

# РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

1 (34) 2018

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
научно-практический журнал



- **Д.В. Джакупов, Т.К. Кудайбергенов, Е.К. Кукубасов, О.О. Бертлеуов, Д.Т. Аманова, З.Е. Барманашева**  
Эндометриоз и карцинома яичников.  
Клинический случай
- **В.Н. Локшин, С.С. Саидова, М.А. Ешмухамбетова, Р.Б. Базарбекова, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев**  
ВРТ у пациенток с бесплодием и сопутствующей эндокринной патологией
- **В.М. Денисова, Э.В. Исакова, В.С. Корсак**  
Подходы к поддержке лютеиновой фазы в программах ВРТ (обзор литературы)
- Code of practice for assisted reproductive technology units

Свод правил для отделений вспомогательных репродуктивных технологий Австралийского общества фертильности



Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины



# 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:





# 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, Л.А. Бадельбаева (Ответственный секретарь), Т.М. Джусубалиева,  
Е.Т. Длимбетов, А.М. Доцанова, 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),  
Ф.В. Дахно (Украина), Л.А. Левков (Финляндия), И.Г. Портнов (Россия),  
И.О. Маринкин (Россия), В.Е. Радзинский, (Россия), Т.Ф. Татарчук (Украина),  
R. Frydman (Франция), Dov Feldberg (Израиль), Б.В. Шалекенов (Казахстан),  
А.И. Никитин (Россия), Г.У. Асымбекова (Кыргызстан), Е.Б. Рудакова (Россия), М.А.  
Шахова (Россия).

## Адрес редакции

Республика Казахстан, ул. Байтурсынова, 79  
тел.: +7 (727) 250 00 11  
e-mail: karm@medexpo.kz  
Электронная версия журнала на сайте [www.repromed.kz](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 «ГПК Муравей», г. Алматы, ул. Толе би, 304, оф. 301  
тел.: +7 (727) 238 14 28, 238 14 29

Редакция не всегда разделяет мнение авторов публикаций. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, неразрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств и предметов медицинского назначения. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.

## Content

*From the chief of editor*

*Reproduction problems*

**Modern approaches for luteal phase support in ART programs (literature review)**

*V.M. Denisova, E.V. Isakova, V.S. Korsak*

**Art in patients with infertility and concomitant endocrine pathology**

*V.N. Lokshin, S.S. Saidova, M.A. Eshmukhambetova, R.B. Bazarbekova, Sh.K. Karibaeva, R.K. Valiev*

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

*S.A. Shurpyak*

*Operative gynecology*

**Endometriosis and carcinoma ovaries. Clinical case**

*D.V. Dzhakupov, T.K. Kudaybergenov, E.K. Kukubasov, O.O. Bertleuov, D.T. Amanova, Z.E. Barmanacheva.*

**Surgical treatment of deep infiltrative endometriosis**

*D.V. Dzhakupov, D.D. Chardarbekova, Z.E. Barmanacheva, N.B. Karabekov, B.A. Korgumbaev., F.A. Kusainova, T.K. Kudaybergenov*

*Well, it's practical*

**Algomenorrhea as a clinical manifestation of vitamin D deficiency in girls of pubertal age**

*T.V. Lisovskaya, V.Y. Vlasova, A.A. Osipenko*

## Содержание

*От главного редактора*

*Проблемы репродукции*

**Современные подходы к поддержке лютеиновой фазы в программах ВРТ (Обзор литературы)**

*В.М. Денисова, Э.В. Исакова, В.С. Корсак*

**ВРТ у пациенток с бесплодием и сопутствующей эндокринной патологией**

*В.Н. Локишин, С.С. Саидова, М.А. Ешмухамбетова, Р.Б. Базарбекова, Ш.К. Карibaева, Р.К. Валиев*

**Оценка эффективности комплекса реабилитации репродуктивного здоровья женщин при гиперпролиферативном синдроме и хроническом эндометрите**

*С.А. Шурпяк*

*Оперативная гинекология*

**Эндометриоз и карцинома яичников. Клинический случай**

*Д.В. Джакупов, Т.К. Кудайbergenov, Е.К. Кукубасов, О.О. Берtleуov, Д.Т. Аманова, З.Е. Барманашева*

**Хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза**

*Д.В. Джакупов, Д.Д. Шардарбекова, З.Е. Барманашева, Н.Б. Карабеков, Б.А. Коржумбаев, Ф.А. Кусаинова, Т.К. Кудайbergenov*

*Случай из практики*

**Альгоменорея как клиническое проявление дефицита витамина D у девочек пубертатного возраста**

*Т.В. Лисовская, В.Ю. Власова, А.А. Осипенко*

## Мазмұны

*Бас редактордан*

6

*Тұқым шығару мәселелері*

**ART бағдарламаларындағы лютеальді фазаны қолдаудың заманауи тәсілдері (әдеби шолу)**

*В.М. Денисова, Э.В. Исакова, В.С. Корсак*

7

**Бедеулігі және ілеспелі эндокриндік патологиясы бар Науқас әйелдердегі крт**

*В.Н. Локишин, С.С. Саидова, М.А. Ешмухамбетова, Р.Б. Базарбекова, Ш.К. Карibaева, Р.К. Уалиев*

18

**Гиперпролиферативтік синдром және созылмалы эндометрит кезінде әйелдердің репродуктивтік денсаулығын оңалту кешенінің тиімділігін бағалау**

*С.А. Шурпяк*

23

*Жедел гинекология*

**Эндометриоз және аналық бездерінің обыры. Клиникалық жағдай**

*Д.В. Джакупов, Т.К. Кудайbergenov, Е.К. Кукубасов, О.О. Берtleуov, Д.Т. Аманова, З.Е. Барманашева*

30

**Терең инфильтративтік эндометриозды хирургиялық умдеу**

*Д.В. Джакупов, Д.Д. Шардарбекова, З.Е. Барманашева, Н.Б. Карабеков, Б.А. Коржумбаев, Ф.А. Кусаинова, Т.К. Кудайbergenov*

34

*Тәжірибеден тыс болыңыз*

**Альгоменорея – жасөспірімдік жастағы қыздарда D витаминінің тапшылығының клиникалық көрінісі**

*Т.В. Лисовская, В.Ю. Власова, А.А. Осипенко*

38

*Perinatology***Clinical case of fetal heart rhythm disturbances**

*I. Lyalkova., N. Livshits.,  
V. Zaniлова., N. Daniyarov.*

**Fetal heart rhythm disturbances**

*I. Lyalkova, N. Livshits, V. Zaniлова,  
N. Daniyarov*

**Development of the algorithm of prevention and prediction of the birth of small weight children**

*D.SH. Kudratova, M.I. Ismatova,  
G.A. Ihtiyarova*

*International experience***Code of practice for assisted reproductive technology units**

*Fertility Society of Australia*

*Reproductive Technology  
Accreditation Committee*

*Developments***The Council of Experts**

*Reproductive Medicine*

**Statement of formalities***Перинатология***Клиническое наблюдение нарушения сердечного ритма плода**

*И.А. Лялькова, Н.В. Лившиц,  
В.С. Занилова, Н.Н. Данияров*

**Нарушения сердечного ритма плода**

*И.А. Лялькова, Н.В. Лившиц,  
В.С. Занилова, Н.Н. Данияров*

**Разработка алгоритма профилактики и прогнозирования рождения маловесных детей**

*Д.Ш. Кудратова, М.И. Исмадова,  
Г.А. Ихтиярова*

*Международный опыт***Свод правил для отделений вспомогательных репродуктивных технологий**

*Австралийское общество  
фертильности*

*Комитет по аккредитации и  
сертификации репродуктивных  
технологий*

*Оригинальный перевод  
А. С. Хасановой*

*События***Совет экспертов**

*Репродуктивная медицина*

**Правила оформления статей***Перинатология***Ұрықтың жүрек ырғақтырының бұзылысының клиникалық көрінісі**

*И.А. Лялькова, Н.В. Лившиц,  
В.С. Занилова, Н.Н. Данияров*

**Ұрықтың жүрек ырғақтырының бұзылысының клиникалық көрінісі**

*И.А. Лялькова, Н.В. Лившиц,  
В.С. Занилова, Н.Н. Данияров*

**Салмағы аз балалардың тууылуын алдын алу және болжау алгоритмін әзірлеу**

*Д.Ш. Кудратова, М.И. Исмадова,  
Г.А. Ихтиярова*

*Халықаралық тәжірибе***Қосымша репродуктивтік технологиялар бөлімшелеріне арналған ережелер жинағы**

*Австралиялық фертильдік қоғамы*

*Репродуктивтік технологияларды  
аккредиттеу және сертификат-  
тау комитеті*

*А.С. Хасанованың түпнұсқа  
аудармасы*

*Оқиғалар***Сарапшылар кеңесі**

*Репродуктивная медицина*

**Ережені рәсімдеу ережесі**

41

44

50

54

69

71

# От главного редактора



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

## **Уважаемые коллеги!**

*Первый номер нашего журнала в 2018 г выходит в преддверии первой Региональной конференции Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины в Шымкенте.*

*В свой юбилейный год правление Ассоциации приняло решение провести форумы КАРМ во всех регионах Казахстана: на юге, на западе – в Актау, на востоке – в Усть-Каменогорске, и в заключение X Ежегодный конгресс КАРМ – в Алматы. Быть ближе к практическому здравоохранению, способствовать внедрению новейших методов диагностики и лечения – главная цель КАРМ. В условиях широкого внедрения цифровизации здравоохранения наши подходы к диагностике и лечению нарушений репродуктивной системы должны быть унифицированы. Длительное ведение пациентов в условиях женской консультации зачастую приводит к потере времени и увеличению затрат для проведения успешной программы ВРТ. Особое место в нашей практике должны занять вопросы сохранения репродуктивной функции у онкологических больных репродуктивного возраста. Сегодня такие возможности есть практически у каждой клиники ВРТ. Об этом должны быть своевременно информированы и пациенты и врачи-онкологи. Одним из знаковых событий двух последних десятилетий является широкое внедрение эндоскопических методов диагностики и лечения бесплодия. Качество выполнения процедур, максимально объективная оценка полученных результатов – важнейшие составляющие успеха лечения. Именно поэтому нашим партнером в проведении форумов и научных исследований выступают производители медицинского оборудования, компания Karl Storz в частности.*

*Не снижается интерес и практическое значение исследований в области репродуктивной генетики. В Казахстане родилось более 30 здоровых детей после успешного проведения aCGS диагностики, и это число будет увеличиваться в геометрической прогрессии. Ведь только рождение здорового ребенка стоит рассматривать как успешный результат проведения программ ВРТ.*

*Еще одна важная проблема – проблема открытости клиник, регулярной отчетности о своих результатах перед профессиональным сообществом все еще требует законодательной поддержки.*

*С нашей точки зрения клиника не может получить государственный заказ или иную господдержку, если она не подает достоверные регулярные отчеты о своей деятельности. Это ведь уже давно обычная международная практика.*

*Во время недавней встречи в Австралии с коллегами из ведущих клиник Сиднея и Мельбурна мы ознакомились с работой и увидели какую роль играет Австралийская ассоциация в развитии ВРТ в стране. Интересные факты об обязательной отчетности перед коллегами, участии в регистре ВРТ, невозможности открыть клинику без одобрения специальной комиссии, состоящей из профессионалов, побудили нас изучить нормативные документы. Оказалось, что вся эта информация отражена в Кодексе профессиональной этики Ассоциации клиник ВРТ. Я, получив официальное разрешение президента Австралийской ассоциации, решил опубликовать его в нашем журнале в переводе на русский язык. Уверен, что документ вызовет интерес наших читателей.*

*Мы приглашаем коллег к дискуссии и обмену опытом по вопросам, имеющим практическое и теоретическое значение для как для мировой, так и для казахстанской репродуктологии.*

*Предлагаю продолжить обсуждение вопросов доступности ВРТ в нашей стране, обсудить современные перспективы участия частных клиник в государственном заказе и ОСМС. Также требуют внимания проблемы получения лицензии и аттестации специалистов клиник ВРТ, а также их подготовки и постдипломного усовершенствования.*

*Искренне желаю всем коллегам новых успехов, здоровья, счастья и Удачи!*

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

МРНТИ 76.29.48  
УДК 618.1

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОДДЕРЖКЕ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ПРОГРАММАХ ВРТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.М. Денисова, Э.В. Исакова, В.С. Корсак

Международный центр репродуктивной медицины  
Россия, Санкт-Петербург

### АННОТАЦИЯ

В статье проведен обзор литературы по различным вариантам поддержки лютеиновой фазы цикла в программах ВРТ. Рассмотрены особенности поддержки лютеиновой фазы при разных протоколах стимуляции, использовании агониста ГнРГ в качестве триггера овуляции, в циклах переноса размороженных эмбрионов, приведено сравнение различных форм прогестерона в программах ВРТ.

**Ключевые слова:** поддержка лютеиновой фазы, ВРТ, перенос размороженных эмбрионов, формы прогестерона.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема оптимизации поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий) не подвергается сомнению и остается актуальной как в стимулированных циклах, так и в циклах переноса размороженных эмбрионов. В циклах со стимуляцией суперовуляции хорошо известно о диссоциации развития эндометрия и эмбрионов. В естественном менструальном цикле после овуляции желтое тело начинает синтезировать прогестерон, необходимый для полноценной пролиферации и секреторной трансформации эндометрия. После стимуляции суперовуляции возникает дефект лютеиновой фазы, объяснением которого служит несколько гипотез. Возможно, что дефект лютеиновой фазы обусловлен преждевременным лютеолизом вследствие продукции большого количества лютеинизирующего гормона (ЛГ) множеством желтых тел, образовавшихся после аспирации фолликулов. Другая теория предполагает чрезмерное подавление секреции ЛГ гипофизом при применении агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в циклах стимуляции суперовуляции [1].

Повышение частоты замены триггера в схемах индукции суперовуляции на агонист ГнРГ открывает проблему особенностей поддержки лютеиновой фазы в таких циклах. При использовании агониста ГнРГ в качестве триггера происходит выброс эндогенного ЛГ, обладающего более коротким периодом полураспада, по сравнению с ХГЧ, что позволяет избежать развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Однако такой метаболизм эндогенного ЛГ может привести к преждевременному лютеолизу и дефекту лютеиновой фазы [2].

Кроме того, большое количество циклов переноса размороженных эмбрионов ставит вопрос об оптимизации подходов к подготовке эндометрия в таких программах. Синхронизация развития эндометрия и эмбриона в циклах переноса размороженных эмбрионов (FET) прин-

ципально возможна в двух вариантах: естественном цикле и на фоне применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Каждая из этих методик подготовки эндометрия имеет свои преимущества и недостатки. В естественном цикле необходима идентификация периода оптимальной рецептивности эндометрия, так называемого «окна имплантации», что возможно по определению пика ЛГ в моче или в сыворотке крови, или в случае модифицированного естественного цикла, после введения ХГЧ, необходим частый УЗ-контроль и существует риск недостаточного развития эндометрия. При подготовке эндометрия на фоне ЗГТ эстрогены применяются с начала цикла, прогестерон добавляют после достижения необходимой толщины эндометрия. В этом случае требуется меньше УЗ-исследований. Такая схема более гибка и удобна для врача, но возможны побочные эффекты на фоне применения препаратов, а также имеется риск тромботических осложнений.

Существует множество различных схем поддержки лютеиновой фазы, что подтверждается данными опроса, опубликованного на сайте <http://www.ivf-worldwide.com/> [3], который был проведен с 24 мая по 26 июня 2012 года и включил 481 центр ЭКО из 82 стран и 284600 циклов ЭКО. На вопрос о сроках начала поддержки лютеиновой фазы большинство респондентов ответили, что начинают применение прогестерона в день получения ооцитов, в 15% случаев – со дня переноса эмбрионов. Почти две трети (77%) опрошенных применяют вагинальную форму прогестерона для поддержки лютеиновой фазы, 17% – сочетание вагинального прогестерона с внутримышечной или пероральной формой. В качестве монотерапии внутримышечная форма прогестерона применяется в 5% случаев. Большое количество форм и дозировок препаратов, предлагаемых фармацевтическим рынком, также ставит вопрос об оптимальных способах и дозах применения прогестерона и эстрогенов.

В данном обзоре мы постараемся систематизировать

литературные данные о различных подходах к поддержке лютеиновой фазы в циклах ВРТ.

### Оптимальные сроки начала поддержки лютеиновой фазы

В 2015 году опубликован [4] систематический обзор, включивший 5 рандомизированных контролируемых исследований 872 пациенток, проходивших циклы ЭКО. Мета-анализ не проводился, поскольку была высокая клиническая гетерогенность в отношении времени, дозы и способа введения прогестерона. Авторы сравнили частоту рождения живых детей при разных сроках начала применения прогестерона. Частота рождения живых детей была сходной при различном времени начала поддержки лютеиновой фазы: 20% - при назначении за 36 часов до получения ооцитов, 21,1% - при назначении вечером в день пункции, 20,5% - при назначении через 3 дня после пункции. Частота наступления беременности в этом исследовании оценивалась по-разному: от плодного яйца в полости матки до плода с сердцебиением, и широко варьировалась: от 12,9% до 61%. Авторы обзора пришли к выводу, что оптимальное время для начала применения прогестерона с вечера дня получения ооцитов до 3 дня после трансвагинальной пункции яичников [4].

### Поддержка лютеиновой фазы в разных протоколах стимуляции суперовуляции

Применение различных протоколов стимуляции суперовуляции может диктовать необходимость различных схем поддержки лютеиновой фазы цикла, с учетом потенциального влияния агонистов и антагонистов ГнРГ на эндометрий.

В проспективном рандомизированном исследовании, опубликованном в 2014 году, сравнивали различные варианты поддержки лютеиновой фазы цикла в трех разных протоколах: длинном (группа А, 180 человек), коротком (группа В, 90 человек) и протоколе с антагонистами ГнРГ (группа С, 90 человек) [5].

В данное исследование [5] были включены женщины в возрасте от 24 до 48 лет с нормальной массой тела, были исключены пациентки с операциями на яичниках, эндометриозом, доброкачественной внутриматочной патологией (полип, субмукозная миома, синехии, пере-

городка матки), которые получали лечение по поводу этих заболеваний в течение 6 месяцев, предшествующих циклу ЭКО. Другими критериями исключения стали: курение, нелеченная миома матки, системные заболевания, генетические аномалии, тромбофилии и иммунологические заболевания, онкологические заболевания, серьезные количественные или качественные отклонения в показателях спермограммы, неполучение ооцитов и отсутствие как минимум одной оплодотворенной яйцеклетки. Для стимуляции суперовуляции использовали препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) (стартовая доза 100, 225 или 300 МЕ/сутки), рекомбинантного хорионического гонадотропина (рХГЧ) 250 мг. Поддержка ЛФ (лютеиновой фазы) начиналась на следующий день после пункции: подгруппы А1, В1 и С1: низкая доза прогестерона (вагинальные капсулы 200 мг 2 раза в сутки), подгруппы А2, В2 и С2: высокая доза прогестерона (вагинальные капсулы 200 мг 3 раза в сутки + 100 мг прогестерона внутримышечно ежедневно), подгруппы А3, В3 и С3: высокая доза прогестерона (вагинальные капсулы 200 мг 3 раза в сутки + 100 мг прогестерона внутримышечно ежедневно) в сочетании с эстрадиола валератом (вагинальные таблетки 2 мг дважды в сутки). Частота наступления клинической беременности составила в среднем 34,2% случаев, из них 52% беременностей были прогрессирующими. Относительно низкая частота наступления беременности в этом исследовании может быть связана с возрастом пациенток (до 48 лет).

При длинном протоколе и использовании высокой дозы прогестерона ЧНБ (частота наступления беременности) была выше, по сравнению с группой, получавшей низкую дозу прогестерона, при применении высокой дозы прогестерона +эстрогенов выше, чем при применении только высокой дозы прогестерона. В коротком протоколе с агонистами ЧНБ была выше при применении высокой дозы прогестерона, но не было отличий при применении эстрогенов, по сравнению с высокой дозой прогестерона. В протоколе с антагонистами при использовании высокой дозы прогестерона ЧНБ была выше, по сравнению с низкой дозой прогестерона, при применении высокой дозы прогестерона +эстрогенов выше, чем при применении только высокой дозы прогестерона. Полученные данные систематизированы в таблице 1.

Таблица 1 - Частота наступления беременности при различных схемах стимуляции суперовуляции и различных схемах поддержки ЛФ.

	Подгруппа 1 (прогестерон вагинально 200 мкг 2 р/д)	Подгруппа 2 (прогестерон вагинально 200 мкг 3 р/д+в/м 100 мг/д)	Подгруппа 3 (прогестерон вагинально 200 мкг 3 р/д+ в/м 100 мг/д + эстрадиол 2 мг 2 р/д)
Группа А (длинный протокол) n=180	21,66%	35%*	43,3%#
Группа В (короткий протокол) n=90	13,3%	43,4%*	40%*
Группа С (протокол с антагонистами ГнРГ) n=90	10%	36,6%*	60%#

\*  $p < 0,05$ , по сравнению с подгруппой 1

#  $p < 0,05$ , по сравнению с подгруппой 2

Частота прогрессирующих беременностей в длинном протоколе была выше при высоких дозах прогестерона (при добавлении эстрогенов преимущества не было). В коротком протоколе частота прогрессирующих беременностей была выше при высокой дозе прогестерона, при добавлении эстрогенов еще выше. В протоколе с антагонистами частота прогрессирующих беременностей была выше при высоких дозах прогестерона + эстрогенах. Данные суммированы в таблице 2.

Таблица 2 - Частота прогрессирующих беременностей при различных схемах стимуляции суперовуляции и различных схемах поддержки ЛФ.

	Подгруппа 1 (прогестерон вагинально 200 мг 2 р/д)	Подгруппа 2 (прогестерон вагинально 200 мг 3 р/д+в/м 100 мг/д)	Подгруппа 3 (прогестерон вагинально 200 мг 3 р/д+ в/м 100 мг/д + эстрадиол 2 мг 2 р/д)
Группа А (длинный протокол) n=180	53,84%	66,66%*	65,38%*
Группа В (короткий протокол) n=90	25%	53,84%*	66,66%#
Группа С (протокол с антагонистами ГнРГ) n=90	33,33%	36,36%	77,77%#,*

\*  $p < 0,05$ , по сравнению с подгруппой 1

#  $p < 0,05$ , по сравнению с подгруппой 2

### Почему с антагонистами ГнРГ доза прогестерона не важна, а в длинном и коротком протоколах прибавление эстрадиола ничего не меняет?

Авторы исследования [5] приводят этому следующее объяснение: в протоколах с агонистами ГнРГ ингибирование продукции гонадотропинов гипоталамусом выражено в меньшей степени, чем в других протоколах, что приводит к меньшему подавлению уровня эстрадиола в сыворотке в раннюю и среднюю лютеиновую фазу. Назначение агонистов ГнРГ обычно приводит к усилению продукции эстрадиола яичниками в лютеиновую фазу, а также оказывает прямое положительное влияние на толщину эндометрия через стимуляцию рецепторов ГнРГ на клетках гранулезы и эндометрия [6].

Протокол с антагонистами ГнРГ индуцирует глубокое подавление гипофиза в позднюю фолликулярную фазу цикла, а также прямое уменьшение продукции эстрадиола яичниками, через ингибирование рецепторов ГнРГ на гранулезных клетках. Причем эти различия между протоколами по продукции эстрадиола и толщине эндометрия более значимы у женщин старшего возраста (старше 35 лет) и у женщин с бедным ответом.

При исследовании характера лютеиновой фазы стимулированного цикла у доноров ооцитов (без назначения какой-либо прогестероновой поддержки) [7] было показано, что протокол с антагонистами ГнРГ индуцировал тяжелое подавление лютеиновой фазы цикла.

### Применение агонистов ГнРГ в поддержке лютеиновой фазы

Кроме привычных прогестерона и эстрогенов, некоторые авторы предлагают применять агонисты ГнРГ в поддержке лютеиновой фазы цикла [8, 9]. По данным обзора Sohane, добавление агонистов ГнРГ к прогестерону улучшает исходы ВРТ (увеличивает частоту наступления беременности) [1].

В 2015 году проведено рандомизированное контро-

лируемое исследование, которое оценило влияние назначения агонистов ГнРГ в ЛФ на исходы ЭКО/ИКСИ у женщин с 2-я и более предшествующими неудачными попытками ЭКО/ИКСИ [8].

Механизм действия агонистов ГнРГ при назначении в лютеиновую фазу цикла неясен до конца, но есть несколько гипотез:

- Предложена гипотеза прямого положительного влияния агонистов ГнРГ на имплантирующийся эмбрион, что косвенно подтверждается более высоким уровнем ХГЧ в сыворотке после применения агонистов ГнРГ в лютеиновую фазу цикла [10].

- Существует предположение, что агонисты ГнРГ могут влиять на поддержание функции желтого тела за счет секреции ЛГ, а также могут способствовать имплантации за счет своего действия через локальные рецепторы в эндометрии [11].

- Рецепторы ГнРГ I и II типов играют несколько внегипофизарных ролей. В плаценте ГнРГ связывается с ГнРГ-I для стимуляции продукции  $\beta$ -субъединицы ХГЧ. Также они могут играть роль в инвазии трофобласта [11].

В рандомизированное исследование [8] были включены женщины до 42 лет, с уровнем ФСГ в сыворотке крови менее 12 мМЕ/мл на 2-3 д.м.ц., с нормальными уровнями ТТГ и пролактина, с наличием как минимум одного эмбриона для переноса. Исключены из исследования: пациентки с гидросальпинксами или анатомическими аномалиями матки, азооспермией и необходимостью проведения биопсии яичка для получения сперматозоидов у партнера, необходимостью ПГД (преимплантационной генетической диагностики). Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (43) – получала агонист ГнРГ трипторелин 0,1 мг подкожно через 6 дней после пункции, 2-я (контрольная) (40) – не получала агонист ГнРГ; обе группы получали вагинальный прогестерон в дозе 800 мг ежедневно, стимуляцию суперовуляции проводили в протоколе с антагонистами ГнРГ. Оценивали

частоту имплантации и наступления беременности.

Авторы получили следующие результаты: по возрасту, количеству и качеству перенесенных эмбрионов группы не отличались; частота имплантации и наступления беременности была выше в группе, получавшей агонист ГнРГ, по сравнению с этими показателями в группе, не получавшей агонист ГнРГ (32,6% и 12,5%,  $p=0,03$ ; и 27,9% и 10%,  $p=0,04$ ; соответственно). Из полученных результатов сделали следующие выводы: добавление к рутинной поддержке ЛФ с применением прогестерона агониста ГнРГ (0,1 мг трипторелина) через 6 дней после пункции женщинам с неудачными попытками ЭКО/ИКСИ приводит к значительному улучшению имплантации и увеличению частоты наступления беременности в протоколах с антагонистами ГнРГ [8].

Другое рандомизированное исследование [9] включило 300 пациенток, которых разделили на 3 группы по 100 человек. Женщины получали: группа А – лейпрорелина ацетат 1 мкг п/к через 3 дня после переноса эмбрионов в дополнение к рутинной поддержке ЛФ, группа В – 2 дозы лейпрорелина ацетата по 1 мкг п/к через 3 и 6 дней после переноса в дополнение к рутинной поддержке ЛФ, в контрольной группе применяли только стандартную поддержку ЛФ (600 мг микронизированного прогестерона вагинально + 4 мг 17 $\beta$  эстрадиола со дня пункции). Частота имплантации была выше при применении агониста ГнРГ (20,7%, 25,8% и 13,3%, соответственно,  $p=0,099$ ). Частота клинической беременности и невынашивания была также сходной. Частота прогрессирующих беременностей составила 27,4% в контрольной группе, 36% в группе А и 42,9% в группе В ( $P=0,093$ ). Таким образом, авторы пришли к выводу, что добавление агониста ГнРГ к рутинной поддержке лютеиновой фазы может увеличить частоту наступления беременности и частоту прогрессирующих беременностей.

Достаточно большое по объему, однако ретроспективное исследование, посвященное применению агониста ГнРГ в дополнение к прогестерону было опубликовано в 2015 г [12]. В это ретроспективное когортное исследование были включены 2739 женщин, проходящих 1й или 2й цикл ЭКО/ИКСИ. Критериями включения стали пары, проходящие циклы ВРТ с собственными гаметами, возраст женщин до 40 лет и уровень ФСГ менее 10 МЕ/л, как минимум 1 эмбрион для переноса с оценкой по Grade 1 на 3 сутки культивирования, протоколы ИСО длинный или с антагонистами. В качестве поддержки лютеиновой фазы в одной группе (889 человек) применяли либо микронизированный прогестерон в форме геля 90 мг, либо 50 мг прогестерона внутримышечно, начало применения прогестерона со следующего дня после пункции. Часть пациенток (1850 человек) дополнительно к препаратам прогестерона получали 0,1 мг агониста ГнРГ (трипторелина) через 3 дня после переноса эмбрионов. По клиническим исходам циклов (частоте наступления беременности, частоте имплантации, частоте невынашивания беременности, частоте многоплодной беременности и частоте рождения живых детей) статистически значимых отличий получено не было. Авторы исследования пришли к заключению, что применение 0,1 мг агониста ГнРГ в дополнение к рутинной поддержке ЛФ не имеет

каких-либо преимуществ. А для внедрения этой методики в клиническую практику нужны хорошо разработанные клинические исследования с различными дозами и режимами применения данных препаратов.

### Эстрогены в поддержке лютеиновой фазы

Вопрос о необходимости применения эстрогенов в поддержке лютеиновой фазы, их дозах и формах применения остается дискутируемым. Этой проблеме посвящено достаточно большое количество исследований, результаты которых и выводы различаются.

Согласно данным обзора Cochrane [1], применение эстрогенов в поддержке ЛФ не оказывает влияния на исходы программ ВРТ. В рекомендациях РАРЧ [13, 14] рассмотрены различные варианты применения эстрогенов в программах ВРТ: программы с использованием донорских ооцитов и/или эмбрионов, программы с использованием суррогатной матери, перенос криоконсервированных эмбрионов. Наибольший интерес для практики могут представлять так называемые индивидуальные показания для назначения эстрогенов: недостаточный рост и трансформация эндометрия в процессе стимуляции яичников в программах ВРТ, недостаточная толщина эндометрия в посттрансферном периоде, старший репродуктивный возраст, небольшое число получаемых ооцитов.

Систематический и мета-анализ (11 исследований) эффективности применения прогестерона, по сравнению комбинацией эстрогены + прогестерон в качестве поддержки лютеиновой фазы [15] включил работы, в которых применяли различные формы и дозы прогестерона: вагинальные капсулы, гель, вагинальные таблетки, внутримышечный прогестерон, дозы широко варьировались: вагинально от 200 мг 2 р/д до 90 мг или 200 3 р/д, внутримышечно 50 мг/д; эстрогены применяли перорально, интравагинально и трансдермально. Дозы от 2 мг/д до 4 мг /д перорально, трансдермально 100 мкг/д. Начало поддержки также отличалось от дня пункции до дня переноса. Результат статистического анализа показал, что прогестерон в сочетании с эстрогенами более эффективен в отношении частоты наступления беременности, однако, по другим показателям эффективности программ ВРТ (частоте прогрессирующих беременностей, частоте невынашивания беременности), отличий получено не было. В результате чего авторы этого обзора пришли к выводу, что применение эстрогенов, как дополнение к прогестерону, в поддержке лютеиновой фазы не имеет значительных преимуществ. Для выявления роли эстрогенов в дополнение к прогестерону в поддержке ЛФ в ЭКО и их положительного влияния на другие исходы ЭКО, кроме частоты наступления беременности, необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования.

Другой мета-анализ [16] был проведен с целью оценки влияния добавления эстрадиола в поддержку ЛФ в программах ЭКО/ИКСИ на наступление и течение беременности. Этот мета-анализ включил 15 рандомизированных контролируемых исследований, 2406 пациенток (протоколы с агонистами ГнРГ и антагонистами ГнРГ), авторы оценивали частоту наступления беременности

на пациентку (CPR/PA), частоту наступления беременности на перенос, частоту имплантации, частоту прогрессирующих беременностей на пациентку, частоту невынашивания беременности, частоту экстрагических беременностей. В мета-анализ были включены исследования, отвечающие следующим критериям: 1 – проспективные, рандомизированные и контролируемые, 2 – стимуляция суперовуляции в протоколах с агонистами и антагонистами ГнРГ, 3 – перенос в «свежем протоколе». Частота наступления беременности (CPR/PA) при применении эстрадиола (с различными способами введения)+прогестерона была выше на 5,8%, чем этот показатель при использовании только прогестерона. При пероральном применении эстрадиола+прогестерона ЧНБ была такой же, как при применении только прогестерона. При использовании трансдермальной формы эстрадиола+прогестерона ЧНБ была на 30,8% выше, чем при применении только прогестерона. Сравнивали монотерапию прогестероном, применение прогестерона в сочетании с эстрогенами, отдельно оценивали эффективность эстрогенов при различных путях введения и дозах. При сравнении различных путей введения эстрогенов (перорального, трансдермального, интравагинального) и доз препаратов не было получено статистически значимых отличий по частоте наступления беременности (CPR/PA). Авторы этого мета-анализа [16] пришли к выводу, что добавление эстрадиола к прогестерону при поддержке лютеиновой фазы не улучшает CPR/PA и другие исходы циклов ЭКО/ИКСИ в протоколах с агонистами и антагонистами ГнРГ. Мета-анализ показал, что добавление перорального эстрадиола не меняет исходы, даже при различных дозах, но, тем не менее, применение вагинального или трансдермального эстрадиола в дополнение к прогестерону при поддержке лютеиновой фазы требует дальнейшего изучения. Авторы отдельно сравнили клинические результаты циклов ВРТ при применении протоколов стимуляции с агонистами и антагонистами ГнРГ и не получили статистически значимых отличий.

#### **Поддержка лютеиновой фазы при использовании агнРГ в качестве триггера**

С расширением практики применения агонистов ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов для предотвращения развития синдрома гиперстимуляции яичников очень актуальным становится вопрос о поддержке лютеиновой фазы в таких циклах.

В 2015 году был опубликован большой обзор о двух принципиальных подходах к поддержке лютеиновой фазы в циклах с применением агонистов ГнРГ в качестве триггера [17]. Авторы этого обзора выделили два варианта поддержки ЛФ:

- «Американский» подход – интенсивная поддержка лютеиновой фазы;
- «Европейский» подход – поддержка с добавлением ХГЧ или ЛГ.

Принципиальное отличие этих подходов заключается в том, что при применении «европейского подхода» дефekt лютеиновой фазы восполняется за счет продукции эндогенных стероидов (прогестерона и эстрадиола) по-

сле введения ЛГ или ХГЧ, а в «американском» подходе прогестерон и эстрадиол имеют экзогенное происхождение, то есть назначаются в виде препаратов [18].

#### *«Американский подход»*

При «американском подходе» для достижения частоты прогрессирующих беременностей 53,3% предлагается использовать [19]: 1) 50 мг прогестерона в/м с вечера после пункции яичников до 10 недель беременности; 2) 0,1 мг эстрадиола трансдермально начиная со следующего дня после пункции яичников; 3) коррекцию дозы эстрадиола: увеличение до 0,4 мг трансдермального эстрадиола и/или пероральный эстрадиол для поддержания в сыворотке крови уровня эстрадиола >200 пг/мл; 4) коррекцию дозы прогестерона: увеличение до 75 мг/д в/м и/или добавление микронизированного прогестерона для достижения уровня прогестерона в сыворотке крови >20 нг/мл.

Еще одним вариантом «американского» подхода в поддержке ЛФ является использование «двойного» триггера (агонист ГнРГ+ХГЧ). В исследовании Shapiro и соавторов [20] предложили использовать лейпрорелин 4 мг +ХГЧ в дозе от 1000 МЕ до 2500 МЕ в зависимости от массы тела и риска СГЯ. В результате частота наступления беременности была высокой (53,3%). Однако данное исследование неконтролируемо, а более высокая доза ХГЧ может увеличивать риск СГЯ. В ретроспективном исследовании использовали лейпрорелин 1 мг+ фиксированную дозу ХГЧ 1000 МЕ в сочетании с интенсивной поддержкой лютеиновой фазы (50 мг прогестерона в/м + 0,3 мг эстрадиола трансдермально до 10 недель беременности) у пациенток с риском СГЯ. При сравнении «двойного» триггера с агонистом ГнРГ отмечена более высокая ЧНБ (58,8% и 36,8%,  $p=0,03$ ) и рождения живых детей (52,9% и 30,9%,  $p=0,03$ ) [21].

Авторы мета-анализа [17] пришли к выводу, что интенсивная поддержка лютеиновой фазы эффективна для пациенток с пиком эстрадиола  $\geq 4000$  пг/мл, а для пациенток с пиком эстрадиола <4000 пг/мл целесообразно применять «двойной» триггер с аг-ГнРГ и 1000 МЕ ХГЧ.

#### *«Европейский подход»*

«Европейский подход» подразумевает применение ХГЧ при поддержке лютеиновой фазы [17].

Пилотное рандомизированное контролируемое исследование: применение 1500 МЕ ХГЧ либо через 12, либо через 35 часов после введения агониста ГнРГ в качестве триггера (сразу после пункции яичников) в сочетании со стандартной поддержкой лютеиновой фазы. Уровень прогестерона в среднюю лютеиновую фазу и частота наступления беременности были значительно выше в группе, получавшей ХГЧ через 35 часов после введения агониста ГнРГ [22].

Еще одно рандомизированное контролируемое исследование включило 302 пациенток, которые получили в качестве триггера ХГЧ или агонист ГнРГ + ХГЧ 1500 МЕ через 35 часов. Получено незначительное отличие по частоте родов (24% и 31%). Частота СГЯ в этом исследовании составила 2% (тяжелый и средней тяжести) после

применения ХГЧ в качестве триггера, при использовании агониста ГнРГ в качестве триггера не было случаев СГЯ [23].

При сравнении агониста ГнРГ + ХГЧ для поддержки лютеиновой фазы и ХГЧ в качестве триггера в отношении невынашивания беременности на ранних сроках, было выявлено, что отличий по частоте прогрессирующих беременностей нет [24]. При выявлении риска СГЯ (более 15-25 фолликулов) пациенток рандомизировали: группа А (60 человек) триггер 0,5 мг бусерелина, затем один болюс ХГЧ 1500 МЕ после пункции, группа В (58 человек) триггер ХГЧ 5000 МЕ, группа С (низкий риск СГЯ) 125 человек болюс 0,5 мг бусерелина, затем болюс ХГЧ 1500 МЕ после пункции, плюс ХГЧ 1500 МЕ через 5 дней после пункции, группа D (141 человек) – 5000 МЕ ХГЧ болюс. У женщин с высоким риском СГЯ не развился СГЯ в группе А, в группе В – 2 случая СГЯ средней тяжести с поздним началом, у женщин с низким риском СГЯ в группе С – 2 случая СГЯ, в группе D случаев СГЯ не было.

Относительно применения «европейского» подхода опубликован мета-анализ [18], который показал, что при применении агониста ГнРГ в качестве финального триггера созревания ооцитов и невысоких доз ХГЧ в поддержке лютеиновой фазы несколько ниже частота рождения живых детей, по сравнению с этим показателем при использовании ХГЧ в качестве триггера и стандартной поддержке ЛФ. Также при использовании «европейского» подхода несколько ниже частота СГЯ, но эти отличия также недостоверны.

В последнее время в литературе появились сообщения о возможной модификации «европейского» подхода к поддержке лютеиновой фазы при использовании агониста ГнРГ в качестве триггера, а именно индивидуализации дозирования ХГЧ. Так Lawrenz и соавторы [25] предложили дозировать ХГЧ по 375, 750, 1000 и 1500 МЕ в зависимости от уровня прогестерона через 48 часов после пункции и клинического состояния пациенток. В исследование были включены 52 пациентки, в качестве поддержки ЛФ женщины получали 400 мг прогестерона (вагинальные свечи) с вечера в день пункции с увеличением дозы до 400 мг 3 р/д со следующего дня. После измерения уровня прогестерона в сыворотке крови через 48 часов после пункции пациенткам дополнительно вводили болюс ХГЧ от 375 до 1500 МЕ. При уровне прогестерона более 40 нг/мл ХГЧ не применяли. Для статистического анализа женщин разделили на группы: до 750 МЕ ХГЧ включительно (45 человек) и более 750 МЕ ХГЧ (4 человек). Случаев СГЯ в данном исследовании не наблюдалось, дозы ХГЧ 375 МЕ было достаточно для наступления беременности, уровень прогестерона на 2 сутки после пункции не оказывал влияния на наступление беременности. Однако, эти данные безусловно должны быть подтверждены более крупными исследованиями.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение «европейского подхода» к поддержке лютеиновой фазы после использования агониста ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов, а именно введение сравнительно невысоких доз ХГЧ является эффективным для наступления беременности, однако при та-

ком подходе сохраняется риск развития СГЯ.

### **Тактика подготовки эндометрия в циклах переноса размороженных эмбрионов (ФЕТ)**

Крупный мета-анализ [26], проведенный в 2013 году, включил 20 исследований, сравнивающих частоту клинических и прогрессирующих беременностей и рождения живых детей в естественном и модифицированном естественном циклах; естественном цикле и ЗГТ; ЗГТ и ЗГТ с применением агонистов ГнРГ; естественном цикле и цикле с применением агонистов ГнРГ. Результаты этого мета-анализа показали, что основываясь на существующих данных невозможно рекомендовать какой-либо один метод подготовки эндометрия в циклах переноса размороженных эмбрионов, все существующие на сегодняшний день методы приблизительно одинаково эффективны в отношении частоты прогрессирующей беременности и необходимы дальнейшие рандомизированные проспективные исследования.

Актуальность этой проблемы подтвердилась запланированным в 2012 году исследованием ANTAРCTICA [27]. Исследование было запланировано как многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, планировалось включить в него 1150 пациенток, сроки исследования были рассчитаны на 4 года. Критерии включения: возраст от 18 до 40 лет, криоперенос после 1-го, 2-го или 3-го цикла ЭКО или ЭКО/ИКСИ, овуляторный цикл продолжительностью от 26 до 35 дней, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: противопоказания к применению или аллергические реакции на пероральный эстрадиол или вагинальный микронизированный прогестерон, аномалии развития матки, донорские ооциты по другим причинам, кроме генетических. Проведение программы в естественном цикле подразумевало: ультразвуковой мониторинг на 10, 11 или 12 д.м.ц. – оценка толщины эндометрия и диаметра доминантного фолликула; при толщине эндометрия  $\geq 6$  мм и диаметре фолликула 16-20 мм – определение уровня прогестерона и ЛГ и введение ХГЧ: 5000 МЕ или 250 мкг; разморозку и перенос эмбрионов в соответствии с местными протоколами; в случае отсутствия роста эндометрия или фолликула – отмена цикла. Проведение программы на ЗГТ подразумевало: начало применения ЗГТ на 1 д.м.ц. – эстрадиол перорально 2 мг 3 р/д; УЗИ через 11, 12 или 13 дней. Если нет лидирующего фолликула и толщина эндометрия  $\geq 8$  мм назначался микронизированный прогестерон в капсулах 200 мг 3 р/д вагинально; далее разморозка и перенос эмбрионов на 4 или 5 день применения прогестерона в зависимости от стадии криоконсервации. При толщине эндометрия  $< 8$  мм, эстрадиол 2 мг 4 р/д в течение 7 дней, затем повторное УЗИ, при отсутствии лидирующего фолликула диаметром  $\geq 14$  мм и толщине эндометрия  $\geq 8$  мм назначался микронизированный прогестерон 200 мг 3 р/д; при наличии лидирующего фолликула 14 мм и более, проводилось определение уровня прогестерона и ЛГ в сыворотке крови. Если были показатели ЛГ  $\geq 13$  МЕ/л или прогестерон  $\geq 15$  нмоль/л, считалось, что произошла лютеинизация фолликула и перенос эмбрионов

не проводился. Если показатели были ниже этих значений, перенос эмбрионов производился в соответствии с локальными протоколами. Однако несмотря на столь хорошо разработанный дизайн исследования и многообещающие идеи авторов, в результате исследователям не удалось выявить оптимальную схему поддержки ЛФ в циклах переноса размороженных эмбрионов. Результаты исследования опубликованы в 2016 году [28]. Обе схемы (модифицированный естественный цикл и ЗГТ) подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов оказались одинаково эффективными по частоте наступления беременности (23,9% и 22,1%), частоте прогрессирующих беременностей (14,5% и 13,2%) и частоте рождения живых детей (14,5% и 12,1%). Обращает на себя внимание низкая частота наступления беременности в циклах переноса размороженных эмбрионов по сравнению со свежими циклами, что противоречит ранее полученным А. Собо и соавторами данным [29]. В этом исследовании ЧНБ в циклах переноса размороженных эмбрионов составила 41,7%.

В 2016 году опубликовано ретроспективное исследование, сравнившее эффективность подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов в естественном цикле без поддержки лютеиновой фазы, в естественном цикле с поддержкой лютеиновой фазы и в модифицированном естественном цикле [30]. Проанализированы 2353 цикла переноса размороженных эмбрионов. Подготовка эндометрия в естественном цикле подразумевала: ультразвуковой мониторинг доминантного фолликула, определение уровней эстрадиола, прогестерона и пика ЛГ в крови. В случае модифицированного естественного цикла проводили ультразвуковой мониторинг и определение уровня эстрадиола и прогестерона в крови для определения доминантного фолликула, толщины эндометрия, исключения преждевременной овуляции; при достижении доминантным фолликулом диаметра 17 мм вводили 5000 МЕ мочевого ХГЧ или 250 МЕ рХГЧ. Поддержку лютеиновой фазы (микронизированный прогестерон 200 мг 3 р/д вагинально) назначали со следующего дня после определения пиковой концентрации ЛГ в крови или через 2 дня после введения ХГЧ. Перенос эмбрионов осуществляли в зависимости от сроков криоконсервации: при криоконсервации на 3 сутки культивирования эмбрионы размораживали через 4 дня после пика ЛГ или через 5 дней после введения ХГЧ и переносили на следующее утро, при криоконсервации blastocyst на 5-е или 6-е сутки культивирования их размораживали и переносили через 6 дней после пика ЛГ или через 7 дней после введения ХГЧ. Максимальная (46,9%) частота наступления беременности была в группе криопереносов в естественном цикле без поддержки лютеиновой фазы, минимальная (29,7%) – при применении модифицированного естественного цикла. Авторы исследования предположительно связали более низкую частоту наступления беременности в модифицированном естественном цикле с потенциально негативным влиянием ХГЧ на рецептивность эндометрия и ранним назначением прогестерона.

## Сравнение различных форм прогестерона для поддержки ЛФ

Существуют различные формы препаратов прогестерона, которые могут применяться для поддержки лютеиновой фазы, каждая из этих форм имеет свои преимущества и недостатки. Пероральная форма прогестерона (дидрогестерон) обладает хорошим комплаенсом у пациенток, низкими локальными побочными эффектами, имеет иммуномодулирующий эффект (подавляет секрецию про-воспалительных цитокинов), за счет чего препарат способен предотвращать невынашивание беременности; к отрицательным качествам этой формы прогестерона можно отнести эффект первичного прохождения через печень и метаболические эффекты. Вагинальные формы прогестерона (микронизированный прогестерон) приводят к более высокой локальной концентрации действующего вещества в матке, однако, этот способ применения не всегда комфортен для пациенток. Давно применяемый и показавший высокую эффективность масляный раствор прогестерона для внутримышечного введения может быть ассоциирован с высокой частотой местных осложнений. Таким образом, вопрос о наиболее предпочтительной форме прогестерона для поддержки лютеиновой фазы остается открытым, что подтверждается множеством исследований, сравнивающих эффективность, безопасность и переносимость тех или иных форм препаратов.

Сравнение различных форм прогестерона по эффективности, безопасности, переносимости. Рандомизированное контролируемое исследование [31], целью которого явилось сравнение эффективности, удовлетворенности и переносимости перорального дидрогестерона и микронизированного вагинального прогестерона в виде геля для поддержки лютеиновой фазы. Исследуемым женщинам назначали микронизированный прогестерон (90 мг в виде геля) ежедневно или дидрогестерон 10 мг 2 раза в день со дня получения ооцитов до теста на беременность или до 10 недель беременности. Всего в исследование были включены 853 женщины (415 человек получали дидрогестерон, 416 – микронизированный прогестерон). Авторы не выявили отличий по количеству полученных и оплодотворенных ооцитов, качеству эмбрионов, частоте имплантации, многоплодной беременности, частоте невынашивания беременности, количеству использованных гонадотропинов, толщине эндометрия и уровню эстрадиола в сыворотке крови. Однако при оценке удовлетворенности и переносимости препаратов было показано, что при применении дидрогестерона была большая удовлетворенность и лучшая переносимость.

В другом исследовании сравнивали вагинальный гель с прогестероном и масляный раствор прогестерона для внутримышечного введения [32]. Исследование представляло собой ретроспективный анализ 920 циклов криопереносов. Сравнивали эффективность использования внутримышечного прогестерона (682 женщины) и вагинального геля (микронизированного прогестерона) (238 женщин) для поддержки лютеиновой фазы. Эффективность оценивали по частоте имплантации, частоте на-

ступления беременностей, частоте рождения живых детей. При подготовке эндометрия применяли: ежедневно по 6 мг эстрадиола валерата, затем между 10 и 14 днями эстрогенового прайминга делали УЗИ, гелевую форму прогестерона 8% (90 мг дважды в день) или прогестерон в/м (50 мг ежедневно) начинали применять на 15 день терапии эстрогенами. Перенос эмбрионов осуществляли на 6-й день терапии прогестероном. При наступлении беременности пациентки продолжали получать прогестерон до 10 недель беременности. Клинические исходы (частота имплантации, биохимической беременности, невынашивания беременности и рождения живых детей) не отличались при применении масляного раствора прогестерона для внутримышечного введения и вагинально-прогестерона.

Кроме ретроспективных анализов, был проведен ряд проспективных исследований. В китайском исследовании [33] приняли участие 1500 женщин, по 750 человек в каждой группе, пациентки получали либо микронизированный прогестерон (90 мг/д) + дидрогестерон (40 мг/д), либо прогестерон в/м (40 мг/д) + дидрогестерон (40 мг/д), дополнительно все получали эстрадиола валерат 4 – 8 мг/д. Критериями включения были: возраст от 20 до 40 лет, криоконсервация эмбрионов на 3 сутки культивирования, толщина эндометрия  $\geq 7$  мм на день секреторной трансформации. Не было получено статистически значимых отличий по всем показателям эффективности: частоте имплантации, частоте наступления беременности, частоте невынашивания беременности, частоте эктопических беременностей, частоте рождения живых детей.

Еще одно проспективное исследование сравнивало вагинальную форму прогестерона с пероральной формой [34]. Дизайн исследования был проспективным и рандомизированным, цель – сравнить, пероральный дидрогестерон с вагинальным прогестероном для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО. Критерии включения: применение протоколов с агонистами ГнРГ, возраст женщин до 40 лет, регулярный менструальный цикл, эутиреоз, нормопрولاктинемия. Критерии исключения: трубный фактор бесплодия, идиопатическое бесплодие, овуляторные нарушения, уровень ФСГ в сыворотке крови более 12 МЕ/л, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, миома матки, хронические заболевания печени и почек. Исследуемых женщин разделили на 2 группы: группа А (n=40) получали 10 мг дидрогестерона, группа В (n=40) – 400 мг вагинального прогестерона. В результате это исследование подтвердило результаты предыдущих работ и показало, что дидрогестерон так же эффективен, как и вагинальный прогестерон для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО.

Недавно опубликован систематический обзор и мета-анализ [35], сравнивавший пероральную форму прогестерона (дидрогестерон) и прогестерон в форме вагинальных капсул для поддержки лютеиновой фазы в «свежих» циклах ЭКО, а также в циклах переноса размороженных эмбрионов. Обзор включил 9 рандомизированных контролируемых исследований более 4000 женщин. Авторы пришли к выводу, что пероральная форма прогестерона так же эффективна, как вагинальная.

Обсуждение и выводы:

На основании полученных в исследовании S Gizzo и соавторами данных можно сделать определенные выводы относительно поддержки лютеиновой фазы в зависимости от протокола стимуляции [5]:

- В отношении частоты клинической беременности и прогрессирующей беременности наиболее эффективна поддержка лютеиновой фазы с высокими дозами прогестерона;

- Добавление эстрадиола необходимо в случаях применения протокола с антагонистами ГнРГ, в случаях низкой концентрации эстрадиола (менее 5 нмоль/л) и при толщине эндометрия менее 10 мм;

- В случае, если пациентке более 35 лет и в случаях длинного протокола применение эстрадиола остается дискутируемым и требует дальнейшего изучения.

Из рассмотренных нами исследований и рекомендаций [1, 13, 14, 15, 16] по применению эстрогенов в поддержке ЛФ можно говорить о том, что:

- Эстрадиол при поддержке ЛФ необходим не всем пациенткам;

- В ряде случаев добавление эстрадиола возможно улучшает исходы ВРТ:

- применения протокола с антагонистами ГнРГ;

- низкой концентрации эстрадиола в сыворотке крови (менее 5 нмоль/л);

- при толщине эндометрия менее 10 мм.

Использование агониста ГнРГ в дополнение к прогестерону может повысить шансы наступления беременности без повышения риска развития СГЯ, то есть быть альтернативой для ХГЧ или рЛГ. Однако сделать однозначное заключение на основании имеющихся исследований [8, 9, 10] нельзя, поскольку доступные на сегодняшний день работы немногочисленны, а исследуемые группы сравнительно небольшие, а анализ более крупных исследуемых групп, пока не показывает существенных преимуществ данной тактики [12].

Из рассмотренных в мета-анализе P Humaidan и соавторов [17] вариантов поддержки лютеиновой фазы цикла при применении агониста ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов наиболее предпочтительным представляется «американский подход» (высокие дозы прогестерона+эстрадиол и перенос одного эмбриона) с целью снижения риска развития позднего СГЯ. Тем не менее, ряд авторов сходится во мнении, что при использовании агониста ГнРГ в качестве триггера в случае высокого риска развития СГЯ (более 15-25 фолликулов) лучше отказаться от переноса эмбрионов и витрифицировать эмбрионы. Возможно, что в будущем удастся модифицировать «европейский» подход и индивидуально дозируя ХГЧ избежать СГЯ при сохранении высокой частоты наступления беременности [18, 25].

Невозможно сделать однозначный вывод о преимуществах какой-то конкретной схемы подготовки эндометрия в циклах переноса размороженных эмбрионов на основании имеющихся на сегодняшний день данных [26, 27, 28, 30]. Поскольку все существующие методики подготовки эндометрия одинаково эффективны в отношении ЧНБ.

При сравнении эффективности и переносимости раз-

личных форм прогестерона авторы многочисленных исследований [31, 32, 33, 34, 35] не отдают предпочтения какой-либо конкретной форме прогестерона. Все существующие на сегодняшний день формы прогестерона одинаково эффективны, поскольку нет значимых отличий в ЧНБ, рождении живых детей, прерывании бере-

менности и эктопической беременности при использовании разных форм прогестерона. Выбор используемой формы прогестерона очевидно нужно осуществлять по иным критериям (компаентность, переносимость, наличие противопоказаний к той или иной форме препарата).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A.M., Metwally M. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 7. Art. No.: CD009154.
2. Kol S. Fertil Steril 2004;81:1-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.05.032
3. An updated survey: the use of progesterone for luteal phase support. Available at: <http://www.ivf-worldwide.com/survey/an-updated-survey-on-the-use-of-progesterone-for-luteal-phase-support-in-stimulated-ivf-cycles/results-an-updated-survey-on-the-use-of-progesterone-for-luteal-phase-support-in-stimulated-ivf-cycles.html>.
4. Connell M.T., Szatkowski J.M., Terry N., DeCherney A.H., Propst A.M., Hill M.J. Fertil Steril. 2015; 103(4):939-946..
5. Gizzo S., Andrisani A., Esposito F., Noventa M., Di Gangi S., Angioni S., Litta P., Gangemi M., Nardelli G.B. Gynecol Endocrinol. 2014; 30:1-7.
6. Minaretzis D., Alper M.M., Oskowitz S.P., Lobel S.M., Mortola J.F., Pavlou S.N. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1518-25.
7. Tavaniotou A., Devroey P. Reprod Biomed Online 2006;13:326-30 .
8. Zafardoust S., Jeddi-Tehrani M., Akhondi M.M., Sadeghi M.R., Kamali K., Mokhtar S., Badehnoosh B., Arjmand-Teymouri F., Fatemi F., Mohammadzadeh A. J Reprod Infertil. 2015; 16(2):96-101.
9. Yıldız G.A., Şükür Y.E., Ateş C., Aytaç R. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; Nov; 182:66-70.
10. Tesarik J., Hazout A., Mendoza-Tesarik R., Mendoza N., Mendoza C. Hum Reprod 2006; Vol.21, No.10: 2572-2579.
11. Sasaki K., Norwitz ER. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011; 18(6): 401-8
12. Şimşek E., Kılıçdağ E.B., Aytaç P.C., Çoban G., Şimşek S.Y., Çok T., Haydardedeoğlu B. J Turk Ger Gynecol Assoc 2015; 16: 96-101
13. Эстрогены в репродуктивной медицине. Рекомендации для практического применения / Под ред. Т.А.Назаренко, В.С.Корсака. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 56 с.
14. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации РАРЧ, - 2015.
15. Zhang X.M., Lv F., Wang P., Huang X.M., Liu K.F., Pan Y., Dong N.J., Ji Y.R., She H., Hu R. Medicine (Baltimore). 2015; 94(8):e459.
16. Huang N., Situ B., Chen X., Liu J., Yan P., Kang X., Kong S., Huang M. Fertil Steril. 2015; 103(2): 367-73
17. Humaidan P., Engmann L., Benadiva C. Fertil Steril. 2015;103(4):879-85.
18. Haahr T., Roque M., Esteves S.C. and Humaidan P. Front. Endocrinol. 2017 8:116
19. Engmann L., DiLuigi A., Schmidt D., Nulsen J., Maier D., Benadiva C. Fertil Steril. 2008;89(1):84-91
20. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Garner F.C., Aguirre M., Thomas S. Fert Steril 2008; 90:231-3
21. Griffin D., Benadiva C., Kummer N., Budinetz T., Nulsen J., Engmann L. Fertil Steril 2012;97:1316-22
22. Humaidan P., Bungum L., Bungum M., Yding Andersen C. Reprod Biomed Online 2006 13(2):173-8
23. Humaidan P. Bredkjaer H.E., Westergaard L.G., Andersen C.Y. Fertil Steril 2010;93:847-54
24. Humaidan P., Polyzos N.P., Alsbjerg B., Erb K., Mikkelsen A.L., Elbaek H.O., Papanikolaou E.G., Andersen C.Y. Hum Reprod 2013; Vol.28, No.9, pp. 2511-2521
25. Lawrenz B., Samir S., Garrido N., Melado L., Engelmann N. and Fatemi H.M. Front. Endocrinol. 2018 9:33
26. Groenewoud E.R., Cantineau A.E., Kollen B.J., Macklon N.S., Cohlen B.J. Hum Reprod Update. 2013 Sep-Oct;19(5):458-70
27. Groenewoud E.R., Macklon N.S., Cohlen B.J. BMC Womens Health. 2012; 12:27
28. Groenewoud E.R., Cohlen B.J., Al-Oraiby A., Brinkhuis E.A., Broekmans F.J.M., de Bruin J.P., van den Dool G., Fleisher K., Friederich J., Goddijn M., Hoek A., Hoozemans D.A., Kaaijk E.M., Koks C.A.M., Laven J.S.E., van der Linden P.J.Q., Manger A.P., Slappendel E., Spinder T., Kollen B.J., Macklon N.S. Human Reproduction 2016; Vol.31, No.7:1483-1492.
29. Cobo A., de los Santos M.J., Castellò D., Gámiz P., Campos P., Remohí J. Fertil Steril. 2012 Nov;98(5):1138-46.e1.
30. Montagut M., Santos-Ribeiro S., De Vos M., Polyzos N.P., Drakopoulos P., Mackens S., van de Vijver A., van Landuyt L., Verheyen G., Tournaye H., Blockeel C. Human Reproduction 2016; Vol.31, No.12: 2803-2810
31. Tomic V., Tomic J., Klaić D.Z., Kasum M., Kuna K. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;186:49-53
32. Shapiro D.B., Pappadakis J.A., Ellsworth N.M., Hait H.I., Nagy Z.P. Hum Reprod. 2014; 29(8):1706-11
33. Wang Y., He Y., Zhao X., Ji X., Hong Y., Wang Y., Zhu Q., Xu B., Sun Y. PLoS One. 2015; 29;10(7):e0133027
34. Salehpour S., Tamimi M., Saharkhiz N. Iran J Reprod Med. 2013; 11(11):.913-8.
35. Barbosa M.W.P., Barbosa Valadares N.P., Barbosa A.C.P., Amaral A.S., Iglesias J.R., Natri C.O., de Paula Martins W., Nakagawa H.M. JBRA Assisted Reproduction 2018;00(0):000-000

## REFERENCES

1. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A.M., Metwally M. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 7. Art. No.: CD009154.
2. Kol S. *Fertil Steril* 2004;81:1–5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.05.032
3. An updated survey: the use of progesterone for luteal phase support. Available at: <http://www.ivf-worldwide.com/survey/an-updated-survey-on-the-use-of-progesterone-for-luteal-phase-support-in-stimulated-ivf-cycles/results-an-updated-survey-on-the-use-of-progesterone-for-luteal-phase-support-in-stimulated-ivf-cycles.html>.
4. Connell M.T., Szatkowski J.M., Terry N., DeCherney A.H., Propst A.M., Hill M.J. *Fertil Steril*. 2015; 103(4):939-946..
5. Gizzo S., Andrisani A., Esposito F., Noventa M., Di Gangi S., Angioni S., Litta P., Gangemi M., Nardelli G.B. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30:1-7.
6. Minaretzis D., Alper M.M., Oskowitz S.P., Lobel S.M., Mortola J.F., Pavlou S.N. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1518–25.
7. Tavaniotou A., Devroey P. *Reprod Biomed Online* 2006;13:326–30 .
8. Zafardoust S., Jeddi-Tehrani M., Akhondi M.M., Sadeghi M.R., Kamali K., Mokhtar S., Badehnoosh B., Arjmand-Teymouri F., Fatemi F., Mohammadzadeh A. *J Reprod Infertil*. 2015; 16(2):96-101.
9. Yıldız G.A., Şükür Y.E., Ateş C., Aytaç R. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; Nov; 182:66-70.
10. Tesarik J., Hazout A., Mendoza-Tesarik R., Mendoza N., Mendoza C. *Hum Reprod* 2006; Vol.21, No.10: 2572-2579.
11. Sasaki K., Norwitz ER. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18(6): 401-8
12. Şimşek E., Kılıçdağ E.B., Aytaç P.C., Çoban G., Şimşek S.Y., Çok T., Haydardedeoğlu B. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2015; 16: 96-101
13. Estrogenyi v reproduktivnoy meditsine. Rekomendatsii dlya prak- ticheskogo primeneniya / Pod red. T.A.Nazarenko, V.S.Korsaka. – 2-e izd. – M. : MEDpress-inform, 2017. – 56 s.
14. Primenenie estrogenov v programmah VRT. Nauchno-prakticheskie rekomendatsii RARCh, - 2015.
15. Zhang X.M., Lv F., Wang P., Huang X.M., Liu K.F., Pan Y., Dong N.J., Ji Y.R., She H., Hu R. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(8):e459.
16. Huang N., Situ B., Chen X., Liu J., Yan P., Kang X., Kong S., Huang M. *Fertil Steril*. 2015; 103(2): 367-73
17. Humaidan P., Engmann L., Benadiva C. *Fertil Steril*. 2015;103(4):879-85.
18. Haahr T., Roque M., Esteves S.C. and Humaidan P. *Front. Endocrinol*. 2017 8:116
19. Engmann L., DiLuigi A., Schmidt D., Nulsen J., Maier D., Benadiva C. *Fertil Steril*. 2008;89(1):84-91
20. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Garner F.C., Aguirre M., Thomas S. *Fert Steril* 2008; 90:231-3
21. Griffin D., Benadiva C., Kummer N., Budinetz T., Nulsen J., Engmann L. *Fertil Steril* 2012;97:1316-22
22. Humaidan P., Bungum L., Bungum M., Yding Andersen C. *Reprod Biomed Online* 2006 13(2):173-8
23. Humaidan P. Bredkjær H.E., Westergaard L.G., Andersen C.Y. *Fertil Steril* 2010;93:847-54
24. Humaidan P., Polyzos N.P., Alsbjerg B., Erb K., Mikkelsen A.L., Elbaek H.O., Papanikolaou E.G., Andersen C.Y. *Hum Reprod* 2013; Vol.28, No.9, pp. 2511-2521
25. Lawrenz B., Samir S., Garrido N., Melado L., Engelmann N. and Fatemi H.M. *Front. Endocrinol*. 2018 9:33
26. Groenewoud E.R., Cantineau A.E., Kollen B.J., Macklon N.S., Cohlen B.J. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):458-70
27. Groenewoud E.R., Macklon N.S., Cohlen B.J. *BMC Womens Health*. 2012; 12:27
28. Groenewoud E.R., Cohlen B.J., Al-Oraiby A., Brinkhuis E.A., Broekmans F.J.M., de Bruin J.P., van den Dool G., Fleisher K., Friederich J., Goddijn M., Hoek A., Hoozemans D.A., Kaaijk E.M., Koks C.A.M., Laven J.S.E., van der Linden P.J.Q., Manger A.P., Slappendel E., Spinder T., Kollen B.J., Macklon N.S. *Human Reproduction* 2016; Vol.31, No.7:1483–1492.
29. Cobo A., de los Santos M.J., Castellò D., Gámiz P., Campos P., Remohí J. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1138-46.e1.
30. Montagut M., Santos-Ribeiro S., De Vos M., Polyzos N.P., Drakopoulos P., Mackens S., van de Vijver A., van Landuyt L., Verheyen G., Tournaye H., Blockeel C. *Human Reproduction* 2016; Vol.31, No.12: 2803–2810
31. Tomic V., Tomic J., Klaic D.Z., Kasum M., Kuna K. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;186:49-53
32. Shapiro D.B., Pappadakis J.A., Ellsworth N.M., Hait H.I., Nagy Z.P. *Hum Reprod*. 2014; 29(8):1706-11
33. Wang Y., He Y., Zhao X., Ji X., Hong Y., Wang Y., Zhu Q., Xu B., Sun Y. *PLoS One*. 2015; 29;10(7):e0133027
34. Salehpour S., Tamimi M., Saharkhiz N. *Iran J Reprod Med*. 2013; 11(11):913-8.
35. Barbosa M.W.P., Barbosa Valadares N.P., Barbosa A.C.P., Amaral A.S., Iglesias J.R., Nastri C.O., de Paula Martins W., Nakagawa H.M. *JBRA Assisted Reproduction* 2018;00(0):000-000

## SUMMARY

MODERN APPROACHES FOR LUTEAL PHASE SUPPORT IN ART PROGRAMS  
(LITERATURE REVIEW)

V.M. Denisova, E.V. Isakova, V.S. Korsak

The International Centre of Reproductive Medicine  
Russia, Saint-Petersburg

There is a literature review of different possibilities for luteal phase support in ART cycles in the article. Features of luteal support are considered according to different stimulation protocols, applying of GnRH agonist for ovulation triggering, in frozen embryo transfer cycles. Progesterone forms are compared in ART programs.

**Key words:** luteal phase support, ART, frozen embryo transfer, progesterone forms.

## ТҮЙІНДЕМЕ

ART БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДАҒЫ ЛЮТЕАЛЬДІ ФАЗАНЫ ҚОЛДАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ  
(ӘДЕБИ ШОЛУ)

В.М. Денисова, Э.В. Исакова, В.С. Корсак

Халықаралық репродуктивті медицина орталығы  
Ресей, Санкт-Петербург

Мақалада ҚРТ бағдарламаларындағы лютеиндік сатыны қолдаудың түрлі нұсқалары жөніндегі әдебиетке шолу жасалды. Әртүрлі ынталандыру хаттамалары кезіндегі, овуляция триггері ретінде ГнРГ агонистін қолданудағы, жібітілген эмбриондарды көшіру циклдарындағы лютеиндік сатыны қолдаудың ерекшеліктері қарастырылды, ҚРТ бағдарламаларындағы прогестеронның әртүрлі нысандарын салыстыру ұсынылды.

**Түйін сөздер:** лютеиндік сатыны қолдау, ҚРТ, жібітілген эмбриондарды көшіру, прогестеронның нысандары.

МРНТИ 76.29.48  
УДК 616.43; УДК 618.1

## ВРТ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.Н. Локшин<sup>1</sup>, С.С. Саидова<sup>2</sup>, М.А. Ешмухамбетова<sup>2</sup>, Р.Б. Базарбекова<sup>2</sup>, Ш.К. Карibaева<sup>1</sup>, Р.К. Валиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Международный клинический центр репродуктологии PERSONA

<sup>2</sup>Казахский медицинский университет непрерывного образования, кафедра эндокринологии  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

Проведен анализ 107 историй болезней пациенток с эндокринной патологией и бесплодием. Группа контроля была представлена 106 историями болезней женщин, которые так же страдали бесплодием, но без сопутствующей эндокринной патологии.

Установлено, что исход наступивших беременностей существенно не различается в обеих группах, благодаря предварительному тщательному обследованию пациенток и качественной корректировке эндокринного статуса перед вступлением в программу ЭКО.

**Ключевые слова:** заболевания эндокринной системы, ЭКО, ВРТ, бесплодие.

Невозможность зачатия естественным путем является причиной психологического дискомфорта, как для мужчины, так и для женщины, при этом снижает качество жизни, в том числе сексуальной, и во многих случаях приводит к распаду семьи. В настоящее время современными высокотехнологичными методами лечения бесплодного брака являются ВРТ - методы преодоления бесплодия, в которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма женщины. [1,2,3].

Результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в последние годы неуклонно растет, однако 60% женщин по-прежнему не способны к достижению клинической беременности в одном лечебном цикле, а 20% - после трех циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). [4,5]. Процесс успешной имплантации зависит от синхронизации различных факторов, таких как качество эмбриона, оптимальные условия культивирования, рецептивность эндометрия, генетические факторы (хромосомные аномалии, генные мутации эмбриона), материнская иммунная система и состояние эндокринной системы женщины. [5,6].

Если же говорить о причинах гибели зародышей в ранние сроки (4-5 недель), то они различны. До сегодняшнего дня ряд авторов считают самопроизвольный выкидыш раннего срока эволюционным механизмом элиминации неполноценного потомства [7]. Ведущую роль (до 70%) в этиологии ранних самопроизвольных выкидышей занимают числовые хромосомные aberrации [7]. Большинство хромосомных нарушений наследственно не обусловлены и возникают de novo в гаметax родителей или на ранних стадиях деления зиготы. До 95% хромосомных и геномных мутаций приводят к прерыванию беременности на разных сроках. [7]

Адекватная коррекция гормональных и метаболических нарушений в период прегравидарной подготовки в период проведения программы ВРТ способствует увеличению числа наступивших беременностей у пациенток с различной эндокринной патологией: с 22,7% до 40,2% соответственно,  $p < 0,05$ . [8]. Исследователи уделяют большое внимание изучению роли различных факторов в генезе имплантационных потерь.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность проведения программ ВРТ и исходов наступившей беременности у пациенток с бесплодием и сопутствующей эндокринной патологией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

Проведено моноцентровое ретроспективное исследование историй болезни пациентов, обратившихся в Международный клинический центр репродуктологии PERSONA с жалобами на бесплодие.

#### Критерии соответствия

Были отобраны истории болезни 213 пациенток с бесплодием, завершивших программу ЭКО с 2016 по 2017 гг. В исследуемую группу вошли 107 женщин с эндокринной патологией, в том числе субклинический гипотиреоз имел место у 53 больных, что составило 38%, манифестный гипотиреоз был диагностирован у 9 пациенток (6%), гипотиреоз после струмэктомии у 1 пациентки (0,7%), по результатам антител к ТПО АИТ был обнаружен у 22 женщин, что составило 16%, Хаситоксикоз был выявлен у 2 женщин (1,4%), нарушение гликемии натощак обнаружено у 5 пациенток (4%), экзогенно-алиментарное ожирение отмечено у 16 женщин

(11%), гипоталамическое ожирение диагностировано у 1 пациентки (0,7%), СПКЯ выявлен у 5 женщин (4%), гиперпролактинемия имела место у 20 пациенток (14%), пролактинома же обнаружена только у 1 (0,7%), на ВДКН, вирильная форма, сахарный диабет 1 типа, вторичный гипогонадизм, синдром резистентных яичников, гиперкортицизм пришлось по 1 женщине на каждый диагноз, что составило по 0,7%.

Контрольную группу составили 106 пациенток, обратившихся в Международный клинический центр репродуктологии PERSONA с бесплодием в это же время, но с отсутствием эндокринной патологии.

Критерии включения в исследуемую группу:

- Наличие эндокринной патологии
- Возраст 24-47 лет
- Участие в программе ВРТ
- Компенсация эндокринного заболевания

Критерии включения в контрольную группу:

- Отсутствие эндокринной патологии
- Возраст 24-47 лет
- Участие в программе ВРТ

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Международного клинического центра репродуктологии PERSONA города Алматы. Клиника является клинической базой кафедры акушерства и гинекологии КазМУНО и КРМУ, Международной академии репродуктологии. Обладает возможностями проведения высокотехнологических методов обследования и лечения.

#### Продолжительность исследования

Отбор историй болезни за период с марта 2016 года по октябрь 2017 года. Анализ данных проведен в течение 4 месяцев.

#### Методы регистрации исходов

В ходе исследования анализировали данные анамнеза, результаты объективного, лабораторного, инструментального обследований, методы и результаты проведенного лечения.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст бесплодных пациенток в группах сравнения был от 24 до 47 лет, в среднем составил  $36,2 \pm 5,3$  лет. При сборе анамнеза и обследовании пациенток исследуемой группы (с эндокринной патологией) установлено, что средняя длительность бесплодия у них составила  $7,1 \pm 3,5$  года (от 1 до 20 лет), в группе же сравнения бесплодие продолжалось  $5,8 \pm 3,1$  года (от 1 до 15 лет). Нарушение репродуктивной функции у 66 женщин основной группы (61,7%) было вторичным, первичное же бесплодие имело место у 41 женщины (38,3%). Беременности, предшествующие бесплодию закончились родами только у 24,3% женщин (37 случаев). В анамнезе у 19 (28,8%) пациенток с вторичным бесплодием были аборты, у 22 женщин (33,3%) имела место внематочная беременность, у 17 (25,8%) были самопроизвольные выкидыши. В контрольной же группе 33 женщины (31%)

имели первичное бесплодие, вторичным бесплодием страдало 73 женщины (69%). Роды в анамнезе имелись у 51 женщины, что составляет 48%. Также в контрольной группе имели место медицинские аборты в 25 случаях женщин (23,6%), самопроизвольный выкидыш был у 9 женщин (8,5%), у 12 женщин (11,3%) развивалась внематочная беременность. Все пациентки ранее получали различные виды лечения, направленные на восстановление репродуктивной функции. 18 женщин из основной группы (16,9%) уже имели в анамнезе безуспешные попытки ЭКО, в контрольной же группе это 10 женщин (9,4%). Соматический анамнез исследуемой группы был отягощен в 100% случаев. Имеющиеся в анамнезе хронические заболевания были клинически незначимы, в состоянии полной, длительной ремиссии. Наиболее частой патологией явились ЖДА, пиелонефрит, ДЖВП, деформация желчного пузыря, хронический холецистит, нефроптоз. Хирургические вмешательства на органах малого таза были в анамнезе у 8 пациенток (7,5%). При обследовании на *ureaplasma species* наличие активного иммунного ответа установлено у 24 больных (22,4%): к хламидиям – у 4 человек (3,7%), к вирусу гепатита В у 2 человек (1,9%), к вирусу гепатита С – у 1 женщины (0,9%), сифилис 1 человек (0,9%). После полного клинического обследования структура бесплодия выглядела следующим образом:

Таблица 1- Структура причин бесплодия пациентов в исследуемой и контрольной группах

Этиологический фактор	Исследуемая группа (n-107)	Контрольная группа (n-106)
Трубно-перитонеальный	22 (20,6%)	33 (31,2%)
Мужской фактор	5 (4,7%)	7 (6,6%)
Обусловленный эндометриозом	1 (0,9%)	3 (2,8%)
Идиопатический	3 (2,8%)	3 (2,8%)
Смешанная форма	75 (70,1%)	60 (56,6%)
Генетический	1 (0,9%)	0

В обеих группах преобладает смешанная форма бесплодия, что составило более 50% исследуемых, на втором же месте трубно-перитонеальный фактор: у 22 женщин (20,6%) основной группы и 33 (31,2%) контрольной. Остальные формы бесплодия по частоте встречались примерно одинаково.

Непосредственно перед циклом ВРТ комплексная антибактериальная терапия проведена всем пациенткам с клиническими проявлениями подострого течения или обострением воспалительного процесса в матке и придатках, а также тем, у кого были выявлены возбудители TORCH-комплекса.

Таблица 2 - Структура заболеваемости эндокринной патологией среди пациентов, прошедших ВРТ

Клинический диагноз (эндокринное заболевание)		Абсолютное число	Доля в структуре заболеваний ( %)
1.	Субклинический гипотиреоз	53	(38%)
2.	Манифестный гипотиреоз	9	(6%)
3.	Гипотиреоз, после струмэктомии	1	(0,7%)
4.	Аутоимунный тиреоидит (АИТ)	22	(16%)
5.	Хаситоксикоз	2	(1,4%)
6.	СПКЯ	5	(4%)
7.	Гиперпролактинемия	20	(14%)
8.	Пролактинома	1	(0,7%)
9.	Ожирение	17	(11,7%)
10.	Сахарный диабет 1 типа	1	(0,7)
11.	Нарушение гликемии натощак (НГН)	5	(4%)
12.	Вторичный гипогонадизм	1	(0,7)
13.	Синдром резистентных яичников	1	(0,7)
14.	Гиперкортицизм	1	(0,7)
15.	Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)	1	(0,7)

Преобладающим большинством выступил субклинический гипотиреоз, который имел место у 53 больных, что составило 38%, по количеству пациенток, на втором месте АИТ, который по результатам антител к ТПО был обнаружен у 22 женщин, что составило 16%, тройку лидеров завершает диагноз гиперпролактинемии, которая имела место у 20 пациенток (14%), немного уступает гиперпролактинемии диагноз ожирения и составляет в структуре 15,8%, из которых экзогенно-алиментарное ожирение отмечено у 16 женщин (11%), гипоталамическое ожирение диагностировано у 1 пациентки (0,7%). Остальные диагнозы распределились примерно равно-

мерно. Уровень пролактина у пациентов с гиперпролактинемией перед проведением цикла ВРТ нормализован антипролактиновыми препаратами (каберголин) в дозе от 0,125 до 2,5 мг 2 р/нед. Уровень ТТГ у пациентов с гипотиреозом был нормализован левотироксином натрия, в дозе от 25 до 150 мкг/сут. Врожденная дисфункция коры надпочечников была компенсирована дексаметазоном 0,5 мг. Пациенты с резистентностью к инсулину получали метформин 500 мг/сут. Пациентка с сахарным диабетом 1 типа получала Лантус 20 ЕД 1 р/сут, Актрапид 8-9 ЕД 3 раза в день. Хаситоксикоз средней степени тяжести был компенсирован препаратом тирозол 5 мг/сут.

Таблица 3 - Оценка резерва яичников по АМГ

	Высокий резерв (АМГ более 3нг/мл)	Средний резерв (АМГ 1-3 нг/мл)	Низкий резерв (АМГ до 1 нг/мл)
Исследуемая группа	23 (21,5 %)	36 (33,6%)	48 (44,8%)
Контрольная группа	36 (34%)	33 (31%)	37 (35%)

По данным антимюллеровского гормона пациентов с низким резервом в основной группе больше на 11 человек, пациентов же с высоким резервом в группе сравнения больше на 13 женщин.

Таблица 4 - Оценка резерва яичников по ФСГ

	Высокий резерв (ФСГ до 6 мЕД/мл)	Средний резерв (ФСГ 7-9 мЕД/мл)	Низкий резерв (ФСГ более 10 мЕД/мл)
Исследуемая группа	36 (34%)	48 (45%)	23 (21%)
Контрольная группа	43 (41%)	48 (45%)	15(14%)

Исследуя результаты фолликулостимулирующего гормона пациентов с высоким резервом яичников в группе сравнения оказалось больше, нежели в основной. Пациенты со средним резервом уравнились в обеих группах (по 48 женщин). Низкий резерв преобладает у пациентов основной группы.

После индукции овуляции у всех лиц группы сравнения получены яйцеклетки, у 7 пациенток (6,5 %) основной группы и 1 пациентки (0,9%) контрольной группы получить яйцеклетки не удалось. В среднем в группе сравнения у каждой пациентки было получено по  $8 \pm 3,6$  ооцита (min 2 – max 38), в исследуемой же группе было получено от 1 до 23 ооцитов, в среднем  $6 \pm 2,8$ . После переноса одного или двух эмбрионов высокого и среднего качества всем пациенткам двух групп сравнения назначалась стандартная схема поддержки лютеиновой фазы.

Таблица 5 - Исход программ ВРТ у пациентов основной и контрольной групп

Исходы программы ВРТ	Исследуемая группа	Контрольная группа
Беременность наступила	29 (27,1%)	42 (39,6%)
Беременность не наступила	74 (66,7%)	65 (60,2%)
Роды	8 (7,2%)	8 (7,4%)
Самопроизвольный выкидыш	1 (0,9%)	2 (1,9%)

Беременность наступила с разной частотой в группах: в исследуемой – в 29 (27,1 %) и сравнения – в 42 случаях (39,6 %). Однако исходы наступивших беременностей у пациенток групп сравнения были идентичны. Роды к 01.02.18 г произошли у 8 женщин в обеих группах. Самопроизвольные выкидыши произошли у 1 женщины (0,9 %) основной и у 2 женщин (1,9 %) группы сравнения.

## ВЫВОДЫ

При сборе анамнеза выявилось, что у 22 пациенток основной группы (33,3 %) имела место внематочная беременность, у 17 (25,8 %) были самопроизвольные выкидыши. В контрольной же группе у 12 женщин (11,3%) развивалась внематочная беременность и самопроизвольный выкидыш был у 9 женщин (8,5%),

Проведенные исследования показали, что резерв яичников в группе сравнения был выше чем в исследуемой группе- по уровню АМГ на 11,5 % ( 33% против 21,5%), по ФСГ на 7% ( 41% против 34%). У пациенток контрольной группы беременность наступила на 19% чаще, чем в группе женщин с эндокринной патологией (27,1% наступивших беременностей в основной группе и 39,6% в группе сравнения). Роды произошли с одинаковой частотой: по 7 % в обеих группах, без тяжелых осложнений. Самопроизвольные выкидыши произошли у 1 женщины (0,9 %) основной и у 2 женщин (1,9 %) группы сравнения.

Таким образом,

- высокий процент репродуктивных потерь на ранних стадиях в анамнезе является маркером исходной несостоятельности репродуктивной функции у пациенток с эндокринной патологией и вторичным бесплодием.

- заболевания эндокринной системы оказывают влияние на овариальный резерв женщин страдающих бесплодием.

- исход наступивших беременностей существенно не различается в обеих группах, благодаря предварительному тщательному обследованию пациенток и качественной коррективке эндокринного статуса перед вступлением в программу ЭКО.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базарбекова Р.Б /Вспомогательные репродуктивные технологии у пациентов с эндокринной патологией./ Р.Б. Базарбекова, В.Н. Локшин, С.С. Саидова, М.А. Ешмухамбетова//Репродуктивная медицина – 2017. – № 4(33). – С. 33-41.
2. Витязева И.И. /Инновационные технологии в лечении бесплодия у пациентов с эндокринопатиями// Доктор. – 2009. – № 6 (50). – С.39-42.
3. Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М.//Клиническая практика в репродуктивной медицине.//– 2016. – Алматы. – 464 с.
4. Liu L., Zhou F., Lin X., Tong X., Zhu H., Zhang S. //Recurrent IVF failure with elevated progesterone on the day of hCG administration.// Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 171(1) C- 78-83.
5. Митюрин Е.В. /Причины повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения./ Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Т.С. Амян //Акушерство и гинекология. – 2016. – №11. – С. 34-40.
6. Das M., Holzer H. E. //Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors.// Fertil. Steril. 2012; 97 (5): 1021-7.
7. Беспалова О.Н. /Генетика невынашивания беременности.// Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 1. – С.81-95.
8. Башмакова Н.В. /Подготовка к циклам экстракорпорального оплодотворения женщин с фоновой эндокринной патологией./ Н.В. Башмакова, О.С. Дубровина, Т.В. Лисовская, Е.Н. Маясина, Л.Б. Сентюрин / Вестник уральской медицинской академической науки// – 2014. – №4, – С.29-32.

## REFERENCES

1. Bazarbekova R.B /Vspomogatelnyie reproduktivnyie tehnologii u patsientov s endokrinnoy patologiei./ R.B. Bazarbekova, V.N. Lokshin, S.S. Saidova, M.A. Eshmuhambetova//Reproduktivnaya meditsina – 2017. – # 4(33). – S. 33-41.
2. Vityazeva I.I. /Innovatsionnyie tehnologii v lechenii besplodiya u patsientov s endokrinopatiyami// Doktor. – 2009. – # 6

(50). – S.39-42.

3. Lokshin V.N., Dzhusubalieva T.M. //Klinicheskaya praktika v reproductivnoy meditsine.//– 2016. – Almaty. – 464 s.
4. Liu L., Zhou F., Lin X., Tong X., Zhu H., Zhang S. //Recurrent IVF failure with elevated progesterone on the day of hCG administration.// Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 171(1) C- 78-83.
5. Mityurina E.V. /Prichiny povtornykh neudach implantatsii v programme ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya./ E.V. Mityurina, S.G. Perminova, T.S. Amyan //Akusherstvo i ginekologiya. – 2016. – #11. – S. 34-40.
6. Das M., Holzer H. E. //Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors.// Fertil. Steril. 2012; 97 (5): 1021-7.
7. Bespalova O.N. /Genetika nevyinashivaniya beremennosti.// Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney. – 2017. – # 1. – S.81-95.
8. Bashmakova N.V. /Podgotovka k tsiklam ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya zhenschin s fonovoy endokrinnoy patologiyey./ N.V. Bashmakova, O.S. Dubrovina, T.V. Lisovskaya, E.N. Mayasina, L.B. Sentyurina / Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki// – 2014. – #4, – S.29-32.

## SUMMARY

### ART IN PATIENTS WITH INFERTILITY AND CONCOMITANT ENDOCRINE PATHOLOGY

V.N. Lokshin <sup>1</sup>, S.S. Saidova <sup>2</sup>, M.A. Eshmukhambetova <sup>2</sup>, R.B. Bazarbekova <sup>2</sup>, Sh.K. Karibaeva <sup>1</sup>, R.K. Valiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PERSONA International Clinical Reproduction Center

<sup>2</sup>Kazakh Medical University of Continuing Education, Department of Endocrinology  
Kazakhstan, Almaty

## SUMMARY

The analysis of 107 case histories of patients with endocrine pathology and infertility was carried out. The control group was represented by 106 stories of women's diseases, which also suffered from infertility, but without concomitant endocrine pathology.

It was found that the outcome of the pregnancies does not differ significantly in both groups, due to a preliminary careful examination of patients and a qualitative adjustment of the endocrine status before entering the IVF program

**Key words:** endocrine system diseases, IVF, VRT, infertility.

## ТҮЙІНДЕМЕ

### БЕДЕУЛІГІ ЖӘНЕ ІЛЕСПЕЛІ ЭНДОКРИНДІК ПАТОЛОГИЯСЫ БАР НАУҚАС ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ҚРТ

В.Н. Локшин <sup>1</sup>, С.С. Саидова <sup>2</sup>, М.А. Ешмұхамбетова <sup>2</sup>, Р.Б. Базарбекова <sup>2</sup>, Ш.К. Кәрібаева <sup>1</sup>, Р.К. Уәлиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> PERSONA халықаралық клиникалық репродуктология орталығы

<sup>2</sup>Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, эндокринология кафедрасы  
Қазақстан, Алматы

Эндокриндік патологиясы мен бедеулігі бар 107 науқас әйелдің ауру тарихтарына талдау жасалды. Бақылау тобын бедеулікке шалдыққан, бірақ ілеспелі эндокриндік патологиясы болмаған 106 әйелдің ауру тарихтары құрады.

ЭКҰ бағдарламасына қосылар алдында науқас әйелдерді алдын-ала мұқият тексеру және эндокриндік жағдайын сапалы түрде түзету арқасында, орын алған жүктіліктердің нәтижесі екі топта да айтарлықтай ерекшеленбейтіндігі анықталды.

**Түйін сөздер:** эндокриндік жүйенің аурулары, ЭКҰ, ҚРТ, бедеулік

МРНТИ 76.29.48

УДК 612.663.5+577.125/616.179+616.699

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ПРИ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНОМ СИНДРОМЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

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 мероприятий по восстановлению репродуктивной функции женщин с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов (гиперпролиферативный синдром) и хроническим эндометритом на фоне гиподисфункции щитовидной железы.

Применены препараты, оказывающие синергическое и патогенетическое действие: антибиотик и ферментный препарат, содержащего фибринолитик стрептокиназу и протеолитик стрептодорназу (дистрептаза); 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 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, инфекци-

онные 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-релизинг-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 перифери-

ческого 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 недостаточности, 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 ХЭ 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 простаглицлина и тромбосана, результатом чего являются тромбозы. Неравномерный фиброз стромы эндометрия обуславливает существенное снижение кровотока

через редукцию капиллярного русла.

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 патогенеза 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 задачей.

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-параclinicalически и морфологически ХЭ 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 вклю-

чала 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 щитовидной железы до 18 мл включительно расценивали как соответствующий норме. При обнаружении в ЩЖ узлового образования, превышает в диаметре 1 см, пациентки в дальнейшем исследовании 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 (молже 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 заболеваниями, ХЭ и субклиническим гипотиреозом получали только монотерапию прогестинами (диеногест 2 мг/сутки) 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 кистоз-

ные 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).

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	Пролак- тин нг/мл	Эстради-ол пмоль/л	Прогес- терон нмоль/л	Е/Л
<i>Контрольная группа</i>							
Эутиреоз (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
<i>Основная группа</i>							
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 *	25,5±0,4 *
<i>Для сравнения</i>							
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 ( $P < 0,05$ )

Показательным было изменение соотношения Е/Л: у женщин с эутиреоидным состоянием при отсутствии патологии репродуктивных органов соотношение Е/Л составляло в среднем 5,0±0,2, тогда как у пациенток основной группы при достоверном снижении уровня прогестерона ( $p < 0,001$ ) соотношение Е/Л составило 25,5 ±

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 пролак-

тина, 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.гиг. 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., Kryzhanovskaya O.V. Vopr.gin. akush. i perinatol. 2009; 8 (2): 77–82.
2. Kettayl V.M., Arki R.A. Patofiziologiya endokrinnoy sistemyi. SPb. – M.: «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.Zenkov, 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

**REHABILITATION OF THE GENERATIVE FUNCTION OF WOMEN WITH DISHORMONAL PATHOLOGY OF REPRODUCTIVE ORGANS AND THYROID DYSFUNCTION****S.A. Shurpyak**

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

## SUMMARY

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 (distreptaza); 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 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.

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

## ТҮЙІНДЕМЕ

## ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВТІК СИНДРОМ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ЭНДОМЕТРИТ КЕЗІНДЕ ӘЙЕЛДЕРДІҢ РЕПРОДУКТИВТІК ДЕНСАУЛЫҒЫН ОҢАЛТУ КЕШЕНІНІҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

С.А.Шурпяк

ДҚБФ 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 ізпигаллокатехин-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

МРНТИ 76.29.48

УДК: 618.11-006.6+618.14-006.04]-071:577.21.088

## ЭНДОМЕТРИОЗ И КАРЦИНОМА ЯИЧНИКОВ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.В.Джакупов, Т.К.Кудайбергенов, Е.К.Кукубасов, О.О.Бертлеуов, Д.Т.Аманова, З.Е.Барманашева

Институт репродуктивной медицины  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

В статье представлен клинический случай хирургического лечения генитального эндометриоза и последующее развитие рака яичников у этой же пациентки.

**Ключевые слова:** эндометриоз, рак яичников, лапароскопия.

Эндометриоз – одна из самых распространенных патологий женской репродуктивной системы, его относят к группе опухолевидных процессов дисгормональной природы, способных к малигнизации. Дисгормональный характер эндометриоза проявляется многообразием его гистологического форм, изменениями гормонопродуцирующих тканей яичников, гиперплазии тека-ткани яичников, сочетанием с миомой матки и гиперплазией эндометрия, фиброаденоматозом молочных желез.

По данным различных авторов, частота генитального эндометриоза варьирует в широких пределах. У женщин в менопаузе она не превышает 2%, у молодых пациенток достигает 30%, а при бесплодии — от 50 до 80% (1,2). Более того, в иностранной литературе встречаются данные, что у 90% женщин репродуктивного возраста, страдающих хронической тазовой болью, выявляют эндометриоз (3). В наши дни эндометриоз является грозным заболеванием, ставящим перед врачами из многих стран трудную задачу по поиску новых методов лечения и профилактики. Усложняет этот процесс связь, которую ученые обнаружили между развитием рака и установленным диагнозом генитального эндометриоза. Широко распространено мнение, что эндометриоз, особенно эндометриоз яичников, содержит в себе неопластические процессы, с верным потенциалом к малигнизации (4). Многочисленные исследования доказывают появление рака яичников в 5-10% всех случаев эндометриоза (5,6) и регистрируют эндометриоз у 4-29% пациенток, больных раком яичников (7-9). Впервые связь между эндометриозом и раком яичников описал американский гинеколог JA Sampson в 1925г., доказав, что в одном и том же яичнике, в котором развивался эндометриоз, в последующем может возникнуть карцинома (8). H S Kim с соавт. в своем мета-анализе показали повышенный риск развития рака яичников с гистологически верифицированным эндометриозом (7). Описываются случаи сочетания эндометриоза с раком толстой кишки, желудка, молочной железы, эндометриозом языка и раком языка (10,11).

Мы представляем клинический случай развития рака яичников после хирургически диагностированного генитального эндометриоза.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом послужили истории болезни, карта амбулаторного приема пациентки. Применены анамнестические, общеклинические, цитологические, патоморфологические, биохимические, гормональные, эндоскопические методы исследования.

Пациентка М. поступила в гинекологическое отделение Института Репродуктивной медицины города Алматы Республики Казахстан в сентябре 2014 года по направлению врача женской консультации для проведения планового оперативного лечения с диагнозом «Вторичное бесплодие. Эндометриоз тела матки». При поступлении жаловалась на постоянные тянущие боли внизу живота, болезненные менструации и половые акты, отсутствие беременности в течение десяти лет. Получала длительное лечение противовоспалительными препаратами – без эффекта. Гормональный статус в пределах физиологической нормы. Супруг обследован – патологии в спермограмме не выявлено. Пациентка готовилась вступить в программу вспомогательных репродуктивных технологий. Из гинекологического анамнеза - менструальная функция с 15 лет, по 5 дней, через 28 дней, регулярные, умеренные, болезненные. Последние менструации в августе 2014 года, без особенностей. Имела 2 беременности: одни срочные, самостоятельные роды и один медицинский аборт. Гемотрансфузионный и аллергический анамнезы не отягощены. Венерические заболевания – отрицает. Ранее проведенные операции – диагностическая лапароскопия в 2013 году по поводу эндометриоза тела матки. Общий статус - состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые бледной окраски. АД- 120/80 мм.рт.ст., пульс- 76 уд. в минуту, ритмичный. Живот – мягкий, безболезненный, перитонеальные симптомы отрицательные. По данным УЗИ органов малого таза (09.2014)- признаки эндометриоза тела матки и шейки. Желтое тело слева. Результат цитологического исследования из шейки матки : клеток опухоли не обнаружено. Консультация онкогинеколога: рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Влагалищное исследование - тело матки в срединном положении, не увеличена, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки с обеих сторон - безболезненные.

Своды свободные, безболезненные. Отмечалась резкая болезненность при надавливании на заднюю стенку влагалища, в верхней трети влагалища имелся плотный, болезненный инфильтрат. Выделения из половых путей - слизистые. В рамках предоперационного обследования года пациентке проведена гистероскопия: в полости матки патологии не обнаружено, эндометрий развит равномерно, соответствует 1 фазе менструального цикла. Произведена биопсия эндометрия. Гистологическое заключение: клетки пролиферирующего эндометрия. Больной М. в плановом порядке было произведено оперативное вмешательство в объеме – лапароскопия, иссечение эндометриомы влагалища. Интраоперационно обнаружено: матка нормальных размеров и формы, плотная, с гладкой поверхностью, серозный покров бледно-розового цвета. К задней поверхности матки (нижней трети) интимно припаяна прямая кишка, кишечник выделен с обеих сторон, вскрыта параректальная клетчатка, выделены мочеточники (из-за подтянутой брюшины ход мочеточников был изменен). В области шейки матки и ниже обнаружен плотный инфильтрат диаметром до 4,0 см, полностью иссечен, при этом вскрылась полость влагалища (выраженное прорастание до слизистой влагалища). Влагалище ушито со стороны брюшной полости. Проверена целостность кишки – введен раствор метиленового синего в просвет кишки, кишка целая. Придатки с обеих сторон без патологии. В течение первых суток сохранялся доступ в периферическую вену, проведены антибактериальная, инфузионная, обезболивающая терапии и профилактика пареза кишечника. Течение послеоперационного периода без осложнений. Пациентка выписана на вторые сутки в удовлетворительном состоянии после контрольного ультразвукового исследования. Гистологический результат — Эндометриозидные гетеротопии влагалища. К сожалению в дальнейшем пациентка к врачу не обращалась, от гормонального лечения отказалась.

Ровно через три года после последней лапароскопии при возникновении болей внизу живота, вынужденного положения (сидеть пациентка не могла) обратилась за врачебной помощью. Определены онкомаркеры СА-125 — 953,0 Ед/мл, HE-4 — 1175,0 пмоль/л. Произведен подсчет ПИ (прогностический индекс) — 2.844,15. С помощью прогностического индекса проведен подсчет индекса ROMA ( Risk Ovarian Malignancy Algorithm) – 99,9%, что было примерно в 7 раз больше нормы. Онкоцитология из шейки и полости матки была без онкопатологии. По УЗИ в правом параметрии определялась опухоль 6,6 x 6,6 см, в левом параметрии опухоль 8,3 x 7,4 см, размеры матки были в норме. Заключение — Кисты обоих яичников. Признаки эндометриоза тела матки. При вагинальном осмотре в малом тазу определялся конгломерат опухоли, размерами 10x10 см, неподвижный, болезненный. Выставлен предварительный диагноз: Карцинома яичника. Пациентка направлена в онкологическое учреждение. В дальнейшем диагноз подтвержден: Карцинома яичника St II B (T2bNxMo). Пациентке проведена операция — тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооовариоэктомией. Оментэктомия. Дренирование брюшной полости. На операции отмечался спаечный процесс с брюшиной, кишечником, сальником. Гистологический результат — низкодифференцированная серозная карцинома обоих яичников. Аденомиоз матки, наботковы кисты шейки матки. Сальник без метастазов. Смывы из брюшной полости — без атипии. Послеоперационный период протекал гладко. Рекомендовано 6 курсов полихимиотерапии, в настоящее время пациентке проводится II курс полихимиотерапии.

Больных с эндометриозом следует относить к группе высокого риска по возникновению рака яичников, эндометрия, молочных желез, что требует онкологической настороженности и дифференцированного подхода к лечению больных с эндометриозом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паяниди Ю.Г., Жорданиа К.И., Логинов В.И., Левченко Н.Е., Г.Ю. Чемерис, Н.Г. Сивакова Эндометриоз и канцерогенез яичников Онкогинекология № 2'2017 С.29-36
2. Mojgan Akbarzadeh-Jahromi MD, Golsa Shekarkhar MD, Fatemeh Sari Aslani MD, Negar Azarpira MD, Mina Heidari Esfahani, MD, Mozhdah Momtahan MD Archives of Iranian Medicine, Volume 18, Number 12, December 2015. 23-25
3. Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P (2006) Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 101: 331–341
4. Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al (2015). The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*, 130, 27-30.
5. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, et al (2015). Distinct  $\beta$ -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 144, 452-63.
6. Aline Veras Moraes Brilhante<sup>1\*</sup>, Kathiane Lustosa Augusto<sup>2</sup>, Manuela Cavalcante Portela<sup>2</sup>, Luiz Carlos Gabriele Sucupira<sup>1</sup>, Luiz Adriano Freitas Oliveira<sup>1</sup>, Ana Juariana Magalhães Veríssimo Pouchaim<sup>1</sup>, Lívia Rocha Mesquita Nóbrega<sup>1</sup>, Thaís Fontes de Magalhães<sup>3</sup>, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira<sup>3</sup> Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer) *Endometriosis and Ovarian Cancer* C.11-16
7. Kim H S, Kim T H, H H Chung and Y S Song Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis *British Journal of Cancer* (2014) 110, 1878–1890 | doi: 10.1038/bjc.2014.29
8. Wang S, Qiu L, Lang JH, Shen K, Yang JX, Huang HF, et al. Clinical analysis of ovarian epithelial carcinoma with coexisting pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(5): 413.e1 – 413.e5.

9. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18(2): 349–371.
10. Медицинская энциклопедия. Онкологические аспекты эндометриоза. *Medical- Enc.ru* 2007-2017.
11. Bokhman Ya.V. *Manual on oncogynecology.*- Leningrad,1989.-p.464:il.

## REFERENCES

1. Paynidi Y.G., Gordania K.I., Loginov V.I., et.al. Endometriosis and carcinogenesis of the ovaries. *Oncogynecology № 2'2017 C.29-36*
2. Mojgan Akbarzadeh-Jahromi MD, Golsa Shekarkhar MD, Fatemeh Sari Aslani MD, Negar Azarpira MD, Mina Heidari Esfahani, MD, Mozhdah Momtahan MD *Archives of Iranian Medicine, Volume 18, Number 12, December 2015. 23-25*
3. Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P (2006) Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 101: 331–341
4. Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al (2015). The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*, 130, 27-30.
5. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, et al (2015). Distinct  $\beta$ -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 144, 452-63.
6. Aline Veras Morais Brilhante<sup>1\*</sup>, Kathiane Lustosa Augusto<sup>2</sup>, Manuela Cavalcante Portela<sup>2</sup>, Luiz Carlos Gabriele Sucupira<sup>1</sup>, Luiz Adriano Freitas Oliveira<sup>1</sup>, Ana Juariana Magalhães Veríssimo Pouchaim<sup>1</sup>, Lívia Rocha Mesquita Nóbrega<sup>1</sup>, Thaís Fontes de Magalhães<sup>3</sup>, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira<sup>3</sup> Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer) *Endometriosis and Ovarian Cancer C.11-16*
7. H S Kim, T H Kim, H H Chung and Y S Song Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis *British Journal of Cancer* (2014) 110, 1878–1890 | doi: 10.1038/bjc.2014.29
8. Wang S, Qiu L, Lang JH, Shen K, Yang JX, Huang HF, et al. Clinical analysis of ovarian epithelial carcinoma with coexisting pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(5): 413.e1 – 413.e5.
9. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18(2): 349–371.
10. Medical encyclopedia. Oncological aspects of endometriosis. *Medical- Enc.ru* 2007-2017.
11. Bokhman Ya.V. *Manual on oncogynecology.*- Leningrad,1989.-p.464:il.

## SUMMARY

### ENDOMETRIOS AND CARCINOMA OVARIES. CLINICAL CASE

**D.V. Dzhakupov, T.K. Kudaybergenov, E.K. Kukubasov, O.O. Bertleuov, D.T. Amanova, Z.E. Barmanacheva.**

Institute of Reproductive Medicine  
Kazakhstan, Almaty

In article submitten clinical case surgical treatment genital endometriosis and development in subsequent cancer ovaries in the same patient.

**Keywords:** endometriosis, carcinoma ovaries, laparoscopy

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ЭНДОМЕТРИОЗ ЖАНЕ АНАЛЫҚ БЕЗДЕРІНІН ОБЫРЫ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Д.В.Джакупов, Т.К.Кудайбергенов, Е.К.Кукубасов, О.О.Бертлеуов, Д.Т.Аманова, З.Е.Барманашева

Репродуктивті медицина институты  
Қазақстан, Алматы

Мақалада генитальды эндометриозды хирургиялық емдеудің клиникалық жағдайлары және сол науқаста кейіннен дамыған аналық бездерінің обыры көрсетілген.

**Түйін сөздер:** эндометриоз, аналық бездерінің обыры, лапароскопия

МРНТИ 76.29.48

УДК: 618.11-006.6+618.14-006.04

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛУБОКОГО ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА****Д.В. Джакупов, Д.Д. Шардарбекова, З.Е. Барманашева, Н.Б. Карабеков, Б.А. Коржумбаев, Ф.А. Кусаинова, Т.К. Кудайбергенов**Институт репродуктивной медицины  
Казахстан, Алматы**АННОТАЦИЯ**

Эндометриоз – одно из самых грозных заболеваний XXI-го века, осложняющее жизнь женщинам репродуктивного возраста, снижающее качество жизни, и, главное, лишаящее женщин способности реализовывать репродуктивную функцию. В данной работе приведен опыт хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза и оценка отдаленных результатов.

**Ключевые слова:** эндометриоз, кишечник, бесплодие, лапароскопия.

В эпоху быстрого развития современных технологий и расширения методов диагностики и лечения гинекологических заболеваний, прогрессирует такая тяжелая патология репродуктивной системы женщин, как эндометриоз. Эндометриоз характеризуется имплантацией слизистой матки (желез и стромы) вне ее полости [1;11] и встречается у 10-15% женщин репродуктивного возраста [2;12;1,14], и у 70% женщин с хронической тазовой болью, с бесплодием [2,15].

Клиническая симптоматика включает тазовые боли, нарушения менструального цикла, бесплодие, диспареунию, нарушение функции кишечника. Тем не менее, весьма часто можно проследить бессимптомное течение заболевания, когда диагноз выставляется при плановом осмотре. По динамике роста имплантированных тканей эндометриоз относится к доброкачественным и пролиферативным заболеваниям, имеющим хроническое течение, сохраняющим циклическую зависимость от менструального цикла [1]. Некоторые авторы, в настоящее время, описывают связь между развитием рака яичников, кишечника и предшествующих им эндометриоидных кист или глубокого инфильтративного эндометриоза [3]. Многочисленные исследования доказывают наличие рака яичников в 5-10% всех случаев эндометриоза [4;5] и регистрируют эндометриоз у 4-29% пациенток, больных раком яичников [6]. Эндометриоз обладает высокой тропностью к тканям брюшины и яичника, высокой адгезионной способностью и имеет тенденцию к прорастанию сквозь все слои кишечника, поражать мочеточники и мочевой пузырь. Следовательно, эндометриоз является болезнью нескольких систем организма, и решение проблемы его лечения является сложной задачей перед многими специалистами.

Одним из наиболее тяжелых и агрессивных проявлений эндометриоза является глубокий инфильтративный эндометриоз (Deep infiltrating endometriosis). Глубокий инфильтративный эндометриоз (DIE) – термин, которым обозначают инвазию эндометриоидных имплантатов более 5мм в пораженную ткань. Эндометриоз поражает кишечник, крестцово-маточные связки, ректовагиналь-

ную перегородку и мочевые пути в 5-40% [7;8;12;13] случаев эндометриоза. Среди поражений мочевых путей чаще всего в процесс вовлекаются мочевой пузырь (85%) и мочеточник (9%) [8]. Частота поражения кишечника составляет 3-36%, при этом на долю инвазии сигмоидального и ректосигмоидального отделов кишечника приходится 70-93% всех кишечных эндометриозов [8;10;12]. К сожалению, при медикаментозном лечении частота рецидивов симптомов достигает 76%, поэтому лечение глубокого инфильтративного эндометриоза должно быть комплексным [10]. При наличии широкого выбора препаратов, используемых в наши дни в лечении эндометриоза, очевидным остается тот факт, что наличие пораженного участка, затрагивающего тазовые нервы, глубокого проросшего в ткани, излечить это состояние лишь консервативными методами будет крайне неэффективно. С другой стороны, многими авторами обсуждается степень хирургического вмешательства, рациональность резекции целых отделов кишечника или тканей мочевого пузыря, иссечение участков мочеточников, удаление блоков связок. Несмотря на то, что хирургическое вмешательство должно быть первичным при лечении глубокого инфильтративного эндометриоза, терапия должна быть комплексной и иметь медикаментозную составляющую в послеоперационном периоде, и предусматривать противорецидивный компонент. На данный момент не существует единых методов и техник хирургического лечения эндометриоза, так как это заболевание весьма вариабельно, у каждой женщины протекает по-разному и требует индивидуального подхода. Поскольку эндометриоз является социально значимым заболеванием, снижает качество жизни женщины и влияет на репродуктивное здоровье, в наших исследованиях мы решили оценить качество проводимых операций при глубоком инфильтративном эндометриозе именно с точки зрения исчезновения основных жалоб и реализации женщинами репродуктивной функции.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:**

оценить эффективность хирургического лечения глу-

бокого инфилтративного эндометриоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании были обследованы 97 женщин, подвергшихся хирургическому лечению в отделении оперативной гинекологии Института репродуктивной медицины г. Алматы за период с 2011 по 2018 гг., у которых был выявлен глубокий инфилтративный эндометриоз.

Все пациентки прошли необходимое обследование, включающее лабораторные и инструментальные анализы. Каждой пациентке перед операцией были показаны: проведение магнитно-резонансной томографии органов малого таза – для уточнения степени распространенности процесса, колоноскопия – для визуализации прорастания стенки толстой кишки, определение уровня онкомаркера СА-125 и консультация онкогинеколога – для исключения злокачественности процесса.

Критериями включения женщин в данное исследование стали такие симптомы, как хроническая тазовая боль, бесплодие с диагностированным ретро-цервикальным эндометриозом и вызванным им спаечным процессом органов малого таза III - IV степени. Все операции были проведены при помощи эндоскопического оборудования Karl Storz, хирургами, владеющими всем объемом навыков лапароскопических операций на органах малого таза и в кишечнике. Все пациентки прошли процедуру подготовки кишечника водной клизмой или назначением фортранса за 12 часов до операции.

Анестезиологическое пособие, применяемое при проведении операций: у 78 женщин (80,5%) был применен интубационный наркоз, эпидуральная анестезия была применена 19 пациенткам (19,5%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст 97 прооперированных пациенток составил  $34,3 \pm 1,2$  года, минимальный возраст – 18 лет, максимальный 43 года. Первичным бесплодием страдали 48 женщин (49,4%), вторичным – 23 (23,7%).

В подавляющем большинстве случаев у 87,6% (85 женщин) были хронические тазовые боли, диспареуния, боль при акте дефекации, дискомфорт при наполнении мочевого пузыря и боли при мочеиспускании – у 5,1% (5 женщин), диарея имела место у 59 женщин (60,8%), запоры – в 13,4% случаев (13 женщин).

Менструальная функция у 97% пациенток (94) началась в возрасте от 12 до 16 лет, у 2 женщин (2%) – в возрасте 11 лет, и у одной пациентки (1%) – в 17 лет. У 25 женщин (25,8%) менструации были болезненные изначально, у 72 пациенток (74,2%) боль была приобретенной. У 100% женщин перед и после менструаций наблюдались характерные коричневые выделения из половых путей.

При анализе экстрагенитальной патологии у 35% женщин имело место варикозное расширение вен нижних конечностей и у 57,7% – заболевания желудочно-кишечного тракта. Других особенностей выделить не удалось.

Анализируя перенесенные ранее операции, выявлено, что в 65,9% больных были ранее перенесенные опе-

рации на придатках матки, аппендэктомия была у 35,9% женщин, как лапароскопическим, так и лапаротомным доступом. В 18,5% имело место ранее перенесенное кесарево сечение.

Инвазивные вмешательства на матке ранее были проведены у 41,4% (выскабливания полости матки) пациентки. Физиологические роды имели место у 23,7% женщин.

Всем 97 пациенткам была проведена лапароскопическая операция – двусторонняя цистэктомия, иссечение эндометриоза париетальной брюшины и шейвинг прямой кишки. У 15 пациенток (15,5%) в патологический процесс был вовлечен мочевой пузырь, в который наблюдалось прорастание эндометриоидных имплантатов, у 57 пациенток (58,8%) в спаечный процесс были вовлечены мочеточники. Лапароскопическая картина выглядела следующим образом: «целующиеся» кисты яичников вместе с маткой и прямой кишкой представляли единый конгломерат, плотно спаянный воедино. В 100% случаев была произведена цистэктомия с сохранением яичниковой ткани. У 90 женщин анатомия малого таза была восстановлена полностью, у семи женщин выделение прямой кишки из спаечного процесса было частичным, в связи с высоким риском повреждения кишки. Мочеточники были выделены из спаечного процесса в 100% случаев, эндометриоз с них был иссечен без повреждения или вскрытия органа. Шейвинг прямой кишки (удаление очага глубокого эндометриоза из мышечного слоя без вскрытия ее просвета) был проведен во всех случаях, без вскрытия полости самой кишки. В завершении операций использовались антиспаечные барьеры («Интерсид») и гели («Мезогель»). Ушивание серозного слоя кишки было проведено в шести случаях (6,2%), послеоперационных осложнений у этих женщин не наблюдалось.

В послеоперационном периоде у всех пациенток отмечалось повышение температуры тела до 37,5С, у одной пациентки гипертермия продержалась пять дней и максимальная температура тела достигала 38,0С. Каждой пациентке проводились антибактериальная, инфузионная, обезболивающая терапии, профилактика пареза кишечника и тромбозов. После выписки всем пациенткам была назначена адекватная гормональная терапия на срок от трех до шести месяцев препаратами Жанин, Визанна, Диферелин. Во время опроса была выявлено, что только 27 (27,8%) женщин были привержены послеоперационной гормональной терапии.

Отдаленные результаты удалось проследить у 87 (90%) пациенток. Из 71 пациентки с бесплодием 12 (16,9%) реализовали репродуктивную функцию, 7 – самостоятельно, 5 – при помощи программы ЭКО. У 5 пациенток роды были срочными, самостоятельными, 7 женщинам была проведена операция кесарева сечения. 15 женщин на момент опроса принимали гормональные препараты (Визанна, Жанин) и беременность не планировали. В 1 случае (1,03%) у пациентки развилась карцинома яичников. У 100% женщин после операции наблюдалась полная регрессия клинической симптоматики.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенткам с глубоким инфилтративным эндо-

метриозом – в среднем около 35 лет, в 87,6% случаев они жалуются на тазовые боли, у 72% отмечается приобретенная альгодисменорея, в 65,9% случаев они ранее перенесли операции на придатках матки.

2. Пациенткам показаны лапароскопические операции — двухсторонняя цистэктомия, с вылушиванием капсулы кисты, иссечение эндометриоза париетальной

брюшины, шейвинг прямой кишки, освобождение мочеточников от спаечного процесса.

3. Правильное выполнение операций, послеоперационная гормональная терапия позволяет в 100% избавить женщину от болей, в 16,9% реализовать репродуктивную функцию.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antonio Simone Laganà, Salvatore Giovanni Vitale, Maria Antonietta Trovato et a. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options Review Article BioMed Research International Volume 2016, Article ID 3617179, P.1-8
2. Margaret Ann Fraser, 1,4 Sugandha Agarwal, 3,4 Innie Chen, 2,3,4 Sukhbir Sony Singh Routine vs. expert-guided transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometriosis: A retrospective review *Abdom Imaging* (2015) 40:587–594. Marina de Paula Andres, Sergio Podgaec, Karina Belickas Carreiro, Edmund Chada Baracat Endometriosis is an important cause of pelvic pain in adolescence *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(6):560-564
3. Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al (2015). The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*, 130, 27-30.
4. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, et al (2015). Distinct  $\beta$ -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 144, 452-63.
5. Aline Veras Morais Brilhante<sup>1</sup>, Kathiane Lustosa Augusto<sup>2</sup>, Manuela Cavalcante Portela<sup>2</sup>, Luiz Carlos Gabriele Sucupira<sup>1</sup>, Luiz Adriano Freitas Oliveira<sup>1</sup>, Ana Juariana Magalhães Verissimo Pouchaim<sup>1</sup>, Lívia Rocha Mesquita Nóbrega<sup>1</sup>, Thaís Fontes de Magalhães<sup>3</sup>, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira<sup>3</sup> Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer) *Endometriosis and Ovarian Cancer C*.11-16
6. H S Kim, T H Kim, H H Chung and Y S Song Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis *British Journal of Cancer* (2014) 110, 1878–1890 | doi: 10.1038/bjc.2014.29
7. Lilian Ugwumadu\*, Rima Chakrabarti, Elaine Williams-Brown, John Rendle, Ian Swift, Babbin John,
8. Heather Allen-Coward and Emmanuel Ofuasia The role of the multidisciplinary team in the management of deep infiltrating endometriosis *Ugwumadu et al. Gynecological Surgery* (2017) 14:15]
9. Liisu Saavalainen<sup>1</sup> & Oskari Heikinheimo<sup>1</sup> & Aila Tiitinen<sup>1</sup> & Päivi Härkki<sup>1</sup> Deep infiltrating endometriosis affecting the urinary tract—surgical treatment and fertility outcomes in 2004–2013 *Gynecol Surg* (2016) 13:435–444
10. Marco Milone, Andrea Vignali, Francesco Milone, Giusto Pignata, Ugo Elmore, Mario Musella, Giuseppe De Placido, Antonio Mollo, Loredana Maria Sosa Fernandez, Guido Coretti, Umberto Bracale, Riccardo Rosati Colorectal resection in deep pelvic endometriosis: Surgical technique and post-operative complications *World J Gastroenterol* 2015 December 21; 21(47): 13345-13351
11. Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Молотков А.С. Классификация эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017 том LXVI В выпуск 2. С.77-92
12. Галлямов Э. А., Аминова Л. Н., Насырова Н. И., с соавт. Глубокий инфильтративный эндометриоз с поражением толстого кишечника. Выбор оптимальной хирургической тактики. Таврический медико-биологический вестник 2017, том 20, № 2, вып. 2. С.17-23
13. Попов А.А., Слободянюк Б.А., Мананникова Т.Н., с соавт. Роль ретроцервикального эндометриоза в генезе бесплодия. Клинический случай и обзор литературы. Клинический случай РМЖ №4, 2014. С.1070-1071
14. Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М. Клиническая практика в репродуктивной медицине.- Алматы: 2015.-464с.
15. Кудайбергенов Т.К. Хирургическое лечение и обоснование реабилитации у больных с бесплодием. Автореф. докт. дисер. 2002.-45с.

## REFERENCES

1. Antonio Simone Laganà, Salvatore Giovanni Vitale, Maria Antonietta Trovato et a. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options Review Article BioMed Research International Volume 2016, Article ID 3617179, P.1-8
2. Margaret Ann Fraser, 1,4 Sugandha Agarwal, 3,4 Innie Chen, 2,3,4 Sukhbir Sony Singh Routine vs. expert-guided transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometriosis: A retrospective review *Abdom Imaging* (2015) 40:587–594. 3. Marina de Paula Andres, Sergio Podgaec, Karina Belickas Carreiro, Edmund Chada Baracat Endometriosis is an important cause of pelvic pain in adolescence *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(6):560-564
4. Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al (2015). The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*, 130, 27-30.

5. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, et al (2015). Distinct  $\beta$ -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 144, 452-63.
6. Aline Veras Morais Brilhante<sup>1</sup>, Kathiane Lustosa Augusto<sup>2</sup>, Manuela Cavalcante Portela<sup>2</sup>, Luiz Carlos Gabriele Sucupira<sup>1</sup>, Luiz Adriano Freitas Oliveira<sup>1</sup>, Ana Juariana Magalhães Veríssimo Pouchaim<sup>1</sup>, Lívia Rocha Mesquita Nóbrega<sup>1</sup>, Thaís Fontes de Magalhães<sup>3</sup>, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira<sup>3</sup> Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer) *Endometriosis and Ovarian Cancer C.* 11-16.
7. H S Kim, T H Kim, H H Chung and Y S Song Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis *British Journal of Cancer* (2014) 110, 1878–1890 | doi: 10.1038/bjc.2014.29
8. Lilian Ugwumadu, Rima Chakrabarti, Elaine Williams-Brown, John Rendle, Ian Swift, Babbin John, Heather Allen-Coward and Emmanuel Ofuasia The role of the multidisciplinary team in the management of deep infiltrating endometriosis Ugwumadu et al. *Gynecological Surgery* (2017) 14:15]
9. Liisu Saavalainen<sup>1</sup> & Oskari Heikinheimo<sup>1</sup> & Aila Tiitinen<sup>1</sup> & Päivi Härkki<sup>1</sup> Deep infiltrating endometriosis affecting the urinary tract—surgical treatment and fertility outcomes in 2004–2013 *Gynecol Surg* (2016) 13:435–444
10. Marco Milone, Andrea Vignali, Francesco Milone, Giusto Pignata, Ugo Elmore, Mario Musella, Giuseppe De Placido, Antonio Mollo, Loredana Maria Sosa Fernandez, Guido Coretti, Umberto Bracale, Riccardo Rosati Colorectal resection in deep pelvic endometriosis: Surgical technique and post-operative complications *World J Gastroenterol* 2015 December 21; 21(47): 13345-13351
11. Ailamazyan E.K., Yarmolinskaya M.Z., Molotkov A.S. Classification of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases*, 2017, tom L XVI Release 2, p.77-92
12. Gallyamov E.A., Aminova L.N., Nasyrova N.I. et al. Deep infiltrative endometriosis with lesion of the large intestine, choice of optimal surgical tactics. *Tavrichesky medico-biological bulletin* 2017, tom 20, N 2, Release 2, p.17-23
13. Popov A.A., Slobodyanyuk B.A., Manannikova T.N., et al. The role of retrocervical endometriosis in the genesis of the infertility. Clinical case and literature review. *RMF N4*, 2014, p. 1070-1071.
14. Lokshin V.N., Djusubaliyeva T.M. Clinical practice in reproductive medicine.- Almaty., 2015.- 464p.
15. Kudaybergenov T.K. Surgical treatment and rationale for rehabilitation in patients with infertility. Abstract of the doctoral dissertation., 2002,-45p.

## SUMMARY

### SURGICAL TREATMENT OF DEEP INFILTRATIVE ENDOMETRIOSIS

**D.V. Dzhakupov, D.D. Chardarbekova, Z.E. Barmanacheva, N.B. Karabekov, B.A. Korgumbaev., F.A. Kusainova, T.K. Kudaybergenov**

Institute of Reproductive Medicine  
Kazakhstan, Almaty

Endometriosis-one of the most formidable diseases of the XXI st century, complicating age, reducing the quality of life, but most importantly, depriving women of the ability to realize the reproductive function. This paper shows the experience of surgical treatment of deep infiltrative endometriosis and evaluate longterm results.

**Keywords:** endometriosis, intestines, infertility, laparoscopy

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ТЕРЕҢ ИНФИЛЬТРАТИВТІК ЭНДОМЕТРИОЗДЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ УМДЕУ

**Д.В. Джакупов, Д.Д. Шардарбекова, З.Е. Барманашева, Н.Б. Карабеков, Б.А. Коржумбаев, Ф.А. Кусайнова, Т.К. Кудайбергенов**

Репродуктивті медицина институты  
Қазақстан, Алматы

Эндометриоз – XXI ғасырдың ең ауыр ауруларының бірі болып табылады репродуктивті жастағы әйелдердің өмірін қиындатады, өмір сапасын төмендету, бірақ ең бастысы, әйелдерді репродуктивті функцияны жүзеге асыру қабілетінен айыруы. Бұл жұмысты авторлар терең инфилтрациялық емдеу тәжірибесімен бөлісуді шешті және ұзақ мерзімді нәтижелерді бағалайды

**Түйін сөздер:** эндометриоз, ішек, бедеулік, лапароскопия

МРНТИ 76.29.48  
УДК 618.1

## АЛЬГОМЕНОРЕЯ КАК КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

Т.В. Лисовская<sup>1,2</sup>, В.Ю. Власова<sup>1,2</sup>, А.А. Осипенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России  
Россия, Екатеринбург

<sup>2</sup>АО «Центр семейной медицины»  
Россия, Екатеринбург

### АННОТАЦИЯ

Витамин D признан многими авторами одним из важных веществ, выполняющих в организме человека множество функций, что обусловлено расположением рецепторов витамина D в различных тканях организма, в том числе и в тканях женских репродуктивных органов. Данные же о роли витамина D в развитии нарушений репродуктивного здоровья детей подросткового возраста практически отсутствуют, также как и клинические рекомендации о необходимости дополнительного назначения препаратов витамина D при его недостатке или дефиците для девушек-подростков с менструальной дисфункцией. Данная статья посвящена клиническому случаю дефицита витамина D у девушки 17-ти лет с выраженной первичной дисальгоменореей, которую удалось купировать лишь включением в терапевтический комплекс лечебных доз витамина D.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, альгоменорея, девочки-подростки.

Витамин D признан многими авторами одним из важных веществ, выполняющих в организме человека множество функций, что обусловлено расположением рецепторов витамина D в различных тканях организма, в том числе и в тканях женских репродуктивных органов [1].

Однако, сведения о роли витамина D в формировании менструальной функции представляются на настоящий день весьма неоднозначными. По данным одних исследований, роль дефицита витамина D в развитии менструальных нарушений у женщин следует считать доказанной, что определяет необходимость применения лечебных доз витамина D при данной патологии [2]. По мнению других авторов, уровень витамина D (в сочетании с кальцием) не имеет клинического значения и прямой связи с функцией репродуктивных органов [3]. При этом, авторы отмечают, что дополнительный прием витамина D или введение аналогов оказывают положительное влияние на секрецию инсулина, липидный профиль, уменьшение уровня глюкозы и С-пептида, восстановление менструального цикла и развитие фолликулов [4].

Данные же о роли витамина D в развитии нарушений репродуктивного здоровья детей подросткового возраста практически отсутствуют, также как и клинические рекомендации о необходимости дополнительного назначения препаратов витамина D при его недостатке или дефиците для девушек-подростков с менструальной дисфункцией. Среди менструальной дисфункции у девочек подростков особое место занимает первичная альгоменорея, разнообразные причины которой неоднократно описаны ранее. Это и повышенный уровень гормонов дофамина,

адреналина, норадреналина, которые провоцируют резкий спазм мелких сосудов, в том числе и органов малого таза; гиперсеротонинемия, на фоне которой первичная сосудистая реакция в виде спазма сменяется длительной дилатацией сосудов и локальным увеличением объема сосудистого русла; электролитными нарушениями, прежде всего дефицитом магния; избытком фолиевой кислоты, наличием эндометриоза [5;6;7].

Учитывая вышеизложенные литературные данные было бы обоснованным считать, что изменения уровня витамина D могут влиять на развитие дисменореи у девочек подростков.

В этой связи представляет интерес **клинический случай** первичной альгоменореи у девочки 17 лет.

На прием к детскому гинекологу обратилась мама с дочерью Т. Натальей, 07.06.2000 г.р. (17-ти лет), ученицей 11-го класса общеобразовательного лицея.

Девочка жаловалась на болезненные менструации.

Из анамнеза выяснено, что она родилась доношенной. Хроническими заболеваниями не страдает.

Занимается художественной гимнастикой, в настоящее время является помощником детского тренера по данному виду спорта.

Менархе с 14 лет, менструальный цикл установился сразу, через 30 дней по 4-5 дней, умеренные, болезненные. Каждый цикл принимает в качестве болеутоляющего средства нурофен по 1-2 таблетки (100-200 мг) в день в течение 1-2 дней с эффектом.

Половые контакты отрицает.

Год назад обращалась с жалобами на болезненные менструации к детскому гинекологу в частную поликлинику.

нику. По назначению детского гинеколога принимала курсы витамина Е, поливитамины, а также гестагены в циклическом режиме (дюфастон 10 мг 2 раза в день с 16-ого по 25 –й день менструального цикла). К моменту обращения принимала 4-ый курс дюфастона без эффекта.

Данные осмотра: рост 168 см, вес 50 кг. Телосложение нормостенического типа.

Кожа и слизистые физиологической окраски, высыпаний нет. Молочные железы развиты симметрично, ареолы выступают вторым конусом, при пальпации безболезненные, объемных образований нет, выделений из сосков нет, лимфоузлы не пальпируются. Подмышечное оволосение есть.

Наружные половые органы развиты правильно, лобковое оволосение в виде треугольника, единичные волосы на бедрах.

Слизистые бледно-розовые. Девственная плева полулунная. Выделений из половых путей нет. Per rectum: матка в anteversio, anteflexio, нормальных размеров, подвижная, безболезненная. Придатки справа и слева не увеличены, безболезненны при пальпации.

УЗИ органов малого таза (per rectum) на 19-й день менструального цикла: тело матки определяется, форма обычная, расположена в anteversio, границы четкие, контуры ровные. Размер матки 51,6 на 39 на 38 мм. Эндометрий 14 мм, соответствует фазе ранней секреции, однородный, границы четкие.

Шейка матки: структура не изменена.

Правый яичник: размер 35 на 21 на 24 мм, расположение обычное, в структуре желтое тело 16 мм и 10 фолликулов по 5 мм в диаметре.

Левый яичник: размер 25 на 26 на 21 мм, расположение обычное, в структуре 8 фолликулов по 5 мм в диаметре.

Заключение: Овуляторный цикл.

Данные лабораторного обследования на 2-й день менструального цикла: ФСГ 7,32 МЕ/л, ЛГ 5,16 МЕ/л,

Эстрадиол 137,1 пмоль/л, пролактин 401,8 мМЕ/л, 25-ОН-Д 15 нг/мл

Диагноз: Овуляторный цикл. Первичная дисменорея (альгоменорея) N94.4. Дефицит витамина D.

Рекомендовано: к лечению дюфастоном лополнительный прием холекальциферола 10 000 МЕ (вигантол 20 капель в день) в течение одного месяца с последующим контролем уровня 25-ОН-Д.

При повторном осмотре девочка отмечала значительное уменьшение болевых ощущений во время менархе.

Контроль уровня 25-ОН-Д: 76,12 нг/мл

Учитывая то, что на повторном приеме сохранялись жалобы на незначительные болевые ощущения, а также планируемое начало половой жизни, рекомендован прием КОК («Логест») с 1-го дня менструального цикла по схеме 21/7 длительно (после приема 21 таблетки - перерыв 7 дней или прием 7 таблеток плацебо.). Прием витамина D рекомендовано продолжить в дозировке 2000 МЕ в сутки (4 капли вигантола в день). При динамическом наблюдении детским гинекологом в течение 3-х месяцев было отмечено купирование альгоменореи, уровень 25-ОН-Д сохранялся на референсных значениях (от 52,8 нг/мл до 64, 4 нг/мл).

### Заключение

Развитие менструальной дисфункции, в частности альгоменореи, при отсутствии причин, связанных с гормональным дисбалансом, анатомическими и органическими особенностями, может быть связано с дефицитом витамина D, что обуславливает необходимость лабораторного контроля за данным показателем, а также целесообразность включения препаратов витамина D в комплексное лечение альгодисменореи. При этом альгодисменорею следует рассматривать как одно из клинических проявлений дефицита витамина D у девочек пубертатного возраста.

### Сокращения

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ЛГ - лютеинизирующий гормон

25-ОН-Д – 25-ОН витамин D

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Panagiotis A, Karras S, Dimitrios G. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. Int J Clin Pract 2013;67:225–35.
2. Moini A, Ebrahimi T, Shirzad N, Hosseini R, et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial. Gynecol Endocrinol 2016; 32: 502–505.
3. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. Pain Med.2016;18:3-13.
4. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2009; 92(3):1053–1058.
5. Fong YF, Hon SK, Low LL, Lim Mei Xian K. The clinical profile of young and adolescent women with laparoscopically diagnosed endometriosis in a Singapore tertiary hospital. Ecol Food Nutr. 2016;55(2):111-8.
6. Shen L, Chu Z, Yang J, Wang Y. The risk of menstrual abnormalities after pre-conceptual use of folic acid or a folic acid-containing multivitamin in Chinese women. Ecol Food Nutr. 2016;55(2):111-8
7. Bashmakova NV, Lisovskaya TV, Vlasova VY. Pathogenetic role of vitamin D deficiency in the development of menstrual dysfunction in pubertal girls: a literature review. Gynecol Endocrinol. 2017;33(sup1):52-55.

**SUMMARY****ALGOMENORRHEA AS A CLINICAL MANIFESTATION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN GIRLS OF PUBERTAL AGE****T.V.Lisovskaya<sup>1,2</sup>, V.Y.Vlasova<sup>1,2</sup>, A.A.Osipenko<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Mother and Child Care Ural Research Institution of Russia Public Health Ministry  
Ekaterinburg, Russia<sup>2</sup>Joint-Stock Company “Center of Family Medicine”  
Russia, Ekaterinburg**SUMMARY**

Vitamin D is known to perform many functions as vitamin D receptors are found in various tissues of the body, including female reproductive organs. Data on the role of vitamin D in the development of reproductive health disorders of adolescent children are almost non-existent, as well as clinical recommendations on the need for additional prescription of vitamin D preparations with its lack or deficiency for adolescent girls with menstrual dysfunction. This article is about a clinical case of vitamin D deficiency in a 17-year-old girl with a pronounced primary algomenorrhea, which was managed by the inclusion of therapeutic doses of vitamin D only.

**Key words:** vitamin D deficiency, algomenoreya, adolescence girls

**ТҮЙІНДЕМЕ****АЛЬГОМЕНОРЕЯ – ЖАСӨСПІРІМДІК ЖАСТАҒЫ ҚЫЗДАРДА D ВИТАМИНІНІҢ ТАПШЫЛЫҒЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСІ****Т.В. Лисовская<sup>1,2</sup>, В.Ю. Власова<sup>1,2</sup>, А.А. Осипенко<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>РФ Денсаулық сақтау министрлігінің «Ана мен баланы қорғау ғылыми-зерттеу институты»  
ФМБМ Ресей, Екатеринбург<sup>2</sup>«Отбасылық медицина орталығы» АҚ Ресей, Екатеринбург

D витаминін көптеген авторлар адам ағзасында D витамині рецепторларының дененің түрлі тіндеріне, соның ішінде, әйелдердің ұрпақты болу органдарының тіндерінде, орналасуына байланысты көптеген функцияларды атқаратын маңызды заттардың бірі ретінде таниды. Жасөспірімдерде ұрпақты болу денсаулығының бұзылуын өрістеуінде D витаминінің рөлі туралы деректер, сондай-ақ, D витамині препараттарын қосымша тағайындауды оның жетіспеушілігімен немесе жасөспірім қыздарға етеккір қызметінің бұзылуымен тапшылығының қажеттілігі туралы клиникалық ұсынымдар іс жүзінде жоқ. Бұл мақала терапевтикалық кешенде D витаминінің емдеу дозаларын қосу арқылы ғана тоқтатуға қол жеткізілген бастапқы дисальгоменореямен 17 жастағы қыздың D витамині тапшылығының клиникалық жағдайына арналған.

**Түйін сөздер:** D витамині тапшылығы, альгоменорея, жасөспірім қыздар.

МРНТИ 76.29.47  
УДК 618.33

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА

И.А. Лялькова, Н.В. Лившиц, В.С. Занилова, Н.Н. Данияров

Институт репродуктивной медицины  
Казахстан, Алматы

Центр перинатологии и детской кардиохирургии  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

Актуальной проблемой в современном акушерстве и пренатальной диагностике и лечении является изучение фетального сердечного ритма. Фетальная аритмия является довольно частым видом нарушений в фетальной кардиоваскулярной системе. Представляем клинический случай.

**Ключевые слова:** пренатальная медицина, лечение нарушений фетального ритма, фетальная аритмия

Диагностика и лечение нарушения ритма сердца плода стало возможным благодаря проведению кардиотокографических исследований, ультразвуковых методик, правильной интерпретацией данных. Довольно частым нарушением работы сердечно-сосудистой системы плода являются фетальные аритмии. Злокачественные формы аритмий в сочетании с неиммунной водянкой плода являются в 3-30% случаев причиной внутриутробной гибели, поэтому это становится важным в плане снижения показателей антенатальной, перинатальной и детской смертности [1].

Нормальная частота сердечных сокращений (ЧСС) у плода начиная с 17 недель гестационного возраста должна находиться в границах 110 – 140 ударов в минуту. Брадикардия характеризуется сердечным ритмом ниже 100 сокращений в минуту, а тахикардия – выше 180 в минуту. Значение ЧСС между 100 – 110 и 150 – 180 ударами в минуту требуют особого контроля со стороны как акушеров – гинекологов так и кардиолога. У здоровых плодов наблюдается физиологическая неравномерность сердечного ритма, связанная с дыхательными движениями. Акселерация свидетельствует о нормальном состоянии плода. Преходящие урежения сердечного ритма (децелерация) максимально на 15 уд/мин в сравнении с исходным ритмом, сохраняющиеся дольше 5 секунд, могут быть как физиологическим явлением, так и свидетельствовать о развитии акушерской патологии. [2-4]. Сердечный ритм у плода не должен быть идеально равномерным. Сохраняющийся неизменным ритм может быть признаком угрожающего состояния плода, вследствие чего, такая ситуация нуждается в пристальном внимании. Причинами нарушения сердечного ритма и проводимости плода могут явиться многие факторы. Это ишемия, гипоксия, ацидоз или алкалоз, электролитный дисбаланс, чрезмерное воздействие катехоламинов, влияние автономной вегетативной нервной системы, лекарственная токсичность, перерастяжение волокон миокарда, наличие поврежденных тканей миокарда. В случае существования

аритмии, возникшей по причине одного из факторов, дополнительное воздействие другого, вновь проявившегося фактора может усугубить нарушения ритма.

Нами представлен случай нарушения сердечного ритма плода.

Повторнобеременная К. направлена на первый ультразвуковой скрининг, при проведении ультразвукового исследования, обращает внимание ЧСС до 180 уд/мин. Ультразвуковое исследование проведено на аппарате Voluson E6.

При втором ультразвуковом скрининге отмечена брадикардия плода, ЧСС 84 уд/мин.

В течении всего наблюдения брадикардия плода сохранялась. В 32-33 недели направлена на кардиотокографию (КТГ) в Институт репродуктивной медицины (ИРМ), при проведении исследования получена кривая представленная на рис.1 Запись проводилась в течение 60 мин. Критерии Доуза – Редмана соблюдены не были, в связи с наличием выраженных изменений: отсутствие движения плода в течение часа, базальный ритм плода 52-61 уд в 1 мин, полное отсутствие акселераций. КТГ проведено аппаратом Sonicarid FM Huntleigh (Южная Корея). Несомненно патологический тип КТГ сопровождался высоким показателем коротковременной вариабельности (STV) 30,8 мс., что является следствием аритмии у плода. По результатам КТГ было вынесено следующие заключение : критическое состояние плода. Аритмия плода.

Для детального анализа было необходимо проведение эхокардиографии в М-режиме, спектральной доплерографии. Исследование проведено на аппарате Voluson E8. При проведении вышеперечисленных методов исследования были выявлены экстрасистолы, брадикардия с частотой сердечных сокращений плода 58-60 ударов в минуту. Такая частота сердечных сокращений была равна примерно трети ожидаемой для гестационного возраста частоты при синусовом ритме.

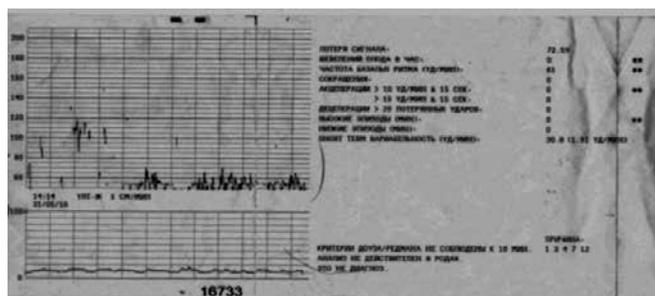


Рисунок 1-

В сроке 33-34 недели проведено экстренное кесарево сечение в Центре перинатологии и детской кардиохирургии.

Вес при рождении составил 2170,0 гр; длина составила 41 см; оценка по шкале Апгар 4-6 баллов. После рождения ребенок по тяжести состояния переведен в ОАРИТ новорожденных, на ИВЛ с диагнозом: Асфиксия тяжелой степени. Респираторный дистресс синдром 1 типа. Дыхательная недостаточность 3 степени. Врожденное нарушение ритма сердца? Недоношенность в сроке гестации 33 недели. Группа риска по реализации внутриутробной инфекции (ВУИ), микроциркуляторно-метаболических нарушений, геморрагического синдрома.

Новорожденный консультирован кардиологом: диагноз - Врожденный кардит с нарушением ритма в виде слабости синусового узла. Синусовая брадикардия. Экссудативный перикардит, подострое течение. Недоношенность в сроке гестации 33-34 недели. Группа риска по реализации ВУИ, микроциркуляторно-метаболических нарушений, геморрагического синдрома. При ЭКГ – узловой ритм с ЧСС – 51 уд/мин.

Была проведена консультация аритмологов: показана имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). На 14 сутки жизни проведена имплантация по-

стоянного 2-х камерного ЭКС (SENSIA SEDR 01). Программатор от 100 в мин до 180 в мин, ритм навязывает хорошо.

Послеоперационный период протекал крайне тяжело за счет врожденного кардита с повреждением проводящей системы сердца, клиники двусторонней пневмонии, холоторакса, ДВС-синдрома, клиникой острой почечной недостаточности (ОПН), неврологической симптоматики за счет гипоксически-ишемической энцефалопатии с атрофией головного мозга, на фоне морфо-функциональной незрелости, белково-энергетической недостаточности, без положительной динамики. Несмотря на проводимую комплексную терапию состояние ребенка было с прогрессирующим ухудшением, тяжесть состояния обусловлена врожденным кардитом с повреждением проводящей системы сердца, цитомегаловирусной инфекцией, острой стадии с репликацией вируса, острой дыхательной недостаточности 2 степени, сердечно-сосудистой недостаточности 2 степени, прогрессирования ДВС синдрома, язвенно-некротическим энтероколитом (ЯНЭК), вторичного иммунодефицитного состояния.

На 85 сутки жизни, несмотря на проводимые лечебные и реанимационные мероприятия произошла остановка сердца, констатирована биологическая смерть ребенка.

Таким образом, выявление у плода нарушения ритма сердца требует совместного наблюдения акушера-гинеколога, специалиста пренатальной диагностики и кардиолога.

В большинстве случаев аритмия у плода не требует лечения. Однако некоторые виды аритмии, в особенности тахикардии и брадикардии могут приводить к существенным нарушениям гемодинамики у плода, вызывая сердечную недостаточность и неблагоприятный исход.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deal B. J., Wolff G. S., Gelband H., Ferrer. Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children. – N. Y.: Futura Publishing, 1998.– P. 73–75.
2. Чуканов А.Н., Тихоненко И.В. Нарушение сердечного ритма у плода. Руководство для врачей. – Минск, - 2014.
3. Чуканов А.Н., Возможности сонографии в пренатальной диагностике врожденных пороков сердца. // Медицинская панорама. - 2010 - №3, - С.51-55.
4. Бокерия Е.Л. Жизнеугрожающие фетальные аритмии (Диагностика и лечение)\ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. – М., - 2005.

## REFERENCES

1. Deal B. J., Wolff G. S., Gelband H., Ferrer. Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children. – N. Y.: Futura Publishing, 1998.– P. 73–75.
2. Chukanov A.N., Tihonenko I.V. Narushenie serdechnogo ritma u ploda. Rukovodstvo dlya vrachev. – Minsk, - 2014.
3. Chukanov A.N., Vozmozhnosti sonografii v prenatalnoy diagnostike vrozhdennykh porokov serdtsa. // Meditsinskaya panorama. - 2010 - #3, - S.51-55.
4. Bokeriya E.L. Zhizneugrozhayushchie fetalnyie aritmii (Diagnostika i lechenie)\ Nauchnyiy tsentr serdechno-sosudistoy hirurgii im. A.N. Bakuleva. – M., - 2005

## SUMMARY

## CLINICAL CASE OF FETAL HEART RHYTHM DISTURBANCES

I.Lyalkova., N.Livshits., V.Zanilova., N.Daniyarov.

Institute of Reproductive Medicine  
Kazakhstan, Almaty  
Center for Perinatology and Pediatric cardiac surgery  
Kazakhstan, Almaty

Fetal arrhythmia's are fairly frequent type of disruption of the fetal cardiovascular system. Above mentioned clinical case.

**Key words:** *prenatal medicine, treatment of fetal cardiac rhythm disorders, fetal arrhythmia.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

## ҰРЫҚТЫҢ ЖҮРЕК ЫРҒАҚТЫРЫНЫҢ БҰЗЫЛЫСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСІ

И.А. Лялькова, Н.В. Лившиц, В.С. Занилова, Н.Н. Данияров

Репродуктивті медицина институты  
Казakhstan, Алматы  
Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы  
Казakhstan, Алматы

Ұрықта кездесетін артимия жатыр ішілік жиі кездесетін жүрек қантамыр аурулары болып еспетеледі. Жоғары мақалада осы клиникалық жағдай сиппталған.

**Түйін сөздер:** *пренаталды медицина, ұрықтың жүрек ырғағын емдеу, ұрық аритмиясы*

МРНТИ 76.29.48  
УДК 618.33

## НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА

И.А. Лялькова, Н.В. Лившиц, В.С. Занилова, Н.Н. Данияров

Институт репродуктивной медицины  
Казахстан, Алматы

Центр перинатологии и детской кардиохирургии  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

Актуальной проблемой в современном акушерстве и пренатальной диагностике и лечении является изучение фетального сердечного ритма. Фетальная аритмия является довольно частым видом нарушений в фетальной кардиоваскулярной системе, что может привести к неблагоприятным исходам.

**Ключевые слова:** пренатальная медицина, лечение нарушений фетального ритма, фетальная аритмия.

Одной из актуальных проблем современного акушерства и пренатальной диагностики является диагностика и лечение фетальных нарушений ритма плода. Фетальные аритмии являются достаточно частым типом нарушения работы сердечно-сосудистой системы плода.

Злокачественные формы аритмий в сочетании с немимунной водянкой плода являются в 3-30% случаев причиной внутриутробной гибели [1].

При электрофизиологии сердца плода первая спонтанная ритмичная деполяризация миокарда обнаруживается у эмбриона в сроке гестации в 4 недели, а эмбриональное развитие сердца заканчивается к восьмой неделе. В это же время происходит формирование синусно-предсердного узла. Однако развитие проводящей системы сердца продолжается не только до окончания беременности, но и в течение первого года жизни ребенка. Необходимо особо подчеркнуть роль вегетативной нервной системы в регуляции деятельности сердца плода. Развитие вегетативной системы в плодном периоде не является симметричным – ее парасимпатическая часть, в отличие от симпатической, развивается быстрее. Это находит клиническое подтверждение в виде периодического замедления сердечных сокращений, особенно около 20 – 25-й недели гестации. Сердечная деятельность у плода может регистрироваться с 6-й недели гестации, частота сердечных сокращений составляет 70 – 80 сокращений в минуту. В последующие недели частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается, достигая максимальных значений 170 – 180 уд/мин в 8 – 9 недель гестации, а затем опять постепенно уменьшается до 160 – 175 уд/мин в 12 недель, 155 – 165 ударов в 14 недель и до 110 – 140 ударов в минуту к 17 неделям гестации. Нормальные ритмические сокращения сердца осуществляются не только за счет спонтанной активности клеток основного водителя ритма – синусового узла, но и в значительной степени обусловлены вегетативной и центральной регуляцией. Наличие определенного диапазона колебаний продолжительности сердечных циклов явля-

ется условием поддержания гомеостаза и показателем функциональных резервов организма, характеризуя способность сердца к быстрой перестройке в соответствии с меняющимися параметрами жизнедеятельности.

Нормальная частота сердечных сокращений у плода начиная с 17 недель гестационного возраста должна находиться в границах 110–140 ударов в минуту. Брадикардия характеризуется сердечным ритмом ниже 100 сокращений в минуту, а тахикардия – выше 180 в минуту. Значение ЧСС между 100–110 и 150–180 ударами в минуту требуют особого контроля со стороны как акушеров – гинекологов так и кардиолога. Сердечный ритм у плода не должен быть идеально равномерно. Сохраняющийся неизменным ритм может быть признаком угрожающего состояния плода, вследствие чего, такая ситуация нуждается в пристальном внимании. У здоровых плодов наблюдается физиологическая неравномерность сердечного ритма, связанная с дыхательными движениями. В плодном периоде может фиксироваться кратковременное учащение сердечных сокращений (период акселерации) – длящиеся более 15 секунд ускорения на 15 уд/мин и более с последующим быстрым возвратом к исходным значениям. Акселерация свидетельствует о нормальном состоянии плода. Преходящие урежения сердечного ритма (децелерация) максимально на 15 уд/мин в сравнении с исходным ритмом, сохраняющиеся дольше 5 секунд, могут быть как физиологическим явлением, так и свидетельствовать о развитии акушерской патологии [2,3].

Причины фетальной аритмии в большинстве случаев остаются не выявленными. Причинами нарушения сердечного ритма и проводимости плода могут явиться многие факторы. Это ишемия, гипоксия, ацидоз или алкалоз, электролитный дисбаланс, чрезмерное воздействие катехоламинов, влияние автономной вегетативной нервной системы, лекарственная токсичность, перерастяжение волокон миокарда, наличие повреждений тканей миокарда. В случае существования аритмии, возникшей по причине одного из факторов, дополнительное воздействие

другого, вновь проявившегося фактора может усугубить нарушения ритма. Классифицируя причину аритмий, исход из типов нарушения электрофизиологических процессов сердца, выделяются аритмии, являющиеся следствием: [22] 1) нарушений образования импульсов; 2) нарушений проведения импульсов; 3) сочетание этих факторов. Данная классификация позволяет врачу пренатальной диагностики составить правильное представление о причинах изменений функционирования сердца плода, которые выявляются в ходе фетальной эхокардиографии, а так же о дальнейшем возможном развитии патологического процесса, его исхода, о последствиях назначения медикаментозной коррекции. Учитывая невозможность верификации конкретных форм аритмий в пренатальном периоде, использование данной классификации в целях подразделения фетальных нарушений ритма не представляется уместной. При классифицировании аритмий в пренатальном периоде более правильно опираться на признаки, выявление которых возможно при помощи сонографии. В соответствии с таким подразделением, основанным на обнаруживаемых в ходе ультразвукового исследования фетального сердца нарушениях, сердечные аритмии у плода можно разделить на 3 группы:

1. Единичные дополнительные сокращения (желудочковые и наджелудочковые).
2. Тахикардии (частота сердечных сокращений выше 180 уд/мин).
3. Брадикардии (частота сердечных сокращений ниже 100 уд/мин).

Деполаризация синусно-предсердного узла вызывает сокращение предсердий, а возбуждение, передающееся через предсердно-желудочковый узел и волокна Пуркинье, вызывает сокращение желудочков. Во время проведения ультразвуковой сонографии синусовый ритм можно распознать в случае, когда сокращение предсердия опережает сокращение желудочка менее, чем на 100 мс.

При некоторых патологических состояниях сердца правильный ритм эпизодически или регулярно нарушается внеочередным сокращением – экстрасистолей. Дополнительное наджелудочковое сокращение (суправентрикулярная экстрасистола) возникает в пределах предсердия либо предсердно-желудочкового соединения. Возбуждения, возникающие ниже разветвления пучка Гиса, приводят к дополнительным сокращениям желудочков (вентрикулярная экстрасистола). Если внеочередное возбуждение возникает в синусно-предсердном узле в тот момент, когда рефрактерный период закончился, но очередной автоматический импульс еще не появился, наступает раннее сокращение сердца – синусовая экстрасистола. [4,5]. Пауза, следующая за такой экстрасистолой, длится такое же время, как и обычно. Внеочередное возбуждение, возникшее в миокарде желудочков не отражается на автоматии синоатриального узла. Этот узел своевременно посылает очередной импульс, достигающий желудочков в тот момент, когда они еще находятся в рефрактерном состоянии после экстрасистолы, поэтому миокард желудочков не отвечает на очередной импульс. Затем, рефрактерный период желудочков заканчивается, и они опять могут ответить на раздражение, но проходит

некоторое время, пока из синоатриального узла придет 2 импульс. Таким образом, экстрасистола, вызванная возбуждением, возникшем в одном из желудочков, приводит к продолжительной так называемой компенсаторной паузе желудочков при неизменном ритме работы предсердий. Врожденная патология сердца представляет собой целый пласт проблем и вопросов, часть из которых была успешно решена, другая находится на этапе изучения. Колоссальные успехи, достигнутые в диагностике и лечении большинства форм врожденных пороков сердца, привели к снижению младенческой и неонатальной смертности как в нашей стране, так и за рубежом. В развитых странах этому немало способствовало активное внедрение пренатальной диагностики врожденных пороков сердца (ВПС), позволяющее на ранних сроках гестации оценить потенциальную возможность и необходимость сохранения беременности.

Диагностика и лечение фетальных нарушений ритма представляют собой междисциплинарную проблему, которая до настоящего времени до конца не решена. Злокачественные виды аритмий (наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий, полная поперечная блокада) в сочетании с водянкой плода являются причинами внутриутробной смерти в 3–30% случаев.

Транзиторные аритмии (единичная желудочковая и предсердная экстрасистолия, синусовая тахикардия) встречаются, по данным авторов [1] в 15–32% случаев и не требуют специального лечения. По сообщению исследователей [22], наджелудочковую тахикардию (НЖТ) и полную блокаду диагностируют у 1 из 5000 плодов, а полную атриовентрикулярную (АВ) блокаду выявляется у 1 из 20 000 детей, рожденных живыми; исследователи предполагают двухкратное увеличение числа плодов с данной патологией вследствие высокой вероятности внутриутробной смерти. Трепетание предсердий встречается в 30–46% всех случаев фетальных тахикардий. Отсутствие мировой статистики случаев фетальных аритмий обусловлено в первую очередь трудностями в выявлении самого факта наличия данной патологии сердца. Более половины всех нарушений ритма у плода диагностируется в третьем триместре беременности. С одной стороны, это свидетельствует о возможности длительной компенсации имеющейся патологии, с другой – объясняется более частыми посещениями женщиной врача на этом сроке гестации. Обнаружение фетальной аритмии на ранних сроках беременности ассоциируется с высоким риском внутриутробной смерти. После рождения продолжают изменяться АВ узла, заключающиеся в усилении фиброза в этой области с формированием островков специализированной проводящей ткани. Замедление сроков созревания и/или незаконченный фиброз в области АВ соединения могут приводить к образованию морфологических субстратов для циркуляции волны возбуждения и возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма. Целый ряд врожденных пороков сердца (особенно затрагивающих область АВ-борозды) могут сочетаться с фетальными аритмиями. В качестве примера можно привести высокую вероятность НЖТ при аномалии Эбштейна, развитие полной поперечной блокады у детей с корригированной транспозицией маги-

стральных сосудов. Предполагается также, что в норме, у плода существуют дополнительные пути проведения возбуждения от предсердия к желудочкам, которые после рождения они начинают замещаться соединительной тканью и у здоровых детей не функционируют [20]. Не совсем понятным по сей день остается факт сохранения этой эктопической активности. Общеизвестной является высокая вероятность развития аритмии при миокардите, фиброэластозе сердца плода. В то же время истинная причина этих состояний в подавляющем большинстве случаев остается невыясненной.

Основными электрофизиологическими механизмами суправентрикулярных тахикардий являются активация эктопических очагов в предсердиях или использование дополнительных проводящих путей. Наличие дополнительных проводящих путей в миокарде является пороком развития атриовентрикулярных фиброзных колец. При нормальном их развитии в эмбриональном периоде все мышечные связи между предсердиями и желудочками замещаются фиброзной тканью, а остатки мышечной ткани в непосредственной близости к фиброзным кольцам могут играть роль трактов, обходящих естественный путь предсердно-желудочкового проведения импульсов. При узловых реципрокных тахикардиях круговое движение волны возбуждения происходит внутри атриовентрикулярного узла.

Пароксизмальная тахикардия (ПТ) - внезапно возникшее резкое учащение сердечного ритма, имеющее специфические признаки на ЭКГ, продолжительностью от нескольких секунд до нескольких часов (реже суток) с последующей внезапной нормализацией ЧСС. Пароксизмальная тахикардия может возникнуть внутриутробно; частота ее встречаемости у плодов составляет 0,4-0,6%. Возможность выявления внутриутробной тахикардии полностью зависит от внимания врача, наблюдающего беременную. Продолжительность периодов внутриутробной тахикардии может значительно варьировать (от 30 секунд до нескольких недель). Тахикардия может быть синусовой и ЧСС, при этом, редко превышает 180 уд/мин. При аускультации крайне нерегулярных сердцебиений с выраженной вариабельностью ритма и колебаниями ЧСС от 80 до 220 уд/мин высока вероятность наличия у плода мерцательной аритмии. Вентрикулярная тахикардия довольно редко встречается у плодов, и сопровождается, как правило, снижением сократительной функции левого желудочка. Для пароксизмальной тахикардии характерно резкое учащение сердцебиений до 220 уд/мин и более в сочетании с ригидностью сердечного ритма. Короткие пароксизмы тахикардии редко становятся клинически значимыми и, чаще всего, не имеют неблагоприятных последствий. Частые и длительные приступы пароксизмальной тахикардии сопровождаются застойной сердечной недостаточностью и могут привести к внутриутробной гибели плода. Кроме того, на фоне пароксизмальной тахикардии и застойной сердечной недостаточности с водянкой плода высок риск развития церебральных осложнений. Это связано с тем, что из-за внезапных изменений ЧСС, возникает нестабильность в церебральном кровообращении, что ведет к нарушению кровоснабжения головного мозга. Тяжесть

церебральных осложнений, развивающихся еще внутриутробно, варьирует от гипоксически-ишемических до гипоксически-геморрагических различной степени тяжести. Помимо развития сердечной недостаточности, еще одним осложнением суправентрикулярной тахикардии у плода может стать формирование аритмогенной дилатации миокарда [7,8].

В случае брадикардии плода до 40 уд/мин, снижения фракции выброса левого желудочка, выявления симптомов застойной сердечной недостаточности в виде асцита и/или жидкости в перикарде высок риск его внутриутробной гибели. С целью предотвращения дальнейшего иммунного повреждения плода, сведения к минимуму патологического стояния в родовом канале, необходимо рассмотреть специалистами варианта раннего кесарева сечения. В литературе описаны попытки (на животных) установки пейсмекера плодам с АВ-блокадой с положительным эффектом. Выявление у плода различной степени АВ-блокады чаще всего является для беременной полной неожиданностью. Женщина, как правило, считает себя здоровой. Поэтому, при выявлении у плода АВ-блокады, необходимо в первую очередь провести иммунологическое обследование матери и плода с определением в сыворотке крови не только уровня общих анти-Ро- и анти-La-аутоантител, но и содержание антител к 52kDRo и 60kDRo-антител, являющимися рибонуклеопротеидными частицами, полипептидными компонентами Ро (SSA)-антигена. При АВ-блокаде плода, необходимо как можно раньше назначить терапию, устраняющую иммунологическое воспаление и повреждение проводящей системы сердца. Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) проявляется у плода умеренной брадикардией.

Согласно известной классификации предложенной А.Мосс (1985) выделяются вторичное удлинение интервала QT, особенно в сочетании с желудочковыми формами нарушения ритма, что свидетельствует об электрической нестабильности миокарда и риске развития жизнеугрожаемых аритмий. В первую очередь, в основе увеличения продолжительности электрической систолы у плода, лежат электролитные нарушения, такие как гипокалиемия и гипокальциемия; хроническая внутриутробная гипоксия (ХВГ) плода. Отмечено, что характерной чертой опосредованного электролитными нарушениями и ХВГ удлинения QT, является достаточно быстрая (в течение нескольких недель) положительная динамика с нормализацией процесса реполяризации желудочков и установлением нормальной ЧСС плода на фоне проводимой терапии. Пренатальная диагностика СУИ QT, в случае отсутствия данных генеалогического анамнеза, сложна [9-19].

Урежение частоты синусового ритма сердца у новорожденных до 90-100 уд/мин расценивается как синусовая брадикардия (СБ). Она в этом возрасте встречается реже, чем тахикардия. СБ носит вторичный характер и наблюдается у детей, перенесших перинатальную гипоксию, у новорожденных с гипотиреозом, при остром нарушении мозгового кровообращения с повышением внутричерепного давления и отеком мозга, при синдроме дыхательных расстройств или как проявление врожденного кардита. СБ может появляться в результате сниже-

ния функции автоматизма синусового узла, возникающего из-за повышения активности парасимпатической и понижения активности симпатического отдела ВНС. Она также может возникнуть в результате прямого воздействия на синусовый узел гипоксии, интоксикации, инфекции. Мониторинговые исследования показали, что 32% здоровых новорожденных имеют кратковременные эпизоды брадикардии, из них 81% составляют недоношенные младенцы. В 72% случаев синусовая брадикардия продолжается менее 10 секунд, в 26% она регистрируется в течение 10-20 секунд и у 1,5% младенцев брадикардия протекает более 20 секунд. На ЭКГ для синусовой брадикардии характерно удлинение интервалов R-R и соответственно удлинение зависящих от них интервалов P-Q и Q-T. Амплитуда, форма и направление зубца T, как правило, не меняется, хотя в некоторых случаях могут наблюдаться высокие заостренные или двухфазные зубцы. В случае длительного урежения сердечного ритма менее 90-100 уд/мин у недоношенных и менее 80-90 уд/мин у доношенных новорожденных синусовая брадикардия приобретает патологические черты. При редком сердечном ритме возникает состояние неспособности поддерживать адекватный сердечный отток. Снижение периферического кровотока негативно сказывается на перфузии жизненно важных органов, в первую очередь

головного мозга. В результате затяжных приступов синусовой брадикардии у новорожденных детей могут возникать синкопальные состояния, эпизоды внезапных апноэ, вторичной асфиксии, судороги. СБ может иногда закончиться остановкой синусового узла и замещающими желудочковыми ритмами [20-23].

По данным М. Brook и N. Silverman, 1992 г. фетальная экстрасистолия является наиболее частым нарушением сердечного ритма, выявляемым у плодов, и представляет собой преждевременное возбуждение и сокращение сердца, импульс до которого может исходить из различных участков проводящей системы сердца. С учетом локализации эктопического очага экстрасистолии, также как тахикардии, делятся на суправентрикулярную и желудочковую формы. Наиболее частой причиной возникновения экстрасистолии является хроническая внутриутробная гипоксия плода [23,24]. Как правило, экстрасистолы предсердные и желудочковые не требуют лечения.

Таким образом, диагностика и лечение фетальных нарушений стало возможным благодаря новым возможностям: оборудованию, интерпретации данных, квалификации врачей. Раннее распознавание фетальных нарушений ритма плода и лечение позволит снизить показатели перинатальной и детской смертности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Deal B. J., Wolff G. S., Gelband H., Ferrer. Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children. – N. Y.: Futura Publishing, 1998.– P. 73–75.
- Чуканов А.Н., Тихоненко И.В. Нарушение сердечного ритма у плода. Руководство для врачей. – Минск, 2014.
- Чуканов А.Н., Возможности сонографии в пренатальной диагностике врожденных пороков сердца. // Медицинская панорама. – 2010, - №3. - С.51-55.
- Amano K., Hirano S., Maeda M., Nishijima M. Should C-section be applied to fetal arrhythmia? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1997. – Vol. 72 (Suppl.)–P. S73–79.
- Azancot-Benisty A., Areias J. C., Oberhansli I. et al. European Study on Maternal and Fetal Management of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmia: Proposed Protocol for an International Project // J. Maternal – Fetal Investig. – 1998. – Vol. 8, № 2. – P. 92–97.
- Cuneo V. F., Strasburger J. F. Management strategy for fetal tachycardia // Obstet. Gynecol. – 2000. –Vol. 96, № 4. – P. 575–581.
- Чуканов А.Н. Методика ультразвукового исследования сердца плода при ультразвуковом скрининге беременности. Экспериментальная и клиническая медицина: тез.док. XXVII Межд. Конф., Тбилиси, 27 февраля- 7 марта 2010 г. – Тбилиси. - 2010. - С. 61.
- Allan L. D., Chita S. K., Sharland G. K. et al. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias // Brit. Heart J.– 1991. – Vol. 65. – P. 46–48.
- Ebenroth E. S., Cordes T. M., Darragh R. K. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate // Pediatr. Cardiol. – 2001. – Vol.22, № 6.– P. 483–487.
- Engelhardt W., Grabitz R. G., Funk A. et al. Intrauterine therapy of fetal supraventricular tachycardia with digoxin and verapamil // Z. Geburtshilfe Perinatol. – 1993.– Bd. 197. – S. 99–103.
- Fouren J. C., Fournier A., Proulx F. et al. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings // Heart. – 2003. – Vol.89, № 10.– P. 1211– 1216.
- Frohn-Mulder I. M., Stewart P. A., Witsenburg M. et al. The efficacy of flecainide versus digoxin in the management of fetal supraventricular tachycardia // Prenat.Diagn. – 1995. – Vol. 15, № 13. – P. 1297–1302.
- Gest A., Hansen T., Hartley C., Giesler M. Atrial tachycardia causes hydrops in fetal lambs // Pediat. Res. – 1984. –Vol. 18, № 4 (Suppl. 2). – P. 325A.
- Guntheroth W. G., Cyr D. R., Shields L. E., Nghiem H. V. Rate-based management of fetal supraventricular tachycardia // J. Ultrasound Med. – 1996. – Vol. 15, №6. –P. 453–458.
- Hajdu J., Szabo I., Papp C. et al. Semmelweis Management of hemodynamically significant fetal arrhythmias // Orv. Hetil.

- 1997. – Vol. 138, № 37. – P. 2335–2338.
16. Ito S. Transplacental treatment of fetal tachycardia: Implications of drug transporting proteins in placenta // *Semin. Perinatol.* – 2001. – Vol. 25, № 3. – P. 196–201.
17. Ismail K. M., Martin W. L., Ghosh S. et al. Etiology and outcome of hydrops fetalis // *J. Matern. Fetal. Med.* – 2001. – Vol. 10, № 3. – P. 175–181.
18. Jaeggi E., Fouron J. C., Drblik S. P. Fetal atrial flutter: Diagnosis, clinical features, treatment, and outcome // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 132, № 2. – P. 335–339.
19. Jaeggi E., Fouron J. C., Fournier A. Ventriculo-atrial time interval measured on M mode echocardiography: A determining element in diagnosis, treatment, and prognosis of fetal supraventricular tachycardia // *Heart.* – 1998. – Vol. 79, № 6. – P. 582–587.
20. James T. N. Morphologic considerations concerning abnormalities of automaticity. AV conduction (including bypass pathways) and related subjects in the Wolff–Parinson–White syndrome // *New Trends Arrhyt.* – 1989. – Vol. V, № 1. – P. 53–62.
21. Jouannic J. M., Le Bidois J., Fermont L. et al. Prenatal ultrasound may predict fetal response to therapy in nonhydropic fetuses with supraventricular tachycardia // *Fetal Diagn. Ther.* – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 120–123.
22. Бокерия Е.Л. Жизнеугрожающие фетальные аритмии (Диагностика и лечение) Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л.А. Бокерия РАМН). – М. - 2005.
23. Jouannic J. M., Delahaye S., Fermont L. et al. Fetal supraventricular tachycardia: A role for amiodarone as second-line therapy? // *Prenat. Diagn.* – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 152–156.
24. Kahler C., Grimm B., Schleussner E. et al. The application of fetal magnetocardiography (FMCG) to investigate fetal arrhythmias and congenital heart defects (CHD) // *Prenat. Diagn.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 176–182.

## REFERENCES

1. Deal B. J., Wolff G. S., Gelband H., Ferrer. Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children. – N. Y.: Futura Publishing, 1998. – P. 73–75.
2. Chukanov A.N., Tihonenko I.V. Narushenie serdechnogo ritma u ploda. Rukovodstvo dlya vrachev. – Minsk, 2014.
3. Chukanov A.N., Vozmozhnosti sonografii v prenatalnoy diagnostike vrozhdennyih porokov serdtsa. // *Meditsinskaya panorama.* – 2010, - #3. - S.51-55.
4. Amano K., Hirano S., Maeda M., Nishijima M. Should C-section be applied to fetal arrhythmia? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1997. – Vol. 72 (Suppl.). – P. S73–79.
5. Azancot-Benisty A., Areias J. C., Oberhansli I. et al. European Study on Maternal and Fetal Management of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmia: Proposed Protocol for an International Project // *J. Maternal – Fetal Investig.* – 1998. – Vol. 8, № 2. – P. 92–97.
6. Cuneo B. F., Strasburger J. F. Management strategy for fetal tachycardia // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 96, № 4. – P. 575–581.
7. Chukanov A.N. Metodika ultrazvukovogo issledovaniya serdtsa ploda pri ultrazvukovom skrininge beremennosti. Eksperimentalnaya i klinicheskaya meditsina: tez.dok. XXVII Mezhd. Konf., Tbilisi, 27 fevralya- 7 marta 2010 g. – Tbilisi. – 2010. – S. 61.
8. Allan L. D., Chita S. K., Sharland G. K. et al. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias // *Brit. Heart J.* – 1991. – Vol. 65. – P. 46–48.
9. Ebenroth E. S., Cordes T. M., Darragh R. K. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate // *Pediatr. Cardiol.* – 2001. – Vol. 22, № 6. – P. 483–487.
10. Engelhardt W., Grabitz R. G., Funk A. et al. Intrauterine therapy of fetal supraventricular tachycardia with digoxin and verapamil // *Z. Geburtshilfe Perinatol.* – 1993. – Bd. 197. – S. 99–103.
11. Fouron J. C., Fournier A., Proulx F. et al. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings // *Heart.* – 2003. – Vol. 89, № 10. – P. 1211–1216.
12. Frohn-Mulder I. M., Stewart P. A., Witsenburg M. et al. The efficacy of flecainide versus digoxin in the management of fetal supraventricular tachycardia // *Prenat. Diagn.* – 1995. – Vol. 15, № 13. – P. 1297–1302.
13. Gest A., Hansen T., Hartley C., Giesler M. Atrial tachycardia causes hydrops in fetal lambs // *Pediatr. Res.* – 1984. – Vol. 18, № 4 (Suppl. 2). – P. 325A.
14. Guntheroth W. G., Cyr D. R., Shields L. E., Nghiem H. V. Rate-based management of fetal supraventricular tachycardia // *J. Ultrasound Med.* – 1996. – Vol. 15, № 6. – P. 453–458.
15. Hajdu J., Szabo I., Papp C. et al. Semmelweis Management of hemodynamically significant fetal arrhythmias // *Orv. Hetil.* – 1997. – Vol. 138, № 37. – P. 2335–2338.
16. Ito S. Transplacental treatment of fetal tachycardia: Implications of drug transporting proteins in placenta // *Semin. Perinatol.* – 2001. – Vol. 25, № 3. – P. 196–201.
17. Ismail K. M., Martin W. L., Ghosh S. et al. Etiology and outcome of hydrops fetalis // *J. Matern. Fetal. Med.* – 2001. – Vol. 10, № 3. – P. 175–181.
18. Jaeggi E., Fouron J. C., Drblik S. P. Fetal atrial flutter: Diagnosis, clinical features, treatment, and outcome // *J. Pediatr.* –

1998. – Vol. 132, № 2. – P. 335–339.
19. Jaeggi E., Fouron J. C., Fournier A. Ventriculo-atrial time interval measured on M mode echocardiography: A determining element in diagnosis, treatment, and prognosis of fetal supraventricular tachycardia // Heart. – 1998. – Vol. 79, № 6. – P. 582–587.
20. James T. N. Morphologic considerations concerning abnormalities of automacity. AV conduction (including bypass pathways) and related subjects in the Wolff–Parcinson–White syndrome // New Trends Arrhyt. – 1989. – Vol. V, № 1. – P. 53–62.
21. Jouannic J. M., Le Bidois J., Fermont L. et al. Prenatal ultrasound may predict fetal response to therapy in nonhydropic fetuses with supraventricular tachycardia // Fetal Diagn. Ther. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 120–123.
22. Bokeriya E.L. Zhizneugrozhayuschie fetalnyie aritmii (Diagnostika i lechenie) \ Nauchnyiy tsentr serdechno- sosudistoy hirurgii im. A.N. Bakuleva (dir. – akademik RAMN L.A. Bokeriya RAMN). – M. - 2005.
23. Jouannic J. M., Delahaye S., Fermont L. et al. Fetal supraventricular tachycardia: A role for amiodarone as second-line therapy? // Prenat. Diagn. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 152–156.
24. Kahler C., Grimm B., Schleussner E. et al. The application of fetal magnetocardiography (FMCG) to investigate fetal arrhythmias and congenital heart defects (CHD) // Prenat. Diagn. – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 176–182.

## SUMMARY

### FETAL HEART RHYTHM DISTURBANCES

I. Lyalkova, N. Livshits, V. Zaniylova, N. Daniyarov

Institute of Reproductive Medicine  
Kazakhstan, Almaty

Center for Perinatology and Pediatric cardiac surgery  
Kazakhstan, Almaty

One of the actual problems of modern obstetrics and prenatal medicine is the diagnosis and treatment of fetal cardiac rhythm disorders. Fetal arrhythmias are fairly frequent type of disruption of the fetal cardiovascular system.

**Key words:** prenatal medicine, treatment of fetal cardiac rhythm disorders, fetal arrhythmia.

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ҰРЫҚТЫҢ ЖҮРЕК ҰРҒАҚТЫРЫНЫҢ БҰЗЫЛЫСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСІ

И.А. Лялькова, Н.В. Лившиц, В.С. Занилова, Н.Н. Данияров

Репродуктивті медицина институты  
Қазақстан, Алматы

Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы  
Қазақстан, Алматы

Клиникалық акушерияның ең басты өзекті мәселелерінің бірі болып ұрықтың жүрек ұрғақтырының бұзылысы болып табылады. Ұрықта кездесетін артимия жатыр ішілік жиі кездесетін жүрек қантамыр аурулары болып еспетеледі

**Түйін сөздер:** пренаталды медицина, ұрықтың жүрек ұрғағың емдеу, ұрық аритмиясы

МРПТИ 76.29.48  
УДК 618.3 + 618.5

## DEVELOPMENT OF THE ALGORITHM OF PREVENTION AND PREDICTION OF THE BIRTH OF SMALL WEIGHT CHILDREN

D.SH. Kudratova, M.I. Ismatova, G.A. Ihtiyarova

Department of Obstetrics and Gynecology  
Bukhara state medical institute  
Bukhara, Uzbekistan

### ANNOTATION

This article analyzes the causes of intrauterine fetus development delay in newborns. It was found out that the most frequent risk factors for birth of children with IFDDR are pregnancy pathology, somatic and infectious diseases of a mother before pregnancy as well as during it and also the unbalanced and poor nutrition of pregnant women.

**Key words:** children with a small weight, fruit arrest of development, microelement, risk factors.

### URGENCY

The risk factors influencing a birth of children with low weight of a body, are numerous: age of mother, the social and economic status, a state of health, a pregnancy current, incompatibility of mother and the child on systems AVO, genetic factors. In N.P.Shabalova, G.M.Dementev researches (2006r) pregnancy and an arrest of development have set of the reasons which sets pathological process develops. In exchange processes and a metabolism not separately taken microcell (M), and complex M and their equation as in an organism between microcells there is an interaction matters. So, it is marked synergism magnesium, copper, cobalt, zinc in their action on growth and development processes. Cobalt effectively operates on homopoles only in the presence of iron and copper enough, and magnesium raises copper mastering. At the same time it is known that iron, calcium, magnesium and zinc compete with each other at simultaneous reception. Besides, calcium and iron inhibition manganese adsorption, and zinc - copper. At deficiency of iron speed suction nickel essentially increases. Exchange destabilization endogenous metals (zinc, iron, copper, iron, calcium) strengthens processes peroxide oxidations lipids and synthesis oxide nitrogen, activation of processes of adhesion, production cytokines, calcium of dependent processes, regulation of an expression and end cellular transport of the main complex hysto compatibility, suppresses function of macrophages, is shown by the system vascular pathology having great value in development and a current of inflammatory process, necrosis cages. [3]. The raised level toxic M (aluminum, silicon, mercury, lead) promote occurrence neuroectodermal brain tumors. According to N.V.Dolgushina, E.V.Kazantsev, A.V.Pivovarov (2013) small weight of a body of newborns (SWCh) at a birth with high frequency neonatal diseases and death rates, and also, probably, with the raised frequency sickness at adult age.

**Research objective-** Definition of features of a current pregnancy and birth factors small weight children (SWCh) for a substantiation of forecasting and its timely preventive maintenance.

### MATERIALS AND METHODS

The basic group was made by 65 women in childbirth at whom newborns were born in weight of a body to 2499,0 grammas in term pregnancy from 37 moth and more.

The control group was made by 21 women in childbirth at whom childbirth has occurred in due time and weight of a body of newborns over 2500,0 grammas.

In comparative aspect biographical - the polling method studies the somatic and obstetrics -gynecologic anamnesis, the laboratory data and a clinical current of sorts in studied groups. Frequency, causal factors of a birth small weight children were studied.

### RESULTS AND DISCUSSION

We carry out the analysis of cards of 111 women of given birth children in weight less than 2500 grammas in term pregnancy from 37 and more which were in Bukhara Regional prenatal the Center in the periods from 2016 till 2017 which have made group of women of retrospective supervision. The somatic anamnesis has included: studying of age, a trade, marital status, presence of background conditions and extra genital the diseases accompanying during given pregnancy. On an age category of the woman are subdivided into 4 groups: till 20 years have made 3 women (2,7 %) from retrospective, 6 (11,8 %) women of the basic and 4 women (19,0 %) from control group. Women at the age from 21 till 27 years have made 31 women (27,9 %) from retrospective, 40 (78,4 %) women of the basic and 12 women (57,1 %) from control group. Women at the age from 28 till 34 years have made 4 women (3,6 %) from retrospective, 4 (7,8 %) women of the basic and one woman (4,8 %) from control group. Women from 35 also are more senior years have made 2 women (1,8 %) from retrospective, 4 (7,8 %) women of the basic and one woman (4,8 %) from control group. To are carried women at which in the anamnesis there were 3 and more sorts, irrespective of an outcome. To often give birth to it is carried women, at intergenetic the interval has made less 2 years. Among the surveyed women of the basic group first pregnant have made 31,4 % (16 women), repeatedly give birth to supervision of 62,7 % (32 women), much give to

birth 7,8 % (4 women), often give to birth 11,8 % (6 women). Studying of parity at control group, is shown that among them of 38,1 % (8 women) have appeared first pregnant, 57,1 % (12 women) repeatedly give to birth 9,5 % (2 women) much give to birth, 4,8 % (one woman) often give to birth. Research has shown that among patients of the basic group, housewives (44 women) who have made 86,3 % of women prevailed. Women of brainwork have made 8 (14,7 %) women, of them: 2 (3,9 %) women - students. A working trade had 6 (11,8 %) women. At studying of parent risk factors of a birth small weight children it is revealed that all women had this or that extra genital a pathology as background or accompanying. From them an anemia 84 women from retrospective, 43 of the basic, 6 women of control group that has made accordingly 75,7 % suffered; 84,3 %; 28,6 %. In control group have been included almost healthy women and women with an anemia of I degree at which level Hb has made not less than 100 g/l. Adiposity of various degree suffered 33 (29,7 %) women from retrospective, 7 (13,7 %) women from the basic and one woman (4,8 %) from control group that speaks about often enough meeting a pathology. 27 (24,3 %) women from retrospective, 27 (52,9 %) women from prospective groups, 6 women (28,6 %) from control group suffered thyroid gland diseases that specifies in prevalence of the given pathology in endemic to a zone. Diseases of an urinogenital path in the form of a cystitis suffered one (0,9 %) the woman from retrospective group, 3 (5,9 %) women from prospective groups. 29 (26,0 %) women had in the anamnesis a chronic pyelonephritis from retrospective, 9 (17,6 %) women from prospective groups. In control group of women of disease of an urinogenital path were not observed. With infectious diseases in the form of hepatitis's had been ill 16 (14%0 women from retrospective, at 3 (5,9 %) women from prospective groups.

Further on frequency of occurrence the infections carrying to group TORCh are revealed. These infections are defined at (1,8 %) women from retrospective, 12 (23,5 %) women from the basic group in which anamnesis there were numerous reproductive losses. Diseases of cardiovascular system in the form of rheumatism suffered 2 (1,8 %) women from retrospective, one (1,96 %) the woman from the basic group, of control group did not suffer. Varix illness suffered 14 (12,6 %) women from retrospective, 17 (33,3 %) women from the basic group, two women (9,5 %) from control group. 11 (9,9 %) women from retrospective, 5 (9,8 %) from the basic group have transferred women, episodes of inflammatory diseases of bodies of a small basin, basically in a kind colpitis. In structure акушерских complications by the most widespread and often revealed pathology was, transferred 51 (45,9 %) from retrospective and 29 (56,9 %) women from the basic group have transferred women during time of pregnancy SHOUT various weight and duration. Thus 47 % of women did not receive corresponding treatment permanently or conservatively. Preeclampsia easy and heavy degree met at 22 women from retrospective group that has made 19,8 % and, at 11 women prospective groups that has made 21,6 %. Women at whom pregnancy has become complicated with late toxicoses are not included in control group. Threat of interruption of pregnancy it was observed at 20 women of retrospective group at which pregnancy proceeded against

this complication, in various terms of pregnancy that has made 18,0 %, at 14 women of the basic group (27,5 %). Early toxicoses 14 women from retrospective group that has made 12,6 % and 11 women of the basic group that has made 21,5 % suffered. High water has become complicated pregnancy at 13 women from retrospective group that has made 11,7 %. And in the basic group at three women this complication that has made 5,9 % was observed. Low water it is revealed at 10 women from retrospective and at 2 women from prospective groups that has made accordingly 9,0 % and 3,9 %. Also an input of researches it is revealed: a pathology of an attachment of a placenta in the form of low placenta which had places in 6,3 % of cases (at 7 women) in retrospective group and 3,9 % of cases (2 women) in the basic group. Hypostasis of pregnant women met at 5 women of retrospective group that has made 4,5 % and at 2 women of the basic group that has made 3,9 %. Often enough register hypertension infringements during pregnancy in a kind pregnancy hypertension, preeclampsia easy and heavy degree which took place at 29 women retrospective, at the basic groups of women. From them: it was observed at 7 women of retrospective group that has made 6,3 %. In group of women of the basic supervision. It is a pathology met at 3 women that has made 5,9 % of cases. 17 (33,3 %) women had in anamnesis ecologic and professional harm from prospective and 2 (9,5 %) women from control group. 14 (27 %) women had in anamnesis had bad habits at the woman and the husband from prospective, 1(5%) women from control group. Thus, at the prevailing majority of women of retrospective and basic group of supervision met this or that extra genital or genital a pathology which were adverse a background for normal development of a fruit. At 78 % of women against these pathologies has joined and obstetrics a pathology leading as a result placenta to insufficiency, showing in the form of SWCh.

Results of research have shown that as ascension, and toxic microcells (M) make direct or indirect impact on development and a clinical current on a birth small weight children.

Indicators M, control group as calcium, magnesium and gland keep within with in norm, making the following:

Level calcium in an umbilical blood makes 2,34 mmol/l, in relation to norm of 2,03-2,6 mmol/l which level in the basic group makes 1,94 mmol/l.

Concentration of magnesium in an umbilical blood of the basic group has made 0,69 mmol/l, in relation to control group at which has made 0,78 mmol/l whereas referential values make 0,70-0,99 mmol/l.

Concentration of iron also was low, than normal values and at women of control group. Level of this element in an umbilical blood has made in group of women of the basic group of 9,9 mkmol/l, in control group of 16,9 mkmol/l whereas referential values make 12,5-30,4 mkmol/l. At deficiency of iron in an organism cellular breath that conducts to a dystrophy of fabrics and bodies and condition infringement трофики which can gradually lead to placenta insufficiency, first of all, worsens.

As it is known the microcell Copper, participates in development of factors of growth and sensitivity formation, at a lack of copper the fruit lags behind in development, suffers a pre-natal infection.

Concentration of copper at women of the basic group has appeared much less (9,8) than in norm (11,02-22,04), and in control group of 14,8 mkmol/l.

Also level phosphorus in an umbilical blood at the women

who were giving birth small weight to children has appeared slightly less (0,45 mmol/l) than at women of control group (0,82 mmol/l) whereas, in norm level of this element should not exceed 0,025.

## CONCLUSIONS

1. The Retrospective analysis has shown that frequency occurrence of a birth small weight children (SWCh) makes 7,3 % from total number of sorts in Bukhara area. The most frequent reasons of birth SWCh were: preeclampsia easy and heavy degree, an anemia also SHOUT, transferred to the period given pregnant.
2. Studying prospective a material shows that the birth small weight children is promoted by the background somatic diseases previous to pregnancy, the infectious diseases of sharp and chronic character accompanying during pregnancy. Also, considering that 42,5 % of women mark adverse ecological and lab our conditions and presence of bad habits at themselves and (or) at members of a family, and deficiency M it is necessary to carry women of this contingent to group of high risk.
3. Studying of the microelement status has shown a significant difference in studied groups. In the basic group it was observed the underestimated concentration such microcells, as Fe, Ca, Mg, Cu, P in an umbilical blood, than in control group.
4. Results of the analysis specify in fundamental necessity of use of multivitamin preparations foe micronutrient supports of pregnancy and for preventive maintenance hypotrophy and developmental anomalies of a fruit.

## REFERENCES

1. Dolgushina N.V., Kazantsev E.V., Pivovarova A.V. Influence of anthropogenous chemical substances on weight of a body of newborns / Obstetrics and gynecology. - 2013 - №12 p. 58-64.
2. Fadeeva T.J., Ni A., Luchaninova V.N., Rozanova V.L. - Level of microcells of an umbilical blood at healthy newborns and newborns with a delay of pre-natal development of a fruit//the Collection of materials XVII Russian national Congress «the Person and the Medicine-2010.». - Moscow, 2010.
3. Umarova L.N. Salihova K.S. Ishnijazova N.D. Abdurahmonova F.R. Features of nervously - mental development of children born with a delay of pre-natal development on the first year of life. / pediatrics, 2014, № 3-4 With 234-236
4. Shabalov N.P. Demytyev G.M. the Delay of pre-natal growth and development. M: the MEDICAL PRESS-INFO, 2006; 1: 88-109

## РЕЗЮМЕ

### РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПРОФИЛАКТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ

Д.Ш. Кудратова, М.И. Исмадова, Г.А. Ихтиярова

Бухарский государственный медицинский институт  
Узбекистан, Бухара

В данной работе проведен анализ причин развития задержки внутриутробного развития у новорожденных. Установлено, что наиболее частыми факторами риска рождения детей с СОРП являются патология беременности, соматические и инфекционные заболевания матери как до беременности, так и во время нее, а также несбалансированное и нерациональное питание беременных женщин.

**Ключевые слова:** масса тела, задержка внутриутробного развития плода, микроэлементы, факторы риска.

**ТҮЙІНДЕМЕ****САЛМАҒЫ АЗ БАЛАЛАРДЫҢ ТУУЫЛУҒЫН АЛДЫН АЛУ ЖӘНЕ БОЛЖАУ АЛГОРИТМІН ӨЗІРЛЕУ****Д.Ш. Қудратова, М.И. Исматова, Г.А. Ихтиярова**Бұхара мемлекеттік медицина институты  
Өзбекстан, Бұхара

Бұл жұмыста жаңа туған балалардағы құрсақ ішілік даму кідіруі дамуының себептеріне талдау жасалды. ҚІДК бар балалардың туылуының ең жиі кездесетін қауіп факторлары жүктілік патологиясы, анасының жүктіліктің алдындағы және кезіндегі соматикалық және инфекциялық аурулары, сондай-ақ жүкті әйелдердің теңгерімсіз және ұтымсыз тамақтануы болып табылатыны анықталды.

**Түйін сөздер:** *дене салмағы, құрсақ ішілік даму кідіруі, микроэлементтер, қауіп факторлары.*

# CODE OF PRACTICE FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY UNITS

Fertility Society of Australia  
Reproductive Technology Accreditation Committee



## СВОД ПРАВИЛ ДЛЯ ОТДЕЛЕНИЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Австралийское общество фертильности  
Комитет по аккредитации и сертификации репродуктивных технологий  
Оригинальный перевод А. С. Хасановой

### ВВЕДЕНИЕ

#### Свод правил RTAC

Настоящий Свод правил для отделений вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) был разработан Комитетом по аккредитации и сертификации репродуктивных технологий (RTAC) Австралийского общества фертильности (FSA). Свод правил RTAC имеет следующие цели:

а) Обеспечение непрерывного совершенствования качества медицинского обслуживания, предлагаемого лицам, получающим лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

б) Создание базовой структуры и утверждение критериев для процесса аудита, который используется для аккредитации организаций, предоставляющих свои услуги в области ВРТ.

с) Обеспечение проведения процесса аудита независимым, не создающим конфликтных ситуаций, и конструктивным образом.

Основополагающим элементом процесса предоставления услуг в области ВРТ является то, что наиболее важным аспектом при принятии любых решений является здоровье пациентов и их потомства. Организации, работающие в данной области, предоставляют свои услуги с учетом культурных и индивидуальных ценностей и пожеланий пациентов, защищая достоинство и неприкосновенность частной жизни пациентов, одновременно

с признанием прав детей, рожденных с помощью ВРТ, на получение информации о своих генетических корнях и последствиях для здоровья.

Помимо разделов, посвященных учреждению, переименованию или закрытию отделений ВРТ, настоящий Свод правил содержит два набора критериев, определенных согласно схеме сертификации RTAC, а именно:

а) Критические критерии. Аудит этих критериев проводится ежегодно в рамках надзорных проверок.

б) Критерии надлежащей практики. Аудит этих критериев проводится один раз в три года.

Эти критерии перечислены ниже, однако в Своде правил они приводятся в порядке, который облегчает их интерпретацию в контексте работы отделения ВРТ:

#### Общие сведения

Свод правил был впервые опубликован в 1986 году, когда Австралийским обществом фертильности (FSA) была разработана серия стандартов в качестве методического руководства для отделений ВРТ. В 1987 году был учрежден Комитет по аккредитации и сертификации репродуктивных технологий (RTAC), в результате чего во многие из вышеупомянутых стандартов были внесены пояснительные примечания. Первоначальная версия Свода правил пересматривалась несколько раз: в 1992, 1997, 2001 и 2005 годах. В 2008 году Свод правил был полностью переписан, после чего в него дважды вносились изменения (в 2010 и 2014 годах).

Критерии	
Критические критерии	Критерии надлежащей практики
1. Нормативно-правовое соответствие	1. Система менеджмента качества (СМК)
2. Персонал	2. Обратная связь с пациентами
3. Управление в критических ситуациях	3. Медицинское обслуживание
4. Юридически действительное согласие	4. Информация
5. Минимизация риска передачи инфекций	5. Медикаментозное лечение
6. Идентификация и отслеживаемость	6. Неотложная медицинская помощь
7. Требования к донорам и суррогатным матерям	7. Синдром гиперстимуляции яичников
8. Криоконсервация гамет и эмбрионов	
9. Нежелательные явления	
10. Многоплодная беременность	
11. Мониторинг данных	
12. Отчетность	

Согласно австралийскому закону 2002 года «Об исследованиях с использованием человеческих эмбрионов», аккредитованный центр ВРТ определяется как «физическое или юридическое лицо, получившее аккредитацию от Комитета по аккредитации и сертификации репродуктивных технологий Австралийского общества фертильности на практическую реализацию вспомогательных репродуктивных технологий». В соответствии с этим законом, лицо совершает уголовное преступление (предусматривающее лишение свободы сроком на 5 лет), если оно «намеренно использует вне организма женщины человеческий эмбрион, который не является избыточным продуктом успешного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и такое использование не осуществляется в целях, имеющих отношение к применению вспомогательных репродуктивных технологий для лечения женщин в центрах ВРТ». Как следствие, в настоящее время любое использование человеческих эмбрионов без получения соответствующей лицензии от RTAC рассматривается как уголовное преступление с точки зрения законодательства Австралии и стран Содружества. В Новой Зеландии предоставление услуг в области ВРТ регулируется законом 2004 года «О применении вспомогательных репродуктивных технологий у людей» (закон HART).

Таким образом, для всех отделений, оказывающих пациентам медицинскую помощь с применением ВРТ, обязательным является соблюдение требований Свода правил RTAC.

### Сертификация RTAC

Соответствие отделений ВРТ требованиям Свода правил RTAC подлежит проверке на регулярной основе. К отделениям ВРТ относятся ассоциации, агентства, группы, независимые врачи и физические лица, отвечающие за предоставление пациентам услуг в области ВРТ.

Проверка проводится в форме аудита со стороны независимого сертификационной организации (СО), результаты которого утверждаются Объединенной системой аккредитации Австралии и Новой Зеландии (JAS-ANZ). Процесс сертификации RTAC определен в Схеме сертификации RTAC; поэтому Свод правил RTAC необходимо использовать в тесной привязке к Схеме сертификации RTAC.

### Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

ВРТ включают в себя клинические медицинские процедуры, консультационные услуги и лабораторные исследования, используемые для оценки и подготовки человеческих ооцитов, спермы или эмбрионов. К вспомогательным репродуктивным технологиям относятся экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), перенос гамет в маточную трубу, перенос зиготы в маточную трубу, внутриматочная инъекция сперматозоида, криоконсервация эмбрионов/гамет, хирургическое восстановление спермы, донорство ооцитов, спермы или

эмбрионов, blastomeric биопсия для предимплантационной генетической диагностики, гестационное суррогатное материнство и внутриматочное осеменение (ВМО).

Отделение ВРТ – это организация, которая использует, оценивает и/или подготавливает человеческие гаметы и/или эмбрионы для терапевтических процедур, в том числе с привлечением нескольких клинических центров.

### Сфера охвата аудита

Сфера охвата аудитов, проводимых сертификационной организацией, включает в себя визиты пациентов во все отделения ВРТ.

### Схема сертификации

Схема сертификации RTAC подробно описывает требования и процедуры, используемые для сертификации отделений ВРТ на соответствие Своду правил. Отделения АРТ, имеющие действующий сертификат RTAC, который выдан сертификационной организацией RTAC, аккредитованной JAS-ANZ, могут рассматриваться в качестве кандидатов на признание в качестве отделений ВРТ, имеющих аккредитацию RTAC.

Требования настоящего Свода правил подлежат соблюдению отделениями ВРТ, которые предоставляют медицинские услуги с применением вспомогательных репродуктивных технологий, включая донорство гамет/эмбрионов, суррогатное материнство и ВМО. Некоторые отделения ВРТ в Австралии и Новой Зеландии были назначены Королевской коллегией акушерства и гинекологии Австралии и Новой Зеландии (RANZCOG) в качестве центров обучения узкой специализации (репродуктивная эндокринология и лечение бесплодия). Дополнительные требования, действующие в отношении этих отделений, не входят в сферы применения данной Схемы сертификации.

### Нормативно-правовое соответствие

Отделения ВРТ также обязаны соблюдать применимые нормы законодательства. Полностью обновив Свод правил, RTAC ставил перед собой цель строгого соблюдения действующих нормативных и правовых требований. Однако, возможно существование незначительных различий в трактовке положений настоящего Свода правил, методических руководств по ВРТ Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям (NHMRC), а также применимых законодательных норм, связанных с ВРТ, объявленных различными исполнительными органами. В подобных случаях, в качестве общего правила, национальное законодательство имеет преимущественную юридическую силу относительно законодательства штата, а законы штата имеют преимущественную юридическую силу относительно различных нормативных требований или методических руководств.

## Технические бюллетени

Периодические в RTAC поступает информация о различных проблемах, вопросах и замечаниях, по результатам анализа которых RTAC может предложить отделениям ВРТ свои рекомендации по повышению качества обслуживания пациентов. Технический бюллетень – это информационный документ, содержащий рекомендации и руководства, который рассылается во все отделения ВРТ, а также организации, отвечающие за сертификацию отделений ВРТ на соответствие Своду правил RTAC. Технические бюллетени не имеют обязательную юридическую силу за исключением случаев, когда содержащаяся в них информация, включена в Свод правил. Актуальный список технических бюллетеней можно найти в Интернете по ссылке <https://www.fertilitysociety.com.au/rtac/technical-bulletins/>.

### 1. Структура и управление

#### 1.1. Учреждение отделения ВРТ

Отделение ВРТ должно соответствовать требованиям Схемы сертификации RTAC и Свода правил RTAC (см. также раздел, посвященный Схеме сертификации RTAC).

Первый аудит, который проводится сертификационной организацией в отношении нового отделения ВРТ перед его открытием и до получения отделением лицензии от RTAC, должен включать в себя следующие проверки:

- a) Соответствие всем аспектам Свода правил RTAC, за исключением анализа медицинской документации,
- b) Полностью документированное общее руководство по работе отделения ВРТ,
- c) Полностью документированные руководства по различным областям деятельности организации, включая, помимо прочего, клинические процедуры, сестринское обслуживание, медикаментозное лечение, лабораторные исследования, консультационные услуги, административное управление,
- d) Полностью документированная система менеджмента качества,
- e) Полностью документированное руководство по оценке и управлению рисками с описанием идентифицированных рисков и стратегий по их минимизации,
- f) Документальное подтверждение того, что все оборудование, которое предполагается использовать в отделении ВРТ, в частности, оборудование для лаборатории, хранения лекарственных средств, клинических процедур и стерилизации, получило соответствующие разрешения на использование,
- g) Документация внутреннего аудита по проверке со-

блюдения данных требований, который проводится сотрудниками отделения ВРТ перед аудитом сертификационной организации.

f) RTAC обязан передать подробную информацию обо всех вновь образованных отделениях ВРТ в организацию, отвечающую за ведение базы данных по ВРТ Австралии и Новой Зеландии (ANZARD).

Возможно, что сертификационной организации потребуется провести дополнительную инспекцию запуска операционных процедур в отделении ВРТ.

#### 1.2. Система менеджмента качества (СМК) (Критерий надлежащей практики 1)

Отделение ВРТ должно иметь систему менеджмента качества, которая обеспечивает скоординированное оказание услуг в соответствии с планом, которое отвечает потребностям пациентов. Эта система должна включать в себя следующие обязательные элементы:

- a) Политика в области менеджмента качества, которая:
  - i) демонстрирует соблюдение взятых обязательств в области управления качеством,
  - ii) описывает спектр оказываемых услуг, включая определение основного персонала, привлекаемого персонала и самих услуг,
  - iii) описывает цели организации,
- b) Процессы управленческого анализа, используемые для оценки области применения, целей и релевантности системы менеджмента качества,
- c) Согласованность работы персонала и оказания услуг:
  - i) документация, подтверждающая интеграцию услуг.
  - d) управление документооборотом:
    - i) соблюдение требований законодательства и регулирующих органов,
    - ii) система контроля документооборота, которая демонстрирует обеспечение имплементации, утверждения и анализа внутренних и внешних документов,
    - iii) системы внутреннего обмена данными, включая копии протоколов заседаний, электронную почту и служебные записки.
- e) Обучение персонала и его компетентность:
  - i) наличие персонала и/или внештатных сотрудников, имеющих необходимую и документально подтвержденную экспертизу для оказания всех услуг, предлагаемых отделением ВРТ,

- ii) обязательства руководства по адекватному набору персонала, его первичному и регулярному обучению,
- iii) определение требований, предъявляемых к процессу обучения,
- iv) документация по оформлению сотрудников на работу, первичному и регулярному обучению,
- v) документация по необходимой профессиональной регистрации,
- vi) описание сфер ответственности и полномочий,
- vii) политики и процедуры для обучения и непрерывной оценки компетенций, частота проведения оценки и необходимые уровни компетенции,
- viii) критерии компетентности, включая навыки, образование, обучение и опыт,
- ix) документация по компетентности каждого сотрудника в каждой области (внутренняя и внешняя).
  - f) здания и сооружения:
  - i) Оценка требований по достижению целей организации,
  - ii) Наличие адекватной материально-технической базы для достижения поставленных целей. В случаях, когда какой-либо этап процесса ВРТ осуществляется в хирургическом отделении, расположенном за пределами клиники и/или лаборатории, проверка процессов (включая идентификацию и отслеживаемость) и оборудования, используемых на этих объектах, а также во время транспортировки тканей между объектами, должна являться неотъемлемой частью общего аудита,
  - iii) Документация по валидации контроля качества и технического обслуживания оборудования, включая периодичность проверок. В отсутствие такой нормативной базы, должна применяться стандартная политика, описанная в документе Национальной ассоциации испытательных организаций (NATA), регламентирующем проведение медицинских обследований в полевых условиях (Medical Testing Field Application Document),
  - iv) Безопасность, в частности, в контексте защите конфиденциального характера данных и целостности гамет/эмбрионов,
  - v) Все объекты на территории отделения ВРТ, в которых проводятся хирургические процедуры, должны подтвердить наличие политик и процедур по обеспечению безопасности пациентов и оценке рисков.
    - g) Управление рисками:
      - i) оценка рисков,
      - ii) анализ рисков,
      - iii) предоставление отчетности об инцидентах и реагирование на них
    - iv) корректирующие и предупредительные мероприятия,
    - v) охрана труда и техника безопасности
    - h) Работа с ключевыми поставщиками:
      - i) договоры об оказании услуг с ключевыми подрядчиками и ключевыми сторонними поставщиками услуг.
        - i) Аудит:
        - i) график проверок,
      - ii) внутренние аудиты в соответствии с графиком проверок,
      - iii) ежегодные надзорные проверки со стороны RTAC должны быть запланированы на период не позднее, чем за 30 дней до даты прекращения действия лицензии RTAC.

### 1.3. Нормативно-правовое соответствие (критический критерий 1)

Отделение ВРТ должно соответствовать требованиям законодательных и нормативных актов с обязательным документальным подтверждением следующих аспектов:

a) Идентификация и соблюдение требований законодательных и нормативных актов (на уровне страны и отдельных штатов), имеющих отношение к ВРТ, включая следующее: нормативные периоды консервации биологических материалов; донорство гамет и эмбрионов; ведение документации; требования к отчетности. Эта информация должна быть представлена в форме оценки рисков с четким описанием процедур и подтверждением обсуждения данного вопроса высшим руководством, а также с наличием системы передачи информации о любых изменениях посредством документации или обучения персонала и с использованием юридически действительных форм согласия,

b) Способ интеграции внешних требований в рабочие практики,

c) Доведение до сведения сотрудников, имплементация и анализ всех политик/процедур,

d) Соблюдение требований Свода правил RTAC,

e) Действующее подписанное соглашение с Австралийским обществом фертильности,

f) Все исследования на людях, одобренные Комитетом по этике в области исследований на человеке (HREC), зарегистрированном в Национальном совете по здравоохранению и медицинским исследованиям (NHMRC), осуществляемые в соответствии с Национальным регламентом по этическому проведению исследований на человеке (в редакции от 2007 года и более поздних версиях), либо зарегистрированном в аналогичном органе Новой Зеландии.

g) Соблюдение требований, описанных в документе NHMRC «Этическое руководство по применению ВРТ в клинической практике и исследованиях» (в редакции

от 2007 года и более поздних версиях), либо в аналогичном документе Новой Зеландии, кроме случаев, когда эти требования вступают в противоречие с законодательством, или в ситуациях, когда аффилированным с отделением ВРТ Комитетом по этике в области исследований на человеке, зарегистрированным в надлежащем порядке, были предусмотрены альтернативные требования.

#### 1.4. Персонал (критический критерий 2)

Требования к руководящим должностям рассматриваются в двух различных ситуациях, а именно, когда ключевые сотрудники работают (i) непосредственно в отделении ВРТ, либо (ii) за его пределами. Данные требования не применяются к сотрудникам, которые занимали уже занимали должность по состоянию на 1 октября 2017 года и соответствовали требованиям свода правил РТАС, действовавшим на этот момент времени.

##### 1.4.1. Ключевые сотрудники

Отделение ВРТ должно назначить директора по медицинским вопросам, директора по научным вопросам, старшую медсестру и старшего консультанта, а также обеспечить доступ к ним остальных сотрудников. Предполагается, что ключевые сотрудники обязаны лично присутствовать при ежегодных аудитах отделений ВРТ (или групп таких отделений), за которые они отвечают, со стороны РТАС. Если на день проверки у директора по медицинским вопросам запланированы клинические мероприятия, он/она должен выделить время на общение с аудитором. Отделение ВРТ должно предоставить документальные свидетельства квалификации, обучения, образования и опыта ключевых сотрудников.

##### 1.4.1.1. Директор по медицинским вопросам

Директор по медицинским вопросам отвечает за клиническое ведение пациентов в отделении, а также за обучение и компетентность сотрудников отделения. Кроме этого директор по медицинским вопросам выполняет надзорные функции. Начиная с января 2015 года директором по медицинским вопросам может являться признанный специалист-гинеколог или практикующий врач, который:

- а) имеет как минимум 5-летний опыт работы в этой должности; или
- б) может продемонстрировать в значительной степени аналогичный опыт в управлении работой отделения ВРТ и ведении пациентов, страдающих бесплодием; или
- в) имеет сертификат в области репродуктивной эндокринологии и лечения бесплодия (CREI).

Директор по медицинским вопросам обязан подтвердить свое членство в Королевской коллегии акушерства и гинекологии Австралии и Новой Зеландии (RANZCOG) или Королевской коллегии врачей Австралии (RACP), а

также продемонстрировать тот факт, что он продолжает обучение в области репродуктивной эндокринологии и лечения бесплодия. Директоры по медицинским вопросам, не имеющие сертификата CREI, должны получить не менее 50% от максимального количества баллов в рамках программы повышения медицинской квалификации в области репродуктивной эндокринологии и лечения бесплодия, назначаемой коллегией.

##### 1.4.1.2. Директор по научным вопросам

Директор по научным вопросам отвечает за все научные аспекты деятельности отделения ВРТ, а также за обучение и компетентность научных сотрудников отделения. Кроме этого директор по научным вопросам выполняет надзорные функции. Директор по научным вопросам должен иметь опыт управления клинической лабораторией, занимающейся исследованиями в области эмбриологии и андрологии, который необходим в контексте услуг, предлагаемых отделением ВРТ, а также должен обладать знаниями аспектов лабораторной деятельности в организации и продолжать повышать свою квалификацию в этой области. Директор по научным вопросам обязан:

- а) иметь высокую научную степень (быть доктором медицинских наук, магистром или иметь диплом об окончании аспирантуры), подтверждающую обширный научный опыт в области репродуктивной биологии с наличием экспертизы и/или специализированного обучения в области репродуктивной физиологии, клеточной биологии и биохимии, а также опыт в подготовке планов исследований, статистике и решении проблем. Он также должен иметь как минимум 4-летний опыт работы в клинической лаборатории ВРТ и 2-летний опыт работы в управленческой и/или надзорной должности; ИЛИ
- б) должен иметь как минимум 5-летний опыт работы в должности директора по научным вопросам.

##### 1.4.1.3. Старшая медсестра

Старшая медсестра отвечает за работу среднего и младшего медицинского персонала отделения ВРТ, а также за обучение и компетентность этих сотрудников. Кроме этого, старшая медсестра выполняет надзорную функцию. Старшей медсестрой может быть назначена дипломированная медсестра и/или дипломированный врач-акушер с опытом и обучением в области лечения бесплодия. Помимо этого, старшая медсестра должна:

- а) иметь разрешение на работу на территории Австралии или Новой Зеландии, и
- б) иметь как минимум 3-летний опыт лечения пациентов с бесплодием, и
- в) подтвердить тот факт, что она продолжает повышать квалификацию в области лечения бесплодия.

##### 1.4.1.4. Старший консультант

Старший консультант отвечает за оказание консуль-

тационных услуг в отделении ВРТ, а также за обучение и компетентность всех консультантов, работающих в отделении. Кроме этого, старший консультант выполняет надзорную функцию. Старший консультант обязан быть членом Ассоциации консультантов в области лечения бесплодия Австралии и Новой Зеландии (ANZICA), либо соответствовать критериям включения в члены ANZICA, а также подтвердить тот факт, что он продолжает повышать свою квалификацию как консультанта по вопросам лечения бесплодия.

#### 1.4.2. Дополнительный медицинский персонал

Отделение ВРТ должно предоставить документальные свидетельства того, что врачи, отвечающие за лечение и уход за пациентами, обладают соответствующей квалификацией, прошли надлежащее обучение, продолжают повышать свою квалификацию, и за ними осуществляется необходимый надзор в соответствии со следующим требованиями:

а) Надзор и обеспечение лечения и ухода за пациентами в отделении ВРТ должны осуществляться дипломированным медицинским специалистом, являющимся членом RANZCOG или RACP, который получил не менее 20% от максимального количества баллов в рамках программ повышения медицинской квалификации, назначаемых коллегией.

б) Надзор за стажерами или врачами общей практики, работающими в отделении ВРТ, должен осуществляться дипломированным медицинским специалистом, являющимся членом RANZCOG или RACP. Специалисты, стажеры и врачи общей практики должны подтвердить прохождение обучения и свою компетентность в области лечения бесплодия, а также непрерывное повышение квалификации в этой области.

в) В ситуациях, когда за лечение пациентов в отделении ВРТ отвечает врач общей практики или проходящий обучение специалист, лицо, осуществляющее надзорные функции, должно в письменной форме делегировать выполнение соответствующих задач врачу общей практики или проходящему обучению специалисту с получением согласия со стороны последних. Информация о характере и степени подобного делегирования полномочий должна быть в официальном порядке донесена до сведения пациентов. Должны быть предусмотрены необходимые меры в случае возникновения непредвиденных ситуаций.

#### 1.4.3. Когда ключевые сотрудники работают за пределами отделения ВРТ

В случае отсутствия в отделении ВРТ директора по медицинским вопросам, директора по научным вопросам, старшей медсестры или старшего консультанта, текущее руководство работой отделения в соответствующей области возлагается на директора по клиническим вопросам, лаборанта-администратора, заместите-

ля старшей медсестры и консультанта, соответственно. Отделение ВРТ должно предоставить документальные свидетельства квалификации, образования и опыта этих сотрудников. Кроме этого, отделение ВРТ должно быть в состоянии продемонстрировать регулярное участие ключевого персонала в анализе вопросов контроля качества и клинических аспектов деятельности отделения посредством документально оформленных визитов, протоколов совещаний, корреспонденции или комбинации этих элементов.

#### 1.4.3. Когда ключевые сотрудники работают за пределами отделения ВРТ

В случае отсутствия в отделении ВРТ директора по медицинским вопросам, директора по научным вопросам, старшей медсестры или старшего консультанта, текущее руководство работой отделения в соответствующей области возлагается на директора по клиническим вопросам, лаборанта-администратора, заместителя старшей медсестры и консультанта, соответственно. Отделение ВРТ должно предоставить документальные свидетельства квалификации, образования и опыта этих сотрудников. Кроме этого, отделение ВРТ должно быть в состоянии продемонстрировать регулярное участие ключевого персонала в анализе вопросов контроля качества и клинических аспектов деятельности отделения посредством документально оформленных визитов, протоколов совещаний, корреспонденции или комбинации этих элементов.

##### 1.4.3.1. Директор по клиническим вопросам

Директор по клиническим вопросам отвечает за текущее управление клиническими аспектами работы отделения ВРТ и помогает директору по медицинским вопросам в обучении, подтверждении компетенции сотрудников, а также в осуществлении надзорных функций. Директором по клиническим вопросам может быть назначен признанный врач-гинеколог, который:

а) имеет как минимум 2-летний опыт работы в аналогичной должности; или

б) может продемонстрировать в значительной степени аналогичный опыт в управлении клиническими аспектами работы отделения ВРТ и лечении пациентов с бесплодием; или

в) имеет сертификат в области репродуктивной эндокринологии и лечения бесплодия (CREI).

Директор по клиническим вопросам должен предоставить доказательства своего членства в RANZCOG и прохождения курсов повышения квалификации в области репродуктивной эндокринологии и лечения бесплодия. Директоры по клиническим вопросам, не имеющие сертификата CREI, должны получить не менее 20% от максимального количества баллов в рамках программы повышения медицинской квалификации в области ре-

продуктивной эндокринологии и лечения бесплодия, назначаемой коллегией.

#### 1.4.3.2. Лаборант-администратор

Лаборант-администратор должен обладать опытом во всех аспектах работы клинических лабораторий, занимающихся исследованиями в области эмбриологии или андрологии, который необходим в контексте услуг, предлагаемых отделением ВРТ, а также должен подтвердить непрерывное повышение квалификации во всех аспектах лабораторной практики.

Лаборант-администратор:

а) отвечает за обучение и компетентность всех научных сотрудников, работающих в лаборатории.

б) должен иметь степень бакалавра наук или ее эквивалент, которая демонстрирует обширный научный опыт в области репродуктивной биологии с наличием экспертизы и/или специализированного обучения в области репродуктивной физиологии, клеточной биологии и биохимии.

в) также должен иметь как минимум 2-летний опыт работы в клинической лаборатории отделения ВРТ после завершения формального обучения. Это требование может не распространяться на врачей-эмбриологов, работающих самостоятельно в отдаленных географических регионах, при условии наличия политик и процедур (включая надежную систему обмена информацией), позволяющих получать эффективную помощь от директора по научным вопросам.

#### 1.4.3.3. Заместитель старшей медсестры

Заместитель старшей медсестры отвечает за работу среднего и младшего медицинского персонала отделения ВРТ, помогает старшей медсестре в обучении, подтверждении компетенции среднего и младшего медицинского персонала, а также в осуществлении надзорных функций. Заместителем старшей медсестры может быть назначена дипломированная медсестра и/или дипломированный врач-акушер с опытом и обучением в области лечения бесплодия. Помимо этого, заместитель старшей медсестры должен:

а) иметь разрешение на работу на территории Австралии или Новой Зеландии

б) иметь как минимум 2-летний опыт лечения пациентов с бесплодием

в) подтвердить тот факт, что он продолжает повышать квалификацию в области лечения бесплодия.

В случае отсутствия работающего на постоянной основе заместителя старшей медсестры, с последней должен быть обеспечен регулярный и постоянный контакт с документацией всех коммуникаций в целях содействия имплементации обучения, политик и процедур, а также любых других требований по аккредитации. Старшая

медсестра также должна быть доступна для общения для сотрудников, работающих в филиалах организации, в случае отсутствия заместителя старшей медсестры.

#### 1.4.3.4. Консультант

Консультант обязан быть членом Ассоциации консультантов в области лечения бесплодия Австралии и Новой Зеландии (ANZICA), либо соответствовать критериям включения в члены ANZICA, а также подтвердить тот факт, что он продолжает повышать свою квалификацию как консультанта по вопросам лечения бесплодия.

Кроме этого, отделение ВРТ должно обеспечить наличие систем ведения документации и сохранения конфиденциальности в строгом соответствии с руководствами ANZICA и NHMRC, касающимися ВРТ.

### 1.5. Обратная связь с пациентами (критерий надлежащей практики 2)

Отделение ВРТ должно на регулярной основе обеспечивать обратную связь с пациентами. Отделение ВРТ обязано предоставить документальные свидетельства имплементации и пересмотра политик и процедур по сбору и анализу информации, поступающей от пациентов, и реализации соответствующих ответных мер.

Отделение ВРТ обязано принять к рассмотрению и провести расследование поступающих жалоб, а также предоставить документальные свидетельства имплементации и пересмотра политик и процедур, в том числе:

а) информацию о способах составления жалоб пациентами и способах получения на них ответов,

б) принятие к рассмотрению и расследование жалоб,

в) систематическое ведение документации, анализ жалоб и принятие корректирующих мер.

### 1.6. Управление в критических ситуациях (критический критерий 3)

В целях минимизации риска серьезных нежелательных исходов в результате возникновения критической ситуации, отделение ВРТ должно:

а) иметь планы действий в непредвиденных ситуациях, в которых рассмотрены потенциальные сценарии неблагоприятного развития событий, включая сценарии, уникальные для специфического географического региона,

б) обеспечить доступ к оборудованию для реанимации и интенсивной терапии, сетям электропитания и газоснабжения, которые подтвердили свою работоспособность в критически важных областях, включая хирургические процедуры и поддержание условий хранения эмбриональной культуры,

в) продемонстрировать возможность работы в случае реализации таких сценариев,

d) определить главные компоненты вышеупомянутых планов и показать возможность их применения на практике.

При наличии возможности, отделение ВРТ должно иметь политику в области открытого разглашения информации пациентам, на которых негативно повлияла чрезвычайная ситуация. Такая политика должна соответствовать базовому документу по открытому разглашению информации (Australian Open Disclosure Framework), разработанному Австралийской комиссией по безопасности и качеству медицинской помощи.

## 1.7. Переименование или закрытие отделения ВРТ

### 1.7.1. Переименование отделения ВРТ

В случае переименования, отделение ВРТ обязано в течение 30 дней уведомить об этом RTAC, сертификационную организацию, организацию, отвечающую за ведение базы данных ANZARD, а также соответствующие государственные и регулирующие органы.

### 1.7.2. Закрытие отделения ВРТ

В случае закрытия, отделение ВРТ обязано:

a) В течение 30 дней направить соответствующее уведомление в RTAC, сертификационную организацию и организацию, отвечающую за ведение базы данных ANZARD.

b) Обеспечить непрерывное безопасное хранение и доступность гамет, эмбрионов, тканей и медицинских карт пациентов, а также

c) Проинформировать соответствующие государственные и регулирующие органы, а также все заинтересованные стороны.

## 2. Ведение и лечение пациентов

### 2.1. Медицинское обслуживание (критерий надлежащей практики 3)

Отделение ВРТ обязано создать условия, обеспечивающие удовлетворение потребностей пациентов и их партнеров с точки зрения охраны репродуктивного здоровья. Отделение ВРТ должно предоставить документальное подтверждение имплементации и пересмотра политик и процедур в соответствии со следующими требованиями:

a) женщины проходят клиническое обследование на предмет наличия сопутствующих проблем с репродуктивным здоровьем или гинекологических нарушений, а также на наличие проблем, являющихся результатом применения ВРТ,

b) мужчины проходят клиническое обследование на предмет наличия сопутствующих проблем с репродук-

тивным здоровьем и связанных с этим нарушений, а также на наличие проблем, являющихся результатом применения ВРТ,

c) предусмотрены механизмы направления пациентов к врачам-эндокринологам и андрологам,

d) пациенты должны получить консультацию перед зачатием, включая информацию о последствиях, связанных с аномальной массой тела, курением, неблагоприятным воздействием окружающей среды и другими важными факторами. Эта процедура должна быть интегрирована в процесс направления пациентов к специалистам узкого профиля в целях обеспечения оптимального состояния здоровья пациента перед началом лечения бесплодия.

### 2.2. Информация (критерий надлежащей практики 4)

#### 2.2.1. Информация, предоставляемая пациенту

Отделение ВРТ обязано предоставлять пациентам достоверную и своевременную информацию в форматах и на языке, наиболее подходящих для пациента, с соблюдением требований, изложенных в руководстве NHMRC по ВРТ. Отделение ВРТ должно предоставить документальное подтверждение имплементации и пересмотра политик и процедур, которые обеспечивают получение пациентами информации, в письменной и устной форме, касательно диагноза, обследований и вариантов лечения бесплодия. Такая информация должна включать, помимо прочего, описание следующих аспектов применения ВРТ:

a) Процессы, затраты, риски и результаты лечения,  
b) Лекарственные препараты,  
c) Доступность индивидуальных консультаций и групп поддержки,

d) Права и обязательства пациентов,  
e) Доступность переводческих услуг,  
f) Консультации перед зачатием, включая информацию о последствиях, связанных с аномальной массой тела, курением, неблагоприятным воздействием окружающей среды и другими важными факторами.

g) Информирование пациента о том, что решение вопросов, связанных с донорством и суррогатным материнством, вероятно, потребует проведения нескольких консультаций.

#### 2.2.2. Общедоступная информация

Информация, сообщаемая в открытых источниках, должна быть представлена на языке, понятном для неподготовленного читателя, а общий вывод, вытекающий из этой информации, ни в коем случае не должен вводить читателя в заблуждение. Общедоступная информация должна соответствовать следующим требованиям:

a) Информация о частоте успешных исходов должна:  
i) быть представлена с разбивкой по возрасту пациентов,

ii) содержать представленные по отдельности данные о частоте живорождений для свежих и криоконсервированных эмбрионов. При указании частоты успешных исходов в рекламе разрешается использовать клинические данные по частоте исходов беременности при условии, что также указываются сведения о частоте живорождений,

iii) сопровождаться следующей уточняющей информацией: период времени, в течение которого проводился сбор рекламируемых сведений, и не допускающее двойного толкование описание группы пациентов, на основании которой были получены эти сведения (например, имеет ли отношение эта группа к ЭКО, ИКСИ, генетическому предимплантационному скринингу/диагностике или пересаживанию криоконсервированных эмбрионов (FET); указание возрастной группы),

iv) сопровождаться уточняющей информацией о широком спектре факторов, которые влияют на частоту успешных исходов (возраст, масса тела, причина бесплодия и др.), и о том, что результаты у отдельных пациентов могут отличаться в зависимости от индивидуальных обстоятельств,

v) сопровождаться заявлением о том, что не каждый цикл лечения приводит к забору яйцеклетки, пересаживанию эмбриона или криоконсервации эмбриона,

vi) сопровождаться ссылкой или гиперссылкой на документ Австралийского общества

фертильности «Интерпретация данных по частоте беременности: руководство для пациентов»,

vii) быть представлена таким образом, чтобы все пояснения, уточняющие примечания или ссылки были заметны для читателя и не скрыты в оговорке об ограничении ответственности.

b) Сообщения о научных или клинических «прорывах» в области ВРТ в средствах массовой информации могут делаться только после проведения экспертной оценки, включая презентацию выдержки из научной статьи на научной конференции или публикацию статьи в соответствующем научном журнале.

c) Отделения ВРТ не могут включать в общедоступную информацию комментарии пациентов в социальных сетях, которые могут рекламировать услуги, оказываемые конкретным отделением ВРТ,

d) В отделениях ВРТ должны быть предусмотрены соответствующие процессы принятия решений, которые обеспечивают соответствие всей информации, находящейся в общем доступе, требованиям австралийского закона о защите прав потребителей, а также требованиям руководств АНРПА (Австралийское агентство по регулированию деятельности медицинских работников) и АССС (Австралийская комиссия по защите прав потребителей и конкуренции). Отделения ВРТ могут публиковать информацию в открытых источниках только после того, как она была проверена и утверждена директором по медицинским вопросам.

e) Любое аккредитованное РТАС отделение, получающее уведомление от АССС или Департамента по вопросам добросовестной конкуренции о жалобе, связанной с рекламой услуг клиники ВРТ или одного из

ее врачей, обязана рекомендовать председателю РТАС инициировать проведение мониторинга деятельности соответствующей клиники или врача.

f) Отделения ВРТ обязаны обеспечить соответствие своих вебсайтов вышеупомянутым требованиям, а также документально подтвердить такое соответствие посредством проведения регулярных внутренних аудитов.

### **2.3. Юридически действительное согласие (критический критерий 4)**

Отделение ВРТ обязано:

a) обеспечить проведение лечения только при наличии юридически действительного согласия, согласно определению, данному в документе NHMRC «Этическое руководство по применению ВРТ в клинической практике и исследованиях» (в редакции от 2007 года и более поздних версиях).

b) в отделении должен быть протокол оформления документов, позволяющий врачам получать юридически действительное согласие от всех пациентов, доноров и/или суррогатных матерей (и, в соответствующих случаях, от их супругов или партнеров), перед началом лечения,

c) предоставлять пациентам достоверную и своевременную информацию в удобном для них формате,

d) предоставить доказательства имплементации и пересмотра политики и процедур, определяющих процесс получения согласия.

### **2.4. Минимизация риска передачи инфекций (критический критерий 5)**

Отделение ВРТ обязано минимизировать риск передачи инфекций при проведении всех клинических и лабораторных процедур. Отделение ВРТ должно иметь процессы оценки рисков, а также политики и процедуры, обеспечивающие минимизацию риска передачи инфекций:

a) между донорами тканей органов размножения и реципиентами/суррогатными матерями, между партнерами в серодискордантных парах, а также между пациентами и донорами,

b) для персонала, работающего с биологическими материалами, включая сотрудников, выполняющих скрининг на предмет наличия инфекционных заболеваний.

При возможности, в политиках должны быть определены сроки карантина и необходимые тесты.

### **2.5. Медикаментозное лечение (критерий надлежащей практики 5)**

В случаях, когда отделение ВРТ выдает своим пациентам лекарственные препараты, минуя аптечную сеть, отделение должно предоставить доказательства имплементации и пересмотра политик и процедур, обеспечивающих безопасное хранение, распространение и введение

лекарственных средств.

## 2.6. Идентификация и отслеживаемость (критический критерий 6)

Отделение ВРТ обязано обеспечить корректную идентификацию гамет, эмбрионов и пациентов и их непрерывное соответствие, и, в частности, гарантировать, чтобы мужчины, предоставляющие образцы своей спермы, каждый раз в письменной форме подтверждали, что образец принадлежит именно им.

Отделение ВРТ обязано предоставить доказательства имплементации и пересмотра:

а) политик и процедур, позволяющих определить, когда, каким образом и кем была зарегистрирована информация об идентификации, соответствии и верификации гамет, эмбрионов и пациентов на всех стадиях процесса лечения, включая ведение документации в бумажном и электронном виде,

б) процесса, обеспечивающего отслеживаемость гамет и эмбрионов на всех стадиях процесса лечения, включая связанное с этим ведение документации в бумажном и электронном виде (в том числе, в случаях, когда имеется место транспортировка биологического материала),

в) регулярного (как минимум 1 раз в год) аудита процесса идентификации пациентов, гамет и эмбрионов, а также связанной с этим документации (в бумажном и электронном виде).

д) Для обеспечения отслеживаемости всех лиц и образцов должны применяться как минимум три идентификационные формы.

## 2.7. Неотложная медицинская помощь (критерий надлежащей практики 6)

Отделение ВРТ обязано обеспечить доступ к неотложной медицинской помощи. Оно должно предоставить доказательства имплементации и пересмотра политик и процедур по оказанию неотложной медицинской и психологической помощи, а также обеспечить получение пациентами и их партнерами информации о порядке доступа к неотложной медицинской помощи, в том числе в нерабочее время. Отделение ВРТ должно иметь процедуру оказания психологической поддержки пациентам в нерабочие часы, разработанную с привлечением старшего консультанта.

## 2.8. Требования к донорам и суррогатным матерям (критический критерий 7)

Отделение ВРТ обязано гарантировать безопасность гамет, эмбрионов и тканей для донорства и использования суррогатными матерями, а также предоставление необходимых консультационных услуг. Отделение ВРТ

должно предоставить доказательства:

а) соблюдения требований, предусмотренных документом NHMRC «Этическое руководство по применению ВРТ в клинической практике и исследованиях» (в редакции от 2007 года и более поздних версиях),

б) соблюдения законодательных норм на уровне страны, штата или территории,

в) того, что перед началом цикла лечения отделение в обязательном порядке получит от пациента/пары заявление, в котором пациент/пара обязуется предоставить информацию о результате цикла лечения,

д) того, что пациент получил необходимые рекомендации от консультанта, соответствующего критериям членства в ANZICA. По вопросам донорства и суррогатного материнства консультации являются обязательными для всех доноров, партнеров, реципиентов, суррогатных матерей и их партнеров,

е) того, что в отделении существуют политики и процедуры по вопросам донорства и суррогатного материнства, разработанные при участии старшего консультанта. Если донор известен, перед подписанием форм согласия обязательным является проведение совместного обсуждения с участием всех сторон.

Отделение ВРТ обязано предоставить группе аудиторов сертификационной организации список всех кодов доступа к файлам за предыдущий год, содержащим информацию о донорстве биологических материалов, с разбивкой по типу материала (ооциты, сперма, эмбрионы) и статусу суррогатного материнства. Сертификационная организация должна выбрать по три файла каждой категории (при наличии) для проведения полного аудита в течение дня.

## 2.9. Криоконсервация гамет и эмбрионов (критический критерий 8)

Отделение ВРТ обязано предоставить доказательства имплементации и пересмотра политик и процедур, гарантирующих безопасное обращение с гаметами, эмбрионами и тканями в соответствии с законодательными нормами на уровне государства, штата или территории, а также в соответствии с положениями руководства NHMRC по ВРТ.

## 3. Результаты лечения

### 3.1. Синдром гиперстимуляции яичников (критерий надлежащей практики 7)

Отделение ВРТ обязано свести к минимуму частоту возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Отделение должно предоставить доказательства имплементации и пересмотра политик и процедур, которые:

- а) обеспечивают выявление и лечение пациентов, входящих в группу риска развития СГЯ,
- б) позволяют измерить и, по возможности, минимизировать частоту развития СГЯ,
- в) должны гарантировать получение пациентами информации о рисках, симптомах и лечении СГЯ,
- д) должны гарантировать получение пациентами информации о том, каким образом они могут получить помощь, совет или медицинское обслуживание в нерабочие часы в случае экстренной ситуации

### 3.2. Нежелательные явления (критический критерий 9)

Отделение ВРТ обязано подтверждать и рассматривать нежелательные явления, а также предоставить основание реализации и анализа:

- а) политик и процедур, обеспечивающих систематический сбор и анализ причинных факторов, а также принятие необходимых мер в случае возникновения нежелательного или незапланированного явления,
- б) нежелательных явлений, включая серьезные нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, подлежащие регистрации (согласно определению, которое дается в разделе 4).
- в) О серьезных нежелательных явлениях, подлежащих регистрации (согласно определению, которое дается в разделе 4), необходимо сообщать в RTAC через секретариат для упрощения аудита ответов на нежелательное явление, а также в сертификационную организацию. В этом случае необходимо предоставить данные, указанные в Приложении 1.

### 3.3. Многоплодная беременность (критический критерий 10)

Отделение ВРТ обязано минимизировать частоту случаев многоплодной беременности. Отделение должно предоставить основание реализации и анализа политик и процедур, которые:

- а) гарантируют регулярное проведение аудита (не реже одного раза в год) частоты случаев многоплодной беременности и корректирующих мероприятий, непрерывно направленных на снижение этой частоты в ходе всех циклов лечения, включая искусственное оплодотворение, даже если оно проводилось за пределами отделения ВРТ,
- б) рекомендуют пациентам в ходе первого цикла лечения пересаживать пациентам не более одного эмбриона или ооцита от женщины, возраст которой на момент забора ооцита составлял менее 35 лет,
- в) гарантируют пересаживание не более двух эмбрионов/ооцитов в рамках одного цикла лечения у женщин в возрасте до 40 лет на момент забора ооцита,

д) гарантируют пересаживание не более двух эмбрионов/ооцитов женщине-реципиенту любого возраста в рамках одного цикла лечения, если ооциты были получены от женщины в возрасте до 40 лет на момент забора ооцита,

е) гарантируют обязательное пересаживание только одного эмбриона суррогатной матери,

ф) гарантируют получение пациентами информации о рисках экономического, медицинского, социального и психологического характера, которые связаны с многоплодной беременностью.

### 3.4. Мониторинг данных (критический критерий 11)

Отделение ВРТ обязано регулярно анализировать исходы лечения. должно предоставить основание реализации и анализа политик и процедур, которые:

- а) обеспечивают идентификацию, сбор, анализ и оценку данных в целях мониторинга терапевтических процедур/практик и исходов лечения не реже одного раза в год.
- б) позволяют ориентировочно оценить клинические исходы, полученные в отделении ВРТ, относительно данных из последнего отчета ANZARD, а также определить области и возможности для улучшения исходов. В ситуациях, когда успешность клинических исходов падает ниже 25-го перцентиля, клиника обязана проанализировать причину таких низких результатов и ввести в действие план по улучшению показателей, если такая мера считается необходимой.

Помимо этого, председатель RTAC должен уведомить отделение ВРТ, если полученные в нем клинические исходы, переданные в базу данных ANZARD, упали ниже уровня в 3 стандартных отклонениях на воронкообразном графике с учетом факторов, потенциально дающих искажение, таких как размер отделения ВРТ, возраст пациентки и количество родов у нее в анамнезе. Если подобная картина повторяется в течение 2 лет подряд, от отделения ВРТ потребуется предоставить председателю RTAC план по улучшению показателей, и имплементация этого плана будет являться объектом аудита (каждые 6 месяцев) со стороны организации, отвечающей за сертификацию данного отделения. Такой аудит проводится за счет отделения ВРТ вплоть до достижения значимого улучшения показателей.

### 3.5. Отчетность (критический критерий 12)

Отделение ВРТ обязано (а) передать в Базу данных по применению ВРТ в Австралии и Новой Зеландии (ANZARD) необходимые сведения в предусмотренные сроки, и (б) сообщить пациентам о том, каким образом может быть использована информация о них. Отчет-

ность, передаваемая в базу данных ANZARD, должна соответствовать следующим требованиям:

а) соответствие формату ввода информации в базу данных ANZARD,

б) обеспечение достоверности информации, передаваемой в базу данных ANZARD, включая определение исходов беременности согласно действующему терминологическому словарю ANZARD, посредством проведения внутреннего аудита перед передачей данных в агентство, и

в) имплементация и пересмотр политик и процедур по информированию пациентов и получению юридически действительного согласия на использование информации, как позволяющей идентифицировать пациента, так и не позволяющей сделать это, которая будет переда-

на государственным, регулирующим и законодательным органам, включая ANZARD, а также согласия на то, что не позволяющая идентифицировать пациента информация может быть использована для популяционного анализа и в исследовательских проектах.

Помимо этого, при проведении RTAC аудита отделение ВРТ обязано передать RTAC список всех клинических случаев, переданных в базу данных ANZARD в течение предыдущего календарного года, а также всех циклов ВРТ, проведенных в течение текущего года, окончательный исход которых известен. Этот список должен включать женщин с наступившей беременностью и с различными исходами. Из этого списка сертификационная организация должна случайным образом выбрать десять (10) позиций, по которым отделение ВРТ будет обязано предоставить документальные доказательства проведения анализов по подтверждению исхода беременности.

#### 4. Определения

АССС	Австралийская комиссия по защите прав потребителей и конкуренции
Нежелательные явления	<p>Серьезное нежелательное явление – это любое явление, связанное с применением ВРТ, которое:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• причиняет вред здоровью, приводит к потере или повреждению тканей органов у пациентов</li> <li>• приводит к развитию тяжелого осложнения общемедицинского или хирургического характера, имеющего прямую связь с применением ВРТ</li> <li>• приводит к госпитализации пациента и является результатом применения ВРТ.</li> </ul> <p>Серьезные нежелательные явления подлежат расследованию и полному документальному оформлению с имплементацией корректирующих мероприятий, оценка которых проводится сертифицирующей организацией в рамках следующей запланированной инспекции.</p> <p>Серьезное нежелательное явление, подлежащее регистрации – это аномальный незапланированный исход, связанный с применением ВРТ, который:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• может приводить к передаче инфекционного заболевания</li> <li>• может приводить к летальному исходу или состоянию, представляющему угрозу для жизни пациента, инвалидизации или недееспособности</li> <li>• возникает в результате ошибочной идентификации гаметы или эмбриона</li> <li>• может влиять на безопасность людей, гамет, эмбрионов, оборудования или технических средств в случае чрезвычайной ситуации</li> <li>• приводит к потенциальному или фактическому нарушению законодательства.</li> </ul> <p>О серьезных нежелательных явлениях, подлежащих регистрации, необходимо сообщать в RTAC или сертифицирующую организацию в течение 6 недель с момент возникновения явления, с приложением краткого описания расследования явления и всех предпринятых действий.</p>
АНПРА	Австралийское агентство по регулированию деятельности медицинских работников
ANZARD	База данных по применению ВРТ в Австралии и Новой Зеландии
ANZICA	Ассоциация консультантов в области лечения бесплодия Австралии и Новой Зеландии
Назначение	Действие, при котором Организация нанимает, вступает в контрактные отношения, выбирает или использует конкретное лицо для выполнения определенной роли.

ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
Искусственное оплодотворение	Контролируемый и запланированный процесс ВРТ, с помощью которого в половые пути женщины вводится сперма, одновременно с гормональной стимуляцией или без таковой.
Отделение ВРТ	Организация, имеющая лабораторию, которая осуществляет сбор или подготовку человеческих гамет и/или эмбрионов для терапевтических целей, в том числе с использованием материалов, получаемых из клинических центров различной специализации. Если сбор гамет/эмбрионов и их подготовка проводятся в разных местах, эти два центра рассматриваются в качестве одного отделения ВРТ.
Аудит	Систематический, независимый анализ и оценка с целью определения соответствия фактической деятельности и результатов запланированным мероприятиям.
Полномочия	Права на осуществление действия, как делегированные, так и предоставляемые напрямую.
Сертификация	Выполняемая сторонней организацией оценка системы качества поставщика услуг на соответствие опубликованным стандартам, применяемым к системам менеджмента качества, и любым другим требованиям, предусмотренным системой (например, ISO 19011:2002).
Компетентный	Имеющий необходимые возможности, знания или полномочия.
CREI	Сертификат в области репродуктивной эндокринологии и лечения бесплодия
Соглашение	Подписанное с Австралийским обществом фертильности соглашение по соблюдению требований, изложенных в Своде правил RTAC. Соглашение требует ежегодного обновления.
Чрезвычайная ситуация	Чрезвычайная ситуация – внезапное катастрофическое событие, которое серьезным образом нарушает функционирование группы людей или общества в целом и приводит к человеческим, материальным, экономическим или экологическим потерям, которые превышают возможности группы людей или общества в целом справиться с последствиями собственными силами. Хотя в большинстве случаев чрезвычайные ситуации вызваны природными явлениями, они также могут быть связаны с действиями людей.
Объект	Физическое место, участок или здание, в котором или из которого осуществляется оказание услуг.
FNA	Общество медсестер по лечению бесплодия Австралии
FSA	Австралийское общество фертильности
Руководство	Принятие ответственности за общее управление деятельностью организации, включая определение целей и задач при оказании услуг.
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
Интеграция	Процесс вовлечения, ассимиляции, включения или объединения отдельных лиц в текущую работу отделения ВРТ.
Управление	Имплементация политики, определенной руководящим органом, и координация текущей работы для достижения целей организации.
NHMRC	Национальный совет по здравоохранению и медицинским исследованиям
Руководство NHMRC по ВРТ	«Этическое руководство по применению ВРТ в клинической практике и исследованиях» (в редакции от 2007 года и более поздних версиях), опубликованное NHMRC.
Организация	Юридическое лицо, отвечающее за предоставление услуг одному или нескольким отделениям ВРТ.
Стимуляция овуляции	Контролируемый и запланированный процесс ВРТ, при котором гормональная стимуляция применяется для запуска процесса овуляции.
Пациент	Пользователь или участник процесса оказания услуг, включая доноров.
Политика	Общие намерения и направления деятельности организации.

Процедура	Конкретный способ выполнения определенного действия.
Процесс	Набор связанных между собой действий, которые строго запланированы и осуществляются в контролируемых условиях.
Политика в области качества	Общие намерения и направления деятельности организации, связанные с качеством, которые официально декларируются высшим руководством организации.
Документация	Описание медицинского обслуживания, предоставляемого пациенту/донору, которого можно идентифицировать. Документация может представлять собой один файл, несколько файлов, как в бумажном, так и в электронном виде, и может храниться в отделении ВРТ, у поставщика услуг или у самого пациента/донора.
Пересмотр	Формальный процесс обновления, внесения изменений или повторного планирования, который основан на оценке результатов.
Риск	Вероятность возникновения события, которое будет негативным образом сказываться на поставленных целях.
Управление рисками	Культура, процессы и структуры, направленные на реализацию потенциальных возможностей одновременно с минимизацией нежелательных эффектов.
Филиал	Филиал – отделение, которое не имеет постоянной лаборатории или лабораторного оборудования.
Поставщик услуг	Лицо, отвечающее за предоставление услуг, как независимым образом, так и от имени какой-либо организации, включая всех сотрудников, в том числе высшего звена, которые работают на условиях найма, самостоятельной занятости, подряда, временных трудовых договоров или в добровольном порядке.
Заинтересованные стороны	Лицо или группа лиц, заинтересованные в функционировании или успехе организации, включая, помимо прочего, пациентов, собственников, крупных поставщиков, финансовые институты и общество.
Надзор	Деятельность, направленная на то, что поднадзорное лицо могло добиться высокого качества выполнения своей работы, поддерживать и повышать этот уровень качества посредством направленной поддержки и развития сотрудника.
Терапевтическая услуга	Услуга по лечению пациентов, например, ЭКО или ВМО. К этому понятию не относятся диагностические процедуры, такие как анализ спермы.
Юридически действительное согласие	Для того, чтобы согласие считалось юридически действительным: <ul style="list-style-type: none"> <li>• лицо, дающее свое согласие, должно рассматриваться в качестве лица, уполномоченного предоставлять такое согласие,</li> <li>• решение о согласии на проведение лечения или процедуры должно приниматься без необоснованного давления,</li> <li>• должны соблюдаться все требования, касающиеся предоставления информации и проведения консультаций, описанные в Главе 4 руководства NHMRC по ВРТ,</li> <li>• согласие должно иметь конкретный характер и распространяться только на процедуру, в отношении которой такое согласие было предоставлено.</li> </ul>

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Пожалуйста, предоставьте следующую информацию о любом серьезном нежелательном явлении в секретариат RTAC и вашу сертификационную организацию в соответствии с требованиями, изложенными в разделе 3.2 Свода правил RTAC.

Название отделения ВРТ	
Тип явления (согласно определению, указанному в Своде правил)	
Клиническая картина и вмешательство (с указанием дат)	
Результат лечения пациента	
Предпринятое корректирующее действие	
Дата завершения явления	
Ключевой сотрудник, который провел анализ явления, с указанием даты анализа	

Отправьте заполненную форму по следующему адресу:

FSA Secretariat, Waldron Smith Management, 119 Buckhurst Street, South Melbourne VIC 3205  
(e-mail: kimo@wsm.com.au)

**СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ПОД ЭГИДОЙ  
КАЗАХСТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ  
«ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ВРТ»**

г. Астана, 9 ноября 2017 года



На заседании совета экспертов присутствовали:

**Модератор:**

1. Профессор **Локшин В.Н.**, д.м.н., профессор, член-корр. НАН РК, президент Казахской ассоциации репродуктивной медицины, ректор Международной академии репродуктологии, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA г.Алматы.

**Участники:**

2. **Валиев Р.К.**, главный врач Международного клинического центра репродуктологии PERSONA г.Алматы, к.м.н., врач-репродуктолог.

3. **Карибаева Ш.К.**, директор по стратегическому развитию Международного клинического центра репродуктологии PERSONA г.Алматы, к.м.н., врач-репродуктолог.

4. **Рапильбекова Г.К.**, д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая акушерским отделением № 1, АО «Национальный научный центр материнства и детства» г.Астана.

5. **Мырзабекова Г.Т.**, врач акушер-гинеколог высшей категории, репродуктолог, гинеколог-эндокринолог, руководитель отделения ЭКО клиники «ДостарМед» г.Алматы.

6. **Сармулдаева Ш.К.**, врач акушер-гинеколог высшей категории, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова г.Алматы.

7. **Чалова Л.Р.**, врач-репродуктолог отделения ВРТ, АО «Национальный научный центр материнства и детства» г.Астана.

8. **Ибрагимов А.К.**, врач-репродуктолог, медицинский директор Клиники репродукции человека «Экомед» г.Астана.

9. **Ким В.В.**, врач-репродуктолог высшей категории, главный врач Медицинского центра ЭКО-VITA г.Астана.

10. **Пак Л.Р.**, акушер-гинеколог, врач-репродуктолог высшей категории, главный врач клиники «Акжан» г.Караганда.

11. **Есенаманова С.М.**, акушер-гинеколог, к.м.н., преподаватель ЗКГМУ им. М. Оспанова и врач кабинета бесплодия ОПЦ г. Актобе.

12. **Тарарака Н.С.**, врач-репродуктолог высшей категории, главный врач ЭКО центра доктора Тарарака г.Шымкент.

13. **Быков Д.В.**, врач-репродуктолог первой категории ЭКО центра доктора Тарарака г.Шымкент.

**Приглашенные участники:**

14. **Абубакиров Айдар Назимович** - врач акушер-гинеколог, к.м.н., руководитель 1-го гинекологического отделения Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им.Кулакова, Москва, РФ.

15. **Мишиева Нона Годовна** - врач акушер-гинеколог, репродуктолог, д.м.н., ведущий научный сотрудник 1-го гинекологического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им.Кулакова, Москва, РФ.

16. **Асатова Мунира Мирюуповна**, Ташкентский институт усовершенствования врачей, зав. кафедрой акушерство-гинекологии и перинатальной медицины, д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан

17. **Кибец Елена Анатольевна**, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФУВ КГМИП и ПК, Бишкек, Кыргызстан.

**Повестка дня:** персонифицированные подходы в ВРТ, результаты новых исследований лютеиновой поддержки в программах ВРТ.

**Профессор Локшин В.Н.** выступил с докладом «Персонифицированные подходы при ВРТ», в котором описал важность персонифицированного подхода при ВРТ согласно последним тенденциям в репродуктологии.

**Доктор медицинских наук Рапильбекова Г.К.** осветила вопрос акушерско-гинекологической помощи и ведения беременности женщин после процедуры ВРТ, подняв вопрос о необходимости преемственности между репродуктологами и акушерами-гинекологами.

**Кандидат медицинских наук Валиев Р.К.** представил на обсуждение новые данные в поле ВРТ и анализ их результатов, а именно: клинические данные по результатам исследования **Lotus I** о применении дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ. Был описан дизайн исследования: двойное слепое, с двойной маскировкой, рандомизированное, многоцентровое, международное исследование сравнимой эффективности, безопасности и переносимости применения перорального дидрогестерона по 30 мг в сутки или микронизированного вагинального прогестерона в капсулах по 600 мг в сутки для поддержки лютеиновой фазы в рамках ЭКО. В исследовании приняли участие 1031 пациенток в 38 ис-

следовательских центров из 7 стран – Австрии, Бельгии, Финляндии, Германии, Израиля, России, Испании.

Результаты исследования:

- исследование **Lotus I** доказало, что пероральный дидрогестерон имеет сопоставимую с микронизированным вагинальным прогестероном эффективность, что подтверждалось наличием сердцебиения плода на 12-й неделе гестации;

- пероральный прием дидрогестерона продемонстрировал аналогичный профиль безопасности с микронизированным вагинальным прогестероном, в этом исследовании не было выявлено никаких новых проблем, связанных с безопасностью;

- частота положительного теста на беременность, наступления клинической беременности, частота живорождений и анализ состояния новорожденных были сходными в обеих группах.

В конце презентации Валиев Р.К. сделал вывод о том, что благодаря последнему крупномасштабному исследованию **пероральный дидрогестерон может рассматриваться в качестве стандарта для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ.**

По результатам выступлений и обсуждения на заседании Совета экспертов 09.11.2017 была принята следующая **резолюция:**

«Одной из приоритетных задач современного здравоохранения в контексте реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы является укрепление межсекторального взаимодействия с целью реализации комплексных мер по охране материнства и детства, укрепления ментального и репродуктивного здоровья населения.

Для достижения данной цели Совет экспертов определил основные направления работы акушеров-гинекологов и репродуктологов для повышения эффективности лечения пациентов:

Внедрение персонализированного подхода при проведении ВРТ с помощью национальных клинических

протоколов лечения бесплодия, что обусловлено многообразием причин бесплодия, при которых невозможно найти универсальный подход.

3. Первые шаги к внедрению принципов персонализированной медицины в поле ВРТ должны основываться на следующих положениях:

- общепринятых протоколов стимуляции яичников в программах ЭКО быть не должно;

- движение от «блокбастерного» подхода к глубокой индивидуализации выбора схем стимуляции яичников;

- выбор стратегии при проведении индукции суперовуляции должен основываться на данных объективных биомаркеров;

4. Поддержка лютеиновой фазы при экстракорпоральном оплодотворении является одним из важных этапов достижения успеха.

5. Для поддержки лютеиновой фазы имеются различные продукты с различными путями введения.

6. Для достижения высокой комплаентности при лютеиновой поддержке, необходимо отдавать предпочтение удобству и легкости применения гестагеновых препаратов, что также согласуется с принципами персонализированного подхода к пациенту.

7. Данные последних исследований в области ВРТ и лютеиновой поддержке многообещающие и должны быть учтены в разработке персонализированного подхода при ВРТ.

8. Пероральные гестагены для эффективной поддержки лютеиновой фазы в циклах вспомогательных методов репродуктивных технологий (ЭКО) позволят повысить комплаентность пациенток и предоставят больший выбор для врача и пациентов.

9. Данные из нового исследования продемонстрировали высокую эффективность, перорального дидрогестерона (достоверно не отличающуюся от таковой в группе пациенток, получавших микронизированный прогестерон).

10. Ведение беременных после применения ЭКО требует более пристального внимания врача.

В связи с этим на данном этапе поставлены краткосрочные задачи на 2018 год:

1. Дополнить и конкретизировать существующие протоколы.

2. Создать и утвердить рабочую группу по подготовке протоколов.

3. Разработать и утвердить план внедрения протокола в практическое здравоохранение.

## Правила оформления статей

1. Журнал «Репродуктивная медицина» публикует статьи, освещающие фундаментальные и частные вопросы репродуктивной медицины.

2. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в операционной системе Windows (перенос слов не делать), у статьи должен быть УДК.

3. Материалы должны быть напечатаны на одной стороне листа формата А4, размер шрифта – 12. Рекомендуемый объем статьи – не более 8 страниц.

### **Статьи в формате PDF не высылать.**

4. Титульное оформление статьи:

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

5. Текст статьи, содержащий результаты собственных наблюдений, исследований и экспериментов, обычно делится на разделы: введение, материалы, методы, результаты, обсуждения, выводы.

6. В целях эффективного взаимодействия с редакцией журнала, необходимо сообщить информацию об авторе (фамилия, имя и отчество, адрес, телефон, e-mail). Статья должна быть тщательно выверена автором.

7. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко. С указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из текста.

8. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.

9. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на электронном носителе (CD, USB-накопитель) в любом графическом редакторе (PSD, Tiff, AI, JPEG) и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6х9 см и хорошего качества (не менее 250 dpi).

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

11. Для книг и сборников необходимо указать точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.

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

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

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

27–29 июня 2018 года



РЕГИОНАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ

**Мать и Дитя**

**XI**

**Пленум Правления  
Российского общества  
акушеров-гинекологов**



**КЗЦ «Миллениум»  
г. Ярославль**



**XIX** ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ  
**Мать и Дитя**

**26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА  
г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»**

## Контактная информация

**Участие в выставке  
регионального форума**  
Князева Анастасия  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)  
Моб.: +7 (926) 611-23-94  
E-mail: knyazeva@mediexpo.ru

**Менеджер по работе с клиентами  
регионального форума**  
Гудзь Екатерина  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (118)  
Моб.: +7 (926) 612-91-28  
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru

**Участие в научной программе  
регионального и московского  
форумов «Мать и Дитя»**  
Баранов Игорь Иванович  
Тел.: +7 (495) 438-94-92  
+7 (495) 438-77-44  
E-mail: i\_baranov@oparina4.ru

**Регистрация делегатов**  
Сизова Мария  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
Моб.: +7 (929) 646-51-66  
E-mail: reg@mediexpo.ru

**Бронирование гостиниц,  
авиа и ж/д билетов**  
Лазарева Елена  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)  
Моб.: +7 (926) 095-29-02  
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

**Участие в выставке  
московского форума**  
Ранская Светлана  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)  
Моб.: +7 (926) 610-23-74  
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

**Конгресс-оператор  
«МЕДИ Экспо»**  
Тел.: +7 (495) 721-88-66  
E-mail: expo@mediexpo.ru  
Сайт: www.mediexpo.ru



**МЕДИ Экспо**

Подробнее на сайтах:  
[www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru),  
[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)



# IV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

3-5 ОКТЯБРЯ 2018

МОСКВА

ВДНХ, ПАВИЛЬОН 75

## 8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

Более **300 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных  
Более **150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских  
и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного  
оборудования и расходных материалов

Свыше **50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ**

### ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- День сепсиса
- Клиническая цитология
- Этиология, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний
- Лабораторная диагностика социально значимых инфекций
- Обращение медицинских изделий in vitro
- Экономика и организация лабораторной службы
- Медицина 5П
- Молекулярно-генетическая лабораторная диагностика в онкологии

### НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Цифровая медицина. Big data и системы поддержки врачебных решений
- Стандартизация и гармонизация – путь к сопоставимости результатов исследований. Где мы сейчас?
- Хромато-масс-спектрометрия – ключ к решению сложных диагностических задач
- Мужское здоровье и новые маркеры в клинической практике уролога

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Лабораторная диагностика в клинической практике:

- Кардиология
- Эндокринология
- Гематология
- Урология
- Дерматовенерология
- Орфанные заболевания

### IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- ПОСТЕРНАЯ ЗОНА
- ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- ФОТОВЫСТАВКА «Израиль глазами российских лабораторных работников», «Лабораторный город и его жители»
- МУЗЫКА И ИСКУССТВО

### СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- ДЕНЬ ИЗРАИЛЯ
- ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ им. В. В. МЕНЬШИКОВА
- КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



19-20  
АПРЕЛЯ

КАЗАХСТАН | АЛМАТЫ  
КАЗНУ ИМ. АЛЬ-ФАРАБИ  
2018

# VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС КАМЛД

СОВРЕМЕННЫЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ И ИНТЕГРАЛЬНЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ В ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ



InterMedLab  
МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА



Организатор



КАЗАХСТАНСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
МЕДИЦИНСКОЙ  
ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ

Со-организаторы:



При поддержке:



International Federation  
of Clinical Chemistry  
and Laboratory Medicine

+7 (727) 250 00 11  
+7 (776) 250 05 58

Конгресс-оператор:



в составе MedExpert

Спонсор регистрации:



Информационный партнер:

**ЛАБОРАТОРНАЯ  
МЕДИЦИНА**

kamld@medexpo.kz  
www.kamld.kz  
www.labmed.kz  
www.medmedia.kz

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



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





**АНА МЕН БАЛА**

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ АНА МЕН БАЛА

**17-18 МАЯ 2018 | АЛМАТЫ | ATAKENT PARK HOTEL**

## Научная программа форума:

- Организация медико-социальной помощи (снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности; ведение беременных с экстрагенитальной патологией и высоким риском акушерских осложнений)
- Клинические аспекты акушерства (безопасные технологии ведения беременности и родов, невынашивание беременности, гипертензивные состояния при беременности, кровотечения в акушерстве, инфекции при беременности и т.д.);
- Клинические аспекты гинекологии
- Клинические аспекты перинатологии и неонатологии (пренатальный и неонатальный скрининг, ультразвуковая диагностика)  
- клинические аспекты здоровья семьи (сохранение репродуктивного здоровья, бесплодие в браке, вопросы контрацепции)

## В РАМКАХ ФОРУМА:

Специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



Министерство  
Здравоохранения  
Республики  
Казахстан



РГП на ПХВ «Научный  
Центр Акушерства,  
гинекологии и  
перинатологии» МЗ РК

Организаторы:

Платиновый спонсор:

**SAMSUNG**



Конгресс-оператор

**MedMedia**  
в составе MedExpert

+7 (727) 250 00 11  
+7 (776) 250 05 57  
info@medmedia.kz  
www.anamenbala.org



# ASTANA ZDOROVIE

15-я Казахстанская Международная

ВЫСТАВКА по ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

31 октября - 2 ноября 2018

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



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

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



CERT NO.: 12 100 52746 TMS  
ISO 9001:2015

©2017 ТОО «МедЭксперт Казахстан», ТОО «МедЭксперт»,  
ТОО «МедТранслейт», ТОО «МедМедиа Казахстан» и ТОО «МедЛоджистикс». Все права защищены.



# РЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»

*к 10-летию КАРМ*



Актау  
14-15 июня

Усть-Каменогорск  
13-14 сентября

2018

Организатор:



Конгресс-оператор:



Платиновый спонсор:



Серебряный спонсор:



Научный спонсор:



Партнер:



Информационный партнер:



+7 (727) 250 00 11 | +7 (776) 250 05 58 | [karm@medexpo.kz](mailto:karm@medexpo.kz) | [www.karm.kz](http://www.karm.kz) [www.repromed.kz](http://www.repromed.kz)

# Дюфастон®

10 мг Дидрогестерон



## КИСЛОРОД ДЛЯ БЕРЕМЕННОСТИ



РК-ЛС-5№014248 от 16.01.14 до 16.01.2019 г. **Международное непатентованное название.** Дидрогестерон **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. **Состав.** Одна таблетка содержит активное вещество – дидрогестерон 10 мг; вспомогательные вещества - лактозы моногидрат, титана диоксид (Е-171) и др. **Показания к применению.** Нарушение менструального цикла; эндометриоз; дисменорея; бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности; угрожающий аборт по причине недостаточности прогестерона; привычное невынашивание беременности по причине недостаточности прогестерона; предменструальный синдром. При терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой может быть использован в циклическом режиме при следующих состояниях: для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы; дисфункциональные маточные кровотечения; вторичная аменорея. **Способ применения и дозы.** Предлагаемые режимы приема можно корректировать в зависимости от тяжести состояния и индивидуальной реакции на лечение. Нерегулярные менструации – по 1 таблетке (10 мг) в день с 11-го по 25-й день. Эндометриоз – по 1-3 таблетки (10-30 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Дисменорея – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности – по 1 таблетке (10 мг) в день с 14-го по 25-й день цикла. Угрожающий аборт по причине недостаточности прогестерона – начальная доза: 4 таблетки (40 мг) однократно, затем по 1 таблетке (10 мг) через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. При продолжении или рецидиве симптомов во время лечения дозу следует повышать на 1 таблетку (10 мг) каждые 8 часов. Лечение продолжать в эффективной дозе в течение 1 недели после исчезновения симптомов; затем постепенно снижать. При последующем рецидиве симптомов лечение продолжить приемом эффективной дозы, достигнутой ранее. Привычное невынашивание беременности по причине недостаточности прогестерона – по 1 таблетке (10 мг) в день до 20-й недели беременности; затем дозу можно постепенно снизить. Лечение следует начать до зачатия. Дисфункциональные маточные кровотечения. Для прекращения кровотечения - по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в течение 5-7 дней. Последующее интенсивное кровотечение можно предупредить посредством назначения с профилактической целью 1 таблетки (10 мг) в день с 11-го по 25-й дни цикла, при необходимости в комбинации с эстрогенами, на протяжении 2-3 циклов. Вторичная аменорея – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 11-го по 25-й день цикла для достижения секреторной трансформации эндометрия в результате адекватной стимуляции эндогенными или экзогенными эстрогенами. Для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день в течение 14 последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. Предменструальный синдром – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дети и подростки младше 18 лет: безопасность и эффективность дидрогестерона у подростков в возрасте 12-18 лет не установлена. **Побочные действия.** Часто: мигрень, головная боль, тошнота, расстройства менструации, включая метроррагию, меноррагию, олиго/амеорею, дисменорею и нерегулярные менструации. **Противопоказания.** Наличие противопоказаний к эстрогенам при комбинированной терапии; вагинальные кровотечения неустановленной этиологии; серьезные нарушения функции печени в настоящий момент или в анамнезе до нормализации печеночных тестов; гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата; диагностированные или подозреваемые прогестаген- или эстрогензависимые злокачественные новообразования. **Лекарственные взаимодействия.** Данные исследований *in vitro* указывают на то, что основной путь метаболизма приводит к образованию основного фармакологически активного метаболита – 20-альфа-дигидродидрогестерона (ДГД), который катализируется альдо-кето редуктазой 1С (АКР 1С) в цитозоле человека. Следующее метаболическое превращение осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYPs), практически исключительно изоферментом CYP3A4, приводя к образованию различных незначительных метаболитов. Главный активный метаболит ДГД является субстратом для метаболической трансформации изоферментом CYP3A4. Поэтому метаболизм дидрогестерона и ДГД может повышаться при одновременном приеме препаратов, которые повышают синтез ферментов системы цитохрома, например, антиконвульсантов (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), некоторых туберкулостатиков и противовирусных (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), а также растительных препаратов, содержащих экстракты травы зверобоя (*Hypericum perforatum*), шалфей или гинкго билоба. Ритонавир и нелфинавир, известные как мощные ингибиторы энзимов цитохрома, наоборот, проявляют свойства индукторов энзимов при одновременном приеме со стероидами. Клиническое значение повышения метаболизма дидрогестерона заключается в снижении эффективности. Исследования *in vitro* показали, что дидрогестерон и ДГД в терапевтических концентрациях не подавляют и не индуцируют энзимы цитохрома. **Форма выпуска и упаковка.** По 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной с нанесенным голографическим изображением логотипа компании Abbott. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства Дюфастон®, утвержденную приказом МЗСР РК N001410 от 12.04.2016г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.  
ТОО «Абботт Казахстан» 050059, г. Алматы  
пр. Достык 117/6, Бизнес-центр «Хан Тенгри-2», Республика Казахстан.  
Тел. +7 727 2447544, +7 727 2447644.  
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



корешок