Wells, D., Alfarawati, S. and Fragouli, E. (2008). Use of comprehensive chromosomal screening for embryo assessment: microarrays and CGH. *Molecular Human Reproduction*, 14(12), pp.703-710.
  29. Treff, N., Fedick, A., Tao, X., Devkota, B., Taylor, D. and Scott, R. (2013). Evaluation of targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic diagnosis of monogenic disease. *Fertility and Sterility*, 99(5), pp.1377-1384.e6.
  30. Debrock, S., Melotte, C., Spiessens, C., Peeraer, K., Vanneste, E., Meeuwis, L., Meuleman, C., Frijns, J., Vermeesch, J. and D'Hooghe, T. (2010). Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial. *Fertility and Sterility*, 93(2), pp.364-373.
  31. Garrisi, J., Colls, P., Ferry, K., Zheng, X., Garrisi, M. and Munné, S. (2009). Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 92(1), pp.288-295.
  32. 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.
  33. Karibaeva Sh.K., Malik A., Lokshin V.N. Pervyye programmyi preimplantatsionnogo geneticheskogo skrininga v Kazahstane. *Reproduktivnaya meditsina. – 2017. - #1 (30). -S. 54-57.*
  34. Mastenbroek, S., Twisk, M., van der Veen, F. and Repping, S. (2013). Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update*, 19(2), pp.206-206.
  35. Harton, G., De Rycke, M., Fiorentino, F., Moutou, C., SenGupta, S., Traeger-Synodinos, J. and Harper, J. (2010). ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Human Reproduction*, 26(1), pp.33-40.
  36. Mikitenko D.A. (2012) Sravnitel'naya genomnaya gibrizatsiya v klinicheskoy praktike. [http://www.ivf.com.ua/web/upload-files/Webinar\\_20120120\\_Mykytenko.pdf](http://www.ivf.com.ua/web/upload-files/Webinar_20120120_Mykytenko.pdf)
  37. Suspitsyyn E.N. (2013) Primenenie molekulyarnykh tekhnologiy novogo pokoleniya v meditsinsko genetike. Nauchno-obrazovatelnyy kurs. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossiyskoy federatsii Federalnoe byudzhethnoe gosudarstvennoe uchrezhdenie «NII onkologii im NN Petrova».
  38. Wells, D. and Levy, B. (2003). Cytogenetics in reproductive medicine: The contribution of comparative genomic hybridization (CGH). *BioEssays*, 25(3), pp.289-300.
  39. Gianaroli, L., Magli, M., Ferraretti, A., Fiorentino, A., Garrisi, J. and Munné, S. (1997). Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human in vitro fertilization by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertility and Sterility*, 68(6), pp.1128-1131.
  40. Goossens, V., De Rycke, M., De Vos, A., Staessen, C., Michiels, A., Verpoest, W., Van Steirteghem, A., Bertrand, C., Liebaers, I., Devroey, P. and Sermon, K. (2008). Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 23(3), pp.481-492.

## SUMMARY

## MODERN POSSIBILITIES OF INCREASING THE EFFECTIVENESS OF ART PROGRAMS IN WOMEN OF OLDER REPRODUCTIVE AGE

V.N. Lokshin<sup>1</sup>, S.Sh. Isenova<sup>2</sup>, A.N. Rybina<sup>1</sup>, A. Malik<sup>1</sup>, F. Akimzhan<sup>1</sup><sup>1</sup>МЦЦР «PERSONA»<sup>2</sup>Kaz NMU them. S.D. Asfendiyarov  
Kazakhstan, Almaty

This article reviews all current possibilities for increasing effectiveness of using assisted reproductive technology in patients of advanced reproductive age, including PGS method: fluorescence in situ hybridization (FISH); and methods of genome-wide chromosome screening: quantitative PCR (qPCR), array comparative genomic hybridization (aCGH), Single Nucleotide Polymorphism Arrays (SNP-array), next-generation sequencing (NGS).

**Keywords:** *infertility, ART, Preimplantation Genetic Screening, Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH).*

## ТҮЙІНДЕМЕ

## ҮЛКЕН РЕПРОДУКТИВТІК ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДЕ ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІН ЗАМАНАУИ АРТТЫРУ МҮМКІНДІКТЕРІ

В.Н. Локшин<sup>1</sup>, С.Ш. Исенова<sup>2</sup>, А.Н.Рыбина<sup>1</sup>, А. Малик<sup>1</sup>, Ф.Акимжан<sup>1</sup><sup>1</sup>«PERSONA» РХКО, <sup>2</sup>С.Д. Асфендияров ат. Қаз ҰМУ  
Қазақстан, Алматы

Мақалада үлкен репродуктивті жастағы науқас әйелдерде қосымша репродуктивті технологиялар бағдарламаларын қолданудың тиімділігін арттырудың бүгінгі күнгі өзекті мүмкіндіктерінің барлығына, соның ішінде ПГС әдісіне: in situ флуоресцентті гибридизациясына (FISH); сонымен қатар, толық геномдық хромосомдық скрининг әдістеріне: сандық ПТР (qPCR), микрочиптерде салыстырмалы геномдық гибридизацияға (aCGH), дара нуклеотидтерді талдауға (SNP-array), жаңа ұрпақ секвенирлеуіне (New generation sequencing – NGS) шолу жасалған.

**Түйін сөздер:** *бедеулік, ҚРТ, преимплантациялық генетикалық скрининг, in situ флуоресцентті гибридизациясы (FISH), микрочиптерде салыстырмалы геномдық гибридизация (aCGH).*

## ВОЗМОЖНО ЛИ СОВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ОТДЕЛЬНО ВЗЯТОЙ СТРАНЕ БЕЗ ИНТЕНСИВНОГО РАЗВИТИЯ НАУКИ?



Сегодня мы стали свидетелями беспрецедентного внедрения современных технологий, новых методов диагностики и лечения. В стране открываются новые клиники, оснащённые самым современным оборудованием. И это не может не радовать. В тоже время мы все больше и больше не довольны уровнем подготовки молодых специалистов, все чаще сталкиваемся с неправильной оценкой полученных анализов и данных инструментальных методов обследования, не уменьшается поток соотечественников, отправляющихся в другие страны для проведения осмотров и лечения. Появились врачи, которые освоили 2-3 методики лечения, но совершенно не имеют широкого кругозора даже в своей специальности, не могут проанализировать историю болезни, не способны принять решение в неординарной ситуации. И часто дело не в личном опыте самого врача. Проблема чаще всего кроется в отсутствии интереса к новым знаниям, к системному анализу собственного наработанного опыта. Отсутствует как раз то, что называется научной деятельностью.

Более 5 лет назад в стране закрылись ученые советы по защите кандидатских и докторских диссертаций, а вслед за ними ликвидировались проблемные комис-

сии и научные советы. Каждый получил возможность участвовать в конкурсах на получение научных грантов или проводить исследования по инициативным темам. Приоритетом стали пользоваться собственные темы с малой научной и социальной значимостью. Стали исчезать ставки научных сотрудников, в обязанности которых раньше входило планирование и выполнение научных исследований, а по сути это были высококвалифицированные врачи, способные к системному научному анализу клинического материала, накопленного в клинике или в стране. Сегодня ставки научных сотрудников в клинических НИИ сокращены до минимума. Практические врачи также потеряли мотивацию к проведению научных исследований. Возможность выполнения научной работы в качестве соискателя исчезла, хотя по сути, в медицине – это часть врачебного процесса. Хороший врач – это чаще всего специалист способный к анализу, моделированию, продукции выводов и внедрению результатов собственных инноваций.

Созданные взамен прежних, диссертационные советы по присуждению PhD оказались мульти- мультидисциплинарными, то есть по одной специальности порой нет даже второго специалиста. Практически оценивать



содержание и новизну работы некому, кроме рецензентов. Все остальные могут оценить методологию, актуальность, достоверность и не более того.

С моей точки зрения работы, выполненные молодыми исследователями в объеме PhD диссертации, едва тянут по уровню на кандидатскую диссертацию. Да это и вполне естественно. Работа ведь, как правило, является первым законченным научным трудом соискателя, доказавшего свое право на проведение самостоятельных исследований в будущем. Но научное будущее доктора философии не совсем понятно. Пост-докторантура еще должна доказать свою жизнеспособность. А число докторов наук в учебных заведениях больше не пополняется, то же самое можно сказать и о профессорах, раньше считавшийся золотым фондом не только медицинской науки, но и практики. В настоящее время это остается практически во всех развитых странах.

Наука — область человеческой деятельности, направленная на выработку и систематизацию объективных знаний о действительности. Основой этой деятельности является сбор фактов, их постоянное обновление и систематизация, критический анализ на этой основе, синтез новых знаний или обобщений, которые не только описывают наблюдаемые природные или общественные явления, но и позволяют построить причинно-следственные связи с конечной целью прогнозирования.

К сожалению, на звание самостоятельного ученого могут претендовать даже не все, имеющие ученое звание формально. Научные медицинские журналы, открытые в первые годы независимости, либо выходят 1 раз в году, либо совсем прекратили свое существование. Все меньше врачей могут написать научную статью. И даже те, кто защитил диссертации, делают это часто непрофессионально. Не выдерживают критики используемые методы статистической обработки, стиль работ, отсутствие логики в изложении полученных данных. В этом процессе важна роль Учителя, руководителя, который должен на собственном примере продемонстрировать более моло-

дым коллегам весь процесс написания научной статьи. Жаль, что в наших журналах стали реже публиковаться серьезные обзоры по наиболее актуальным проблемам. Отдавая весь процесс в руки будущих ученых и ставя свое имя на место первого автора, мы показываем пример недобросовестного отношения к научному труду будущим поколениям.

На всю жизнь я запомнил подготовку своей первой статьи в научный журнал. Я принес свой вариант своему научному руководителю – профессору и когда получил свои листы обратно, увидел над своими строчками другой текст, написанный рукой Учителя, при этом я получил самый лучший урок. Последующие работы требовали уже минимальной правки.

Писать литературное сочинение и научную статью – это, как говорят в Одессе, две очень большие разницы. Но, к сожалению, эту истину знают далеко не все авторы научных статей и обзоров. И здесь можно только выразить сожаление по поводу несистемной подготовки в виде внимательного знакомства с наиболее рейтинговыми профессиональными периодическими изданиями.

Прочитать и как минимум написать так же, но на «свою» тему - путь к совершенству изложения научного материала. Абсолютно убежден, что каждый зав. отделением клинической больницы, каждый ведущий специалист практик должен быть исследователем.

Анализ собственной работы, оценка внедрения эффективности новой технологии, сравнение своих результатов с результатами работы коллег, с данными других исследователей – это нормальный алгоритм развития профессионала, единственный путь к признанию коллег.

И если все мы будем культивировать потребность в научном исследовании, а государство и общество предложат механизмы мотивации, мы можем быть уверены в своей конкурентоспособности и будущем успехе.

**В. Локшин, проф., член-корр. НАН РК,  
Ген. директор МКЦР «PERSONA»**



## 10 ЛЕТ «АСТАНА ЭКОЛАЙФ»

А.А. Ахметова, генеральный директор «Астана ЭКОЛАЙФ»



*«Ежедневно в течение пяти с половиной месяцев я складывала в своей голове те слова, что живут у меня в сердце. Те слова, которые я буду хранить всю свою жизнь. И сейчас я поняла, что собираться духом, сказать все красиво можно еще много времени. Не хочу тянуть... Эти слова адресованы замечательным, душевным, настоящим специалистам и людям, которые отдают себя любимому делу! Десять лет мы бились в закрытые двери, вечностью казались эти дни ожиданий. И вот это случилось, появились на свет наши долгожданные детки! Каждый день благодарю Бога за то, что привел меня к вам! Спасибо всему персоналу клиники за теплоту и заботу!!!»*

Более 1500 рожденных детей, самых желанных и долгожданных! Тысячи слов благодарности сплетаются воедино и звучат в унисон. Безмерное счастье осознания приходит именно в такие моменты. Мы наполняем смыслом жизни людей уже 10 лет! Впереди новые задачи, планы и достижения.

Немного истории...

Принятию решения о создании клиники такого профиля в столице предшествовал анализ, который показал, что в Казахстане число бесплодных пар, нуждающихся в лечении, повсеместно растет. За помощью пациентам приходилось обращаться в центры, которые на тот момент находились только в Алматы. Лечение за пределами своего города не всегда удобно и комфортно, поскольку это влечет за собой дополнительные расходы. И конечно же есть моральная составляющая. Как говорят, дома и стены помогают.

Реализация нового проекта – дело чрезвычайно сложное, особенно это касается проектов в области внедрения современных медицинских технологий. Мы задали высокую планку изначально. Очень важно было открыть не просто центр, а лучший, в котором будут использовать-

ся все имеющиеся на сегодня в мире вспомогательные репродуктивные технологии, оснащение и оборудование не будет уступать зарубежным клиникам, а оказываемая помощь будет соответствовать всем стандартам. Основное внимание было уделено подготовке кадров, которые прошли обучение в лучших клиниках зарубежья. Серьезную методическую помощь при открытии клиники оказали специалисты из Балтийского института репродукции человека (Санкт-Петербург), в частности, его руководитель, профессор А.И. Никитин – основоположник репродуктивной медицины в России. Анатолий Илларионович дал своего рода благословение, его поддержка в начале нашего пути была неоценима.

В августе 2007 года медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ» впервые открыл свои двери для пациентов. Правильность принятого решения подтвердили первые же месяцы: его услуги оказались востребованными у жителей столицы и близлежащих областей.

Наша клиника оказывает консультативно-диагностическую и стационарную медицинскую помощь. Функционируют 9 отделений по направлениям:

- **Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)**
- **Акушерство и гинекология**
- **Андрология-урология**
- **Генетика**
- **Дерматовенерология**
- **УЗИ**
- **Клинико-диагностическая лаборатория**
- **Маммология**
- **Терапия**
- **Косметология**

Основным, конечно же, является отделение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которое оказывает широкий спектр услуг – ЭКО, ИКСИ, ПИК-СИ, ПГД, донорство половых клеток, суррогатное материнство и криобанк.

Для удобства и комфорта в клинике имеется своя аптека и пансионат для проживания иногородних пар во время лечения.

Такая структура центра позволяет воплощать нашу основную концепцию - оказание комплексной помощи пациентам. Здесь можно пройти всё, начиная от диагностики заболевания, заканчивая последующим лечением.

Базовый принцип, на котором основывается работа центра – это соответствие стандартам. Именно поэтому важным и знаковым событием было прохождение госу-

дарственной аккредитации. К слову, центр «Астана Эколайф» уже дважды прошёл эту процедуру с максимальным количеством баллов. Аудит показал, что качество медицинских услуг в клинике соответствует всем требованиям, установленным Министерством здравоохранения Республики Казахстан.

В течение шести лет центр участвует в очень важной государственной программе по процедуре ЭКО в рамках гарантированного объема медицинской помощи (ГОБМП). Для нас такое доверие очень ответственно. Более 800 программ ЭКО по квоте были проведены в нашей клинике.

География пациентов центра обширна, к нам обращаются пары не только из Казахстана, но и из дальнего и ближнего зарубежья.

Эффективность программ ЭКО в среднем составляет 42 %. Учитывая мировой опыт, следует признать, что это достаточно высокий показатель.

Для поддержания на высоком уровне качества оказываемых услуг, медицинским центром «Астана-Эколайф» уделяется особое внимание обучению, повышению квалификации сотрудников. Специалисты участвуют в конференциях по вопросам репродуктологии, эмбриологии, андрологии, которые проходят в Европе, США, России и Казахстане. Активно сотрудничают с коллегами из других организаций, занимающимися проблемами бесплодия, реализуется программа партнерского сотрудничества.

Построить и оснастить клинику – это самое простое, а вот сделать так, чтобы клиника оказывала медицинские услуги, соответствующие самым высоким стандартам, успешно использовала самые современные технологии диагностики, лечения, и в ней работали врачи, как одна команда – сложнейшая задача. И нам удаётся её реализовывать!

Нас часто называют самой креативной клиникой, принимающей порой самые нестандартные решения. Одно из них – проведение в преддверии своего десятилетия, пожалуй, самого масштабного и уникального на территории Казахстана медицинского проекта «Хотим ребёнка». В рамках проекта была оказана благотвори-

тельная помощь десяти семейным парам. А казахстанцы смогли в реальном времени наблюдать за тем, как проходит процедура ЭКО, какие существуют мифы и страхи, с чем приходится сталкиваться паре в процессе лечения. Для многих семей просмотр передач стал настоящей мотивацией быть вместе и добиваться результата – рождения ребёнка. И, самое главное, наши герои ждут пополнения! В скором времени в эфир выйдет второй сезон «Хотим ребёнка», который будет посвящен протеканию ЭКО беременности и родам.

19 августа 2017 года мы отметили своё десятилетие. Поздравить клинику с юбилейной датой приехали семьи со всего Казахстана. Это был добрый семейный праздник. Видеть воочию результаты нашего труда – это поистине непередаваемое ощущение! Сколько счастья приносят дети своим родителям! Особенно было приятно и волнительно увидеть нашего первого малыша – Дениса. Он уже большой мальчик, ходит в школу и радуется своими успехами родителей.

И, конечно, в эту юбилейную дату немаловажно было услышать добрые пожелания от коллег и увидеть оценку нашей успешной деятельности руководителями и врачами ЭКО клиник Казахстана во главе с Президентом Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, профессором В.Н. Локшиным. Общая сплоченность и взаимная поддержка даёт основу для развития репродуктивной медицины в Казахстане и влияет на качество оказываемых услуг.

Сегодня «Астана ЭКОЛАЙФ» – это клиника, которой доверяют тысячи пациентов. За 10 лет работы мы добились высоких результатов. Перспективы развития центра мы связываем с совершенствованием применяемых методик и внедрением новых технологий вспомогательной репродукции. Ещё одна задача, которую мы начали воплощать – это строительство нового здания клиники, в котором будет оказываться более широкий спектр услуг.

В заключение, конечно же, хочу поблагодарить свою команду настоящих профессионалов, всех без исключения! Каждый сотрудник вносит колоссальный вклад в развитие центра. Желаю крепкого здоровья, пусть ваши победы вдохновляют вас на новые свершения!

## 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 подрисуночные 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.



# X МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС **КАРМ-2018**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ.

ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

23-24 НОЯБРЯ | АЛМАТЫ

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА:

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





**Ordamed**

# «ОРДАМЕД» - БОЛЕЕ 10 ЛЕТ

несем личную ответственность перед врачами и пациентами за технологии, которыми обеспечиваем больницы и за поставляемое оборудование



Акушерство и гинекология ●  
 Кардиология ●  
 Реанимация ●  
 Спирометрия ●  
 Спирометрия ●

Спортивная медицина ●

Сервис и обучение ●  
 УЗИ Диагностика ●  
 Хирургия ●  
 Урология ●  
 Оториноларингология ●

Физиотерапия и реабилитация ●

ProVisio<sup>ultrasound</sup>  
Education Program



LOTUS<sup>®</sup>



RECORD<sup>™</sup>



2007

2017

2016

2015

2014

2011



PAPYRUS<sup>™</sup>



AMULET<sup>™</sup>



ACCORD<sup>®</sup>



Подписывайтесь на нас:  
/ordamed



ordamed.kz

ТОО "ОрдаМед Казахстан" | Республика Казахстан, 050009, г. Алматы, ул. Дуйсенова, 25/202  
Тел.: +7 (727) 270 70 72 | Моб.: +7 (776) 270 70 72 | e-mail: info@ordamed.kz | [www.ordamed.kz](http://www.ordamed.kz)



# Верное направление.



**MedExpert**

МедЭксперт предлагает своим клиентам широкий спектр услуг в области лицензирования медицинской и фармацевтической деятельности, регистрации и сертификации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения, переводов специализированных фармацевтических и медицинских текстов, их нотариального заверения и апостилирования, регистрации торговых знаков и знаков обслуживания, получения разрешения на ввоз и таможенной очистки медицинской и фармацевтической продукции.

Команда наших специалистов уже 13 лет обеспечивает вас стабильной поддержкой для уверенного и успешного роста в бурно развивающемся медицинском рынке Казахстана и Центральной Азии.

Казахстан | Россия | Киргизия | Узбекистан | Таджикистан  
Туркменистан | Армения | Азербайджан | Грузия  
Украина | Беларусь | UAE

**ТОО «МедЭксперт»**

Республика Казахстан, 050012  
г. Алматы, ул. Байтурсынова, 79  
Тел: +7 (727) 250 00 11  
Моб: +7 (776) 250 00 11  
info@medexpert.kz  
**www.medexpert.kz**

[www.medexpert.kz](http://www.medexpert.kz)

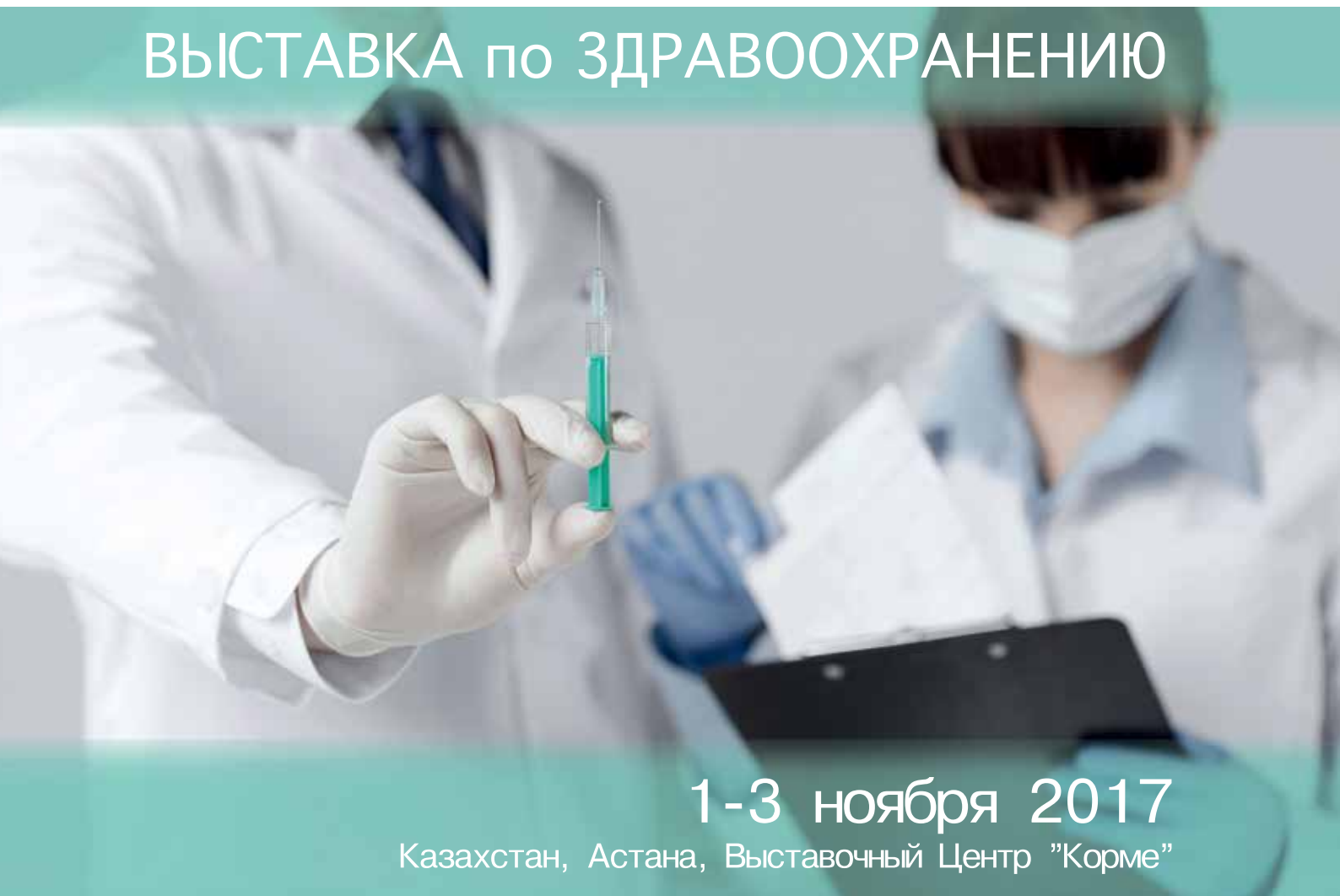




# ASTANA ZDOROVIE

14-я Казахстанская Международная

## ВЫСТАВКА по ЗДРАВООХРАНЕНИЮ



1-3 ноября 2017

Казахстан, Астана, Выставочный Центр "Корме"

[www.astanazdorovie.kz](http://www.astanazdorovie.kz)

Организаторы:



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





25-я ЮБИЛЕЙНАЯ КАЗАХСТАНСКАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ

## ВЫСТАВКА "ЗДРАВООХРАНЕНИЕ"



16-18 мая 2018

Казахстан, Алматы, КЦДС "Атакент"

[www.kihe.kz](http://www.kihe.kz)

ОРГАНИЗАТОРЫ



ITE Group Plc  
Тел.: +38 044 496 86 45 (ext. 278)  
E-mail: l.denisyuk@pe.com.ua



Itеса (Алматы, Казахстан)  
Тел.: +7 727 258 34 34 (ext.285)  
E-mail: healthcare@iteca.kz



ITE GERMANY

ITE Germany (Гамбург, Германия)  
Тел.: +49 40 23524 335  
E-mail: limbach@gima.de



ITE CHINA

ITE China  
Tel: +86 10 59003652  
E-mail: nikola.peng@pe.com.ua







# 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](http://www.rnz-expo.ru)

[www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru)

[www.health-expo.ru](http://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**



ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ  
И БЕРЕМЕННОСТИ



ЗДОРОВЬЕ  
МАТЕРИ  
– МАММОЛОГИЯ  
И ГИНЕКОЛОГИЯ



ЗДОРОВАЯ  
БЕРЕМЕННОСТЬ  
– БИОМЕТРИЯ

# Здоровье матери и плода



ЗДОРОВЫЕ РОДЫ  
И ЗДОРОВЬЕ  
РЕБЕНКА



ЗДОРОВАЯ  
БЕРЕМЕННОСТЬ  
– ДИАГНОСТИКА



ЗДОРОВАЯ  
БЕРЕМЕННОСТЬ  
– ВИЗУАЛИЗАЦИЯ



WS80A with Ellite

HS70A

HS60

HS50

HS40

Подписывайтесь на нас:



call-center по Казахстану  
8 800 080 70 72  
Звонок для регионов бесплатный  
[samsungmedical.kz](http://samsungmedical.kz)



Отсканируйте код или посетите сайт  
[www.samsungmedical.kz](http://www.samsungmedical.kz)  
для получения дополнительной информации

**SAMSUNG**







# ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

ПЕРВЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ  
ДЛЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

ЭСМИЯ® 5 мг

