

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

3 (36) 2018

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **Элиэзер Гирш**
Мужские биологические часы:
зависимость мужской
фертильности от возраста
- **Т. А. Продан**
Качество жизни доноров ооцитов
в процессе контролируемой
стимуляции суперовуляции
- **Г. Т. Биржанова,
Х. М. Бикташева**
Мировые тренды в обследовании и
терапии привычного невынашивания
беременности
- **В. Джакупов,
Т.К. Кудайбергенов,
Ж. У. Султанова,
Д. Д. Шардарбекова,
Р. А. Жолдасов, А. Р. Онлас,
З. Е. Барманашева,
Н. Б. Карабеков**
Шеечная беременность -
органосохраняющее решение
проблемы



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

А.А. Ахметова, Л.М. Актаева, Л.А. Бадельбаева, С.Б. Байкошкарлова, А. А. Байназарова, Х.М. Бикташева, Р.К. Валиев, Т.М. Джусубалиева, Е.Т. Длимбетов, А.М. Дошанова, Л.С. Каюпова, Ш.К.Карибаева, Д.Р.Кайдарова, И.П. Коркан, Н.М. Мамедалиева, Д.Д.Мырзахметова, Г.К.Омарова, В.Е. Полумисков, С.А. Салехов, Г.С.Святова, А.Е.Тажиева, Т.М. Укыбасова, Т.Е.Хусаинов, В.В.Чистяков, М.С. Шишиморова.

Ответственный секретарь – А.Н. Рыбина

Редакционный совет

М.К Алчинбаев (Казахстан), М.Б.Аншина (Россия), Г.У.Асымбекова (Кыргызстан), В.М. Здановский (Россия), Н.А Каюпова (Казахстан), Е.А.Калинина (Россия), М.В.Киселева (Россия), Н.Н.Мезинова (Казахстан), В.С.Корсак (Россия), M. Dirnfeld (Израиль), В. Lunenfeld (Израиль), Р.С. Кузденбаева (Казахстан), А.А. Попов (Россия), А.М. Юзько (Украина), Т.А. Назаренко (Россия), В.Д. Зукин (Украина), Ф.В. Дахно (Украина), Л.А. Левков (Швеция), 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), Е.Б. Рудакова (Россия), М.А. Шахова (Россия), С.В. Штыров (Россия), А. Хомасуридзе (Грузия).

Адрес редакции

Республика Казахстан, ул. Байтурсынова, 79
тел.: +7 (727) 250 00 11
e-mail: karm@medexpo.kz
Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz

Учредитель

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель

Республика Казахстан, 050012
г. Алматы, ул. Байтурсынова, 79
тел.: +7 (727) 250 00 11
e-mail: info@medmedia.kz



Издается с 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК

Свидетельство о регистрации № 10329-Ж от 24.08.2009 г.

Периодичность 4 раза в год

Территория распространения – Республика Казахстан

Тираж 500 экз. Заказ №2032

Отпечатано в типографии ТОО «ПК Муравей», г. Алматы, ул. Толе би, 304, оф. 301

тел.: +7 (727) 238 14 28, 238 14 29

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

Content

From the chief of editor

Andrology

Male biological clock: age-dependent fecundity in men

Eliezer Girsh, PhD

Reproduction problems

New opportunities in ART

N. P. Nigmatova, B. Zh. Abdilmanova, K. B. Kazhibekov, B. B. Kaldarbekova, V. N. Lokshin

Gioocyte donors quality of life in the dynamics of controlled stimulation of superovulation

T. A. Prodan

Features of art with infertility associated with the pathology of the uterus and endometrium

Y. A. Samoylovich

Experience of the application of corypholitropine alpha in a short protocol with gnrg on the basis of the institute of reproductive medicine

A. R. Onlas, V. E. Polumixov, L. A. Badelbaeva, Zh. B. Taibagarova, M. S. Efimova, A. S. Dusembaeva

Women Health

Reproductive health of patients with genital endometriosis diagnosed in juvenile age

Sh. M. Saduakasova, G. Zh. Bodikov, S. Sh. Isenova

Complication of pregnancy

Global trends in examination and therapy recurrent pregnancy loss

G. T. Birzhanova, H.M. Biktasheva

Complex assessment of hormonal profile of pregnant women with psycho-emotional disorders in case of anxiety

V. G. Syusyuka

Содержание

От главного редактора

Андрология

Мужские биологические часы: зависимость мужской фертильности от возраста

Элиэзер Гириш, PhD

Проблемы репродукции

Новые возможности в сфере ВРТ

Н. П. Нигматова, Б.Ж. Абдильманова, К.Б. Кажибеков, Б. Б. Калдарбекова, В.Н. Локшин

Качество жизни доноров ооцитов в процессе контролируемой стимуляции суперовуляции

T. A. Prodan

Особенности ВРТ при бесплодии, ассоциированном с патологией матки и эндометрия

Y. A. Samoylovich

Опыт применения корифоллитропина альфа в коротком протоколе с гнрг на базе института репродуктивной медицины

A. P. Onlas, V. E. Polumixov, L. A. Badelbaeva, Ж. Б. Тайбагарова, М. С. Ефимова, А. С. Дюсембаева

Женское здоровье

Репродуктивное здоровье пациенток с генитальным эндометриозом, диагностированным в ювенильном возрасте

Ш. М. Садуакасова, Г. Ж. Бодиков, С. Ш. Исенова

Патология беременности

Мировые тренды в обследовании и терапии привычного невынашивания беременности

G. T. Birzhanova, X. M. Biktasheva

Комплексная оценка гормонального профиля беременных с психоэмоциональными нарушениями, в контексте тревожности

V. G. Syusyuka

Мазмұны

Бас редактордан

Андрология

Ерлердің биологиялық сағаты: ерлердің ұрықтану қабілетінің жасына тәуелділігі

Элиэзер Гириш, PhD

Тұқым шығару мәселелері

Репродуктивті технологиялар саласындағы жаңа жетістіктер

Н. П. Нигматова, Б.Ж. Абдильманова, К.Б. Кажибеков, Б. Б. Калдарбекова, В.Н. Локшин

Суперовуляцияның бақыланатын ынталандыру процесіндегі ооциттер донорларының өмір сүру сапасы

T. A. Prodan

Жатырдың патологиясымен және эндометриямен байланыстырылған бедеулік кезіндегі қрт ерекшеліктері

Y. A. Samoylovich

Репродуктивті дәрі-дәрмектің институттан шығарылған қысқартылған протоколдарында corypholitropine алфаны қолдану тәжірибесі

A. P. Onlas, V. E. Polumixov, L. A. Badelbaeva, Ж. Б. Тайбагарова, М. С. Ефимова, А.С. Дюсембаева

Әйелдердің денсаулығы

Жасөспірім жасында диагноз қойылған жыныстық эндометриозбен ауыратын науқастардың репродуктивті денсаулығы

Ш. М. Садуақасова, Г. Ж. Бодиков, С. Ш. Исенова

Жүктілік патологиясы

Емдеу мен терапияның қайталанатын жүктілігінің жоғарылауындағы жалпы үрдістер

G. T. Birzhanova, X. M. Biktasheva

Аландаушылық контекстінде психоэмоционалдық бұзылулары бар жүкті әйелдердің гормоналдық бейінін кешенді бағалау

V. G. Syusyuka

- Features of the neonatal and late post-total period within children with a fetus limitation syndrome**
M. I. Ismatova, D. Kudratova
- Operative gynecology*
- A cervical pregnancy is an organ-preserving solution to a problem**
D. V. Dzhakupov, T. K. Kudaibergenov, Z. U. Sultanova, D. D. Shardarbekova, R. A. Zholdasov, A. R. Onlas, Z. E. Barmanasheva, N. B. Karabekov
- Modern opportunities of perineal restoration after dissection during delivery: clinical case**
S. M. Kulchimbayeva, G. U. Akhmediyanova, Z. G. Khamidullina, I. V. Tzarenko, A. Zh. Smagulova
- Case report*
- Giant tumor of both frontal lobes of the brain with dislocation during full-term pregnancy (clinical case)**
S. Sh. Isenova, G. Zh. Bodykov, B. N. Bishekova, N. U. Tilesheva, Zh. A. Mukhamedzhanova, B. K. Kabyl, D. Sh. Amirhanova, A. T. Kushtekova, A. A. Sanatbayeva, D. L. Yuan
- Public health*
- Social marketing: the future of reproductive culture of Kazakhstan**
Z. G. Khamidullina, S. M. Kulchimbayeva, A. V. Tsoi
- Тезисы*
- Chromosomal polymorphism. Option norm or factor impactive eco program output? Opinions of scientists. Own experience**
V. V. Ladygina, V. V. Chistyakov
- Delayed transfer in ART**
L. I. Pokotilo, N. K. Kovaleva, A. S. Bulebayeva
- Собенности течения неонатального и позднего постнатального периода у детей с синдромом ограничения роста плода**
М. И. Исмадова, Д. Кудратова
- Оперативная гинекология*
- Шеечная беременность - органосохраняющее решение**
Д. В. Джакупов, Т. К. Кудайбергенов, Ж. У. Султанова, Д. Д. Шардарбекова, Р. А. Жолдасов, А. Р. Онлас, З. Е. Барманашева, Н. Б. Карабеков
- Современные возможности восстановления промежности после ее рассечения в родах. Клинический случай**
С. М. Кульчимбаева, Г. У. Ахмедьянова, З. Г. Хамидуллина, И. В. Царенко, А. Ж. Смагулова
- Случай из практики*
- Гигантская опухоль обеих лобных долей головного мозга с дислокацией при доношенном сроке беременности (клинический случай)**
С. Ш. Исенова, Г. Ж. Бодыков, Б. Н. Бищекова, Н. У. Тилешева, Ж. А. Мухамеджанова, Б. К. Кабыл, Д. Ш. Амирханова, А. Т. Куштекова, А. А. Санатбаева, Д. Л. Юань
- Общественное здравоохранение*
- Социальный маркетинг: будущее репродуктивной культуры Казахстана**
З. Г. Хамидуллина, С. М. Кульчимбаева, А. В. Цой
- Тезисы*
- Хромосомный полиморфизм. Вариант нормы или фактор ухудшающий исход программ эко? Мнения ученых. Собственный опыт**
В. В. Ладыгина, В. В. Чистяков
- Отсроченный перенос в лаборатории ВРТ**
Л. И. Покотило, Н. К. Ковалева, А. С. Булебаева
- Неонаталды және кейінгі постнаталды ұрықтың өсуін шектеу синдромы бар балалардағы кезең**
М. И. Исмадова, Д. Кудратова
- Жедел гинекология*
- Жатыр мойнының жүктілігі - мәселеге органды сақтаушы шешім**
Д. В. Джакупов, Т. К. Кудайбергенов, Ж. У. Султанова, Д. Д. Шардарбекова, Р. А. Жолдасов, А. Р. Онлас, З. Е. Барманашева, Н. Б. Карабеков
- Бұтаралығын босану кезінде кесуден кейін қалпына келтірудің заманауи мүмкіндіктері: клиникалық жағдай**
С. М. Кульчимбаева, Г. У. Ахмедьянова, З. Г. Хамидуллина, И. В. Царенко, А. Ж. Смагулова
- Практикада болған жағдай*
- Мерзіміне жеткен жүктілік кезіндегі мидың қос төбе бөлімінің дислокациясы бар алып өспесі (клиникалық жағдай)**
С. Ш. Исенова, Г. Ж. Бодыков, Б. Н. Бищекова, Н. У. Тилешева, Ж. А. Мухамеджанова, Б. К. Кабыл, Д. Ш. Амирханова, А. Т. Куштекова, А. А. Санатбаева, Д. Л. Юань
- Қоғамдық денсаулық сақтау*
- Әлеуметтік маркетинг: Қазақстанның репродуктивті мәдениетінің болашағы**
З. Г. Хамидуллина, С. М. Кульчимбаева, А. В. Цой
- Тезисы*
- Хромосомды полиморфизм. Эку бағдарламалар нәтижесінің норма нұсқалары немесе нашарлататын фактор? Ғалымдар пікірлері. Өз тәжірибесі.**
В. В. Ладыгина, В. В. Чистяков
- ҚРТ зертханасында кейінге қалдырылған ауыстыру**
Л. И. Покотило, Н. К. Ковалева, А. С. Булебаева

Practical aspects of the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome <i>O. Tishkevich</i>	Практические аспекты профилактики синдрома гиперстимуляции яичников <i>О. Л. Тишкевич</i>	Аналық безді гиперынталандыру синдромын алдын алудың тәжірибелік аспектілері. <i>О. Л. Тишкевич</i>	87
<i>Developments</i>	<i>События</i>	<i>Оқиғалар</i>	
Kazakh Association of Reproductive Medicine Regional conferences	Региональные конференции Казахской ассоциации репродуктивной медицины	Қазақстандық репродуктивті медицина қауымдастығының аймақтық конференциялары	89
<i>Anniversary</i>	<i>Юбилей</i>	<i>Мерейтойлық</i>	
V.N. Lokshin, <i>Reproductive Medicine</i>	В.Н. Локшин <i>Репродуктивная медицина</i>	В.Н. Локшин <i>Репродуктивная медицина</i>	91
Statement of formalities	Правила оформления статей	Ережені рәсімдеу ережесі	93

От главного редактора



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

Уважаемые коллеги!

Журнал «Репродуктивная медицина» выходит в преддверии 10-летнего юбилея нашей Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины и X Международного конгресса «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: настоящее и будущее». Конгрессы КАРМ стали важным событием для всей медицинской общественности нашей страны, и, особенно для всех специалистов, занимающихся лечением бесплодия и других нарушений репродуктивной системы.

В год 10-летнего юбилея Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины с большим успехом прошли наши форумы в Шымкенте, Актау и Усть-Каменогорске, в них участвовали более 900 делегатов и 72 спикеров из Казахстана, России, Украины, Узбекистана, Израиля.

Наши региональные форумы позволили специалистам из разных регионов РК познакомиться с новейшими достижениями в репродуктивной медицине и генетике, встретиться коллегами, обменяться опытом, рассказать о собственных достижениях.

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 и соответствовать лучшим международным стандартам.

Длительное ведение пациентов в условиях женской консультации или поликлиники 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 в практику эндоскопических методов

диагностики и лечения бесплодия. Именно поэтому нашим партнером в проведении форумов и научных исследований выступают производители медицинского оборудования.

В последние годы все большее развитие получает преимплантационная генетическая диагностика. В Казахстане родилось около 100 здоровых детей после успешного проведения а-CGS диагностики, и их число будет ежегодно увеличиваться. Ведь только рождение здорового ребенка стоит рассматривать как успешный результат проведения программ ВРТ. Одна из главных проблем в развитии ВРТ в Казахстане – политика открытости клиник. Очень важна регулярная отчетность о своих результатах перед профессиональным сообществом, организация этого процесса уже в ближайшее время получит законодательную поддержку. В условиях цифровизации и безбумажного здравоохранения клиника не может получить государственный заказ или иную господдержку, если она не подает достоверные регулярные отчеты о своей профессиональной деятельности.

Совсем недавно Казахстан снова стал центром мирового здравоохранения. 26 октября текущего года принята Астанинская Декларация, ставшая логическим продолжением движения стран-членов ВОЗ по пути HealthForAll. Вопросы связанные с профилактикой и лечением патологии репродуктивной системы на этапе ПМСП также требуют своего квалифицированного решения.

Мы приглашаем коллег к дискуссии и обмену опытом по вопросам, имеющим практическое и теоретическое значение для развития репродуктивной медицины.

Уверен, что X конгресс КАРМ станет важной вехой в развитии ВРТ в Казахстане и будет способствовать укреплению наших связей с мировыми лидерами современной науки и практики.

Искренне желаю, вам, дорогие коллеги, крепкого здоровья, новых творческих успехов, благополучия и Удачи!

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



Құрметті достар!

Мен барлық 10-шы Репродуктивті Медицинаның Қазақстандық Қауымдастығының Халықаралық Конгрессіне қатысушыларға бейбітшілік және жақсылық тілеймін!

Мен профессор В. Локшиннан биылғы жылы ЭКО-ның 40 жылдығына орай хат алғанымда адам айтқысыз қуандым, өйткені бұл күн менің 40-жасыммен тұспа тұс келді.

Менің анам, Лесли Браун, сонымен қатар жаңашылдар Роберт Эдвардс және Патрик Стептоу – репродуктивті медицинаның пайда болуына қосқан үлестері үшін алғыс пен мадаққа шын мәнінде ие болған тұлғалар.

Қазақстан медицинасының ата-ана болғысы келетін, ұрпақсыз жұптарға сенім ұялататыны және қуаныш сыйлайтыны мен үшін өте сүйсінерлік іс. Менің анам ЭКО ауқымымен - әлемдегі жақсылық күші ретінде зор қуанышпен таңғалған болатын. Сіздерге конгрессті сәтті өткізулеріңізге және бұл тамаша істің ойдағыдай жалғасуына тілектеспін.

Дорогие друзья!

Я желаю мира и добра всем присутствующим на 10-м Международном Конгрессе Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины.

Я была несказанно рада получить письмо от профессора В. Локшина по случаю 40-й годовщины ЭКО в этом году, т.к. эта дата совпала с моим 40-летием.

Моя мать, Лесли Браун, а также новаторы Роберт Эдвардс и Патрик Стептоу - лица, поистине заслуживающие признание и похвалу за свой вклад в зарождение репродуктивной медицины.

Мне было очень приятно узнать, что казахстанская медицина дает надежду и дарит радость бесплодным парам, столь сильно желающим стать родителями.

Моя мать была бы приятно удивлена масштабами ЭКО как силы добра в современном мире. Желаю вам удачного проведения конгресса и успешного продолжения этого замечательного дела.

Dier friends!

I am sending love and good wishes to everyone attending the 10th international congress of the Kazakhstan Fertility Society.

I was thrilled to receive a letter from Professor V. Lokshin marking the 40th anniversary of IVF this year – my 40th birthday.

My mother, Lesley Brown and the pioneers Robert Edwards and Patrick Steptoe are the ones who really deserve the recognition and praise for the birth of reproductive medicine.

It is wonderful to know that in Kazakhstan you are bringing hope and joy to infertile couples who want so much to be parents.

My mother would be amazed at how IVF is now a worldwide force for good. Have a successful congress and keep up the fantastic work that you all do.

Love
Louise
x

Louise Brown
Луиз Браун

МРНТИ 34.21.15

МУЖСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ: ЗАВИСИМОСТЬ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Элиэзер Гирш, PhD

Отделение ЭКО, отдел акушерства и гинекологии
Медицинский центр Барзилай, Университет Бен-Гуриона
Израиль, Ашкелон.

АННОТАЦИЯ

Последнее десятилетие отмечено резким увеличением числа пар, стремящихся завести детей в среднем возрасте и позднее. Тем не менее, трудности с беременностью в пожилом возрасте поднимают споры о влиянии мужского возраста на фертильность и качество спермы. Уменьшение основных функциональных отсеков трубчатого отдела и интерстициального отдела ткани яичка является частью процесса старения, что приводит к андропаузе. Понимание этих процессов старения может помочь дать возможность мужчинам стать родителем.

Ключевые слова: андропауза, мужское старение, клетки Сертоли, клетки Лейдига, сперматогенез, тестостерон.

ВВЕДЕНИЕ

Все физиологические функции организма с возрастом идут на убыль. Уменьшение активности гонадного гормона у мужчин вызывает явление «мужской менопаузы» или «мужского перименопаузального состояния». Сегодня это состояние определяется как «андропауза». Это происходит в основном у людей среднего возраста и пожилых, когда производство тестостерона и его концентрация в плазме снижаются. Это явление может сопровождаться нарушением сперматогенеза. Снижение уровня тестостерона влияет на большинство мужских систем и тканей, включая центральную нервную систему, эндокринную и сердечно-сосудистую системы, мышцы, кости, половую функцию и фертильность.

Развитие андропаузы связано с постепенным и медленным процессом старения тканей яичка. Структуру этой ткани можно функционально разделить на два основных типа. Первый - это семенные каналы с клетками Сертоли и сперматогенными клетками; вместе они являются неотъемлемой частью сперматогенного процесса. Гипоталамический фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) действует на клетки Сертоли в основном для увеличения сперматогенеза. Второй - интерстициальная ткань, содержащая секцию клеток Лейдига и продукцию тестостерона. Гипоталамический гонадотропин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), действует на клетки Лейдига в основном для увеличения стероидогенеза. Функциональность клеток Сертоли и сперматогенез напрямую зависят от влияния андрогенов и функции клеток Лейдига; поэтому одно тестикулярное отделение тесно зависит от второго. Процесс старения, приводящий к андропаузе, влияет на оба отсека. Поскольку женский климактерический синдром частично обратим при лечении эстрогенами [1], возникает вопрос, действительно ли заместительная терапия тестостероном аналогично полезна для мужчин?

Отсек клеток Сертоли

Взрослый семенной каналец содержит от 5 до 8 слоев клеток эпителия. Организуют этот эпителий клетки Сертоли. Каждая клетка Сертоли имеет уникальные плотные соединения (ТJ) и базальные адгезивные соединения (АJ), бок о бок со своими соседями, в базальной области клеток Сертоли, чтобы создать гемато-тестикулярный барьер (ВТВ). ВТВ должен периодически открываться чтобы позволить движение зародышевых клеток для обеспечения успешного и непрерывного производства сперматозоидов, а также играет решающую роль в сперматогенезе [2]. В возрасте 20-48 лет в яичке можно обнаружить около 500 миллионов клеток Сертоли; однако в возрасте 50-85 лет это число критически уменьшается - примерно до 300 миллионов [3]. Падение числа клеток Сертоли может повлиять на целостность ВТВ, уменьшая проникновение клеток сперматозоидов в сперматогенетический процесс, качество спермы и скорость ее производства [4]. Уменьшение количества клеток Сертоли, а также сниженная функция этих клеток у стареющих мужчин приводят к снижению рождаемости. В произвольной выборке здоровых мужчин из неклинических ситуаций объем спермы и подвижность сперматозоидов постоянно снижались в возрасте 22-80 лет [5]. Не было существенной разницы в плотности сперматозоидов, но как средний объем спермы, так и общий объем спермы на эякуляцию сократились на 47% и 64% соответственно у пожилых мужчин [6].

Программа доноров ооцитов от 500 мужчин показала, что все параметры сперматозоидов, такие как: объем сперматозоидов, концентрация сперматозоидов, общее количество, подвижность и прогрессирующая подвижность сперматозоидов у мужчин постепенно снижаются с возрастом [7]. Хотя старение мужчин связано со значительным снижением общего количества сперматозоидов, это изменение не отражается на снижении скорости

оплодотворения или уменьшении коэффициента рождаемости в модели донорства ооцитов [8] или на частоте беременности у постоянных пациентов с ЭКО [9]. Тем не менее другие сообщают, что беременность и роды обратно пропорциональны увеличению отцовского возраста [10-11], даже в программах донорства ооцитов 12. Риск самопроизвольного выкидыша, аналогично связанный с отцовским возрастом, был выше у лиц старше 35 лет по сравнению с отцовским возрастом менее 35 [13].

Образцы семени, собранные у мужчин в возрасте от 20 до 57 лет, коррелировали; было обнаружено, что процент спермы с сильно поврежденной ДНК возрастает у мужчин в возрасте 36-57 лет по сравнению с лицами в возрасте 20-35 лет [14]. Повреждение ДНК спермы ведет к значительному повышению риска потери беременности, как показано после классического оплодотворения *in vitro* (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции спермы (ICSI) [15].

Анализ 17 000 циклов внутритрубногo осеменения (IUI) показывает частоту выкидышей 13,7% на каждую беременность у мужчин моложе 30 лет по сравнению с 32,4% у мужчин старше 45 лет [16]. Увеличение отцовского возраста значительно связано с задержкой зачатия и сокращением случаев беременности у большой популяции фертильных пар, что свидетельствует о снижении плодovitости у пожилых мужчин [17-19]. Большинство исследований показывают, что эффект зависимости от возраста может быть причиной неудач как в естественных циклах, так и в ЭКО. Более того, старший отцовский возраст ассоциировался с повышенным риском врожденных дефектов, в том числе: сердечными дефектами, трахео-пищеводной фистулоэзофагеальной атрезией, мышечно-скелетными / энтеральными аномалиями, синдромом Дауна и другими хромосомными аномалиями [20].

Отсек клеток Лейдига

Количество клеток Лейдига в обоих семенниках 20-летнего мужчины достигает 700 миллионов, к 60 годам он уменьшается в два раза [21], так как уровни тестостерона в плазме снижаются. С возрастом наблюдается снижение количества клеток Лейдига и/или дисфункция гипоталамус-гипофизарного гомеостатического контроля или обоих, что приводит к аномальной секреции ЛГ, приводящей к низкой продукции тестостерона. Поперечные и проспективные исследования показывают снижение тестостерона, которое начинается в раннем среднем возрасте, а затем развивается линейным образом [22-26]. Это снижение концентрации тестостерона в плазме связано с возрастным увеличением концентрации плазмы глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG, который синтезируется в печени), что приводит к более выраженному снижению количества биодоступного тестостерона [27-29].

Нормальный уровень тестостерона составляет 270-1070 нг/дл или 9-38 нмоль/л [30]. Уровень 8-12 нмоль/л относится к серой зоне. Было установлено, что концентрация тестостерона при 10,4 нмоль/л (300 нг/дл) является критической для половой функции у мужчин; однако существует разница между индивидуумами [31]. Аномально низкая концентрация тестостерона (гипотестостеронемия) может быть результатом дисфункции яичка

(первичный гипогонадизм) или гипоталамической гипофизарной дисфункции (вторичный гипогонадизм). Эти типы гипогонадизма могут быть либо врожденными, либо приобретенными. Концентрация биодоступного тестостерона снижается на целых 50% в возрасте от 25 до 75 лет [32]. Было высказано предположение, что в отношении биодоступных концентраций до 50% мужчин старше 50 лет являются гипотестостеронамическими, по сравнению с пиком ранних утренних концентраций у молодых мужчин 33. К 80-летнему возрасту общая концентрация тестостерона в сыворотке снизилась примерно на 75%, а свободные концентрации тестостерона до примерно 50% по сравнению с показателями в возрасте 20 лет [34].

Клинические проявления дефицита андрогенов можно разделить на три основные группы: физические, мозговые/поведенческие и половые. Физические проявления дефицита андрогенов таковы: потеря минеральной плотности костей, мышечная потеря и слабость, потеря волос на теле, гинекомастия и небольшие или уменьшающиеся семенники. Мозговые/поведенческие проявления дефицита андрогенов включают снижение когнитивных функций и памяти, подавленное настроение, раздражительность, низкую энергию, низкую мотивацию, нарушение сна, повышенную сонливость и снижение либидо. Половые проявления дефицита андрогенов включают эректильную дисфункцию и бесплодие.

Метаболические расстройства

Метаболические расстройства могут также влиять на объем тестостерона. Ожирение связано с более низкими концентрациями биодоступного тестостерона [35]; обнаружено, что концентрации инсулина косвенно коррелируют с концентрациями SHBG и тестостерона [36]. Мужчины с избыточным весом, у которых был ИМТ более 25, имели почти на 22% меньшую концентрацию спермы и на 24% меньше общего количества сперматозоидов по сравнению с мужчинами со здоровым весом [37]. Ароматаза жировой ткани способствует синтезу эстрадиола посредством ароматизации тестостерона, и предполагается, что снижение общей выработки тестостерона у мужчин с ожирением влияет на функцию сперматогенного эпителия, а также синхронность сперматогенеза. Мужское старение связано с увеличением жировых отложений и уменьшением мышечной массы и силы. Это можно объяснить связанным с возрастом снижением концентрации гормона роста, что само по себе связано с увеличением глобулина, связывающего половые гормоны, и, следовательно, с уменьшением биодоступного тестостерона [38]. Глубокая гипотестостеронемия у молодых мужчин приводит к ускоренной потере костной массы и остеопорозу [39]. У пожилых мужчин биодоступные концентрации тестостерона положительно коррелируют с минеральной плотностью костной ткани лучевой кости, позвоночника и бедра [40], а у мужчин с гипотестостеронемией, как сообщается, повышается риск перелома бедра [41].

В статье 1944 года описаны симптомы, противоположные замене тестостерона, но не плацебо, наблюдаемые у мужчин, страдающих от снижения уровня тестостерона в связи с возрастом [42]. Снайдер и соавторы продемонстрировали данные обработанной группы в

течение трех лет, причем почти 100 здоровых мужчин старше 65 лет с пластырями тестостерона, которые достаточно повысили концентрацию тестостерона в сыворотке в диапазоне, подходящем для мужчин в возрасте 20 лет. Общие влияния на минеральную плотность костей не отличались от тех, которые были получены при использовании плацебо [43]. Однако наблюдалось значительное увеличение массы тела и снижение жировой массы [44]. Данные о влиянии заместительной терапии тестостероном на метаболизм костей у гипотестостеронамических мужчин свидетельствуют о положительном эффекте [45]. Существует консенсус в отношении того, что добавка тестостерона у людей с гипотестостеронемией улучшает безжировую массу, мышечную массу и силу [46-47]. Введение тестостерона мужчинам с гипогонадизмом снизило факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [48].

Половое и когнитивное поведение

Снижение сексуального интереса и потенции обычно связано со старением [49]. Такие изменения в сексуальном поведении зависят от андрогенов, но не доказаны во всех случаях. Аффективные симптомы уже давно связаны с низким уровнем тестостерона, тогда как депрессивное настроение значительно коррелирует с низкой концентрацией биодоступного тестостерона у пожилых мужчин [50]. Некоторые продольные неконтролируемые исследования гипотестостеронемических мужчин показали значительное снижение симптомов депрессии, гнева, раздражительности, грусти, нервозности, в то время как доброжелательность, чувство благополучия и уровни энергии значительно повысились при лечении андрогенами [51-52]. Усталость может также возникать при низких уровнях тестостерона. Во время одного проспективного исследования симптомы значительно улучшились с добавлением и ухудшились во время отмены андрогенов; другое исследование показало значительное повышение уровня энергии и снижение усталости [52].

Хотя доля мужчин, жалующихся на эректильную дисфункцию, с возрастом резко возрастает, только 50% мужчин в возрасте от 50 до 70 лет жалуются на импотенцию 53. Эректильная дисфункция у пожилых мужчин часто имеет негормональную этиологию, тогда как дефицит тестостерона составляет 6-45 % всех случаев [54].

Андрогены также играют важную роль в развитии когнитивного функционирования; у мужчин наблюдаются сильные корреляции между концентрациями тестостерона и визуально-пространственными способностями в определенных областях [55]. Было показано, что введение фармакологических доз экзогенного тестостерона для стареющих мужчин связано с улучшенным визуально-пространственным восприятием [56].

Анализ для определения мужской фертильности и гипотестостеронемии

Анализ для определения мужской фертильности и гипотестостеронемии

Диагноз – это то, что необходимо врачу для правильного лечения бесплодия у людей среднего и пожилого возраста. Бесплодие - это не диагноз - это всего лишь симптом. Анализ спермы обычно используется для оценки партнера-мужчины в бесплодных парах. Анализ спермы лишь изредка дает врачу диагноз, поскольку по большей части изменения, происходящие в сперме, в значительной степени неспецифичны. Со временем стало ясно, что взаимосвязь между бесплодием и количеством сперматозоидов, движением сперматозоидов и морфологией сперматозоидов не проста. Известно, что беременность может наступить от партнера мужчины, имеющего как очень низкое количество сперматозоидов, так и слабую подвижность сперматозоидов 57. У фертильных мужчин количество сперматозоидов может резко повышаться и резко падать. По этой причине анализ спермы должен проводиться как минимум дважды, с интервалом в неделю или десять дней.

Одной из распространенных причин проверки тестостерона является определение мужского старения и бесплодия. Тест может также потребоваться, если имеется подозрение на гипотестостеронемия. Низкий уровень тестостерона у мужчины приводит к импотенции и изменениям тканей полового члена, вызывающим эректильную дисфункцию [58], что также может быть одной из причин неспособности к эякуляции и бесплодия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мужчинам следует предлагать заместительную терапию тестостероном при гипотестостеронемии с симптомами дефицита андрогенов, когда противопоказания были исключены. Однако следует помнить, что для партнеров мужского пола при ЭКО этот вид заместительной терапии следует избегать из-за того, что она подавляет сперматогенез [59-60].

Автор представленного доклада для контакта: д-р Элиэзер Гирш, PhD, отделение ЭКО, отдел акушерства и гинекологии, медицинский центр Барзилай, Ашкелон, Израиль. Тел: +972 50 9356199. E. mail: eligirsh@yahoo.com.

Конфликт интересов: автор не сообщает о конфликте интересов.

Финансирование: нет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jacobs HS, Loeffler FE. Postmenopausal hormone replacement therapy. *BMJ* 1992;305:14038.
2. Lee NPY, Cheng CY. Nitric oxide/nitric oxide synthase, spermatogenesis, and tight junction dynamics. *Biol Reprod* 2004;70:267-276.
3. Johnson L, Zane RS, Petty CS, Neaves WB. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers, and age related decline. *Biol Reprod* 1984;31:785-795.
4. Johnson L, Petty CS, Neaves WB. Influence of age on sperm production and testicular weights in men. *J Reprod Fertil* 1984;70:211-218.
5. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S, Moore D. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2003;18(2):447-454.
6. Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, Di Pierro I, Handelsman DJ. Sperm output of older men. *Hum Reprod* 2004;19:1811-1815.
7. Girsh E, Katz N, Genkin L, Girtler O, Bocker J, Bezdin S, Barr I. Male age influences oocyte-donor program results. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25:137-143.
8. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ. The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:818-822.
9. Aboulghar M, Mansour R, Al-Inany H, Abou-Setta AM, Aboulghar M, Mourad L, Serour G. Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection. *RBM Online* 2007;14(5):588-592.
10. Klonoff-Cohen SS, Natarajan L. The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:507-514.
11. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. Paternal Age and Spontaneous Abortion. *J Obstet Gynaecol* 2006;108:369-377.
12. Frattarelli JL, Miller KL, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott Jr RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2008;90(1):97-103.
13. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2005;161:816-823.
14. Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fert Steril* 2003;80:1420-1430.
15. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008;23(12):2663-2668.
16. Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A, Menezo Y. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2008;17:392-397.
17. Ford WCL, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MGR, Golding J, the ALSPAC Study Team. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. *Hum Reprod* 2000;15 (8): 1703-1708.
18. Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril* 2003;79(suppl 3):1520-1527.
19. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002;17:1399-1403.
20. Yang Q, Wen SW, Leader A, Chen XK, Lipson J, Walker M. Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum Reprod* 2007; 22(3):696-701.
21. Neaves WB, Johnson L, Petty CS. Age-related change in numbers of other interstitial cells in testes of adult men: evidence bearing on the fate of Leydig cells lost with advanced age. *Biol Reprod* 1985;33:259-269.
22. Nankin HR, Calkin JM. Decreased bioavailable testosterone in ageing: normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:141820.
23. Gray A, Berlin JA, McKinley JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male ageing: results of a metaanalysis. *J Clin Epidemiol* 1991;44:67184.
24. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effects of age, lifestyle, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:95562.
25. Vermeulen A, Deslypere JP. Testicular endocrine function in the ageing male. *Maturitas* 1985;7:2739.
26. Vermeulen A, Verdonck G. Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:93942.
27. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997;11:289-309.
28. Nahoul K, Roger M. Age related decline of plasma bioavailable testosterone in adult men. *J Steroid Biochem* 1990;35:2939.
29. Barrett-Connor E, Von Muhlen D, KritsSilverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:5737.
30. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of Specific Symptoms and Metabolic Risks with Serum Testosterone in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-4343.
31. Nieschlag E. The endocrine function of the human testis in regard to sexuality. *Ciba Foundation Symp* 1978;62:182208.
32. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ, et al. Secondary hypogonadism in older men: its

- relationship to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:9639.
33. Tenover JL. Testosterone and the ageing male. *J Androl* 1997;18:1036.
 34. Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1991;44(7):671-684.
 35. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:9971000.
 36. Ida Y, Tsyjimaruru S, Nakamura K, Shirao I, Mukasq H, Egami H. Effects of acute and repeated alcohol ingestion on hypothalamic-pituitary gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in normal males. *Drug Alcohol Dep* 1992;31:5764.
 37. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004; 82(4):863–870.
 38. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:18217.
 39. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodelling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:5237.
 40. Greendale G, Edelstein S, BarrettConnor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 1997;12:183343.
 41. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman M. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fracture in men: a case control study. *Am J Med Sci* 1992;304:48.
 42. Heller CG, Myers GB. The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. *JAMA* 1944;126:4727.
 43. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:196672.
 44. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:264753.
 45. Finkelstein JS. Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Berlin: SpringerVerlag, 1998:187207.
 46. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, et al. Testosterone replacement increases fatfree mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:40713.
 47. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358-65.
 48. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronaemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:701706.
 49. Davidson JK, Chen JJ, Crapo L, Gray GD, Greenleaf WJ, Catania JA. Hormonal changes and sexual function in ageing men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:717.
 50. Barrett-Connor E, Von Mühlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):573-577.
 51. Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A longterm, prospective study of the physiologic and behavioural effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992;13:297304.
 52. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men—a clinical research centre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:35783583.
 53. Hawton KE. Sexual problems associated with physical illness. In: Weatherall DJ, Ledingham JG, Warrell DA, eds. *Oxford textbook of medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1997;42434247.
 54. Morley JE. Impotence. *Am J Med* 1986;80:897906.
 55. Gouchie CT, Kimura D. The relation between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16:32334.
 56. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994;108:325-332.
 57. Thomson JA, Lincoln PJ, Mortimer P. Paternity by a seemingly infertile vasectomized man. *Br Med J* 1993;307:299–300.
 58. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, Buvat J. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60:1087–1092.
 59. Swerdloff RS, Campfield A, Palacios A, McClure RD. Suppression of human spermatogenesis by depot androgen: Potential for male contraception. *J Steroid Biochem* 1979;11(1):663-670.
 60. Crosnoe LE, Grober E, Ohl D, Kim ED. Exogenous testosterone: a preventable cause of male infertility. *Transl Adrol Urol* 2013;2(2):106-113.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЕРЛЕРДІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ САФАТЫ: ЕРЛЕРДІҢ ҰРЫҚТАНУ ҚАБІЛЕТІНІҢ ЖАСЫНА ТӘУЕЛДІЛІГІ

Элиэзер Гирш, PhD

ЭКҰ бөлімшесі, Акушерлік және гинекология бөлімі
Барзилай медициналық орталығы, Бен-Гурион университеті
Израиль, Ашкелон.

Соңғы онжылдықта орта жаста және кешірек балаларды дүниеге әкелуге ұмтылатын жұптар санының күрт өсуі белгіленді. Дегенмен, егде жастағы жүктіліктегі қиындықтар еркек жасының шәует сапасы мен фертильділігіне әсер етуі туралы дауларды туындатады. Аналық без тінінің түтікше бөлімі мен интерстициальді бөлігінің негізгі функционалдық бөліктерінің азаюы қартаю процесінің бөлігі болып табылады, ол андропаузаға алып келеді. Бұл қартаю процестерін түсіну ерлерге әке болуға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: андропауза, ерлер қартаюы, сертоль жасушалары, лейдиг жасушалары, сперматогенез, тестостерон.

SUMMARY

MALE BIOLOGICAL CLOCK: AGE-DEPENDENT FECUNDITY IN MEN

Eliezer Girsh, PhD

IVF Unit, Department of Obstetrics and Gynecology. Barzilai Medical Center, Ben-Gurion University
Israel, Ashkelon

The last decade is significant by sharp increase in couples seeking to have children at mid-ages and later. However, the difficulties to get pregnancy at older ages, rise debates on impact of male age on fecundity and sperm quality. Reduced the major functional compartments of tubular section and interstitial section of testicular tissue is part of the aging process, which leads to andropause. Understanding of these aging processes may help to give a chance for men to be a parent.

Key words: Andropause; Male aging; Sertoli cells; Leydig cells; Spermatogenesis; Testosterone/

МРНТИ 76.03.39

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В СФЕРЕ ВРТ

¹Н.П. Нигматова, ¹Б.Ж. Абдильманова, ¹К.Б. Кажибеков,
¹Б. Б. Калдарбекова, ²В.Н. Локшин

¹Клиника репродукции человека «Геном-Астана»
Казахстан, Астана

²Международный клинический центр репродуктологии Persona
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Развитие репродуктивной медицины и вспомогательных репродуктивных технологий за последнее десятилетие шагнуло далеко вперед. Новый взгляд на проблему бесплодия позволил развивать новые направления в области эмбриологии, генетики, репродуктологии и андрологии. В литературном обзоре представлены данные о развитии таких технологий как «Augment», CRISPR технология, сравнительная геномная гибридизация (arrayCGH), секвенирование нового поколения (NGS) и технология MACS.

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), метод AUGMENT, технология CRISPR, магнитная активированная сортировка клеток (MACS), сравнительная геномная гибридизация на матрице (arrayCGH), секвенирование нового поколения (NGS).*

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) используются во всем мире, популярность этих методов растет, поскольку они в значительной степени помогают забеременеть парам, имеющим проблемы [10]. Хотя распространенность бесплодия в развивающихся странах трудно оценить, учитывая несоответствия в определении понятия «бесплодие», от 8 до 12% пар во всем мире испытывают трудности с зачатием ребенка в какой-то момент своей жизни, таким образом, эта проблема затрагивает от 50 до 80 миллионов человек [18]. Во многих случаях донорские яйцеклетки и эмбрионы могли бы решить проблему, но значительное количество пар не одобряет участие третьих лиц в процессе зачатия. В 1978 году был рожден первый ребенок при помощи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [18], а согласно данным 2015 года, во всем мире благодаря этому методу появились на свет более 5 миллионов детей [6].

В данном обзоре рассмотрены новейшие методы ВРТ, имеющие большой потенциал применения в репродуктивной медицине.

Аутологичный перенос энергии митохондриальной зародышевой линии (AUGMENT)

В научном и медицинском сообществе в течение многих десятилетий было широко распространено мнение, что у женщины с момента рождения, имеется определенное количество ооцитов, содержащихся в фолликулах [19]. С годами, помимо необратимого снижения общего количества ооцитов, в результате старения яичников происходит ухудшение качества яйцеклеток [13,16].

Некачественные яйцеклетки имеют чрезвычайно низкий потенциал оплодотворения [16], нормального развития в здоровые эмбрионы, и, даже если они оплодотворены, то не всегда способны завершить имплантацию

и беременность. Причина ухудшения качества ооцитов возможно связана с изменениями митохондриальной динамики или ее функции [19].

Митохондрии обеспечивают клеточную энергию в виде АТФ, которая необходима в ооцитах для успешного создания мейотического веретена деления, правильной сегрегации хромосом, созревания, оплодотворения и преимплантационного эмбриогенеза [13,14,19]. Предварительные работы показали, что успех оплодотворения и эмбриональная компетентность положительно коррелируют с количеством митохондриальной ДНК (мтДНК) [14]. Эти экспериментальные наблюдения в сочетании с результатами клинических исследований, проведенных в 1990-х годах в отношении не аутологического переноса цитоплазмы и история повторных неудач с ЭКО, дали основание следовать подходам, касающимся митохондрий. Таким образом, была задумана идея переноса аутологичной зародышевой митохондриальной энергии (AUGMENT) [19].

Одним из вариантов была бы замена донорской митохондрии на выделенную из соматических клеток той же женщины, нуждающейся в методах лечения бесплодия на основе ЭКО. Однако с возрастом мтДНК в соматических клетках подвержена прогрессирующим мутациям и, таким образом, данный метод может привести к проявлению и последующей репликации «неполноценных» или поврежденных митохондриальных геномов у полученных эмбрионов и их потомков [13,19].

Исходя из этого была предложена идея данного метода с использованием стволовых клеток. Взрослые стволовые клетки характеризуются способностью к самообновлению и дифференциации, с совершенным потомством, прогрессирующим в рамках программы дифференцированной линии, для получения желаемого

функционального свойства. Первый отчет о существовании самообновляющейся популяции клеток-предшественников, продуцирующих ооцит, называемых женскими стволовыми клетками зародышевой линии или оогонияльными стволовыми клетками (OSC), был сделан на основе исследования, опубликованного в 2004 году с использованием мышей в качестве моделей.

Человеческие OSC обладают уникальным профилем экспрессии генов, согласующимся с примитивной зародышевой клеточной идентичностью. Эти клетки обладают несколькими фундаментальными особенностями, которые полностью поддерживают их желательность для использования в аутологических протоколах передачи митохондрий. Электронно-микроскопические исследования показали, что митохондрии, присутствующие в человеческих OSC, ультраструктурно неотличимы от митохондрий, обнаруженных в яйцеклетках человека, тогда как обе популяции митохондрий резко отличаются по внешнему виду от митохондрий, присутствующих в соматических клетках. Возможно, из-за по существу низкого уровня метаболической активности, связанного с относительно бездействующим состоянием стволовых клеток, по-видимому, мтДНК с возрастом в качестве соматических клеток яичников у взрослых не подвержены одинаковой степени кумулятивного повреждения. Третьей особенностью митохондрий OSC, которая очень важна для обсуждения переноса митохондрий, является их энергетический потенциал. Эта огромная способность генерировать клеточную энергию в сочетании с линейно подобранной зависимостью OSC как естественных клеток-предшественников ооцитов, а также резистентностью к кумулятивным повреждениям мтДНК с возрастом коллективно поддерживает уникальные желательные свойства митохондрий, полученных из OSC, для достижения при помощи человека намеченной цели AUGMENT [19].

Однако ввиду недостатка информации и клинических испытаний, эффективность и безопасность данного метода остаются спорными.

Технология CRISPR

Исторически направленное редактирование генома рассматривалось как стратегия восстановления патогенной мутации. К примеру, редактирование гена гемоглобина в кроветворных клетках пациентов с талассемией и серповидно-клеточной анемией могло бы теоретически исправить ситуацию с помощью генномодифицированных клеток [2].

Попытки редактирования генома имели сложности в виду низкой эффективности доступных методов нацеливания, которые зависели от клеточной линии и конкретного локуса. Однако значительный прорыв был достигнут, когда исследователи смогли добиться резкого повышения эффективности нацеливания, при создании двухцепочечных фрагментов, смежных с местом интеграции [15].

Техника, о которой идет речь - CRISPR/Cas9 (от англ. Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats). Это защитный механизм адаптивной иммунной системы прокариотов, способный расщеплять ви-

русную ДНК [5]. CRISPR/Cas9 ориентируется на РНК и состоит из двух частей: короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами и CRISPR-ассоциированный белок 9 (Cas9) [4, 21]. Впервые в 2012 г. американка Дженнифер Дунда и немецкий ученый Эммануэль Шарпантье разработали технологию CRISPR/Cas9, которая позволила направленно манипулировать отдельными генами, не затрагивая другие области генома [2,17]. РНК (CRISPR) функционирует как путеводитель для белков Cas, для нацеливания на определенные части генома, которые впоследствии разрезаются белками Cas [21]. Эти разрезанные нити могут быть использованы в целях модификации нуклеотидной последовательности ДНК и для вставки генов на место разреза. Применение данной техники на человеческих эмбрионах и гаметах широко критиковалось, главным образом, за его потенциал по внедрению наследуемых изменений в геном человека [4,15].

Необходимо учитывать происхождение целевой популяции в которой должно выполняться редактирование гена зародышевой линии: эмбрионов, гамет или стволовых клеток.

Система редактирования для эмбрионов непосредственно вводится в цитоплазмоторные пронуклеусы зигот с последующим скринингом для выбора эмбрионов с правильно отредактированным геномом и без нецелевых генетических модификаций. Эффективность геномных модификаций зигот млекопитающих посредством Cas9 колеблется от 0,5 до 40,9% на введенные зиготы. Все же эффективность метода у эмбрионов низка, проблема заключается в генерации мозаичных эмбрионов в результате неэффективного разреза нуклеазы или неточной репарации ДНК до того, как эмбрион подвергнется дроблению.

Кроме того, было идентифицировано значительное количество «нецелевых» мутаций, которые, как предполагалось, были введены комплексом CRISPR / Cas9 [17]. Учитывая многомерный характер изменений генов у отредактированных эмбрионов, прогнозирование результатов редактирования посредством предимплантационной генетической диагностики (ПГД) было бы ошибочным [4].

В качестве возможной альтернативы зиготам может быть применена модификация генов во время гаметогенеза. Таким образом, система CRISPR/Cas9 может использоваться для выращивания незрелых ооцитов или сперматозоидов скорректированных по генам, которые впоследствии могут быть использованы для ВРТ.

Сперматогонияльные стволовые клетки являются неплохой мишенью, особенно если пациент страдает бесплодием из-за остановки созревания и отсутствия зрелых сперматозоидов. В женской зародышевой линии ооцит, конечно, намного доступнее для генетической манипуляции. Однако небольшое количество зрелых ооцитов, собранных на одного пациента, и низкая эффективность метода представляют собой серьезную проблему для применения CRISPR.

Последний теоретический вариант геномного редактирования – это редактирование для коррекции расстройств в плюрипотентных стволовых клетках, полученных от больного пациента. В отличие от эмбрионов, плюрипо-

тентные стволовые клетки могут легко вырабатываться в большом количестве, что делает их идеальным источником для экспериментов с системой CRISPR/Cas9.

Однако крайне редко применение данной технологии может принести пользу людям с риском зачатия детей с моногенными заболеваниями. Например, у парносителей, подверженных риску аутосомно-рецессивных заболеваний, риск заражения потомства составляет один шанс к четырем. Если же пара знает об этом, их можно лечить с помощью метода ПГД, который предлагает возможность рождения здоровых детей или даже пренатальную диагностику, не создавая дополнительных рисков генетических манипуляций.

Использование CRISPR / Cas9 в более исключительных обстоятельствах может быть предложено, например, в случае если оба супруга страдают одним и тем же моногенным заболеванием и хотя бы имеют здорового ребенка с их собственным генетическим материалом. Другими кандидатами на исправление будут гены, связанные с бесплодием. Технология CRISPR / Cas9 также может быть предусмотрена как средство для коррекции хромосомных aberrаций, более того, для коррекции мутаций в митохондриальных ДНК (мтДНК), присутствующих в ооците.

Многие страны запрещают какого-либо рода вмешательство в геном зародышевой линии. Такая позиция аргументирована различными доводами, и самый распространенный – безопасность будущих детей [11,17]. Американское общество егнной и клеточной терапии и Японское общество геной терапии пришли к выводу, что модификация зародышевой линии у людей неприемлема, поскольку «результаты таких экспериментов не поддаются долгосрочной оценке в научно обоснованном масштабе времени»[9].

Вмешательство в геном при немедицинских случаях было бы технически намного сложнее. Изменение зародышевой линии для достижения улучшения характеристик, таких как интеллект, таланты для спорта или искусства, будет очень сложным, так как эти признаки часто являются полигенными, а фенотип часто является результатом взаимодействия между несколькими генами и окружающей средой [17].

Магнитная активированная сортировка клеток (МАСК, от англ. MACS)

Одним из факторов, определяющих успешную вспомогательную репродукцию, является качество спермы. Для оптимизации результатов методов ВРТ, использовались многочисленные методы подготовки сперматозоидов, с использованием подвижных сперматозоидов, способных оплодотворить ооцит. Современные методы подготовки сперматозоидов основаны на методах седиментации или миграции, которые разделяют их на основе подвижности и плотности.

Апоптоз – физиологический процесс, играющий значительную роль в работе систем организма человека. В мужской репродуктивной системе он контролирует перепроизводство сперматозоидов, тем самым помогая восполнять и поддерживать потенциал клеток Сертоли. Неудача в устранении апоптозных сперматозоидов при сперматогенезе может быть причиной их присутствия

в сперме. Это может быть одной из причин проблем с получением беременности при помощи репродуктивных технологий [12].

Одним из ранних показателей апоптоза является потеря целостности мембраны, что приводит к экстернализации фосфолипидного фосфатидилсерина (молекула гомологичная аннексину V). Поэтому аннексин V, конъюгированный с магнитными микросферами может разделять сперму апоптотическую и неапоптотическую. Эта процедура называется магнитной активированной сортировкой клеток (МАСК) [10,12].

Существует множество применений для технологии МАСК в мужской репродукции. Она использовалась в сочетании с микрочипами анти-CD45 с большим успехом для устранения лейкоцитов из семенной жидкости. Кроме того, неапоптотическая сперма, полученная через МАСК, может использоваться для осеменения у бесплодных мужских пар с аутоиммунным мужским бесплодием. Более того, данный метод используется для облегчения анализа отдельных гомогенных популяций сперматогенных клеток и для выбора большей части сперматозоидов с нормальной морфологией и достижения значительно более низкого индекса деформации сперматозоидов. Что касается применения этой технологии в ВРТ, исследование в лаборатории вспомогательной репродукции FERTILAB, в Перу, показало улучшение качества оплодотворения, развития эмбриона, беременности и имплантации у пациентов с высоким уровнем фрагментированной ДНК сперматозоидов. Несколько авторов ранее сообщали о сходных результатах в отношении качества оплодотворения, показателях беременности и здоровья младенцев, рожденных с нормальными неонатальными оценками [7]. Хотя многие исследования показывают, что МАСК – выгодный метод для удаления апоптотических сперматозоидов и обеспечения более высоких результатов ЭКО по сравнению с каноническими методами обработки и подготовки спермы, возможные положительные эффекты этого метода в клиническом применении все еще спорны.

Предимплантационный генетический скрининг (ПГС): сравнительная геномная гибридизация на матрице (СГГ, от англ. ArrayCGH) и секвенирование нового поколения (СНП, от англ. NGS)

Последние достижения в геной инженерии позволяют надежно диагностировать генные и хромосомные болезни уже на первых этапах развития плода и проводить отбор генетически полноценных зародышей [2]. Предимплантационный генетический скрининг (ПГС) был разработан как метод для выявления и исключения хромосомно аномальных эмбрионов [9]. Выбор эмбрионов с помощью ПГС повышает эффективность ЭКО за счет увеличения скорости имплантации и снижения частоты потерь беременности [1]. Наиболее используемыми методами являются сравнительная геномная гибридизация на матрице (arrayCGH), количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР), однонуклеотидный полиморфизм на матрице и секвенирование следующего поколения (NGS).

В целях определения общего набора хромосом у эмбриона, недавно были внедрены новые методы скрининга анеуплоидий. Технология сравнительной геномной гибридизации на матрице (arrayCGH) стала доступна для анализа хромосом в конце 2000-х годов. Суть заключается в гибридизации тестовых и образца ДНК с ДНК-зондами, которые являются относительно короткими геномными фрагментами [1]. Сегодня в большинстве случаев arrayCGH используется на биологической матрице. Преимуществом является то, что метод способен обнаруживать микроскопические хромосомные нарушения (мозаичные анеуплоидии, несбалансированные транслокации и маркерные хромосомы) и субмикроскопические дефекты (синдромы микроделеции / микродублирования и несбалансированные субтеломерные перестройки) одновременно в общем геноме. Однако arrayCGH не обнаруживает сбалансированные перестройки (реципрокные транслокации, инверсии, транскрипции Робертсона и реципрокные вставки), а также некоторые несбалансированные перестройки (точечные мутации, повторы тринуклеотидных повторений, делеции и дублирования выходят за рамки разрешения метода) [1, 20].

С 2010 года в список доступных вспомогательных репродуктивных технологий добавлены методы секвенирования нового поколения (NGS) [1]. Это новейшая платформа для ПГС, которая обеспечивает высокую производительность и секвенирование с высоким разрешением [8]. Преимущество данного метода в возможности изучить несколько десятков образцов одновременно и оптимизировав режим работы оборудования, снизить затраты на тестирование по сравнению с arrayCGH [3,20]. Помимо скрининга эмбрионов на анеуплоидии, метод позволяет одновременно увидеть мелкие генные расстройств. В силу высокой разрешающей способности, метод NGS диагностирует наличие мозаицизма в эмбрионах в 20% случаев без повторения биопсии эмбрионов, в то время как arrayCGH метод в 40-50% случаев [8]. В связи с этим, некоторые авторы считают, что эмбри-

оны после NGS имеют более высокий шанс успешной беременности и низкий риск наличия биохимической беременности, так как отсев происходит уже на этапе ПГС [8]. Благодаря этим преимуществам, NGS является гораздо более перспективным и привлекательным на сегодняшний день. Тем не менее, данная технология довольно трудоемка и требует специального программного обеспечения и высококвалифицированных специалистов по биоинформатике [1, 3].

Все же стоит отметить, что даже применяя методы arrayCGH и NGS, мы не в силах оценить и дифференцировать сбалансированные транслокации, но оба метода превзошли метод FISH для диагностики количественных и некоторых структурных хромосомных патологий. Обе технологии позволяют исследовать все 23 пары хромосом, в то время как FISH-метод имеет низкую разрешающую способность и позволяет анализировать только определенное количество хромосом. На сегодняшний день arrayCGH и NGS широко применяются в практике во всем мире. Учитывая дороговизну оборудования, трудоемкость работы, и то, что она требует специалистов, обладающих навыками, многие ВРТ лаборатории работают с генетическими лабораториями по транспортной схеме. Такая практика позволяет ВРТ лабораториям внедрять ПГС и ПГД, не прибегая к большим затратам. Сотрудничество по транспортной схеме зарекомендовало себя как надежный способ применения ПГС в ЭКО лабораториях разного масштаба.

В заключение, следует отметить, что сфера ВРТ динамично развивается. На сегодняшний день, можно отметить сотрудничество двух сфер: репродуктивной эмбриологии и генетики, что требует понимания процессов развития и функций генов. Новые технологии дают возможность не только предотвратить патологию у будущих детей посредством ПГС, а также корректировать генные дефекты внутри эмбриона, что открывает дорогу для дальнейшего развития репродуктивной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aleksandrova, N., Shubina, E., Ekimov, A., Kodyleva, T., Mukosey, I., Makarova, N., Kulakova, E., Levkov, L., Barkov, I., Trofimov, D. and Sukhikh, G. (2017). Comparative results of preimplantation genetic screening by array comparative genomic hybridization and new-generation sequencing. *Molecular Biology*, 51(2), pp.269-273.
2. Baranov, V., Kascheeva, T. and Kuznetzova, T. (2016). Achievements, sensations and problems of molecular prenatal diagnostics. *Journal of obstetrics and women's diseases*, 65(2), pp.70-80.
3. Behjati, S. and Tarpey, P. (2013). What is next generation sequencing?. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*, 98(6), pp.236-238.
4. Cavaliere, G. (2017). Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?. *Medicine, Health Care And Philosophy*, 21(2), 215-225. doi: 10.1007/s11019-017-9793-y
5. Ceasar, S., Rajan, V., Prykhozhiy, S., Berman, J., & Ignacimuthu, S. (2016). Insert, remove or replace: A highly advanced genome editing system using CRISPR/Cas9. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1863(9), 2333-2344. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.009
6. Embryology.med.unsw.edu.au. (2018). Assisted Reproductive Technology - Embryology. [online] Available at: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Assisted_Reproductive_Technology [Accessed 26 Jun. 2018].
7. Ferreyra, J. (2014). High Pregnancy and Implantation Rates Can Be Obtained Using Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS) to Selection Spermatozoa in Patients with High Levels of Spermatic DNA Fragmentation. *Journal of Fertilization: In Vitro - IVF-Worldwide, Reproductive Medicine, Genetics & Stem Cell Biology*, 03(01).

8. Friedenthal, J., Maxwell, S., Munné, S., Kramer, Y., McCulloh, D., McCaffrey, C. and Grifo, J. (2018). Next generation sequencing for preimplantation genetic screening improves pregnancy outcomes compared with array comparative genomic hybridization in single thawed euploid embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility*, 109(4), pp.627-632.
9. Friedmann, T., Jonlin, E., King, N., Torbett, B., Wivel, N., Kaneda, Y. and Sadelain, M. (2015). ASGCT and JSGT Joint Position Statement on Human Genomic Editing. *Molecular Therapy*, 23(8), p.1282.
10. Gil, M., Sar-Shalom, V., Melendez Sivira, Y., Carreras, R., & Checa, M. (2013). Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*, 30(4), 479-485. doi: 10.1007/s10815-013-9962-8
11. Maher, E. (2003). Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs?. *Human Reproduction*, 18(12), pp.2508-2511.
12. Makker, K., Agarwal, A. and Sharma, R. (2008). Magnetic activated cell sorting (MACS): Utility in assisted reproduction. *Indian Journal of Experimental Biology*, 46, pp.491-497.
13. May-Panloup, P., Boucrot, L., Chao de la Barca, J., Desquiere-Dumas, V., Ferré-L'Hotellier, V., & Morinière, C. et al. (2016). Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Human Reproduction Update*, 22(6), 725-743. doi: 10.1093/humupd/dmw028
14. Osellame, L., Blacker, T., & Duchon, M. (2012). Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(6), 711-723. doi: 10.1016/j.beem.2012.05.003
15. Sharma, A., Toepfer, C., Ward, T., Wasson, L., Agarwal, R., & Conner, D. et al. (2018). CRISPR/Cas9-Mediated Fluorescent Tagging of Endogenous Proteins in Human Pluripotent Stem Cells. *Current Protocols In Human Genetics*, 96(1), 21.11.1-21.11.20. doi: 10.1002/cphg.52
16. Spikings, E., Alderson, J., & John, J. (2006). Transmission of mitochondrial DNA following assisted reproduction and nuclear transfer. *Human Reproduction Update*, 12(4), 401-415. doi: 10.1093/humupd/dml011
17. Vassena, R., Heindryckx, B., Peco, R., Pennings, G., Raya, A., Sermon, K. and Veiga, A. (2016). Genome engineering through CRISPR/Cas9 technology in the human germline and pluripotent stem cells. *Human Reproduction Update*, 22(4), pp.411-419.
18. VAYENA, E., ROWE, P. and GRIFFIN, P. (2002). "Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction". In: "Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction". New Delhi: Byword Editorial Consultants, p.31.
19. Woods, D., & Tilly, J. (2015). Autologous Germline Mitochondrial Energy Transfer (AUGMENT) in Human Assisted Reproduction. *Seminars In Reproductive Medicine*, 33(06), 410-421. doi: 10.1055/s-0035-1567826
20. Yang, Z., Lin, J., Zhang, J., Fong, W., Li, P., Zhao, R., Liu, X., Podevin, W., Kuang, Y. and Liu, J. (2015). Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening: a pilot study. *BMC Medical Genomics*, 8(1).
21. НИЦ АЭТЕРНА. (2017). Сборник статей Международной научно - практической конференции 25 июня 2017 г. In НАУКА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ (pp. 194-196). Пермь.

SUMMARY

NEW OPPORTUNITIES IN ART

¹N. P. Nigmatova, ¹B. Zh. Abdilmanova, ¹K. B. Kazhibekov, ¹B. B. Kaldarbekova, ²V. N. Lokshin

¹Private Fertility Unit "Genom-Astana"
Astana, Kazakhstan

²International Center of Reproductology "Persona"
Kazakhstan, Almaty

The development of reproductive medicine has advanced far beyond the scope of our understanding for the last decade. The new glance at infertility problem allowed development of new dimensions in embryology, andrology, reproductology and genetics. This literature review presents data on new technologies such as "Augment" method, CRISPR technology, arrayCGH and NGS and MACS technology.

ТҮЙІНДЕМЕ

РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАР САЛАСЫНДАҒЫ ЖАҢА ЖЕТИСТІКТЕР

**¹Н.П. Нигматова, ¹Б. Ж. Абдильманова, ¹К. Б. Кажобеков,
¹Б. Б. Калдарбекова, ²В. Н. Локшин**

¹«Геном-Астана» Адам ұрпағын өрбіту Клиникасы
Қазақстан, Астана

²Persona Репродуктологияның Халықаралық Клиникалық Орталығы
Қазақстан, Алматы

Соңғы он жылдықта Репродуктивті медицинаның дамуы, соның ішінде қосалқы репродуктивті технологиялардың дамуы алға қарай өрбиде. Бедеулік мәселелерін шешудегі жаңаша көз қарастар эмбриология, генетика, репродуктология, андрология салаларында жаңа бағыттарды дамытуға көп үлес қосты. Осы мақаланың әдеби шолуында «Augment», CRISPR технологиясы, салыстырмалы геномды гибридизация (array CGH), қазіргі заманауи секвенирлеу әдісі (NGS) және MACS технологиясы жөнінде деректер ұсынылған.

МРНТИ 34.21.15

УДК 618.112.2-063:332.1-0368

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДОНОРОВ ООЦИТОВ В ПРОЦЕССЕ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ

Т. А. Продан

Медицинский центр «Мати та дитина»
Украина, г. Киев

АННОТАЦИЯ

Целью данного исследования было изучить качество жизни доноров ооцитов в процессе стимуляции суперовуляции в зависимости от используемого протокола.

Было обследовано 74 донора ооцитов, которые методом случайной выборки были распределены на 2 группы в зависимости от препарата, используемого для стимуляции овуляции. Для оценки качества жизни использовался опросник «SF 36 Health Status Survey».

Базовая оценка качества жизни доноров ооцитов показала сниженный психологический компонент здоровья, в первую очередь за счет эмоционального функционирования. В динамике стимуляции качество жизни доноров в целом не изменилось, хотя было отмечено существенное уменьшение физического его компонента и улучшение эмоционального функционирования у всех обследованных.

Таким образом, качество жизни на фоне стимуляции суперовуляции было выше у женщин, которые не получали ежедневных инъекций препаратов.

Ключевые слова: качество жизни, доноры ооцитов, стимуляция суперовуляции

ВВЕДЕНИЕ

Проблема infertility супружеских пар приобретает сегодня не только медицинское, но и большое социально-демографическое и экономическое значение. По данным ВОЗ (2009) больше 100 млн супружеских пар бесплодны и их число с каждым годом увеличивается [1]. Частота бесплодных браков среди супругов репродуктивного возраста колеблется от 20% до 30% [2,3].

На рубеже XX-XXI вв. в клиническую практику были внедрены высокоэффективные вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), что позволило резко повысить эффективность преодоления бесплодия, независимо от его причин. Однако, несмотря на все достижения, частота наступления беременности все еще остается сравнительно низкой и составляет 25-30% на цикл лечения, причем за последние 10 лет этот показатель существенно не изменился [1]. Возможно, это связано с большим количеством различных факторов, влияющих на репродуктивный процесс. Очень важной остается проблема получения беременности у женщин с тяжелыми или некурабельными (необратимыми) изменениями в яичниках. Среди пациентов, проходящих лечение в клиниках, которые применяют программы вспомогательных репродуктивных технологий, в 9-24% случаев встречаются женщины со слабым ответом яичников на стимуляцию. Считается, что основной причиной плохого ответа на стимуляцию гонадотропинами в программах ВРТ является

уменьшение яичникового резерва [4].

Для лечения бесплодия, обусловленного пониженным овариальным резервом, широко применяется программа донации ооцитов. Показания к донации ооцитов: первичное выпадения функции яичников вследствие агенезии и/или дисгенезии гонад; преждевременное выпадение функции яичников - гипергонадотропная аменорея у женщин моложе 35 лет; преждевременное ятрогенное выпадения функции яичников - гипергонадотропная аменорея у женщин в результате хирургического вмешательства или радиационного или химиотерапевтического поражения гонад; синдром резистентных яичников; поздний репродуктивный возраст женщины; носительство аутосомно-рецессивных болезней; менопауза; многократные неэффективные попытки ЭКО [5,6].

Первое сообщение об использовании донорских ооцитов у человека было опубликовано в 1983 году [7]. ЭКО с донорскими ооцитами все больше распространяется в мире и становится перспективным вариантом для пациентов. Примерно 93% американских клиник предлагают ЭКО с использованием ДО, почти 10 000 донорских свежих эмбриональных трансферов было выполнено в США к 2010 [8].

Донация ооцитов, как правило, является безопасной процедурой, но может усилить психические симптомы у некоторых женщин. Несмотря на то, что донация ооцитов последние десятилетия широко применяется, существует мало исследований в этом направлении.

В литературе практически отсутствуют данные относительно психологического состояния и качества жизни доноров при КСО.

Целью данного исследования было изучить качество жизни доноров ооцитов в процессе стимуляции суперовуляции в зависимости от используемого протокола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 74 донора ооцитов, которые были включены в программу донорства в медицинском центре "Мати та дитина" (Киев, Украина) на протяжении 2015-2017 гг. Все обследованные методом случайной выборки были распределены на 2 группы: Группу Е (n = 34) и группу П (n = 40). С целью контролируемой стимуляции овуляции (КСО) донорам группы Е назначали 1 инъекцию корифолитропина альфа в виде одноразовой подкожной инъекции в брюшную стенку в начале фолликулярной фазы менструального цикла в дозе 150 мкг. Через 7 дней после инъекции при необходимости (2-3 дня) продолжали стимуляцию ежедневными инъекциями рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) в дозе 150 МЕ до достижения критериев инициации окончательного созревания ооцитов (диаметр фолликулов ≥ 17 мм). Доноры группы П получали со 2-3 дня менструации в пределах протокола контролируемой стимуляции овуляции ежедневные инъекции фолитропина бета по 150-200 МЕ в зависимости от ИМТ и количества антральных фолликулов (КАФ) в виде подкожных инъекций в течение 6-12 дней. Начиная с 6-го или 7-го дня стимуляции (в зависимости от реакции яичников) женщинам обеих групп начинали введение антагониста гонадотропин-рилизинг гормона для предотвращения преждевременных выбросов лютеинизирующего гормона (ганиреликса ацетата 0,25 мг в 0,5 мл водного раствора подкожно). При достижении не менее 3-мя фолликулами размера 17 мм донорам ооцитов вводили хорионический гонадотропин человека 5000 МЕ внутримышечно. Через 36 часов после этого под контролем УЗИ в условиях операционной проводили трансвагинальную пункцию фолликулов по стандартной методике.

Всем женщинам для предупреждения преждевременных пиков ЛГ с 6-го или 7-го дня стимуляции вводился ант-ГнРГ (ганиреликса ацетат

0,5 мг/мл) в виде ежедневных инъекций. Указанные препараты вводили до дня, предшествующего введению ХГЧ.

Специальных опросников для оценки состояния доноров ооцитов не существует. Качество жизни - это мера восприятия отдельными людьми или группами людей того, что удовлетворяются их потребности, а также того, что предоставляется все необходимое для достижения благополучия и возможности самореализации [9]. В рамках нашего исследования мы использовали базовый опросник "SF 36 Health Status Survey" [10]. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 указывает на полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие [11].

Обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики, критерия χ^2 -критерия и точного критерия Фишера.

Результаты исследования

Возраст доноров ооцитов колебался от 20 до 32 лет и в среднем составил $26,18 \pm 1,29$ лет: $26,43 \pm 0,85$ и $25,96 \pm 1,03$ лет соответственно в группах Е и П ($p > 0,05$). В донорские программы отбирают гинекологически и соматически здоровых женщин. Поэтому все обследованные не имели хронических соматических заболеваний в анамнезе. Таким образом, между обследованными группами не зарегистрировано достоверных различий в социальном положении, соматическом, гинекологическом и репродуктивном анамнезе и они могли быть сравниваемы.

Клиническое обследование доноров не выявило у них на момент включения в программу соматической и гинекологической патологии.

Нами проведен анализ качества жизни доноров ооцитов до и после контролируемой стимуляции овуляции (табл.). Он показал, что до вступления женщин в программу донорства яйцеклеток оно существенно не отличалось между группами и, в целом, оценивалось ими на $72,33 \pm 1,79$ и $69,93 \pm 2,43$ баллов ($p > 0,05$).

Таблица 1 - Качество жизни обследованных доноров ооцитов перед входением в программу донорства и сразу после нее, $M \pm SE$.

Показатель	Группа Е, n=34		Группа П, n=40	
	до КСО	после КСО	до КСО	после КСО
Физическое функционирование	82,30 \pm 2,37	79,53 \pm 3,28	74,11 \pm 1,97	76,28 \pm 2,63
Ролевое функционирование	75,24 \pm 3,56	61,18 \pm 1,43*	73,56 \pm 2,83	54,43 \pm 1,65*,**
Интенсивность боли	89,16 \pm 1,72	81,16 \pm 2,13*	87,18 \pm 2,34	74,36 \pm 3,12*,**
Общее состояние здоровья	85,40 \pm 2,18	83,26 \pm 3,24	80,63 \pm 1,85	77,49 \pm 2,67
Физический компонент здоровья	86,22 \pm 2,32	74,25 \pm 3,51*	88,06 \pm 3,18	67,47 \pm 4,25*,**
Жизненная активность	61,09 \pm 2,28	57,14 \pm 3,27	58,74 \pm 3,51	54,32 \pm 3,84

Социальное функционирование	55,43±2,66	48,35±3,12	51,18±2,43	45,41±3,56
Эмоциональное функционирование	32,82±3,12	45,31±2,58*	30,73±4,00	42,54±3,43*
Психическое здоровье	59,25±2,13	61,48±3,24	63,67±3,19	62,78±3,26
Психологический компонент здоровья	57,48±1,98	60,12±2,33	54,83±2,61	56,19±3,29
Качество жизни	72,33±1,79	69,25±2,46	69,93±2,43	65,26±3,81
Примечания: * - различия достоверны относительно исходного состояния, $p < 0,05$; ** - различия достоверны между группами, $p < 0,05$.				

Надо отметить, что более низкая оценка в обеих группах была в первую очередь за счет психологического компонента здоровья (57,48±1,98 баллов в группе E и 54,83 ± 2,61 баллов в группе П, $p > 0,05$). Причем, если жизненная активность, психическое здоровье и социальное функционирование в целом превышали 50 баллов (61,09 ± 2,28 и 58,74 ± 3,51; 59,25 ± 2,13 и 63,67 ± 3,19; 55,43±2,66 и 51,18±2,43 соответственно по группам, $p > 0,05$), то эмоциональный компонент составлял лишь 32,82±3,12 и 30,73±4,00 баллов соответственно ($p > 0,05$).

Физический компонент здоровья женщин-доноров к началу стимуляции был достаточно высок (86,22±2,32 и 88,06±3,18 баллов соответственно по группам, $p > 0,05$). Это указывает на хорошее их состояние здоровья и отсутствие негативного влияния самочувствия на качество их жизни. Обследованные имели высокие оценки по шкалам общего состояния здоровья (85,40±2,18 и 80,63±1,85 соответственно в группе E и П, $p > 0,05$) и физического функционирования (82,30±2,37 и 74,11±1,97 соответственно в группе E и П, $p > 0,05$).

Таким образом, базовая оценка качества жизни доноров ооцитов показала сниженный психологический компонент здоровья, в первую очередь за счет эмоционального функционирования.

Повторный опрос женщин после завершения программы стимуляции выявил некоторые изменения в качестве их жизни. Опрос проводился через 3 недели после первого по завершении КСО и пункции яичников. Доноров просили оценить их состояние за последние 3 недели, то есть за период, когда они получали медикаменты и хирургические процедуры. Анализ качества жизни показал незначительное, но достоверное снижение физического компонента здоровья опрошенных женщин в процессе стимуляции с 86,22±2,32 баллов до 74,25±3,51 в группе E, и с 88,06±3,18 до 67,47±4,25 в группе П ($p < 0,05$). Неожиданной находкой было то, что указанный параметр после КСО оказался ниже в группе П по сравнению с группой E (67,47±4,25 и 74,25±3,51 соответственно, $p < 0,05$). Надо отметить, что показатели общего состояния здоровья (82,30±2,37 до КСО и 79,53±3,28 после нее в группе E, 74,11±1,97 и 76,28±2,63 в группе П соответственно) и физического функционирования существенно не изменились на протяжении стимуляции (85,40±2,18 и 83,26±3,24 и 77,49±2,67, соответственно) ($p > 0,05$). Изменения произошли за счет ответов по шкале ролевого функционирования (75,24±3,56 и 61,18±1,43 до и после КСО соответственно в группе E; 73,56±2,83 и 54,43±1,65 в группе П, $p < 0,05$) и интенсивности

боли (89,16±1,72 и 81,16±2,13 баллов; и 87,18±2,34 и 74,36±3,12 соответственно группам до и после КСО, $p < 0,05$), причем зарегистрированные различия были достоверны, как относительно исходного состояния, так и между группами после КСО ($p < 0,05$).

Если говорить о психологическом компоненте качества жизни, то он значительно не изменился в динамике (57,48±1,98 и 60,12±2,33 в группе E, 54,83±2,61 и 56,19±3,29 баллов в группе П, $p > 0,05$). Тем не менее, было зарегистрировано улучшение эмоционального функционирования после программы в обеих группах (32,82±3,12 и 45,31±2,58 баллов в группе E до и после программы; и 30,73±4,00 и 42,54±3,43 баллов в группе П соответственно, $p < 0,05$).

В целом, субъективная оценка качества жизни донорами ооцитов достоверно не изменилась в процессе стимуляции (72,33±1,79 и 69,25±2,46 баллов; и 69,93±2,43 и 65,26±3,81 баллов соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в динамике стимуляции качество жизни доноров в целом не изменилось, хотя было отмечено существенное уменьшение физического его компонента, особенно у пациенток группы П, и улучшение эмоционального функционирования у всех обследованных.

ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе, к сожалению, практически нет исследований, посвященных психологическим аспектам доноров ооцитов. В большинстве случаев изучается состояние реципиентов и отношение общества к вопросу донорства и суррогатного материнства. Pennings G. и соавт. проводили изучение социо-демографических характеристик доноров в 63 репродуктивных клиниках Европы [12]. Средний возраст доноров ооцитов, по их данным, составил 27,4 года, что немного больше чем возраст женщин в нашем исследовании.

Что же касается качества жизни, то в целом, снижение качества жизни на фоне проводимой стимуляции вполне ожидаемо. Это можно объяснить приемом лекарственных препаратов и проведением хирургической процедуры. Более выраженное снижение физического компонента качества жизни у доноров группы П по сравнению с группой E, возможно, связано с тем, что они получали ежедневные инъекции препаратов для стимуляции суперовуляции, тогда как женщинам группы E была выполнена только одна инъекция.

ВЫВОДЫ

Таким образом, качество жизни на фоне стимуляции суперовуляции было выше у женщин, которые не получали ежедневных инъекций препаратов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Палыга И.Е. Здоровье женщины. 2013; 8(84):164-166.
2. Гьюдайс Л.С. 2009; 5:30-32.
3. Баскаков В.П. 2005; 2:15-18.
4. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: «Поліграф плюс», 2013. 424 с.
5. Авраменко Н. В. Запорожский медицинский журнал. 2014; 3(84):95-100.
6. Наказ МОЗ України № 787. 09.09.2013 Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні.
7. Buster J.E., Bustilo M. Lancet. 1983; 2 (8343): 223-224.
8. Center for Disease Control [Internet], cited October 27, 2012.
9. Оксюта В.М. Вісник морфології. 2010. 16;4: 891- 893.
10. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993.
11. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н., Варшавский С.Ю., Перепеч Н.Б. Сердечная недостаточность. 2000:1; 4: 25-30.
12. Pennings G1, de Mouzon J, Shenfield F, Ferraretti AP, Mardesic T, Ruiz A, Goossens V. Hum Reprod. 2014; 29(5):1076-1089.

REFERENCES

1. Palyiga I.E. Zdorove zhenschinyi. 2013; 8(84):164-166.
2. Gyudays L.S. 2009; 5:30-32.
3. Baskakov V.P. 2005; 2:15-18.
4. ZbIrnik naukovih prats AsotsIatsIYi akusherIv-gInekologIv UkraYini. K.: «Pollgraf plyus», 2013. 424 s.
5. Avramenko N. V. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2014; 3(84):95-100.
6. Nakaz MOZ UkraYini # 787. 09.09.2013 Pro zatverdzhennya Poryadku zastosuvannya do-pomIzhnih reprodukivnih tehnologiy v UkraYinI.
7. Buster J.E., Bustilo M. Lancet. 1983; 2 (8343): 223-224.
8. Center for Disease Control [Internet], cited October 27, 2012.
9. Oksyuta V.M. VIsnik morfologIYi. 2010. 16;4: 891- 893.
10. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993.
11. Nedoshivin A.O., Kutuzova A.E., Petrova N.N., Varshavskiy S.Yu., Perepech N.B. Serdechnaya nedostatochnost. 2000:1; 4: 25-30.
12. Pennings G1, de Mouzon J, Shenfield F, Ferraretti AP, Mardesic T, Ruiz A, Goossens V. Hum Reprod. 2014; 29(5):1076-1089.

SUMMARY**GIOOCYTE DONORS QUALITY OF LIFE IN THE DINAMICS OF CONTROLLED STIMULATION OF SUPEROVULATION****T. A. Prodan**Medical center «Mati ta ditina»
Ukraine, Kiev

The purpose of this investigation was to study the quality of life of oocytes donors in the process of superovulation stimulation, depending on the protocol used. 74 oocyte donors were examined, which were randomly assigned to 2 groups, depending on the drug used to stimulate ovulation. The questionnaire «SF 36 Health Status Survey» was used to assess the quality of life.

A basic assessment of the quality of life of oocytes donors showed a reduced psychological component of health, primarily due to emotional functioning. In the dynamics of stimulation, the quality of life of donors as a whole did not change, although there was a significant decrease in its physical component and improvement of emotional functioning in all examined.

Thus, the quality of life after stimulation of superovulation was higher in women who did not receive daily injections of drugs.

Keywords: quality of life, oocyte donors, stimulation of superovulation

ТҮЙІНДЕМЕ**СУПЕРОВУЛЯЦИЯНЫҢ БАҚЫЛАНАТЫН ЫНТАЛАНДЫРУ ПРОЦЕСІНДЕГІ ООЦИТТЕР
ДОНОРЛАРЫНЫҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫ****Т. А. Продан**

Украина, Киев

Осы зерттеудің мақсаты қолданылатын хаттамаға байланысты суперовуляцияны ынталандыру процесінде ооциттер донорларының өмір сүру сапасын зерттеу болды.

Ооциттердің 74 доноры тексерілді, олар кездейсоқ таңдау әдісімен овуляцияны ынталандыру үшін қолданылатын препаратқа байланысты 2 топқа бөлінді. Өмір сапасын бағалау үшін «SF 36 Health Status Survey» сауалнамасы қолданылды.

Ооциттер донорларының өмір сүру сапасын базалық бағалау бірінші кезекте эмоциялық қызмет ету есебінен денсаулықтың төмендетілген психологиялық құрамдасын көрсетті. Ынталандыру динамикасында донорлардың өмір сүру сапасы тұтастай өзгерген жоқ, дегенмен оның физикалық құрамдасының айтарлықтай азаюы және барлық тексерілгендердің эмоционалдық қызмет етуінің жақсаруы байқалды.

Осылайша, суперовуляция ынталандыру аясында өмір сүру сапасы күнделікті препарат егілмеген әйелдерде жоғары болды.

***Түйін сөздер:** өмір сүру сапасы, донорлар ооциттер, суперовуляцияны ынталандыру*

МРНТИ 76.29.48

ОСОБЕННОСТИ ВРТ ПРИ БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ПАТОЛОГИЕЙ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИЯ

Я. А. Самойлович

Международный центр репродуктивной медицины
Россия, Санкт-Петербург

АННОТАЦИЯ

Обзор литературы посвящен основным видам патологии матки и эндометрия, которые считаются факторами, препятствующими нормальной имплантации эмбриона, и методам их преодоления в программах ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, маточный фактор бесплодия, эндометрий, имплантация.

ВСТУПЛЕНИЕ

Несмотря на явные прорывы в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), такая часть процедуры, как имплантация эмбриона по-прежнему считается «черным ящиком» ВРТ. По международным данным частота наступления беременности (ЧНБ) варьирует от 19 до 39% при оплодотворении *in vitro* [1]. В лучшем случае для пациентов с хорошим прогнозом и отбором эмбрионов хорошего качества ЧНБ может достигать 61-70% [2, 3]. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что матка и эндометрий могут играть более важную роль, чем считалось ранее.

Идея о том, что эмбрион хорошего качества может имплантироваться и успешно развиваться вне полости матки, в ткани мезенхимального происхождения, не имеющей по своей структуре никакого отношения к эндометрию, основана на сообщениях о наступлении эктопической беременности у женщин после гистерэктомии (в результате послеоперационного дефекта в куполе влагалища) [4], или у женщин с интактной маткой, но вне ее: в брюшной полости, маточной трубе, цервикальном канале, яичнике. Для имплантации эмбриона важна децидуальная трансформация ткани. Установлено, что именно децидуальная трансформация лежит в основе эктопической имплантации [5, 6]. Однако известно, например, что возраст влияет на рецептивность эндометрия. Это было показано в циклах ВРТ с донорскими ооцитами – идеальной модели для исследования роли эндометрия, включающей эмбриональный фактор [7]. На сегодняшний день не остается сомнений, что морфологически нормальная матка и функционально полноценный эндометрий имеют важное значение для наступления и вынашивания беременности.

В данной статье разобраны основные виды маточной патологии и патологии эндометрия, способные приводить к нарушению имплантации эмбриона, и методы борьбы с ними в аспекте ВРТ.

1. Бесплодие, связанное с патологией эндометрия (N71.1 - хроническая воспалительная болезнь матки; «тонкий» эндометрий; N84.0 - полип тела матки; N85.6 - внутриматочные синехии)

1.1. N71.1 - Хроническая воспалительная болезнь матки (хронический эндометрит)

Хронический эндометрит (ХЭ) - это клинко-морфологический комплекс, характеризующийся морфофункциональными изменениями эндометрия, приводящими к нарушению его циклической трансформации и рецептивности. На сегодняшний день диагноз ХЭ верифицируется на основании обнаружения в эндометрии в пролиферативную фазу менструального цикла морфологических и иммуногистохимических признаков воспаления [8]. По данным Национального центра контроля заболеваемости, в США ежегодно регистрируют около 1 млн. случаев воспалительных заболеваний органов малого таза, т.е. каждая 10-я женщина в течение репродуктивного возраста имеет воспаление органов малого таза, причем у каждой 4-й из них возникают осложнения. В России ВЗОМТ составляют в структуре гинекологической заболеваемости от 28 до 34% и не имеют тенденции к снижению. Частота хронического эндометрита у женщин с привычным невынашиванием беременности составляет от 33 до 70% [9, 10], у пациенток с бесплодием - 65,2% [8].

Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и ХЭ, в том числе перед ВРТ, включает применение комплексного этиопатогенетического лечения.

I этап: элиминация инфекционного агента из эндометрия (антибиотики и противовирусные препараты).

II этап: восстановление морфофункционального потенциала эндометрия: устранение вторичных повреждений, завершение регенерации, восстановление локальной гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия (антиоксиданты/антигипоксанты, нестероидные противовоспалительные средства, иммуномодуляторы, фибринолитики, физиотерапия, гормональная терапия).

Таблица 1- Рекомендуемые схемы лечения смешанных инфекций в амбулаторных условиях [12]

Режимы	Сочетания препаратов			
	Препарат №1		Препарат №2	Препарат №3
Перво- очередный	Для эрадикации N. gonorrhoeae –цефтри- аксон 0, 25 г однократно внутримышечно или цефо- таксим 0,5 г однократно	+	Азитромицин 1 г внутрь в 1-й и 8-й день или Доксициклин 0,1 г 2 раза в день или Эритромицин 0,5 г 4 раза в день (или спира- мицин)	Метронидазол 0,5 г 3 раза в день
	Амоксициллин/клавуланат 0/625 г 3 раза в день или 1,0г 2 раза в день	+	Азитромицин 1 г внутрь на 1-й и 8-й день или Доксициклин 0,1 г 2 раза в день или Эритромицин 0,5 г 4 раза в	
Альтерна-тивный	Офлоксацин 0,4 г 2 раза в день	+	Метронидазол 0,5 г 3 раза в день	
	Ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза в день	+	Азитромицин 1 г внутрь в 1-й и 8-й день или Доксициклин 0,1 г 2 раза в день или Эритромицин 0,5 г 4 раза в день (или спира- мицин)	Метронидазол 0,5г 3 раза в день

Основу базовой антибактериальной терапии должны составлять антибиотики широкого спектра действия с высокой способностью проникновения в клетку. Таким требованиям соответствуют комбинации макролидов последнего поколения с нитроимидазолами (джозамицин 500мг 3 раза в день в течение 10 дней+метронидазол 500мг 3раза в день в течение 14 дней), защищенных пенициллинов с фторхинолонами II поколения (амоксциллин с клавулановой кислотой 1000мг 2 раза в день+ офлоксацин 400мг 2 раза в день и т.д. (табл. 1). Длительность применения в среднем составляет 10–14 дней [11]. FDA для монотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза рекомендует применять офлоксин 200 (400мг 2 раза в день) в сочетании с тибералом (500мг 2 раза в день). Затрудняет терапию основного воспалительного процесса наличие бактериального вагиноза и сопутствующей анаэробной микрофлоры, поэтому целесообразно применение противопрозоидных препаратов в течение 7-10 дней (метронидозол, орнидозол).

В настоящее время по данным **Европейского руководства по лечению ВЗОМТ**, 2012 года для амбулаторного лечения ВЗОМТ предложена антибактериальная монотерапия — 400 мг моксифлоксацина 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, причём уровень доказательности эффективности предложенной схемы — наивысший из возможных (Ia–A). Моксифлоксацин (Авелокс), фторхинолон IV поколения, обладает широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных возбудителей и анаэробов, который также удобен в применении (однократно в сутки). Монотерапия авелоксом 400мг 1раз в

сутки в течение 14 дней по клинической и бактериологической эффективности сопоставима с комбинированной терапией неосложненных ВЗОМТ, а также значительно лучше переносится, и вызывает меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), чем комбинированная терапия [13]. При терапии Авелоксом необходимости в применении производных нитроимидазолов нет, так как он активен в отношении атипичных бактерий и анаэробов.

Для профилактики кандидоза на фоне применения антибиотиков необходимо назначение системных противогрибковых препаратов. На практике наиболее часто рекомендуются препараты флуконазола в дозе 150 мг дважды во время антибиотикотерапии [12].

Учитывая высокую инфицированность женщин с невынашиванием беременности патогенными вирусами, препараты противовирусного действия необходимо включать в комплексную терапию воспалительных заболеваний малого таза [14].

В зависимости от клинической картины при выявлении вирусных агентов применяют противовирусные и иммуномодулирующие препараты, необходимость использования которых при лечении больных с хроническими инфекционными процессами является доказанной [14, 15].

С целью уменьшения рецидивов нарушения микробного биоценоза у пациенток с привычным НБ и ХЭ обязательным является восстановление микробиоценоза влагалища путем назначения эубиотиков.

На втором этапе основной целью является восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекция

метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Но нужно помнить, что реабилитация должна быть продолжительной и контролируемой. Для метаболической терапии могут быть использованы витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы, метаболическая терапия и системная энзимотерапия. Системная энзимотерапия проводится в течение 1 месяца [15,16].

Большинство авторитетных российских специалистов отводит важную роль физиотерапии в комплексном лечении ХЭ [17]. Задача физиотерапии при ХЭ заключается в улучшении гемодинамики и микроциркуляции органов малого таза, стимуляции функции рецепторов, ускорении процессов регенерации эндометрия, разрушении фибриновых наложений, повышении иммунных факторов [8].

Чаще всего используют электроимпульсную терапию, интерференционные токи, переменное магнитное поле низкой частоты, токи надтональной частоты, низкочастотный ультразвук и кавитированные им жидкости (антисептиков), внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), иглорефлексотерапию, общесистемную магнитотерапию, пелоидотерапию [12].

1.2. «Тонкий» эндометрий

Использование ультразвука для прогнозирования имплантационной способности матки в последние десятилетия выросло благодаря использованию ультрасонографической технологии высокого разрешения. Измерение толщины эндометрия [18, 19], структуры эндометрия [20], цветная доплерометрия [20] и измерение объема [21] были предложены как неинвазивные маркеры оценки рецептивности эндометрия (РЭ).

Толщина эндометрия - расстояние между эхопозитивными границами на стыке эндометрия и миометрия, измеренное в срединном участке во время ультразвукового исследования, является одним из наиболее часто используемых косвенных предикторов РЭ. В нескольких исследованиях сообщалось о корреляции между толщиной эндометрия и потенциалом эмбрионов к имплантации [22, 23, 24, 25], в то время как другие авторы не обнаружили такой корреляции [18, 26, 27, 28, 29]. Распространенность «тонкого» эндометрия варьирует в зависимости от возраста, присутствуя у 5% молодых женщин, которым проводится ЭКО, и увеличивается до 25 % у пациентов старшего репродуктивного возраста [22].

Значения, определяющие «нормальный» и «тонкий» эндометрий, до сих пор не определены. Есть сообщения об успешной имплантации с минимальными пороговыми значениями эндометрия 4-5 мм [26, 30, 31] и 6 мм [18] которые демонстрируют, что тонкий эндометрий не обязательно исключает вероятность наступления беременности. Другие авторы сообщали о толщине 7 мм, достаточной для имплантации плодного яйца [19]. Более того, в ряде исследований была обнаружена максимальная частота наступления беременности, когда толщина эндометрия составляет > 9 мм [24, 32], > 10 мм [23] или от 9 до 14 мм [33].

С другой стороны, наличие «слишком толстого» эндометрия также может отрицательно влиять на исходы

ВРТ, частота встречаемости этого феномена варьирует от 5,3 до 11,6% в ЭКО с собственными яйцеклетками [34, 35] и до 21% в программах с донорскими ооцитами [26]. Некоторые исследователи не обнаружили никакой связи между «слишком толстым» (> 14 мм) эндометрием и частотой наступления беременности [34].

Эти противоречивые данные потенциально связаны с гетерогенностью исследований, относительно низким числом анализируемых циклов, использованием различных протоколов стимуляции яичников, оценкой эндометрия в разные дни цикла или различными методами ультразвукового обследования.

Итак, минимальная толщина эндометрия, необходимая для полноценной имплантации, остается неопределенной.

Механизм, с помощью которого «тонкий» эндометрий может влиять на имплантацию, неизвестен, но он связан с дефектом васкуляризации эндометрия во время имплантации плодного яйца.

Структура эндометрия также играет важную роль в оценке «качества» эндометрия.. Zhao et al . [35] изучали исходы ЭКО у 1933 женщин, и обнаружили, что у пациентов с толщиной эндометрия <7 мм или > 14 мм, частота наступления беременности не отличалась. Тогда как у женщин с трехслойным эндометрием частота наступления беременности была значительно выше, чем у пациенток с изоэхогенным или гиперэхогенным эндометрием (35,7 и 55,6% против 31,9 и 50,2% против 22,1 и 34,3% соответственно).

Структура эндометрия, по-видимому, определяется сывороточной концентрацией стероидов яичников. Преждевременное увеличение уровней прогестерона может привести к преждевременной секреторной картине, которая, как считается, снижает имплантацию [35]. Более того, Detti et al. [36] наблюдали, что стимуляция яичников сама по себе увеличивала количество рецепторов прогестерона-В (ПР-В), которые обычно уменьшаются в секреторной фазе [37], поддерживая тем самым пролиферативный эндометрий. Соответственно, эндометрий оказывается десинхронизирован относительно эмбриона, что приводит к нарушению имплантации.

Конкретные значения ультразвуковых маркеров для прогнозирования успешной имплантации не определены. Тем не менее, когда «тонкий» эндометрий обнаруживается во время цикла ВРТ, врачи должны консультировать пациентов о возможных вариантах решения проблемы. К ним относятся продолжение цикла с пациентами, которым сообщается о потенциально сниженных результатах программы, или отмена цикла с криоконсервацией эмбрионов и последующий перенос размороженных эмбрионов [31].

Методы коррекции «тонкого эндометрия».

- Высокие дозы эстрогенов в цикле овариальной стимуляции или криоцикле;
- Применение препаратов, улучшающих кровообращение и реологические свойства крови в цикле овариальной стимуляции или криоцикле/в предшествующих циклах (трентал, виагра);
- Применение гранулоцитарного

колониестимулирующего фактора: Филграстим (Нейпоген);

- Внутриматочные инфузии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (АОТП);
- Scratching эндометрия.

Эстрогены

- Длинный протокол или супердлинный протокол + высокие дозы эстрогенов по схеме: 2 мг/день при трансдермальном применении (4 мг пероральной формы) с 7-8 д.м.ц., УЗИ-контроль эндометрия на 9-ый день овариальной стимуляции, при необходимости – увеличение дозы до 6 мг/день трансдермальной формы (8 мг пероральной формы) препарата.

- Назначение больших доз или комбинация трансдермальных форм и пероральных форм эстрогенов не повышает эффективности терапии, но увеличивает риск побочных эффектов [38] – уровень доказательности 1a

Препараты, улучшающие кровообращение и реологические свойства крови – уровень доказательности 4.

А) Пентоксифиллин (трентал): 400 мг в сутки в комбинации с витамином Е 500 МЕ в сутки в течение 6 месяцев [39];

800 мг пентоксифиллина в комбинации с 1000 МЕ витамина Е в течение 3 месяцев [40];

В) Силденафила цитрат (виагра): на фоне овариальной стимуляции до дня введения триггера 25 мг 2-4 раза в сутки вагинально [41];

50 мг в сутки перорально на фоне стимуляции гонадотропинами или, в случае донорских программ, на фоне эстрогенов [42];

Гранулоцитарный колоний-стимулирующий фактор – уровень доказательности 4.

Филграстим (Нейпоген) 30 млн МЕ в день переноса эмбрионов подкожно однократно [43];

Аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма – уровень доказательности 4.

Использование в криоциклах на 11-12 и 13-14 д.м.ц.-внутриматочное введение 0,5 мл АОТП [44].

Скретчинг эндометрия

Выполнен анализ 5 РКИ, одного мета-анализа и систематического обзора за 2014-2015 гг: ни одно из этих исследований не сообщает об улучшении репродуктивных результатов с точки зрения показателя живорождения [45].

1.3. N84.0 - Полип тела матки (эндометрия)

Полипы эндометрия - это доброкачественные образования эндометрия, встречающиеся с высокой частотой у женщин с необъяснимым бесплодием (15,6-32%) [46], эндометриозом (36-46,7%) [47, 48] и привычным невынашиванием беременности (15-50%) [49].

Хотя в ретроспективных исследованиях была показана связь между наличием полипов и бесплодием [50, 51], влияние их наличия на исход ВРТ не ясен и, вероятно, недооценивается. Полипы эндометрия, по-видимому, отрицательно влияют на рецептивность эндометрия

и имплантацию эмбриона у бесплодных женщин, однако в настоящее время отсутствуют качественные проспективные исследования, оценивающие влияние полипов на исходы ЭКО.

В литературе показано, что полипэктомия необходима для пациентов с необъяснимым бесплодием. Действительно, в четырех нерандомизированных исследованиях сообщалось о более высокой частоте наступления спонтанной беременности после гистероскопической полипэктомии [49, 52, 53, 54].

Имеющиеся данные о влиянии полипов эндометрия на ЧНБ при ЭКО противоречивы. Lass et al. (1999) [55] разделили пациентов с полипами <2 см на две группы: одной группе (49 женщин) проведен цикл ЭКО без предварительной полипэктомии и другой (34 женщины) эмбрионы были криоконсервированы и перенесены после полипэктомии. Никакой разницы в ЧНБ между двумя группами не наблюдалось, и было сделано заключение, что небольшие полипы не оказывают отрицательного влияния на ЧНБ.

Возможные механизмы влияния полипов эндометрия на имплантацию:

1. Большие полипы являются механическим препятствием для «передвижения» эмбрионов [56].

2. Имплантация может нарушаться вследствие влияния иммунологических факторов из-за повышенной инфильтрации тучных клеток и воспалительной реакции [57].

3. Повышенная экспрессия рецепторов эстрогенов и низкая экспрессия рецепторов прогестерона часто наблюдаются на фоне полипов [46]. Это может привести к нарушению секреции имплантационных маркеров [58, 59], инсулиноподобного фактора-связывающего фактора роста-1 (IGFBP-1) и остеопонтинина [60], а также уровня гликоделина, которые ингибируют естественную функцию клеток-киллеров (NK) [61].

4. Увеличение пролиферативных процессов [62].

5. Апоптоз ингибируется в железистом эпителии полипа [63, 64].

Доказательства эффективности полипэктомии до цикла ЭКО остаются недостаточными и требуют дальнейших исследований [65]. Многие врачи в своей повседневной практике считают гистероскопическую полипэктомию до ВРТ (без электрокоагуляции) – оптимальным путем решения проблемы [66, 67, 68].

Если полип эндометрия обнаружен во время цикла ВРТ, необходимо провести сегментацию цикла ЭКО с криоконсервацией эмбрионов, полипэктомией и последующим переносом размороженных эмбрионов [69].

1.4. N85.6 - Внутриматочные синехии

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана) представляют собой патологию эндометрия, при которой происходит нарушение анатомической целостности полости матки за счет образования фибринозных спаек различной степени выраженности. Частота внутриматочных синехий по данным разных авторов колеблется от 0,3 до 21,5%.

Внутриматочные синехии были описаны у 16% женщин, планирующих ВРТ, которым была проведена диагностическая гистероскопия до их первого цикла ЭКО [70]. Однако известно, что наличие и степень выраженности синехий зависит от предшествующего акушерско-гинекологического анамнеза женщины, например, количества беременностей, закончившихся выскабливанием полости матки или других видов внутриматочных хирургических вмешательств [71]. Было показано, что у пациентов с тремя или более выкидышами значительно чаще встречаются синехии полости матки (OR 2,1, 95% ДИ: 1,09-4,1), чем у женщин с одним выкидышем [71].

Синдром Ашермана, по-видимому, влияет на фертильность и репродуктивные результаты в зависимости от степени выраженности спаечного процесса в матке. Данных о связи наличия внутриматочных синехий и репродуктивных результатах после ВРТ немного, но имеется достаточно сообщений о влиянии синдрома Ашермана на наступление спонтанной беременности.

Schenker and Margalioth [72] обнаружили бесплодие у двух третей пациентов с синдромом Ашермана. Они наблюдали беременность у 45% женщин с внутриматочными синехиями, которые не получали лечения, у 40% пациентов этой группы беременность закончилась самопроизвольным абортom и у 23% - преждевременными родами. В других исследованиях показатели рождаемости варьировали от 18,3% без проведения лечения до 68,6% после адгезиолизиса [73]. Таким образом, хотя спонтанная беременность и возможна при наличии внутриматочных синехий, их отрицательная роль в осуществлении репродуктивных планов несомненна, соответственно необходимо лечение синдром Ашермана до планирования ВРТ.

Хотя исследования, анализирующие, каким образом синехии влияют на репродуктивные исходы, отсутствуют, предполагается, что они нарушают рецептивность эндометрия, нарушая тем самым имплантацию плодного яйца и увеличивая риск выкидыша [72, 74].

Лучшим способом предотвращения образования внутриматочных синехий является сокращение числа внутриматочных вмешательств. Действительно, в опубликованном систематическом обзоре и метаанализе, посвященном изучению синдрома Ашермана [71] было предложено медикаментозное прерывание неразвивающихся беременностей в качестве альтернативы выскабливанию полости матки.

При диагностированных внутриматочных синехиях в любой форме и любой степени тяжести, лечением первой линии должен выступать гистероскопический адгезиолизис с помощью гистероскопических ножниц, чтобы избежать термического повреждения эндометрия, связанного с использованием электрической энергии [75, 76].

Частота рецидивов синдрома Ашермана после адгезиолизиса остается высокой (3,1-62,5%). До сих пор методы, использующиеся в качестве профилактики рецидивов возникновения внутриматочных синехий, являются методами, которые только предположительно могут предотвратить рецидив. Хирургические методы

включают введение внутриматочной спирали (ВМС) [77], катетера Фоллей [77, 78], внутриматочное применение модифицированной гиалуроновой кислоты [73, 77], геля Hyalobarrier (Baxter, Pisa, Italy) [79] и полиэтиленоксид-натрий-карбоксиметилцеллюлозного геля [80, 81]. Другие профилактические меры, такие как антибиотики [82], использование ВМС, содержащих эстрогены / цитокины [83] или использование стволовых клеток [84], в настоящее время не имеют достаточной доказательной базы, позволяющей их использовать в клинической практике.

2. D25 – Миома матки

Миома матки – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки - одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая диагностируется у 1/3 женщин репродуктивного возраста [85].

Факторы, вызывающие бесплодие при наличии миомы матки:

1. Деформация полости матки, являющаяся причиной аномального контура эндометрия, может поставить под угрозу имплантацию эмбриона

2. Препятствия для проникновения сперматозоидов через шейку матки (при шейчном расположении узлов миомы) или транспорта сперматозоидов в полость матки (при деформации ее полости узлами миомы)

3. Нарушение сократительной способности миометрия, что препятствует транспорту сперматозоидов по репродуктивному тракту женщины

4. Нарушение кровоснабжения миометрия и эндометрия может вызывать нарушения как сократительной способности миометрия, так и имплантации плодного яйца в эндометрий

5. Изменение анатомии, в том числе обструкция, маточной трубы или анатомии взаимного расположения трубы и яичника может приводить к нарушению захвата яйцеклетки фимбриями маточной трубы после овуляции

6. Хроническое воспаление эндометрия, возникающее вследствие наличия миом, прилегающих к нему, может нарушать имплантацию плодного яйца [86]

При планировании ЭКО у пациенток с миомой матки Назаренко Т.А. и соавт. предлагают следовать алгоритму:

- 1 этап: обследование пациентки с целью определения необходимости проведения ЭКО. Проведение УЗ-диагностики для определения числа, размеров и локализации узлов. Оценка состояния овариального резерва пациентки: определение уровней ФСГ, АМГ, эстрадиола в плазме крови, определение числа антральных фолликулов в яичниках на 2-3й день менструального цикла.

- 2 этап: выделение групп пациенток и определение методики подготовки и проведения программы ЭКО.

- 1ая группа – женщины, имеющие один или несколько миоматозных узлов с центрипитальным ростом и деформацией полости матки и нормальные показатели овариального резерва. Тактика: проведение миомэктомии (преимущественно лапароскопическим доступом),

если размеры узлов до 4-5см. Через 2-4 месяца после оперативного лечения проводить программу ЭКО, используя преимущественно «длинный» протокол. ЧНБ составляет 30-35% на попытку.

2ая группа – женщины, имеющие субмукозную миому матки и нормальные или сниженные показатели овариального резерва. Тактика: выполнить гистерорезектоскопию и программу ЭКО через 2-3 мес реабилитационного периода. Стимуляция яичников – в «длинном» протоколе или в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ) (при сниженных показателях овариального резерва). ЧНБ составляет 15-30%.

3я группа – женщины с миомой матки больших размеров и нормальным состоянием овариального резерва. Тактика: лапаротомия, миомэктомия с последующим периодом реабилитации 6 месяцев, далее – программа ЭКО. Стимуляция яичников – «длинный протокол», ЧНБ составляет 23%.

4ая группа – женщины с нормальным и сниженным овариальным резервом и миомой матки малых размеров без деформации полости матки. Предварительное оперативное лечение не требуется. Стимуляция яичников – «длинный» протокол или протокол с антГнРГ, ЧНБ при нормальном овариальном резерве – 32%, при сниженном – 21%.

5ая группа – женщины с миомой матки, требующей оперативного лечения (множественная миома с деформацией полости, миома матки больших размеров), имеющие снижение овариального резерва. Тактика: произвести предварительный забор ооцитов и криоконсервацию эмбрионов, так как вероятность потери функции яичников после оперативного лечения и периода реабилитации составляет 90%. Провести оперативное лечение в необходимом объеме, реабилитация в течение 6-8 мес, перенос размороженных эмбрионов на фоне заместительной гормональной терапии. ЧНБ составляет 23-28% на попытку.

6ая группа – женщины с исходно низкими и крайне низкими показателями овариального резерва и миомой матки. Тактика: ориентировать пациента на использование ооцитов донора. Оперативное лечение необходимо провести всем пациенткам в необходимом объеме. Программа ЭКО через 6-8 месяцев. Перенос свежих или криоконсервированных эмбрионов, полученных с использованием ооцитов донора, ЧНБ 40-45% на попытку [87].

Таким образом, программа ЭКО без предварительного оперативного лечения может быть проведена при наличии:

1. одиночных или множественных интерстициальных миоматозных узлов до 4 -5 см в диаметре, не деформирующих полость матки и не имеющих признаков нарушения питания,

** удаление субсерозных или интрамуральных узлов до 4 см не приводит к увеличению частоты наступления беременности у женщин с бесплодием

***недостаточно доказательств, что удаление субсерозных миом целесообразно с целью лечения бесплодия

2. одиночных или множественных субсерозных миоматозных узлов небольших размеров и не расположенных в области перешейка.

Технологии ЭМА и ФУЗ-абляции у пациенток, планирующих достижение беременности применять нецелесообразно [88].

Применение лекарственных средств в качестве самостоятельного лечения миомы матки (даже селективных модуляторов прогестероновых рецепторов) считается нецелесообразным [87]. Возможно применение гормональных препаратов в период реабилитации (после операции до ЭКО): гестагенов или комбинированных контрацептивов.

3. N80.0 – Эндометриоз тела матки (аденомиоз)

Аденомиоз матки характеризуется наличием эктопических эндометриальных желез в миометрии диффузно и тогда носит название *диффузный аденомиоз*, или локализован, тогда характеризуется как *аденомиома (узловая форма аденомиоза)*. Точная распространенность аденомиоза в популяции бесплодных пациенток неизвестна [89], но известно, что заболевание наиболее распространено у женщин старшего репродуктивного возраста и сочетается с эндометриозом в 27-79% случаев [90, 91].

Имеются данные о том, что аденомиоз может отрицательно влиять на результаты ВРТ, но доступная литература имеет недостатки, включая отсутствие рандомизированных клинических исследований (большинство из них ретроспективно); лечение аналогами гонадолиберин-рилизинг гормона (аГнРГ) длительного действия (установленное лечение аденомиоза); несовместимые критерии диагностики (иногда включаются эндометриоз); и небольшие размеры выборки [92, 93, 94, 95, 96, 97].

Механизм, с помощью которого аденомиоз может влиять на исходы ВРТ, также неизвестен. Экспериментальная работа показала некоторые потенциальные механизмы, которые могут объяснить возможное отрицательное влияние на процесс имплантации. Было показано, что уровень ряда белков и факторов роста, связанных с процессом имплантации, были изменены у женщин с аденомиозом. К ним относятся матриксные металлопротеиназы 2 и 9 [98], Е-кадерин [99] и лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) [100]. Было показано, что несколько провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) -1, IL-6, IL-8 и IL-10, повышаются у женщин с аденомиозом. Аналогично, экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) изменяется, что влияет на ангиогенез в эндометрии [101].

Было обнаружено, что глутатионпероксидаза, ксантиноксидаза, циклооксигеназа-2 (COX-2), экспрессия супероксиддисмутазы и каталазы постоянно высокая в эндометрии женщин с аденомиозом [102]. Известно, что чрезмерный окислительный стресс и образование оксида азота (NO) и пероксинитрита создают повреждение тканей и могут также влиять на имплантацию [103].

Экспрессия гена HOXA10 также значительно снижается при аденомиозе, что, в свою очередь, может объяснить нарушение имплантации [104].

Доступная литература, освещающая вопросы лечения аденомиоза до ЭКО состоит в основном из описания отдельных случаев или не достаточно хорошо организованных клинических исследований, что затрудняет формулировку рекомендаций, основанных на принципах доказательности. Наиболее широко освещаются в литературе использование депо-форм аГнРГ в течение 3-6 месяцев отдельно или в сочетании с циторедуктивной хирургией.

Применение аГнРГ может приводить к регрессу участков аденомиоза [105]. Однако, клинические данные о том, что аГнРГ могут улучшить фертильность у женщин с аденомиозом, недостаточны. Можно найти только доклады об отдельных случаях, некоторые из которых показывают уменьшение на 50% размера и / или объема матки после 3-6 месяцев терапии [105, 106].

Хирургические методы лечения эндометриоза матки были рассмотрены в систематическом обзоре [107]. Консервативная хирургия уменьшает гипертрофию, тем самым улучшает функциональность эндометрия, сближая слою матки [108]. Также улучшается кровоснабжение [109]. Однако о количестве случаев, при которых иссечение миометрия заканчивалось гистерэктомией из-за неожиданных хирургических осложнений, не сообщается. Кроме того, удаление участков аденомиоза часто сопровождается удалением здорового миометрия, что в свою очередь может повлечь разрывы матки во время беременности [110].

Таким образом, в контексте достижения беременности методом ЭКО предположение о наличии аденомиоза начальных стадий, без клинических проявлений, не является препятствием для проведения программы и не требует дополнительного лечения. Частота наступления беременности зависит от возраста, состояния овариального резерва женщины и качества спермы ее партнера, то есть характеристик, определяющих успех лечения в любых других ситуациях. Аденомиоз тяжелой стадии, выраженные диффузные и диффузно-узловые изменения миометрия, как правило, сопровождаются клиническими проявлениями и требуют лечения по показаниям. Применение аГнРГ не приводит к полному излечению от заболевания – при отмене препаратов проблемы, связанные с аденомиозом, возникают вновь и могут усугубляться. Если овариальный резерв достаточен, женщина находится не в позднем репродуктивном возрасте, допускается применение «супердлинного протокола» стимуляции суперовуляции. При этом, ЧНБ не превышает 20% на попытку, а частота репродуктивных потерь достигает 45%. Женщинам, имеющим тяжелые формы аденомиоза, неэффективные попытки ЭКО в анамнезе рекомендуется прибегнуть к услугам суррогатной матери [87].

4. Q51 – Врожденные аномалии половых органов

В эмбриональном периоде матка развивается в результате слияния парамезонефрических (мюллеровских) протоков на 10-й неделе беременности. Врожденные пороки могут быть связаны с серьезными нарушениями развития мюллеровских протоков (агенезия матки, гипоплазия матки, однорогая матка),

нарушением слияния мюллеровских протоков (удвоение матки, двуорогая матка) и нарушением резорбции срединной маточной перегородки (внутриматочная перегородка, седловидная матка) [111, 112]. Принимая во внимание наиболее точные диагностические критерии и систему классификации Американского общества фертильности (AFS, 1988)), в которой сосредоточена большая часть имеющейся информации о мюллеровских мальформациях, их распространенность оценивается в 7-8% в популяции бесплодных женщин с разными показателями в зависимости от типа дефекта: отсутствие матки - 0,4-0,6%; аномальное слияние мюллеровских протоков - 0,2-1,1%; отсутствие резорбции внутриматочной перегородки - 3,0-3,9% и 1,8-2,1% для седловидной матки. Распространенность всех типов дефектов в общей популяции составляет 5,0-6,7% [113, 114].

Гипоплазия матки характерна для женщин с синдромом Тернера [115, 116]. Спонтанная беременность была описана только у 2-10% женщин с данным заболеванием [116, 117]. Большинство беременностей достигается в программах с донорскими ооцитами, хотя у некоторых пациентов возможно проведение ЭКО с собственными яйцеклетками [116]. Частота наступления беременности в программе ЭКО+ДО у таких пациенток не отличается от общей популяции пациенток, к которым применима данная программа, но риск выкидыша у них повышен (40-60%) [115].

Синдром Свайера (46, XY) является редким заболеванием, которое возникает вследствие мутаций в гене Y-хромосомы. Он также характеризуется наличием гипопластической матки. В недавно опубликованном исследовании [118] рассмотрено 16 случаев беременности у пациентов с синдромом Свайера, достигнутых в результате программы ЭКО с донорскими яйцеклетками. В семи из этих случаев беременности были многоплодными, а в четырех – беременности сопровождались гестационной гипертензией или преэклампсией. При помощи гормональной заместительной терапии размер матки был увеличен до почти нормальных размеров.

В случаях гипоплазии матки рекомендуется перенос одного эмбриона (SET) [119].

Врожденная агенезия влагалища и матки является проявлением таких заболеваний, как *синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера* (МРКХ) и синдром нечувствительности к андрогенам с 46, XY-кариотипом. Синдром МРКХ является более часто встречающимся и сопровождается врожденным отсутствием влагалища с соответствующим изменением развития матки в результате агенезии или гипоплазии Мюллера протока. Этот синдром встречается от 1: 4000 до 1: 10000 новорожденных девочек. Матка и шейка матки часто отсутствуют, но у 7-10% таких пациенток рудиментарная матка с функциональным эндометрием все же присутствуют [120, 121].

В литературе описана одна беременность, завершившаяся родами после переноса эмбриона в маточную трубу женщине, имевшей специфический фенотип, при котором атрезия шейки матки была

ассоциирована с нормальной маткой средних размеров и обычно сформированным влагалищем [122]. Пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в доношенном сроке.

У большинства пациентов с атрезией матки присутствует хотя бы один нормальный яичник. Соответственно, достижение беременности у таких женщин возможно путем применения программы ВРТ с суррогатной матерью после получения ооцитов пациентки через индукцию суперовуляции – уровень доказательности 1a. Частота наступления беременности в таких программах довольно высока и составляет 42,9%, а частота живорождения - 21,4% [123].

У женщин с типичной формой синдрома МРКХ (изолированная аплазия или гипоплазия влагалища и матки) потребность в гонадотропинах ниже, а продолжительность стимуляции яичников короче, чем у женщин с атипичной формой (сочетание с пороками развития яичников или мочевой системы). Аналогично, среднее количество полученных при пункции фолликулов, ооцитов метафазы II и в результате качественных эмбрионов, по-видимому, выше у женщин с типичной формой. Тем не менее, показатели оплодотворения, среднее число перенесенных эмбрионов, качество эмбрионов и частота наступления беременности у суррогатных матерей сходны [124].

Забор яйцеклеток при трансвагинальной пункции может быть затруднен или невозможен из-за отсутствия эластичности стенок влагалища после хирургической реконструкции или вследствие эктопически расположенных гонад, которые иногда могут обнаруживаться в брюшной полости, низко в полости малого таза или в паховом канале. В некоторых из этих случаев требуется лапароскопическая или трансабдоминальная пункция яичников [121, 125].

Трансплантация матки является еще одним перспективным вариантом для пациентов с отсутствием матки [126].

Однорогая матка приводит не столько к нарушению фертильности, сколько к осложнениям беременности. Метаанализ, включающий девять исследований и 3805 женщин, показал, что частота наступления беременности существенно не различалась у женщин с однорогой маткой по сравнению с женщинами, имевшими нормальную матку [114]. В другом обзоре, однако, частота осложнений беременности была довольно высокой, в том числе 24,3% выкидышей в первом триместре, 9,7% выкидышей во втором триместре, 20,1% преждевременных родов, 10,5% случаев внутриутробной гибели плода [127]. Таким образом, беременные женщины после ВРТ с однорогой маткой следует рассматривать как пациентов высокого риска.

Однорогая матка не является показанием для хирургической коррекции [111]. Перенос одного эмбриона настоятельно рекомендуется в таких случаях.

В случае наличия рудиментарного рога с полноценным функциональным эндометрием рекомендуется профилактическое удаление его, для предотвращения наступления и развития там беременности [120]. Однако, нет никаких достоверных доказательств того, что это

улучшает репродуктивные результаты [128].

На настоящий момент нет сообщений об исходах ВРТ у пациентов с удвоением матки. В опубликованном в 2011м году метаанализе данная патология не была связана с нарушением фертильности, повышенным риском потери беременности в 1м или 2м триместрах, но сопровождалась более частыми преждевременными родами и осложнениями во время родов [114].

Хирургическая метропластика показана только у пациенток с повторными выкидышами или преждевременными родами [120, 129].

У женщин с *двурогой маткой* частота наступления спонтанной беременности, по-видимому, не снижена, но увеличена частота выкидышей в первом и втором триместре беременности, преждевременных родов и осложнений в родах [114, 130].

Двурогая матка редко требует хирургического лечения. Kirk и др (1993) показали сходные репродуктивные результаты у женщин с двурогой маткой, которым была выполнена метропластика, и у пациенток без хирургического вмешательства [131].

Родоразрешение должно проводиться путем операции кесарева сечения у женщин, подвергшихся метропластике [120]. При ЭКО рекомендуется перенос одного эмбриона и в ту матку, полость которой по данным УЗИ наиболее приспособлена для вынашивания беременности, а также в ту, которая имеет более легкий доступ для катетера для переноса эмбрионов [132].

Внутриматочная перегородка является наиболее распространенной аномалией у бесплодных женщин, нуждающихся в ВРТ. В некоторых исследованиях было показано значительное снижение ЧНБ и более высокие показатели самопроизвольных абортс у женщин с внутриматочной перегородкой по сравнению с общей популяцией женщин с бесплодием, которым было проведено ЭКО [133, 134]. В случае наличия вагинальной перегородки, которая может быть причиной диспареунии или бесплодия (обструкция цервикального канала), перегородка должна быть удалена [120].

Гистерорезектоскопия может улучшить исходы беременностей путем снижения количества самопроизвольных абортс, преждевременных родов и антенатальной гибели плода [135, 136]. Таким образом, осложнения беременности являются основной причиной для того, чтобы рекомендовать гистероскопическое удаление полной или неполной перегородки матки перед ВРТ [132, 135, 136, 137]. ВРТ после гистерорезектоскопии неполных перегородок следует проводить через 4-6 недель; данный срок является достаточным периодом реабилитации после данного вмешательства [135]. Проведение second-look гистероскопии или, по крайней мере, трехмерного (3D) УЗИ рекомендуется перед переносом эмбрионов для исключения наличия внутриматочных синехий после проведенной гистерорезектоскопии [132]. Перенос одного эмбриона рекомендуется для снижения риска преждевременных родов.

Седловидную матку некоторые авторы расценивают как нормальный вариант развития, который не имеет клинического значения для наступления беременности

[132, 137, 138]. Поэтому хирургическая коррекция в данном случае не рекомендуется [120]. Некоторые авторы [139] описывали снижение ЧНБ и живорождения, а также высокий уровень выкидышей и преждевременных родов после ЭКО / ИКСИ у женщин с седловидной маткой. Однако, в данные исследования были включены случаи наличия внутриматочной перегородки длиной 1,3-1,5 см. Длина внутриматочной перегородки 1 см является тем значением, превышение которого отличает седловидную матку от матки с перегородкой [136].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя выше приведенные данные, можно сделать вывод о том, что влияние различных патологий матки и эндометрия на результативность циклов ВРТ остается до конца не ясным. Более того, большинство из опубликованных на сегодняшний день рекомендаций не обладают высокой степенью доказательности и эффективности, что требует дальнейших хорошо организованных исследований в этой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zegers-Hochschild F., Mansour R., Ishihara O., Adamson G.D., de Mouzon J., Nygren K.G., Sullivan E.A. *Fertil Steril*. 2014; 101: 366–378.
- Gardner D.K., Surrey E., Minjarez D., Leitz A., Stevens J., Schoolcraft W.B. *Fertil Steril*. 2004;81:551–555.
- Yang Z., Liu J., Collins G.S., Salem S.A., Liu X., Lyle S.S., Peck A.C., Sills E.S., Salem R.D. *Mol Cytogenet*. 2012; 5:24.
- Fylstra D.L. *Fertil Steril* 2010; 94: 431–435.
- Улезко-Строгонова К.П. Ж. Акушерства и женских болезней. 1908. № 7, 8.
- Никитин А.И. *Проблемы репродукции*. 2016; 22(3): 127-128.
- Reis Soares S.R., Troncoso C., Bosch E., Serra V., Simo'n C., Remohi J., Pellicer A. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4399–4404.
- Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2007
- Демидова Е.М., Анкирская А.С., Земляная А.А., Ежова Л.С. *Акуш. и гин.* 1996; N4: 45-47.
- Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2010г. С-72
- Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, 2006
- Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. и др. *Прегавидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Учебное пособие. Москва. 2014, С-32.*
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. *Журнал Врач*, 2005; 6: 38-41.
- Ершов Ф.И., Романцев М.Г. *Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; С. 363*
- Сидорова И. С., Макаров И. О., Унянц А. Л. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 3: 21–24.
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности. Москва: МИА, 2011г. С-300.*
- Силантьева, Е.С. *Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис.д-ра мед. наук: 14.01.01 / Силантьева Елена Суликовна. – М., 2007. – 257 с.*
- Alam V., Bernardini L., Gonzales J., Asch R.H., Balmaceda J.P. *J Assist Reprod Genet*. 1993; 10: 215–219.
- Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A.. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 323–335.
- Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. *Fertil Steril*. 1994; 62: 1004–1010.
- Schild R.L., Knobloch C., Dorn C., Fimmers R., van der Ven H., Hansmann M. *Fertil Steril* 2001; 75: 361–366.
- Sher G., Herbert C., Maassarani G., Jacobs M.H. *Hum Reprod* 1991; 6: 232–237.
- Rinaldi L., Lisi F., Floccari A., Lisi R., Pepe G., Fishel S. *Hum Reprod* 1996; 11: 1538–1541.
- Zhang X., Chen C.H., Confino E., Barnes R., Milad M., Kazer R.R. *Fertil Steril*.2005; 83: 336–340.
- van Gestel Traub M.L., Van Arsdale A., Pal L., Jindal S., Santoro N. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7:33.
- Remohi J., Ardiles G., Garcia-Velasco J.A., Gaitan P., Simon C., Pellicer A. 1997; 12: 2271–2276.
- Leibovitz Z., Grinin V., Robia R., Degani S., Shapiro I., Tal J., Eibschitz I., Harari O., Paltieli Y., Aharoni A. et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 194–199.
- De Geyter C., Schmitter M., De Geyter M., Nieschlag E., Holzgreve W., Schneider H.P. *Fertil Steril* 2000; 73: 106–113.
- Puerto B., Creus M., Carmona F., Civico S., Vanrell J.A., Balasch J. *Fertil Steril* 2003; 79: 1015–1022.
- Check J.H., Dieterich C., Check M.L., Katz Y. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 93–94.
- Check J.H., Cohen R. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011; 38: 330–332.
- Richter K., Bugge K., Bromer J., Levy M. *Fertil Steril* 2007; 87: 53–59.
- Check J.H., Dieterich C., Graziano V., Lurie D., Choe J.K. *Fertil Steril* 2004; 81: 1399–1400.
- Dieterich C., Check J.H., Choe J.K., Nazari A., Lurie D. *Fertil Steril* 2002; 77: 781–786.
- Zhao J., Zhang Q., Li Y. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 100.
- Detti L., Saed G.M., Fletcher N.M., Kruger M., Brossoit M., Diamond M.P. *Fertil Steril* 2011; 95: 1073–1081.
- Mylonas I., Jeschke U., Shabani N., Kuhn C., Balle A., Kriegel S., Kupka M.S., Friese K. . *Acta Histochem* 2004; 106: 245–252.
- Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации РАРЧ. 2015.

39. Lédée-Bataille N., Olivennes F., Lefaix J.-L., Chaouat G., Frydman R., Delanian S. *Human Reproduction*. 2002; 17; 5: 1249-1253.
40. Turki F., Methni A., Balet R., Rahmati M., El irani E., Lédée N. Effect of long term combined Pentoxifylline and Tocopherol administration on the endometrial proliferation: a prospective cohort study of 368 cases of thin endometrium. *Eshre Final Programme 2015*.
41. Sher G., Fisch J.D. *Fertil Steril*. 2002;78(5):1073-6.
42. Aisaka K., Ikezuki Y., Uemura H., Takane V., Obata S., Foulk R. The Nevada Center for Reproductive Medicine, Reno, NV. 2005; 84 (1), S 246 Abstracts.
43. Обидняк Д.М., Гзгзян А.М., Ниаури Д.А. Материалы конференции РАРЧ. 2016.
44. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. *JBRA Assist Reprod*. 2017; 1; 21(1): 54-56.
45. Santamaria X., Katzorke N., Simón C. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016; 28(4): 242-9.
46. Hatasaka H. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54: 696-709.
47. Kim M.R., Kim Y.A., Jo M.Y., Hwang K.J., Ryu H.S. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 46-48.
48. Shen L., Wang Q., Huang W., Wang Q., Yuan Q., Huang Y., Lei H. *Fertil Steril* 2011; 95: 2722-2724.
49. Varasteh N.N., Neuwirth R.S., Levin B., Keltz M.D. *Obstet Gynecol* 1999; 94:168-171.
50. Foss B.A., Home H.W., Hertig A.T. *Fertil Steril*. 1958; 58:193.
51. Wallach E.E. *Fertil Steril*. 1972; 23:138.
52. Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Cendrowski K, Wypych P, Swiderska K. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30:23-25.
53. Shokeir T.A., Shalan H.M., El-Shafei M.M. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004; 30:84-89.
54. Stamatellos I., Apostolides A., Stamatopoulos P., Bontis J. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277:395-399.
55. Lass A., Williams G., Abiisheikha N., Brinsden P. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 410-415.
56. Bosteels J., Weyers S., Puttemans P., Panayotidis C., Van Herendael B., Gomel V., Mol B.W., Mathieu C., D'Hooghe T. *Hum Reprod Update*. 2010; 16:1-11.
57. El-Hamarneh T., Hey-Cunningham A.J., Berbic M., Al-Jefout M., Fraser I.S., Black K. *Fertil Steril*. 2013; 100: 1364-1372.
58. Mollo A., Stile A., Alviggi C., Granata M., DePlacido G., Perrella A., d'Antonio A., Cicinelli E. *Fertil Steril*. 2011; 96: 1209-1212.
59. Rackow B.W., Jorgensen E., Taylor H.S. *Fertil Steril*. 2011; 95: 2690-2692.
60. Ben-Nagi J., Miell J., Yazbek J., Holland T., Jurkovic D. *Reprod Biomed Online*. 2009; 19: 737-744.
61. Richlin S., Ramachandran S., Shanti A., Murphy A.A., Parthasarathy S. *Hum Reprod*. 2002; 17: 2742-2747.
62. Vanni R., Dal Cin P., Marras S., Moerman P., Andria M., Valdes E., Deprest J., Van den Berghe H. *Cancer Genet Cytogenet*. 1993; 68: 32-33.
63. Taylor L., Jackson T., Reid J., Duffy S. *BJOG* 2003; 110:794-798.
64. Peng X., Li T., Xia E., Xia C., Liu Y., Yu D. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 29: 340-346.
65. Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F.J., Mol B.W., D'Hooghe T.M. *Gynecol Surg* 2013; 10: 165-167.
66. Kremer C., Duffy S., Moroney M. *BMJ*. 2000; 320: 279-282.
67. Guida M., Pellicano M., Zullo F., Acunzo G., Lavitola G., Palomba S., Nappi C. *Hum Reprod*. 2003; 18: 840-843.
68. Pellicano M., Guida M., Zullo F., Lavitola G., Cirillo D., Nappi C. *Fertil Steril*. 2003; 79: 418-421.
69. Galliano D., Bellver J., Díaz-García C. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(1): 13-38.
70. de Sa Rosa e de Silva A.C., Rosa e Silva J.C., dos Reis F.J., Nogueira A.A., Ferriani R.A. *J Reprod Med* 2005; 50: 501-506.
71. Hooker A.B., Lemmers M., Thurkow A.L., Heymans M.W., Opmeer B.C., Bro'lmann H.A., Mol B.W., Huirne J.A. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 2062-2078.
72. Schenker J.G., Margalioth E.J. *Fertil Steril*. 1982; 37: 593-610.
73. Acunzo G., Guida M., Pellicano M., Tommaselli G.A., Di Spiezio Sardo A., Bifulco G., Cirillo D., Taylor A., Nappi C. *Hum Reprod* 2003; 18: 1918-1921.
74. Schenker J.G. *Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol*. 1996; 65: 109-113.
75. Duffy S., Reid P.C., Sharp F. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 579-582.
76. Roge P., Cravello L., D'Ercole C., Broussse M., Boubli L., Blanc B. *Gynaecol Endosc* 1997; 6: 225-228.
77. Lin X., Wei M., Li T.C., Huang Q., Huang D., Zhou F., Zhang S. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 170: 512-516.
78. Amer M.I., El Nadim A., Hassanein K. *MEFS J*. 2005; 10: 125-129.
79. Pabuccu R., Atay V., Orhon E., Urman B., Ergun A. *Fertil Steril*. 1997; 68: 1141-1143.
80. Di Spiezio Sardo A., Spinelli M., Bramante S., Scognamiglio M., Greco E., Guida M., Cela V., Nappi C. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18:462-469.
81. Fuchs N., Smorgick N., Ben Ami I., Vaknin Z., Tovbin Y., Halperin R., Pansky M. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014; 21: 126-130.
82. Knopman J., Copperman A.B. *J Reprod Med*. 2007; 52: 1016-1022.
83. Tu C.H., Yang X.L., Qin X.Y., Cai L.P., Zhang P. *Med Hypotheses*. 2013; 81: 394-396.
84. Cervello I., Mas A., Gil-Sanchis C., Simon C. *Semin Reprod Med*. 2013; 31: 69-76.
85. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve infertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; 2017.

86. Kolankaya A., Arici A. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006; 33(1): 145-52.
87. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. Москва, Изд-во МЕДпресс -информ– 2015. – С.288.
88. Kroon B, et al. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2011; 51: 289–295.
89. Maheshwari A., Gurunath S., Fatima F., Bhattacharya S. *Hum Reprod Update.* 2012; 18: 374–392.
90. Kunz G., Beil D., Huppert P., Noe M., Kissler S., Leyendecker G. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2309–2316.
91. Larsen S.B., Lundorf E., Forman A., Dueholm M. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 157:206–211.
92. Mijatovic V., Florijn E., Halim N., Schats R., Hompes P. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 151: 62–65.
93. Costello M.F., Lindsay K., McNally G. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:229–234.
94. Martinez-Conejero J.A., Morgan M., Montesinos M., Fortuno S., Meseguer M., Simon C., Horcajadas J.A., Pellicer A. *Fertil Steril.* 2011; 96: 943–950.
95. Youm H.S., Choi Y.S., Han H.D. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28: 1135–1140.
96. Salim R., Riris S., Saab W., Abramov B., Khadum I., Serhal P. *Reprod Biomed Online.* 2012; 25: 273–277.
97. Thalluri V., Tremellen K.P. *HumReprod.* 2012; 27: 3487–3492.
98. Bruner K.L., Matrisian L.M., Rodgers W.H., Gorstein F., Osteen K.G. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2851–2857.
99. Ota H., Tanaka T. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997; 23: 485–491.
100. Xiao Y., Sun X., Yang X., Zhang J., Xue Q., Cai B., Zhou Y. *Fertil Steril.* 2010; 94: 85–89.
101. Li T., Li Y.G., Pu D.M. *Gynecol Obstet Invest.* 2006; 62: 229–235.
102. Ota H., Igarashi S., Sato N., Tanaka H., Tanaka T. *Fertil Steril.* 2002; 78:804–809.
103. Chwalisz K., Winterhager E., Thienel T., Garfield R.E. *Hum Reprod.* 1999; 14: 542–552.
104. Fischer C.P., Kayisili U., Taylor H.S. *Fertil Steril.* 2011; 95: 1133–1136.
105. Huang F.J., Kung F.T., Chang S.Y., Hsu T.Y. *J Reprod Med Obstet Gynaecol.* 1999; 44: 741–744.
106. Nelson J.R., Corson S.L. *Fertil Steril.* 1993; 59: 441–443.
107. Grimbizis G.F., Mikos T., Tarlatzis B. *Fertil Steril.* 2014; 101: 472–487.
108. Tadjerouni A., Henry-Suchet J., Loysel T., Bergeron N. *Gynecol Rev Gynecol.* 1995; 3: 380–386.
109. Wang P.H., Yang T.S., Lee W.L., Chao H.T., Chang S.P., Yuan C.C. *Fertil Steril.* 2000; 73: 1061–1062.
110. Wang C-J., Yuen L.T., Chang S.D., Lee C.L., Soong Y.K. *Fertil Steril.* 2006; 86: 462.
111. Grimbizis G.F., Camus M., Tarlatzis B.C., Bontis J.N., Devroey P. *Hum Reprod Update.* 2001; 7: 161–174.
112. Hassan M.A., Lavery S.A., Trew G.H. *Womens Health (Lond Engl).* 2010; 6: 443–461.
113. Saravelos S.H., Cocksedge K.A., Li T.C. *Hum Reprod. Update.* 2008; 14: 415–429.
114. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Zamora J., Thornton J.G., Raine-Fenning N., Coomarasamy A. *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 761–771.
115. Khastgir G., Abdalla H., Thomas A., Korea L., Latache L., Studd J. *Hum Reprod.* 1997; 12: 279–285.
116. Hovatta O. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 9: 713–717.
117. Hadnott T.N., Gould H.N., Gharib A.M., Bondy C.A. *Fertil Steril.* 2011; 95: 2251–2256.
118. Creatsas G., Deligeoroglou E., Tsimaris P., Pantos K., Kreatsa M. *Fertil Steril.* 2011; 96: 83–85.
119. Hagman A., Loft A., Wennerholm U.B., Pinborg A., Bergh C., Aittomaki K., Nygren K.G., Bente Romundstad L., Hazekamp J., So derstro m-Anttila V. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1598–1609.
120. Reichman D.E., Laufer M.R. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; 24: 193–208.
121. Reichman D.E., Laufer M.R. *Fertil Steril.* 2010; 94: 1941–1943.
122. Thijssen R.F., Hollanders J.M., Willemsen W.N., van der Heyden P.M., van Dongen P.W., Rolland R. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 902–904.
123. Beski S., Gorgy A., Venkat G., Craft I.L., Edmonds K. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2326–2328.
124. Raziell A., Friedler S., Gidoni Y., Ben Ami I., Strassburger D., Ron-El R. *Hum Reprod.* 2012; 27: 126–130.
125. Wood E.G., Batzer F.R., Corson S.L. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1178–1181.
126. Brännström M., Dahm Kähler P., Greite R., Mölne J., Díaz-García C., Tullius S.G. *Transplantation.* 2018; 102(4):569-577.
127. Reichman D., Laufer M.R., Robinson B.K. *Fertil Steril* 2009; 91: 1886–1894.
128. Taylor E., Gomel V. *Fertil Steril.* 2008; 89: 1–16.
129. DeviWold A.S., Pham N., Arici A. *Semin Reprod Med.* 2006; 24: 25–32.
130. Saravelos S.H., Cocksedge K.A., Li T.C. *Reprod Biomed Online.* 2010; 20: 416–422.
131. Kirk E.P., Chuong C.J., Coulam C.B., Williams T.J. *Fertil Steril.* 1993; 59: 1164–1168.
132. Letterie G.S. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23: 40–52.
133. Dicker D., Ashkenazi J., Dekel A., Orvieto R., Feldberg D., Yeshaya A., Ben-Rafael Z. *Hum Reprod.* 1996; 11:730–731.
134. Lavergne N., Aristizabal J., Zarka V., Erny R., Hedon B. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 68: 29–34.
135. Brucker S.Y., Rall K., Campo R., Oppelt P., Isaacson K. *Semin Reprod Med.* 2011; 29: 101–112.
136. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril.* 2016; 106(3): 530-40.
137. Revel A. *Fertil Steril.* 2012; 97: 1028–1032.
138. Olpin J.D., Heilbrun M. *Clin Obstet Gynecol.* 2009; 52: 40–56.

139. Tomazevic T., Ban-Franzez H, Virant-Klun I., Verdenik I, Pozlep B., Vrtacnik-Bokal E. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21: 700–705.

Summary

FEATURES OF ART WITH INFERTILITY ASSOCIATED WITH THE PATHOLOGY OF THE UTERUS AND ENDOMETRIUM

Y. A. Samoylovich

International Medical Center of Reproductive Medicine
Russia, Saint-Petersburg

ANNOTATION

The main types of uterus and endometrium pathology, which can lead to an embryo implantation failure, as well as methods for their overcoming in the ART are considered in this review.

Key words: *assisted reproduction technology, uterus factor of infertility, endometrium, implantation.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖАТЫРДЫҢ ПАТОЛОГИЯСЫМЕН ЖӘНЕ ЭНДОМЕТРИЯМЕН БАЙЛАНЫСТЫРЫЛҒАН БЕДЕУЛІК КЕЗІНДЕГІ ҚРТ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Я. А. Самойлович

Халықаралық репродуктивті медицина орталығы
Ресей, Санкт-Петербург

Әдебиетке шолу жатыр патологиясы мен эндометрияның негізгі түрлеріне арналған, олар эмбрионның қалыпты имплантациясына және оларды ҚРТ бағдарламаларында жеңу әдістеріне кедергі келтіретін факторлар болып саналады.

Түйін сөздер: *қосалқы репродуктивті технологиялар, бедеуліктің аналық факторы, эндометрия, имплантация.*

МРНТИ 76.29.48

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОРИФОЛЛИТРОПИНА АЛЬФА В КОРОТКОМ ПРОТОКОЛЕ С ГНРГ НА БАЗЕ ИНСТИТУТА РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

А.Р. Онлас, В.Е. Полумисков, Л.А. Бадельбаева, Ж.Б. Тайбагарова, М.С. Ефимова, А.С. Дюсембаева

Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В данной статье представлены результаты анализа 45 протоколов стимуляции с использованием корифоллитропина альфа в коротком протоколе с антагонистами ГнРГ.

Ключевые слова: ЭКО, ВРТ, корифоллитропин альфа, контролируемая овариальная стимуляция, овариальный резерв, антагонист ГнРГ, синдром гиперстимуляции яичников

Контролируемая овариальная стимуляция является сложным, трудоемким процессом, сопряженным для многих пациентов с огромной физической и эмоциональной нагрузкой. Специалисты не прекращают поиска простых, удобных и эффективных подходов к лечению, чтобы уменьшить бремя этой операции для пациентов с бесплодием и избавить их от стресса.

Одной из относительно новых терапевтических молекул для контролируемой овариальной стимуляции является корифоллитропина альфа, представляющий собой рекомбинантную молекулу ФСГ, к бета-субъединице которой, присоединен карбокситерминальный пептид от бета-субъединицы чХГ [1, 2]. Это позволило увеличить период полувыведения корифоллитропина до 69 часов [3] в течение которых препарат индуцирует и поддерживает постоянный мультифолликулярный рост в течение недели [4]. Ключевой аспект фармакокинетики данной молекулы – короткий период достижения пиковой сывороточной концентрации. Максимальная концентрация корифоллитропина в сыворотке крови достигается через 25-45 часов после инъекции [4], что гораздо быстрее в сравнении в рФСГ «дикого» типа, максимальная сывороточная концентрация которого достигается только через 5 дней стимуляции [3]. Иными словами, одна инъекция корифоллитропина альфа может заменить первые семь ежедневных инъекций рФСГ, что значительно снижает нагрузку на пациента. Оптимальная доза корифоллитропина альфа для пациенток весом менее 60 кг составляет 100 мкг, и 150 мкг – для пациенток весом более 60 кг [5, 6, 7].

Первая информация о рождении живого ребенка после стимуляции яичников с использованием корифоллитропина альфа появилась в 2003 году [8].

На сегодняшний день имеются подтвержденные в крупных клинических исследованиях (Engage, Ensure, Pursue, Trust) данные о не меньшей эффективности корифоллитропина альфа в сравнении в рФСГ [7, 9, 10, 11, 12, 13] и во многих опубликованных работах показано, что применение корифоллитропина альфа является

безопасным, эффективным, хорошо переносится пациентами и не вызывает образование антител [4, 5, 12, 14]. Tarlatzis BC с соавт. показал, что повышенного риска СГЯ при использовании корифоллитропина альфа в сравнении с рФСГ не существует [15], а Chuang M. с соавторами на основе анализа 250 донорских протоколов корифоллитропином делает вывод, что поскольку нет значительных отличий в частоте СГЯ между нормо- и гипер-ответчиками даже в протоколе с агонистами, дружественный протокол с меньшим количеством инъекций при регулярном мониторинге также применим и у потенциальных гипер-ответчиков [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность корифоллитропина альфа в коротком протоколе с антагонистами ГнРГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы 45 протоколов стимуляции, проведенные в Институте репродуктивной медицины за период с августа 2017 по февраль 2018 с применением корифоллитропина альфа в коротком протоколе с антагонистами ГнРГ. Клинические характеристики пациенток включали такие показатели, как возраст, вес, фактор и длительность бесплодия, уровень АМГ; в отдельную группу были выделены доноры ооцитов (n=9).

В ходе проведения программ регистрировали день начала стимуляции корифоллитропином и его дозу, количество инъекций и вид препарата антагониста ГнРГ, назначение дополнительных доз гонадотропинов и вид назначаемого препарата, вид препарата триггера, день пункции, количество полученных ооцитов, количество зрелых и количество оплодотворенных клеток, качество бластоцист на день переноса, наступление беременности.

Основная часть обследуемых – 86,7 % – являются жителями Казахстана, 11,1 % – прибыли из Киргизии, 2,2 % – из Таджикистана. При этом, большая часть (51,3 %) – это жительницы Алматы и Алматинской области.

Таблица 1 - Клинические характеристики пациенток

Характеристика	1-я группа (20-24года) n=8	2-я группа (25-29 года) n=20	3-я группа (30-34года) n=14	4-я группа (35-40 лет) n=3
Фактор бесплодия:	1	7	1	1
мужской	2	3	4	1
трубно-перитонеальный	0	4	3	0
эндокринный	1	0	0	0
эндометриоз-ассоциированный	1	1	2	1
сочетанный	0	1	1	0
неясный	3	3	3	0
донор ооцитов				
Первичное бесплодие	5	13	6	1
Вторичное бесплодие	0	3	5	2
Длительность бесплодия*	2	1	0	1
1 год	1	2	2	0
2 года	1	0	2	0
3 года	0	3	1	0
4 года	0	2	0	0
5 лет	0	7	4	0
6-9 лет	0	2	1	2
10 и более лет				
Уровень АМГ*	2	7	6	0
2-5 нг/мл	1	2	3	0
>7 нг/мл	1	0	1	2
<2 нг/мл				
Доноры ооцитов	3 (4)	3	3	0

*У 2-х человек длительность бесплодия не известна

**У 20 пациенток (44,4 %) уровень АМГ не определен

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациентки (n=45), анализ программ которых представлен в данной статье, были разделены на возрастные группы: 1-я группа – 8 человек возрастом 20-24 года (18,2 %); 2-я группа, состоящая из 19 человек возрастом 25-29 лет (43,2 %); 3-я группа – 14 человек возрастом 30-34 года (31,8 %) и 4-я группа – 3 женщины возрастом 35-40 лет (6,8 %). При этом одна из пациенток (возраст 23 года) проходила донорскую программу дважды и одной из пациенток (возраст 27 лет) проводили перенос эмбриона дважды – в свежем цикле и крио-перенос.

Необходимо отметить, что не было зарегистрировано ни одного случая отмены программы из-за бедного ответа/отсутствия ответа яичников. Количество сегментированных программ составило 20. Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Были проведены следующие программы:

ЭКО – 0

ИКСИ – 21 (46,7 %)

50/50 – 17 (37,8 %)

ПИКСИ – 4 (8,9 %)

ИМСИ – 3 (6,6 %)

Согласно данным литературы, корифоллитропин альфа назначают в большинстве случаев на 2 или 3-й день цикла. В данной работе 9 пациенток (20 %) начали

инъекции данного препарата в 1-й день менструального цикла. 25 женщин (55,6 %) начали стимуляцию со второго дня, 10 (22,2 %) – с третьего дня, и лишь одна из женщин (2,2 %) начала стимуляцию на 4-й день цикла.

В зависимости от веса пациенток, 14 женщин (31,1 %) получали инъекции 100 мкг корифоллитропина и 31 женщина (68,9 %) – 150 мкг корифоллитропина. Только в 4-х циклах стимуляции (8,9 %) из 45 не потребовалось дополнительного назначения гонадотропинов, при этом из этих 4-х циклов, донорская программа была только одна.

В качестве дополнительных гонадотропинов применялись такие препараты, как Пурегон (20 человек), Перговерис (3 пациентки), Гонал-Ф (6 пациенток) и Менопур (13 человек). Количество дополнительных инъекций составляло от 2 до 4 дней в дозе 150-300 МЕ независимо от возраста и овариального резерва пациенток (таблица 2). Четверем женщинам по требовалось по одной дополнительной инъекции в дозе 150 МЕ, и только одной женщине потребовалось 5 дополнительных инъекций.

Антагонистами ГнРГ, которые применялись у исследуемых пациенток, являлись препараты с торговыми названиями Оргалутран (Ганиреликс) 0,25 мг (31 человек/68,9 %) и Цетротид (Цетрореликс) 0,25 мг (14 человек/31,1 %). В зависимости от ответа яичников, Оргалутран назначали начиная с 3-го дня - 1-й пациентке, с 6-го дня – 2-м пациенткам, с 7-го дня – 10-ти пациенткам, с 8-го дня 12-ти пациенткам, а также с 9-го и 10-го дня

Таблица 2 - Результаты применения корифоллитропина альфа в программах ЭКО (n=36)

Показатель	1-я группа (20-24года) n=5	2-я группа (25-29 года) n=16	3-я группа (30-34года) n=11	4-я группа (35-40 лет) n=3
Количество циклов без дополнительного назначения гонадотропинов,	0	1	2	0
День пункции		2	1	
10-й	2	2	1	1
11-й	2	6		1
12-й	1	5	6	1
13-й		1	2	
14-й			1	
15-й				
Общее количество полученных ооцитов	80	363	200	24
Количество зрелых ооцитов	73	254	159	20
Процент зрелых ооцитов	91,2 %	69,9 %	79,5 %	83,3 %
Количество оплодотворенных клеток	61	224	133	18
Процент оплодотворенных клеток	83,6 %	88,2 %	83,6 %	90,0 %

– 3-м и 2-м пациенткам, соответственно. Цетротид назначали начиная с 6-го дня – 1- пациентке, с 7-го – 2 пациенткам, с 8-го – 9-ти пациенткам, а также с 9-го и 10-го по 1-й пациентке. Таким образом, наибольшему числу пациенток начали вводить Оргалутран на 7-й или 8-й день стимуляции, Цетротид на 8-й день стимуляции. Наибольшее количество инъекций Оргалутрана – 4 или 5, Цетротид – от 3-х до 5-ти. Были пациентки, которым потребовалось от 1 до 3-х инъекций ГнРГ.

В качестве триггера овуляции использовались:

Диферелин 0,2 мг у 31 пациентки (68,9 %)

Овирель 250 мкг – 14 человек (31,1 %)

Прегнил 10 000 МЕ – 1 женщина (2,2 %)

Суммарно во всех проведенных программах на корифоллитропине альфа было получено 973 ооцита, из них зрелых – 716 (73,6 %), оплодотворилось 611, что составляет 85,3 %. (табл. 3). Перенос эмбрионов был осуществлен в 28 программах. В 22 случаях (78,6 %) было перенесено по 1 бластоцисте и в 6 случаях (21,4 %) – по 2 бластоцисты.

Беременность наступила в 20 случаях, что составляет 71,4 % на перенос и 43,4 % на попытку. Из 10 донорских программ беременность наступила в 4 случаях, при одном эмбриотрансфере беременность не наступила, а эмбрионы из оставшихся 5 находятся в криозаморозке.

Таблица 3 – Результаты применения корифоллитропина альфа в программах ЭКО у доноров (n=9).

Показатель	1-я группа (20-24года) n=3(4)	2-я группа (25-29 года) n=3	3-я группа (30-34года) n=3
Количество циклов без дополнительного назначения гонадотропинов	0	1	0
День пункции		1	1
10-й	2		
11-й	1		
12-й			1
13-й			
14-й			
15-й			
Общее количество полученных ооцитов	121	94	91
Количество зрелых ооцитов	89	60	61
Процент зрелых ооцитов	73,5 %	63,8 %	67,0 %
Количество оплодотворенных клеток	69	55	51
Процент оплодотворенных клеток	77,5 %	91,7 %	83,6 %

ВЫВОДЫ

1. Применение протоколов с корифоллитропином альфа является эффективным (процент зрелых клеток составил 73,6 %, процент оплодотворения – 85,3 %), безопасным и хорошо переносимым всеми пациентками методом.

2. Ни в одном из проведенных протоколов

не наблюдалось повышенного риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

3. Применение данного препарата значительно облегчает расчет дозы, что немаловажно для начинающих репродуктологов, снижает нагрузку и облегчает программу ВРТ для пациенток благодаря уменьшению количества инъекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fares FA, Sukanuma N, Nishimori K, LaPolt PS, Hsueh AJ, Boime I, Proc Nat Acad Sci USA 1992; 89:4304-8
2. Fauser BC, Mannaerts BM, Devroy P, Leader A, Boime I, Baird DT Hum Reprod Update 2009; 15:309-21
3. Fauser BC, Alper MM, Ledger W, Schoolcraft WB, Zandvliet A, Mannaerts BM, Reprod Biomed Online 2010; 21:593-601
4. Devroey P, Fauser BC, Platteau P, Beckers NG, Dhont M, Mannaerts BM, J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2062-70
5. Corifollitropin alfa Dose-finding Study Group. Hum Reprod 2008; 23:2484-92
6. Loutradis D, Vlismas A, Drakakis P. Womens Health (Lond Engl) 2010; 6:655-64
7. Obruca A., Schenk M., Tews G., Mardesic T., Mrazek M., Meinerz H., Hedon B., Barriere P., Kim C., Koong M., Yoon T., Koziol K., Kuczynski W., Bernabeu R., Balda J., Bergh C., Hillensjo T., Huang H-Y., Yang Y-S., Mauw E., Elbers J., Witjes H., Zandvliet A., Mannaerts D. Reprod Biomed Online 2010; 21: 66-76
8. Beckers NG, Macklon NS, Devroey P, Platteau P, Boerrigter PJ, Fauser BC Fertil Steril, 2003, Mar; 79 (3):621-3
9. Boostanfar R, Shapiro B, Levy M, Rosenwaks Z, Witjes H, Stegmann BJ, Elbers J, Gordon K, Mannaerts B, Pursue investigators. Fertil Steril 2015; 104; 94-103.
10. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. Cochrane Database Syst Rev 2015; 7: CD009577
11. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC, Engage Investigators. Hum Reprod. 2009, Dec 24 (12):3063-72
12. Norman R, Zegers-Hochschild F, Salle B, Elbers J, Heijnen E, Marintcheva-Petrova M, Mannaerts B. and for the Trust investigators. Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8):2200-2208
13. Souza P, Carvalho B, Nakagawa H, Rassi T, Barbosa A, Silva A. JBRA Assist Reprod 2017, Apr-Jun; 21 (2): 67-69
14. Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, Schoot BC, Reiner MA, Devroey P et al. J.Clin Endocrinol Metab 2004; 89:6297-304
15. Tarlatzis BC, Griesinger G, Leader A, Rombauts L, Ijzerman-Boon PC, Mannaerts BM. Reprod Biomed Online 2012; 24:410-9
16. Chung M, Peng Y, Lee M, Huang Y. Clin Exp Reprod Med 2015; 42(2):62-66

SUMMARY

EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF CORYPHOLITROPINE ALPHA IN A SHORT PROTOCOL WITH GnRH ON THE BASIS OF THE INSTITUTE OF REPRODUCTIVE MEDICINE

A.R. Onlas, V.E. Polumixov, LA Badelbaeva, ZH.B. Taibagarova, M.S. Efimova,
A.S. Dusembaeva

Institute of Reproductive Medicine
Kazakhstan, Almaty

This article presents the results of the analysis of 45 protocols of stimulation using coripollitropin alfa in a short protocol with GnRH antagonists.

Keywords: IVF, ART, Corifollitropin alpha, controlled ovarian stimulation, ovarian reserve, GnRH antagonist, ovarian hyperstimulation syndrome

ТҮЙІНДЕМЕ

РЕПРОДУКТИВТІ ДӘРІ-ДӘРМЕКТІҢ ИНСТИТТЕН ШЫҒАРЫЛҒАН ҚЫСҚАРТЫЛҒАН ПРОТОКОЛАСЫНДА КОРИФНОЛИТРОПИНЕ АЛФАНЫ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

А.Р. Онлас, В.Е. Полимиков, Л.А. Бадельбаева, Ж.Б. Тайбагарова, М.С. Ефимова, А.С. Дюсембаева

Репродуктивті медицина институты
Қазақстан, Алматы

Бұл мақалада GnRH антагонистері бар қысқа протоколда кориполлитропинді альфа қолданумен ынталандырудың 45 протоколын талдау нәтижелері келтірілген.

Түйін сөздер: *IVF, ART, Corifollitropin alpha, бақыланатын овариналды ынталандыру, овариан резервты, GnRH антагонистік, овариан гиперстимуляция синдромы*

МРНТИ 76.29.48

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ, ДИАГНОСТИРОВАННЫМ В ЮВЕНИЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Ш.М. Садуакасова, Г.Ж. Бодыков, С.Ш. Исенова

Центр перинатологии и детской кардиохирургии МЗ РК,
Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова
кафедра акушерства и гинекологии №2 г. Алматы
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Генитальный эндометриоз является одной из актуальных проблем современной гинекологии, занимая третье место в структуре гинекологических заболеваний после воспалительных заболеваний и миомы матки [1, 2, 3]. Важной проблемой является диагностика генитального эндометриоза в ювенильном возрасте, так как своевременно поставленный диагноз и начатая терапия позволяют максимально сохранить репродуктивную функцию женского организма.

В данной статье нами проведено исследование репродуктивного здоровья пациенток с генитальным эндометриозом, диагностированным в ювенильном возрасте.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, генитальный эндометриоз.

ВВЕДЕНИЕ

Охрана репродуктивного здоровья населения и улучшение медико-демографической ситуации является одним из приоритетных направлений государственной политики Республики Казахстан. В настоящее время эндометриоз остается одной из актуальных проблем современной гинекологии, занимая третье место в структуре гинекологических заболеваний после воспалительных заболеваний и миомы матки [1, 2, 3]. Генитальный эндометриоз приводит к функциональным расстройствам и структурным изменениям в репродуктивной системе, зачастую являясь причиной бесплодия, что значительно снижает качество жизни пациенток [1, 2, 3]. Эндометриоз формируется на фоне нарушенного гормонального и иммунного гомеостаза и характеризуется ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции эндометрию, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [1, 2, 3, 4]. По данным литературы, у женщин, страдающих бесплодием и перенесших лапароскопию и лапаротомию, эндометриоз встречается в 6 – 44% случаев [5, 6, 7, 8].

Актуальной является диагностика генитального эндометриоза в ювенильном возрасте, так как своевременно поставленный диагноз и начатая терапия позволяют максимально сохранить репродуктивную функцию женского организма.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение репродуктивного здоровья пациенток с генитальным эндометриозом, диагностированным в ювенильном возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено изучение репродуктивного здоровья

30 пациенток с генитальным эндометриозом, диагностированным в ювенильном возрасте (основная группа) и 30 пациенток без гинекологической патологии в ювенильном возрасте (контрольная группа). Средний возраст пациенток в основной группе составил $26,8 \pm 0,3$ лет, в контрольной группе $26,2 \pm 0,3$ лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 30 пациенток с генитальным эндометриозом, диагностированным в ювенильном возрасте (основная группа) у 8 (26,7%) пациенток была выявлена эндометриоидная киста яичников, у 22 (73,3%) пациенток – очаговая форма аденомиоза, что согласуется с данными литературы о том, что для девочек ювенильного возраста характерно преобладание очаговых форм аденомиоза и эндометриоидных кист небольших размеров [9]. Пациенткам с эндометриоидными кистами яичников (8–26,7%) была проведена лапароскопическая цистэктомия в ювенильном возрасте, пациентки с очаговой формой аденомиоза (22–73,3%) и терапию – комбинированные оральные эстроген-гестагенные препараты и гестагены в течение 6 месяцев.

Среди пациенток основной группы 14 (46,7%) пациенток состоят в браке, 16 (53,3%) пациенток – не замужем, тогда как в контрольной группе 18 (60,0%) пациенток состоят в браке, 12 (40,0%) пациенток – не замужем.

Среди 14 (46,7%) пациенток основной группы, состоящих в браке, 4 (28,6%) были прооперированы по поводу эндометриоидных кист яичников в ювенильном возрасте, 10 (71,4%) пациенток были с очаговым аденомиозом. До вступления в брак и наступления беременности у пациенток основной группы отмечались нарушения менструальной функции по типу дисменореи (4 – 28,6%),

дисменореи в сочетании с меноррагиями (10 – 71,4%).

Среди 14 пациенток основной группы, состоящих в браке, 4(28,6%) пациентки имели в анамнезе одно- или многоплодные беременности, наступившие в результате проведения вспомогательных репродуктивных технологий и завершившиеся рождением живых доношенных детей массой от 2600,0 до 3200,0 г. У 3(21,4%) пациенток беременность также наступила в результате повторного проведения вспомогательных репродуктивных технологий, но завершилась преждевременными родами в сроках 22 – 28 недель массой плодов 600,0 – 900,0 г, причем во всех случаях отмечались перинатальные потери. Со стороны супругов пациенток патологии репродуктивной функции не выявлено. У 7(50,0%) пациенток отмечается бесплодие в течение 3 – 5 лет с момента вступления в брак, со стороны супругов пациенток патологии репродуктивной функции не обнаружено, к вспомогательным репродуктивным технологиям не обращались.

Среди 16 (53,3%) пациенток основной группы, не состоящих в браке, 4 (25,0%) были прооперированы по поводу эндометриозных кист яичников в ювенильном возрасте, 12 (75,0%) пациенток были с очаговым аденомиозом. Среди этих 16 (53,3%) пациенток отмечались следующие нарушения менструальной функции: дисменорея (6–37,5%), дисменорея в сочетании с меноррагиями (10 – 62,5%). Пациентки получают гормональную терапию гестагенами – диенгест 2 мг в непрерывном режиме в течение 6 месяцев.

В контрольной группе 18 (60,0%) пациенток состоят в

браке, 12(40,0%) пациенток – не замужем, среди них все 18 (60,0%) пациенток имели в анамнезе беременности, завершившиеся рождением от 1 до 3 живых доношенных детей. Причем у 4(22,2%) пациенток данной группы в анамнезе отмечалась неразвивающаяся беременность, причиной которой явились в 3 случаях – инфекции, передаваемые половым путем и в 1 случае – АФС синдром.

ВЫВОДЫ

При изучении репродуктивного здоровья 30 пациенток с генитальным эндометриозом, диагностированным в ювенильном возрасте было выявлено, что у 14 (46,7%) пациенток данной группы, состоящих в браке, беременность наступила в 50,0% (7) случаев путем проведения вспомогательных репродуктивных технологий и в 4 (28,6%) случаях завершилась рождением живых доношенных детей, а в 3 (21,4%) случаях – преждевременными родами в сроках 22–28 недель и перинатальными потерями, у 50,0% (7) пациенток отмечалось первичное бесплодие. До вступления в брак и наступления беременности у пациенток основной группы отмечались нарушения менструальной функции по типу дисменореи (4 – 28,6%), дисменореи в сочетании с меноррагиями (10 – 71,4%).

Среди 16 (53,3%) пациенток с генитальным эндометриозом в ювенильном возрасте, не состоящими в браке, отмечались следующие нарушения менструальной функции: дисменорея (6 – 37,5%), дисменорея в сочетании с меноррагиями (10 – 62,5%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. J Reprod Med. – Vol. 51. – № 3. – 2006. – P. 164 – 168.
- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
- Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. – СПб.: Издательство Н – Л, 2002. – 452 с.
- Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. – СПб.: Фолиант, 2000. – 572 с.
- Линде В. А., Татарова Н. А., Лебедева Н. Е., Гришанина О. И. Эпидемиологические аспекты генитального эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2008. – №3. – С. 17-19
- Богуславская Д. В., Lebovic D. I. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2011. – №2. – С. 12-15
- Герасимов А. М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №1. – С. 28-31
- Овсянникова Т. В., Ардус Ф. А. Диагностика и лечение бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом // Российский вестник акушера-гинеколога. – №4. – 2008. – С. 24 – 31
- Слепичко Ю.М. Особливості клініки, діагностики та лікування генітального ендометріозу в дитячому та підлітковому віці: дисс. ... канд. мед. наук. – Луганськ, 2002. – 143 с.

REFERENCES

- Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. J Reprod Med. – Vol. 51. – № 3. – 2006. – P. 164 – 168.
- Tekst dlya perevod2 Adamyan L. V., Kulakov V. I., Andreeva E. N. Endometriozyi. – M.: Meditsina, 2006. – 416 s.
- Baskakov V. P., Tselev Yu. V., Kira E. F. Endometrioidnaya bolezni. – SPb.: Izdatelstvo N – L, 2002. – 452 s.
- Gurkin Yu. A. Ginekologiya podrostkov. – SPb.: Foliant, 2000. – 572 s.
- Linde V. A., Tatarova N. A., Lebedeva N. E., Grishanina O. I. Epidemiologicheskie aspektyi genitalnogo endometrioza (obzor literaturyi) // Problemyi reproduksii. – 2008. – #3. – S. 17-19
- Boguslavskaya D. V., Lebovic D. I. Endometrioz i besplodie (obzor literaturyi) // Problemyi reproduksii. – 2011. – #2. – S. 12-15
- Gerasimov A. M. Prichinyi besplodiya pri naruzhnom endometrioze // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. – 2008. – #1.

– S. 28-31

8 Ovsyannikova T. V., Arduş F. A. Diagnostika i lechenie besplodiya, obuslovlennogo genitalnyim endometriozom // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. – #4. – 2008. – S. 24 – 31

9 Slepichko Yu. M. Osoblivosti kliniki, diagnostiki ta likuvannya genitalnogo endometriozu v dityachomu ta pidlitkovomu vItsi: diss. ... kand. med. nauk. – Lugansk, 2002. – 143 s.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖАСӨСПІРІМ ЖАСЫНДА ДИАГНОЗ ҚОЙЫЛҒАН ЖЫНЫСТЫҚ ЭНДОМЕТРИОЗБЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ РЕПРОДУКТИВТІ ДЕНСАУЛЫҒЫ

Ш.М. Садуақасова, Г.Ж. Бодиков, С.Ш. Исенова

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі
Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы,
Ұлттық медициналық университеті. С.Д.Асфендияров №2 акушерлік және гинекология кафедрасы Алматы қ
Қазақстан, Алматы

Жасөспірім жастағы диагноз қойылған жыныстық эндометриозбен ауыратын 30 пациенттің репродуктивтік денсаулықты зерттеу барысында осы топтағы 14 (46,7%) науқастың некеде тұрып, жүктілік 50,0% (7) жағдайда репродуктивті технологияларды қолдану арқылы болғаны анықталды. Оның ішінде 4 (28,6%) жағдайда жүктіліктер тірі, мерзімі жеткен нәрестелердің туылуымен, ал 3 (21,4%) жағдайда 22-28 аптада туылумен және перинатальды шығындармен аяқталды, 50,0% (7) пациенттерде біріншілік бедеулік болған. Жүктілікке дейін негізгі топтың науқастарында дисменорея (4-28,6%), дисменорея мен меноррагия (10-71,4%) байқалды. Некеде тұрмаған жасөспірім жастағы жыныстық эндометриозбен ауыратын 16 (53,3%) науқастың ішінде келесі менструалды бұзылыстар байқалды: дисменорея (6-37,5%), дисменорея мен меноррагия (10-62,5%).

Түйін сөздер: ұрпақты болу денсаулығы, жыныстық эндометриоз.

SUMMARY

REPRODUCTIVE HEALTH OF PATIENTS WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS DIAGNOSED IN JUVENILE AGE

Sh.M. Saduakasova, G.ZH. Bodikov, S.Sh. Isenova

Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,
National Medical University. S.D. Asfendiyarov
Department of Obstetrics and Gynecology №2 Almaty
Kazakhstan, Almaty

In the study of reproductive health of 30 patients with genital endometriosis diagnosed in juvenile age, it was found that in 14 (46.7%) patients in this group, who were married, pregnancy occurred in 50.0% (7) of cases by conducting assisted reproductive technologies. In 4 (28.6%) cases resulted in the birth of live, full-term infants, in 3 (21.4%) cases, premature birth in terms of 22 to 28 weeks and perinatal losses, in 50.0% (7) of the patients, primary infertility. Before marriage and the onset of pregnancy, menstrual dysfunction of the dysmenorrhea type (4-28.6%), dysmenorrhea combined with menorrhagia (10-71.4%) were observed in the patients of the main group. Among 16 (53.3%) patients with genital endometriosis in juvenile age, who were not married, the following menstrual disorders were noted: dysmenorrhea (6-37.5%), dysmenorrhea combined with menorrhagia (10-62.5%).

Key words: reproductive health, genital endometriosis.

МРНТИ 76.29.48

МИРОВЫЕ ТРЕНДЫ В ОБСЛЕДОВАНИИ И ТЕРАПИИ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Г.Т. Биржанова, Х.М. Бикташева

Институт репродуктивной медицины,
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье представлен обзор протоколов RSOG, ASRG, ESHRE по ведению пациентов при привычном невынашивании беременности. На проблему есть противоречивые взгляды. В результате проведенного анализа представленных документов, предложен новый протокол, оптимальный при привычной потере беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, протокол, исследование.

Охрана здоровья матери и ребенка рассматривается как важнейшая составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей. Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности.

Невынашивание беременности – самопроизвольное ее прерывание в сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации. Прерывание беременности в сроки от зачатия до 22 недель называют самопроизвольным абортom (выкидышем). Прерывание беременности в сроки от 28 до 37 недель называют преждевременными родами.

Привычный выкидыш (невынашивание) – самопроизвольное прерывание беременности два и более раз подряд. В ряде стран привычным выкидышем считают 3 и более самопроизвольных прерываний, но обследование для выявления причин прерывания беременности, рекомендуют проводить после 2-х прерываний. Частота привычного невынашивания в популяции составляет 2–5% от числа беременностей. В структуре невынашивания частота привычного выкидыша составляет от 5 до 20%.

Преждевременные роды являются одним из определяющих уровень перинатальной заболеваемости и смертности факторов. До 70% ранних неонатальных смертей и 65-75% детских смертей приходится на долю недоношенных детей. Мертворождаемость при преждевременных родах встречается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – полиэтиологичное осложнение, в основе которого лежат нарушения функций репродуктивной системы. Наиболее частыми причинами привычного невынашивания являются эндокринные нарушения репродуктивной системы, стертые формы дисфункции надпочечников, поражение рецепторного аппарата эндометрия, клинически проявляющиеся в виде неполноценной лютеиновой фазы

(НЛФ); хронический эндометрит с персистенцией условно – патогенных микроорганизмов и/или вирусов; истико-цервикальная недостаточность, пороки развития матки, внутриматочные синехии, антифосфолипидный синдром и др. аутоиммунные нарушения. Хромосомная патология для пациенток с привычным невынашиванием менее значима, чем при спорадических абортах, тем не менее, у супругов с привычным невынашиванием структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции и составляют 2,4%.

Проблему ПНБ нельзя решить в ее процессе. Для того, чтобы лечение было эффективным, необходимо знать причины и более глубоко понимать патогенез тех нарушений, которые ведут к прерыванию беременности. Это можно выяснить только при тщательном обследовании вне беременности. Это необходимо для проведения реабилитационной терапии и более рационального ведения беременности. Только такой подход, индивидуальный в каждом конкретном наблюдении, может обеспечить успешное течение беременности и рождение здорового ребенка. Практически каждый врач встречается с трудностями в тактике ведения женщин при привычном невынашивании. Именно поэтому был проведен обзор протоколов обследования при привычном невынашивании, а также выработан новый алгоритм обследования и лечения при ПНБ.

В мире имеется огромное количество руководств по введению ПНБ, основанных на исследованиях доказательной медицины или конкретном опыте автора, однако следует выделить протоколы трех ведущих сообществ: протокол Королевского колледжа акушерства и гинекологии (RSOG), Американского колледжа акушерства и гинекологии (ASRG) и Европейского общества репродукции и эмбриологии (ESHRE) (табл.1). Практически все протоколы по введению ПНБ имеют существенные различия [1-4].

Таблица 1- Обзор протоколов по привычному невынашиванию беременности.

Исследование или лечение	Протокол RSOG	Протокол ASRG	Протокол ESHRE
Кариотипирование родителей	Не рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Кариотипирование плода	Рекомендуется	Рекомендуется	Требуются исследования
Исследование полости матки	Рекомендуется	Недостаточно доказательств	Рекомендуется
Резекция перегородки матки	Недостаточно доказательств	Следует рассмотреть	-
Исследование на АФА	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Лечение АФС с использованием гепарина и аспирина	Рекомендуется	Рекомендуется	Недостаточно доказательств
Исследование лютеиновой фазы	-	Не рекомендуется	Недостаточно доказательств, требуются исследования
Терапия прогестероном	Недостаточно доказательств	Недостаточно доказательств	Недостаточно доказательств. Необходимо больше рандомизированных исследований
Терапия ХГЧ	Недостаточно доказательств	-	-
Исследование на бактериальный вагиноз	Недостаточно доказательств	Не рекомендуется	-
Терапия антикоагулянтами при врожденной тромбофилии	Недостаточно доказательств	-	Недостаточно доказательств
Исследование функции щитовидной железы	-	Рекомендуется	Рекомендуется
Тест на толерантность к глюкозе	-	-	Рекомендуется
Определение уровня пролактина	-	Рекомендуется	-
Исследование TORCH-инфекции	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Аллоиммунное тестирование	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Недостаточно доказательств
Иммунотерапия	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Недостаточно доказательств. Требуется проведение рандомизированных исследований для исследования внутривенных Ig и донорских лейкоцитов; влияние иммунизации лейкоцитами отца не выявлено
Психологическая поддержка	Недостаточно доказательств	Рекомендуется	Рекомендуется
Диета, отказ от курения и алкоголя	-	-	Рекомендуется

Терапия фолиевой кислоты при гипергомоцистеинемии	-	-	Недостаточно доказательств
Прием витаминов	-	-	Не рекомендуется
Терапия глюкокортикоидами	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется

Руководство RSOG [1;2] последний раз обновлялось в 2012 году. Были приложены все усилия, для того чтобы сделать протокол максимально обоснованным благодаря доказательным данным. Рекомендации созданы на основании мнений о различных потерях беременности и методах лечения, опирающихся на имеющуюся доказательную базу. Данные взяты преимущественно из Кохрановского регистра контролируемых исследований. В руководстве рекомендуется кариотипирование эмбриона, трехмерное УЗИ, гидросонография или гистероскопия на предмет аномалии матки, тестирование на АФС с последующей на основании критериев Саррога и терапии АФС с использованием гепарина и ацетилсалициловой кислоты. Кариотипирование родителей не рекомендуется, за исключением случаев, когда в продуктах зачатия имеются хромосомные нарушения. Не рекомендуется оценка функции щитовидной железы, уровня антитиреоидных антител, аллоиммунного тестирования и иммунотерапии, а также возбудителей TORCH-инфекции и других инфекционных агентов. В руководстве указывается, что причины значительного числа случаев потери беременности остаются до сих пор не установленными, несмотря на их тщательное обследование. Также сказано, что прогноз ухудшается с увеличением возраста женщины и количеств потерь предыдущих беременностей.

Руководство ASOG было заменено руководством Американского общества репродуктивной медицины (ASRG) в 2012 г. Протокол ASRG не основывается на строго научных доказательствах, как и руководство RSOG, они не учитывают различные типы пациенток с ПНБ. Согласно протоколу обследование требуется при наличии двух спонтанных прерываний беременности в анамнезе, рекомендуется кариотипирование родителей, существует больше данных в пользу применения пренатальной диагностики, рекомендуется также кариотипирование абортуса, обследование полости матки и резекция перегородки. Однако влияние операций резекции синехий, удаления полипов не имеет убедительных доказательств при потере беременности в 1 триместре. Рекомендуется скрининг на АФА и лечение с использованием нефракционированного гепарина и аспирина.

Не рекомендуется скрининг на наличие инфекционных агентов (хламидий, микоплазмы и бактериального вагиноза), антитиреоидных антител. Назначение прогестерона считается неэффективным, но может применяться у некоторых пациенток с ПНБ, об использовании экзогенного введения ХГЧ не упоминается.

Руководство ESHRE требует обновления, так как оно было опубликовано в 2006 г. В рекомендациях ESHRE, как и в RSOG диагноз ПНБ ставится при трех последовательных случаях потери беременности. Протокол рекомендует определять уровень глюкозы в крови и проводить обследование на определение функции щитовидной железы, титр АФА, кариотипирование родителей, проведение оценки полости матки используя УЗИ органов малого таза или гистеросальпингографию. Польза психологической поддержки и консультирования по поводу здорового образа жизни описывается как доказанная. Использование ацетилсалициловой кислоты и НМГ или нефракционированного гепарина при АФС, антикоагулянтов при наследственной тромбофилии, терапии препаратами прогестерона, иммуноглобулина для внутривенного вливания, фолиевой кислоты у женщин с гипергомоцистеинемией и иммунизации лейкоцитами доноров требует крупных рандомизированных исследований для выработки рекомендаций.

После проведенного обзора перечисленных протоколов следует, что нет единого протокола, который бы подходил для всех случаев, цель протоколов – эффективность лечения и отказ от использования неэффективных методов. К ПНБ нельзя относиться как к однородному состоянию; должен рекомендоваться дифференцированный подход; оптимальный протокол должен основываться на точном диагнозе и лечении, с учетом выявленных причин ПНБ.

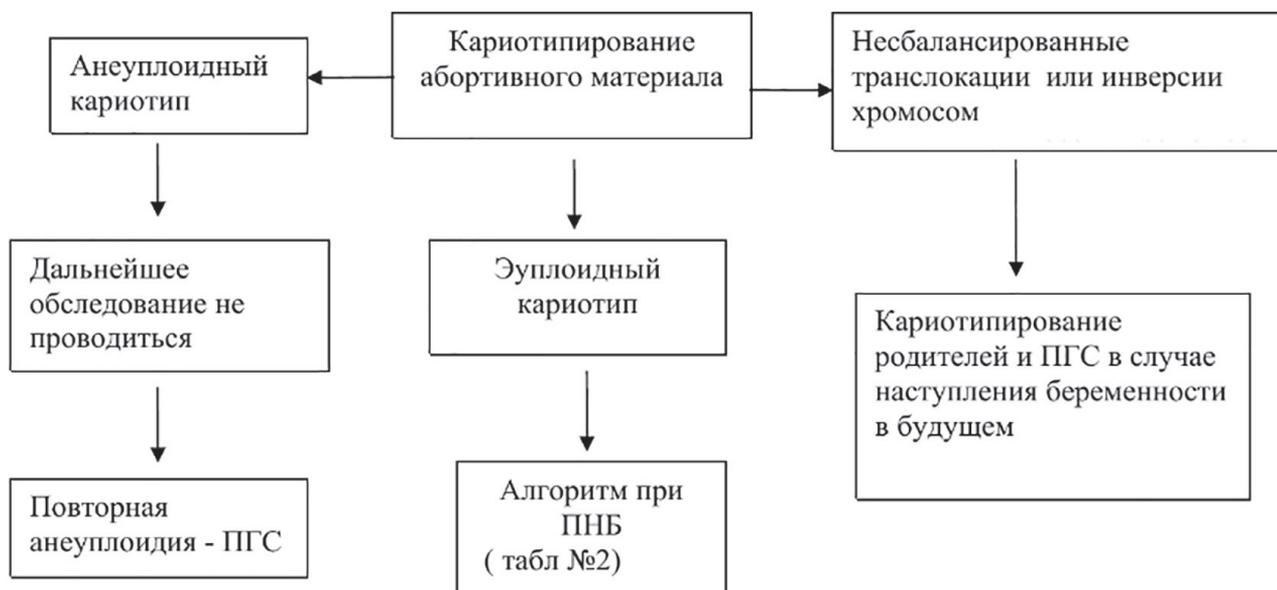
Изучая, все версии и контрверсии из последних научно-практических работ, был предложен новый алгоритм обследования и лечения ПНБ (табл.2). В рамках новой схемы обследование и лечение после первого самопроизвольного выкидыша проводить не рекомендуется

Таблица 2 - Диагностика и ведение привычного невынашивания беременности.

Факторы	Диагностическое исследование	Терапия
Генетические	Кариотипирование родителей	Генетическое консультирование
	Кариотипирование абортивного материала	Донорство гамет. ПГД
Анатомические	ГСГ	Иссечение перегородки
	Гистероскопия	Миомэктомия . Полипэктомия

	Соногистерография. Трансвагинальное трехмерное УЗИ	Адгезиолизис
Эндокринологическое	Прогестерон в середине лютеиновой фазы	Прогестерон
	Тиреотропный гормон	Левотироксин
	Пролактин	Бромокриптин, каберголин
	Гликированный гемоглобин	Метформин
Иммунологические факторы	Волчаночный антикоагулянт	Гепарин=аспирин
	АФА	Гепарин=аспирин
	Антитела к b2-гликопротеину	Гепарин=аспирин
Психологические факторы	Беседа	Группа поддержки
Ятрогенные факторы	Курение, употребление алкоголя, ожирение	Устранение вредных факторов
	Воздействие токсинов, химических агентов	Устранение воздействия

Рисунок 1 –



Эмбриональные причины [3;4] потери беременности.

Кариотипирование абортуса рекомендовано проводить после каждой второй следующей друг за другом потерей беременности или каждой третьей непоследовательной потери. Алгоритм дальнейшей тактики будет зависеть от результата (рис.1).

Обследование для выявления **материнских причин** целесообразно проводить при двух и более спонтанных абортах с эуплоидным набором хромосом.

Из **анатомических причин**, вызывающих потерю беременности наиболее распространена перегородка полости матки. Частота при ней достаточно высока и по литературным данным доходит до 65%. Из результатов неконтролируемых исследований, «резекция перегородки матки приводит к увеличению частоты родов, в сравнении с отказом от хирургической коррекции». Врожденные аномалии матки. Чаще приводят к преждевременным родам. Субмукозная миома матки может

способствовать потере беременности, и по последним исследованиям при наличии интрамуральных узлов в диаметре больше 30 мм частота имплантации значительно снижается при индуцированной беременности. Несостоятельность шейки матки обычно вызывает потерю беременности во II триместре, реже в I триместре, и требует коррекции.

Эндокринный фактор составляет 8-12% случаев, является важным компонентом в обследовании и лечении ПНБ.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) – недостаточная и короткая секреция прогестерона желтым телом, согласно последнему Кохрановскому обзору «рутинное введение прогестерона всем женщинам с ПНБ имеет благоприятное влияние». **Гипотиреоз** может повышать риск спонтанных аборт до 7%. Общество эндокринологов рекомендует проводить лечение, целевым показателем уровня ТТГ будет предел 1.0-2.5 мМе/мл в

I триместре беременности. При уровне ТТГ 2.5-10 мМЕ\мл стартовая доза левотироксина составляет 50 мкг\сут.

Нарушение метаболизма глюкозы также является фактором риска спонтанных аборт. Для выявления инсулинрезистентности все шире используется оценка уровня глюкозы путем определения гликированного гемоглобина. Лечение синтетическими инсулинами позволяет снизить риск спонтанных абортов, метформин относится к категории В и по воздействию на плод в I триместре является безопасным.

Уровень пролактина играет огромную роль в сохранении беременности, так как высокий уровень этого гормона негативно влияет на функцию желтого тела. По данным последнего исследования терапия бромкриптином сопровождается высокой частотой успешного исхода беременности.

Иммунологические факторы – реакция организма против собственных тканей, приводящая к аутоиммунным реакциям. Чаще всего потерю беременности вызывают аутоантитела к антигенам фосфолипидов.

Классический рабочий алгоритм **диагностики АФС** ограничивается определением волчаночного

антикоагулянта (ВАК), выявлением b2гликопротена I и кардиолипина, однако последние исследования показывают, что наличие антител к фосфатидилсерину (АФСер) также имеет связь с потерей беременности. Лечение АФС с помощью комбинации низких доз гепарина (5 000-10 000 ЕД подкожно) считается эффективным и увеличивает эффективность вынашивания до 54%. Следует отметить, что применение нефракционированного гепарина предпочтительнее (НМГ).

Психологический фактор – вне зависимости от причин и возможных методов лечения, состояние ПНБ вызывает огромные психологические проблемы у пациенток, а врачу зачастую дает негативный опыт. Разъяснения и эмоциональная поддержка пациентки являются двумя наиболее важными методами терапии.

Таким образом, учитывая проведенный обзор существующих противоречивых протоколов, предложен новый оптимальный алгоритм обследования и ведения беременности, который обеспечивает более полное обследование женщин с ПНБ, это станет помощью для врача и сделает лечение ПНБ более успешным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Recurrent pregnancy loss causes, controversies, and treatment, 2015, second edition / Howard J.A. Carp.
2. Royal College of Obstetricians, and Gynecologists. The Management of Recurrent Miscarriage, London: RSOG 2003.
3. American College of Obstetricians, and Gynecologists. The Management of Recurrent early pregnancy loss, ASOG 2001.
4. Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss// Fertil Steril, 2012

SUMMARY

GLOBAL TRENDS IN EXAMINATION AND THERAPY RECURRENT PREGNANCY LOSS

G.T. Birzhanova, H.M. Biktasheva

*Institute of Reproductive Medicine,
Kazakhstan, Almaty*

The article provides an overview of patient management protocols for recurring miscarriage of RSOG, ASRG, ESHRE, which have conflicting views. As a result of the analysis provided by the punctures, a new protocol has been proposed that has an optimal approach for the habitual loss of pregnancy.

Key words: miscarriage, protocol, examination

ТҮЙІНДЕМЕ**ЕМДЕУ МЕН ТЕРАПИЯНЫҢ ҚАЙТАЛАНАТЫН ЖҮКТІЛІГІНІҢ ЖОҒАРЫЛАУЫНДАҒЫ ЖАЛПЫ
ҮРДІСТЕР**

Г.Т. Біржанова Х.М. Бикташева
Репродуктивті медицина институты
Қазақстан, Алматы

Мақалада қарама-қарсы көзқарастары бар RSOG, ASRG, ESHRE қайталанатын төмендеуі үшін емделушілерді басқару хаттамаларына шолу жасалады. Талдау нәтижесінде, берілген хаттама, жүктіліктің әдеттегі жоғалуы үшін оңтайлы әдіс бар жаңа хаттаманы ұсынды.

Түйін сөздер: жүктілік, хаттама, зерттеу

МРНТИ 76.29.48. 76.29.52
УДК 618.2-06:159.942.5]-074:577.17

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, В КОНТЕКСТЕ ТРЕВОЖНОСТИ

В.Г. Сюсюка

Запорожский государственный медицинский университет
Украина, Запорожье

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты обследования 86 беременных во II и III триместрах. 60 беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности (основная группа), а также 26 беременных с низким уровнем ситуативной тревожности (контрольная группа). Оценку уровня тревожности проводилась путем тестирования по методике Ч.Д. Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина. Количественную оценку концентрации гормонов в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S». Проведенное исследование свидетельствует, что у беременных основной группы течение беременности сопровождается статистически достоверным ($p < 0,05$) ростом концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата. Увеличении концентрации кортизола с ростом тревожности, является проявлением эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию, а стрессопротективное действие дегидроэпиандростерона сульфата в отношении кортизола, подтверждается положительной корреляцией как в основной группе ($r = +0,256$, $p < 0,05$), так и группе сравнения ($r = +0,516$, $p < 0,05$). Рост ситуативной тревожности в период беременности сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси эндокринной регуляции, и характеризуется статистически достоверным ($p < 0,05$) преобладанием уровня тиреотропного гормона в основной группе, при отсутствии статистической разницы ($p > 0,05$) в концентрации трийодтиронина и свободного тироксина. Взаимосвязь уровня тиреотропного гормона с ростом ситуативной тревожности у беременных основной группы подтверждается наличием корреляционной связи ($r = +0,541$, $p < 0,05$). Также, установлена корреляционная связь тиреотропного гормона и кортизола как в основной группе ($r = +0,594$, $p < 0,05$), так и в группе сравнения ($r = +0,537$, $p < 0,05$). Оценка пролактина позволила установить, что его уровень был статистически достоверно ($p < 0,05$) выше у беременных основной группы. Комплексная оценка гормонального профиля у беременных и дальнейший регрессионный анализ, позволили установить статистически ($p < 0,05$) значимые факторы, а именно уровень тиреотропного гормона и пролактина в сыворотке крови.

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональное состояние, тревожность, уровень гормонов.

Во время беременности происходят значительные физиологические изменения в эндокринной системе, что позволяет создать оптимальные условия для развития плода [11, 12]. Однако, физиологические изменения, которые обусловлены беременностью, в сочетании с эмоциональным стрессом и осложнениями могут способствовать дисбалансу в гормональном и биохимическом статусе женщины [18]. При этом, состояние беременной женщины может влиять на особенности психических функций пренейта, которые формируются, а значит, и определять во многом его жизненный сценарий [4]. Через организм матери плод опосредованно получает сигналы из окружающей среды. Таким образом, через организм матери возможно повлиять на особенности развития у плода центральной нервной системы и ее «взаимоотношения» с функциональными системами [10]. Поскольку мать и плод представляют собой единый нейрогуморальный организм, то они все равно ощущают на себе любые (благоприятные и неблагоприятные)

факторы, которые отражаются в долгосрочной памяти и проявляются в дальнейшей жизни индивидуума [3, 6]. Пренатальный стресс у матери и стрессовые гормоны изменяют функционирование регуляторных систем при стрессе у потомства, что может играть роль в потенциальных механизмах программирования у плода поздних психических расстройств [28].

Известно, что во время беременности происходит повышение функциональной активности надпочечников, что связывают с секрецией плацентарного адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизолподобных веществ [13]. Гормоны коры надпочечников играют важную роль в стрессовых реакциях организма и являются основной составляющей системы адаптации. Уровни основных андрогенов, продуцируемых корой надпочечников, существенно меняются в зависимости от метаболических изменений, наблюдаемых при беременности [12]. Основным и наиболее активным глюкокортикоидным гормоном является кортизол (К), который играет

значительную роль в организме [2]. Он проходит плацентарный барьер, может влиять на нервную систему плода благодаря легкой проницаемости через гематоэнцефалический барьер [21, 24]. Повышение в крови матери концентрации основного гормона стресса – К, рассматривают как индикатор эмоционального стресса [18] и когда разрушающий его фермент в плаценте уже не справляется, то материнский К попадает в кровь плода. Возникает искусственно созданное состояние стресса [10].

Одним из гормонов, который имеет антиглюкокортикоидные свойства, обладая нейропротективным и стрессопротективным действием, является дегидроэпандростерон (ДГЭА). Он также регулирует негативное воздействие К на мозг [20, 27]. Кроме того, эксперименты на животных и клинические исследования доказали, что ДГЭА имеет ряд функциональных действий в нервной системе, в том числе нейротрофический и нейрозащитный эффекты [22]. ДГЭА и его сульфат (ДГАС) играют существенную роль при адаптации к сильным стрессовым ситуациям [29]. Имея защитную роль при остром психосоциальном стрессе, они действуют как антагонисты в отношении гормона стресса [26]. Таким образом, ДГЭА и ДГАС имеют противоположную (защитную и регенеративную) по отношению к К действие [25].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: дать комплексную оценку гормонального профиля беременных с психоэмоциональными нарушениями, в контексте тревожности.

КОНТИНГЕНТ ОБСЛЕДОВАННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 86 беременных во II и III триместрах ($28,2 \pm 0,6$ недель). Средний возраст обследуемых женщин составил $27,4 \pm 0,9$ лет. В основную группу вошли 60 беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности (СТ). Группа сравнения представлена 26 беременными с уровнем тревоги 30 баллов и ниже, что характеризует низкий уровень СТ. Такое разделение обусловлено тем фактом, что именно тревожное состояние сопровождается переживанием эмоционального дискомфорта, связанного с ожиданием неблагоприятия, предчувствия грозящей опасности. При этом состояние стресса всегда характеризуется повышением уровня тревожности [10, 14]. Статистически значимой разницы ($p > 0,05$) при оценке возраста и срока обследования в группах установлено не было. Средний возраст беременных в основной группе составил $27,4 \pm 1,1$ лет и $27,5 \pm 1,5$ лет в группе сравнения, а срок обследования $28,1 \pm 0,8$ недель и $28,5 \pm 1,1$ недель, соответственно.

Психоэмоциональное состояние беременных оценивали на основании структурированного интервью, анкетирования и психологического тестирования. Диагностика уровня тревожности проводилась путем тестирования по методике, предложенной Ч.Д. Спилбергом в модификации Ю.Л. Ханина [1, 5], с оценкой показателей ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ). Критерием исключения были заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также эндокринная патология.

Количественную оценку концентрации гормонов в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S». Для определения уровня

кортизола – К (нг / мл), инсулина – Ин (мкл Ед / мл), тиреотропного гормона – ТТГ (мМЕ / л), трийодтиронина – Т3 (пг / мл), свободного тироксина – Т4 (нг / дл), свободного эстриола – Е3 (нг / мл), прогестерона – П (нг / мл), плацентарного лактогена – ПЛ (мг / л), свободного тестостерона – Т (пг / мл), андростендиона – Ан (нг / мл), дегидроэпандростерона сульфата – ДГАС (мкг / мл), 17- α -ОН-прогестерона – 17-ОНП (нг / мл) и глобулина, связывающего половой гормон – ГСПГ (нмоль / л) использовали тест-системы DRG (Германия). Уровень адренотропного гормона – АКТГ (пг / мл) определяли с использованием тест-системы Biomerica (Германия). Концентрацию пролактина – Пр (нг / мл) определяли с использованием тест-системы Monobind INC (США). Уровень эндогенных опиоидных пептидов β -эндорфина (нг / мл) определяли с использованием тест-системы Peninsula Laboratories, LLC (США). Исследования проводились в учебном медико-лабораторном центре (УМЛЦ) ЗГМУ (начальник УМЛЦ – профессор А.В. Абрамов).

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

Вариационно-статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа «STATISTICA 6.0» (лицензионный номер AXXR712D833214FAN5) и «Microsoft Excel 2010»: порядковые описательные статистики, критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, корреляция Спирмена (ρ). Количественные показатели представлены в виде Me (Q25; Q75) (медиана, 25; 75 перцентили).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у женщин основной группы течение беременности сопровождается статистически достоверным ($p < 0,05$) ростом концентрации К (табл. 1). Наличие взаимосвязи между показателем СТ и уровнем К подтверждается положительной корреляцией ($\rho = +0,704$, $p < 0,05$). В группе беременных с низким уровнем СТ (группа сравнения) вышеуказанных связей не установлено. Такие особенности могут быть обусловлены проявлением эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию.

Оценка уровня ДГАС (табл. 1), который имеет антиглюкокортикоидной свойства, свидетельствует о его статистически достоверной разнице ($p < 0,05$) в группах исследования. Подтверждением стрессопротективного действия данного гормона в отношении К, может быть наличие между ними положительной корреляции как в основной группе ($\rho = +0,256$, $p < 0,05$), так и в группе сравнения ($\rho = +0,516$, $p < 0,05$).

Таблица 1- Уровень кортизола, ДГАС, инсулина и их индексов у беременных с учетом уровня тревожности, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Основная группа (n = 60)	Группа сравнения (n = 26)	P
Кортизол, нг/мл	416,0 (368,2; 560,0)	343,2 (304,6; 370,5)	$p < 0,05$
ДГАС, мкг/мл	1,5 (1,0; 2,3)	0,9 (0,7; 1,9)	$p < 0,05$
ДГАС / К индекс	0,004 (0,002; 0,005)	0,003 (0,002; 0,005)	$p > 0,05$
Инсулин, мкл Ед/мл	11,5 (9,1; 16,8)	12,2 (9,8; 21,9)	$p > 0,05$
К/Ин индекс	39,4 (23,2; 54,9)	24,6 (16,02; 34,1)	$p < 0,05$

Одним из индексов, который отражает механизмы адаптации, может стать оценка баланса ДГАС / К. При сравнении соотношения ДГАС и К статистически достоверной ($p > 0,05$) разницы в группах исследования не установлено, что позволяют предположить о компенсаторной роли уровня ДГАС по отношению к уровню К при беременности.

Одним из гормонов, который обладает выраженным контрэффетом по отношению к гормонам симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем является Ин, от которого зависит чувствительность тканей к регуляторному влиянию катехоламинов и глюкокортикоидов, а также их метаболический эффект [8]. Сравнение уровня Ин у беременных с учетом СТ не позволило установить статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Однако, расчет К / Ин индекса, как маркера стресса, свидетельствует о его статистически достоверном ($p < 0,05$) преобладании в основной группе (табл. 1).

Проведенное исследование не позволило установить наличие статистически достоверной ($p > 0,05$) разницы в отношении концентрации АКТГ, 17- α -ОНП, Ан и Т, а также ГСПГ в крови беременных с учетом уровня тревожности (табл. 2).

Однако, о некотором взаимовлиянии может свидетельствовать наличие корреляционной связи между ЛТ и уровнем АКТГ как в основной ($r = +0,381, p < 0,05$), так и в группе сравнения ($r = +0,603, p < 0,05$).

Известным является тот факт, что важнейшей

функцией тиреоидных гормонов является обеспечение развития различных органов и систем в течение всего эмбриогенеза, начиная с первых недель беременности. В связи с этим, любые изменения функции щитовидной железы, даже незначительные, несут повышенный риск нарушений развития нервной и других систем плода [9]. Функции тиреоидной, надпочечниковой и половой систем регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза. Однако тиреотропин-рилизинг гормон гипоталамуса является не только стимулятором ТТГ, но и АКТГ, гонадотропных гормонов, пролактина гипофиза [7]. Поэтому рост секреции ТТГ, а затем Т3 и Т4, может наблюдаться при стрессе. Повышение в крови этих гормонов усиливает возбудимость нервных клеток, тонус сердечно-сосудистой системы и процессы катаболизма [10].

Результаты исследования свидетельствуют, что рост СТ в период беременности сопровождается активацией гипофизарно-тиреоидной оси эндокринной регуляции, и характеризуется статистически достоверным ($p < 0,05$) ростом уровня ТТГ при отсутствии статистической разницы ($p > 0,05$) в концентрации Т3 и Т4 (табл. 3). Взаимосвязь уровня ТТГ с ростом СТ у беременных основной группы подтверждается наличием корреляционной связи ($r = +0,541, p < 0,05$). У беременных группы сравнения таких связей не установлено. Также, установлена корреляционная связь между ТТГ и К в основной группе ($r = +0,594, p < 0,05$) и группе сравнения ($r = +0,537, p < 0,05$).

Таблица 2 - Уровень глюкокортикоидов, андрогенов и ГСПГ у беременных с учетом уровня тревожности, Ме (Q25; Q75).

Показатели	Основная группа (n = 60)	Группа сравнения (n = 26)	P
АКТГ, пг/мл	6,4 (3,2; 13,8)	7,8 (3,7; 11,0)	$p > 0,05$
17-ОНП, нг/мл	5,7 (4,4; 6,9)	5,5 (3,2; 6,7)	$p > 0,05$
Тестостерон св., пг/мл	1,03 (0,8; 1,8)	0,95 (0,8; 2,5)	$p > 0,05$
Андростендион, нг/мл	1,0 (0,8; 1,3)	0,9 (0,8; 1,7)	$p > 0,05$
ГСПГ, нмоль/л	166,0 (161,6; 171,8)	159,5 (155,2; 83,2)	$p > 0,05$

Таблица 3 - Уровень тиреоидных гормонов, пролактина и β-эндорфина у беременных с учетом уровня тревожности, Me (Q25; Q75)

Показатели	Основная группа (n = 60)	Группа сравнения (n = 26)	P
ТТГ, мМЕ/л	1,9 (1,5; 2,3)	0,7 (0,5; 1,02)	p < 0,05
Трийодтиронин, пг/мл	2,9 (2,2; 3,8)	2,8 (2,0; 3,5)	p > 0,05
Тироксин св., нг/дл	1,0 (1,0; 1,1)	1,02 (0,9; 1,2)	p > 0,05
Пролактин, нг/мл	136,2 (118,0; 151,6)	93,7 (67,4; 110,7)	p < 0,05
β-эндорфин, нг/мл	1,2 (0,6; 3,6)	1,4 (0,7; 3,0)	p > 0,05

Пр рассматривают как эндогенный анксиолитик. Он способен индуцировать дозозависимое снижение тревожного поведения, а также острую реакцию на стресс [23]. Пр может способствовать снижению реакции на стресс как при беременности, так и в период лактации [23, 30]. Он способствует формированию поведенческих реакций, в том числе своевременному появлению материнского чувства и соответствующего поведения [15, 17].

Оценка Пр позволила установить, что его уровень был статистически достоверно (p < 0,05) выше у беременных основной группы (табл. 3). При этом, концентрация Пр у беременных группы сравнения зависела от срока гестации (p = +0,665, p < 0,05) и не имела связи с уровнем СТ и ЛТ. У беременных основной группы установлена противоположная картина – отрицательная связь Пр со сроком беременности (p = -0,338, p < 0,05) и положительная – с уровнем СТ (p = +0,576, p < 0,05). Увеличение концентрации Пр у беременных с ростом уровня СТ является результатом адаптации к стрессовым факторам, которые сопровождают женщину во время беременности и направлено на подавление чрезмерного роста циркулирующего гормона стресса. Кроме того, появляется все больше свидетельств того, что эти реакции на стресс также важны для психического здоровья матери [30].

Основными представителями эндогенной опиоидной системы, входящими в состав стресс-лимитирующей системы, являются эндорфины [16]. Так, при оценке β-эндорфина не было установлено статистически значимой разницы (p > 0,05) в группах исследования (табл. 3). Вероятно, это свидетельствует об отсутствии значительного влияния указанного нейропептида на формирование эмоционального состояния у женщин во время беременности.

На основании комплексной оценки гормонального профиля у беременных и дальнейшего регрессионного анализа, установлены статистически (p < 0,05) значимые факторы, а именно уровень ТТГ и Пр в сыворотке крови. Так, с помощью множественного регрессионного анализа получена модель:

$$y = 0,23 x_1 + 0,0027 x_2, \text{ где:}$$

y – уровень ситуативной тревожности (СТ)

x₁ – концентрация ТТГ;

x₂ – концентрация Пр.

Чем ближе значение «у» к 1, тем выше уровень СТ. При применении модели для прогнозирования результата в качестве предела предлагается использовать у = 0,6. Оценены показатели прогностического качества модели: чувствительность 90,0 %, а специфичность 96,1 %. Коэффициент детерминации (R²) составил 0,84, что свидетельствует о высоком качестве регрессионной модели и характеризует степень тесноты связи между предикторами и откликом. Для определения степени влияния каждого предиктора на уровень СТ в процентном отношении рассчитаны коэффициенты эластичности: для концентрации ТТГ – 0,54; для концентрации Пр – 0,47. Это значит, что увеличение концентрации ТТГ на 1 % приведет к повышению уровня тревожности на 0,54 %, а увеличение концентрации Пр на 1 % к повышению уровня тревожности на 0,47 %.

Выводы:

1. Проведенное исследование свидетельствует, что у беременных основной группы течение беременности сопровождается статистически достоверным (p < 0,05) ростом концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата. Наличие взаимосвязи между показателем СТ и уровнем кортизола подтверждается положительной корреляцией (p = +0,704, p < 0,05) в основной группе. В группе сравнения таких связей не установлено. Увеличению концентрации кортизола с ростом тревожности, является проявлением эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию, а стрессопротективное действие дегидроэпиандростерона сульфата в отношении кортизола, подтверждается положительной корреляцией как в основной группе (p = +0,256, p < 0,05), так и группе сравнения (p = +0,516, p < 0,05).

2. Статистически достоверной (p > 0,05) разницы оценке уровня адренкортикотропного гормона, 17-α-ОН-прогестерона, андростендиона, свободного тестостерона и глобулина, связывающего половой гормон с учетом уровня тревожности, установлено не было. Однако, наличие корреляционной связи между ЛТ и уровнем АКТГ, как в основной (p = +0,381, p < 0,05), так и группе сравнения (p = +0,603, p < 0,05), может свидетельствовать об их взаимовлиянии.

3. Рост СТ в период беременности сопровождается активацией гипофизарно-тиреоидной оси эндокринной регуляции, и характеризуется статистически достоверным (p < 0,05) преобладанием уровня ТТГ в основной группе, при отсутствии статистической

разницы ($p > 0,05$) в концентрации Т3 и Т4. Взаимосвязь уровня ТТГ с ростом СТ у беременных основной группы подтверждается наличием корреляционной связи ($\rho = +0,541, p < 0,05$). Также, установлена корреляционная связь ТТГ и К как в основной группе ($\rho = +0,594, p < 0,05$), так и в группе сравнения ($\rho = +0,537, p < 0,05$).

4. Оценка Пр позволила установить, что его уровень был статистически достоверно ($p < 0,05$) выше у беременных основной группы. Концентрация Пр у беременных группы сравнения зависела от срока гестации ($\rho = +0,665, p < 0,05$) и не имела связи как с уровнем СТ, так и ЛТ. У беременных основной группы установлена противоположная картина – отрицательная связь Пр со сроком беременности ($\rho = -0,338, p < 0,05$) и положительная – с уровнем СТ ($\rho = +0,576, p < 0,05$).

5. Сравнение уровней Ин и β -эндорфина у

беременных с учетом уровня СТ не позволило установить статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Однако, определение К / Ин индекса, как маркера стресса, свидетельствует о его статистически достоверном ($p < 0,05$) преобладании в основной группе.

6. Комплексная оценка гормонального профиля у беременных и дальнейший регрессионный анализ, позволили установить статистически ($p < 0,05$) значимые факторы, а именно уровень ТТГ и Пр в сыворотке крови. Для определения степени влияния каждого предиктора на уровень СТ в процентном отношении рассчитаны коэффициенты эластичности: для концентрации ТТГ – 0,54; для концентрации Пр – 0,47 (увеличение концентрации ТТГ на 1 % приведет к повышению уровня тревожности на 0,54 %, а увеличение концентрации Пр на 1 % к повышению уровня тревожности на 0,47 %).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов В.М. Психодиагностика в репродуктивной медицине / В.М. Астахов, О.В. Бацылева, И.В. Пузь. – Винница: ООО «Нилан-ЛТД», - 2016. – 380с. Барабой В. А., Резников О. Г. Фізіологія, біохімія і психологія стресу. Київ : Інтерсервіс, - 2013. - 314 с.
2. Вдовиченко Ю. П., Жук С. И., Щуревская О. Д. Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов. К. : ЧП «Принт Лайн», - 2014. - 64 с.
3. Добряков И.В. Перинатальная психология. 2-е изд. / И.В. Добряков. – СПб: Питер, - 2015. – 352с.
4. Експериментально-психологічне дослідження в загальній практиці – сімейній медицині: навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. – 5-е вид., перероблене та доповнене / [Михайлов Б. В., Сердюк О. І., Чугунов В. В. та ін.] За заг. ред. Б. В. Михайлова. – Х. : ХМАПО, 2014. – 328 с.
5. Жук С. И., Щуревська О. Д., Вітер В. П. Пренатальний стрес та його наслідки (огляд літератури). Здоров'я жінчини. - 2015. - № 1. - С. 41-44.
6. Кубасов Р. В., Барачевский Ю. Е., Лупачев В. В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10. - С. 1010-1014.
7. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса : монография / отв. ред. Маянский Д. Н. Новосибирск : Наука, - 1983. - 232 с.
8. Патология щитовидной железы и беременность / В. Фадеев и др. Врач. - 2008. - № 5. - С. 11-16.
9. Полякова О. Н. Стресс: причины, последствия, преодоление / под ред. А. С. Батуева. СПб.: Речь, - 2008. - 144 с.
10. Применение глюкокортикоидов во время беременности / Г. А. Мельниченко и др. Вестн. репродуктивного здоровья. - 2008. - № 1-2. - С. 7-17.
11. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности и норме и при патологии. М. : МЕДпресс-информ, - 2007. - 352 с.
12. Сидорова И. С., Макаров И. О. Течение и ведение беременности по триместрам. М. : ООО Медицинское информационное агенство, - 2009. - 304 с.
13. Субботина Л. Ю. Психологическая защита и стресс. Харьков : «Гуманитарный Центр», - 2013. - 300 с.
14. Филиппова Г. Г. Психология материнства. М. : Изд-во Института Психотерапии, - 2002. - 240 с.
15. Яковлева А. А. Становление опиоидной системы у плода. Журн. акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 45, - № 2. - С. 64-69.
16. Brunton P. J., Russell J. A. The expectant brain: adapting for motherhood. Nature Reviews Neuroscience. 2008. Vol. 9. P. 11-25.
17. Cortisol plays central role in biochemical changes during pregnancy / O. Akinloye et al. Int. J. Med. Biomed Res. 2013. Vol. 2, N 1. P. 3-23.
18. Cortisol plays central role in biochemical changes during pregnancy / O. Akinloye et al. Int. J. Med. Biomed Res. 2013. Vol. 2, N 1. P. 3-23.
19. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures / V. G. Kimonides et al. Neuroscience. 1999. Vol. 2. P. 429-436.
20. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: Relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation / M. M. Sanchez et al. The Journal of Neuroscience. 2000. Vol. 20, N 12. P. 4657-4668.
21. Functions and mechanisms of dehydroepiandrosterone in nervous system / L. Xie et al. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. 2006. Vol. 37, N 4. P. 335-338.

22. Grattan D. R., Kokay I. C. Prolactin : A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *J. of Neuroendocrinology*. 2008. Vol. 20, Iss.6. P. 752-763.
23. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic pituitary adrenocortical axis. *The Endocrine Reviews*. 1991. Vol. 12, N 2. P. 118-134.
24. Lennartsson A-K. Effects of Psychosocial stress on DHEA and DHEA-S levels – Acute and Long-term effects. Sweden Gothenburg : Ineko AB, 2013. 50 p.
25. Perceived stress at work is associated with attenuated DHEA-S response during acute psychosocial stress / Lennartsson A-K. et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38, N 9. P. 1650-1657.
26. Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology / I. M Goodyer et al. *Br. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 179. P. 243-249.
27. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation / E. P. Davis et al. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2011. Vol. 52, N 2. P.119-129.
28. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress / Morgan C. A. III et al. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61, N 8. P. 819-825.
29. Slattery D. A., Neumann I. D. No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain. *J. Physiol*. 2008. Vol. 586, N 2. P. 377-385

REFERENCES

1. Astahov V.M. Psihodiagnostika v reproduktivnoy meditsine / V.M. Astahov, O.V. Batsyileva, I.V. Puz. – Vinnitsa: OOO «Nilan-LTD», - 2016. – 380s. Baraboy V. A., Reznikov O. G. Fiziolohiya, biokhimiya i psihologiya stresu. KiYiv : Interservis, - 2013. - 314 s.
2. Vdovichenko Yu. P., Zhuk S. I., Schurevskaya O. D. Podderzhka beremennosti i rodov v usloviyah sotsialnykh stressov. K.: ChP «Print Layn», - 2014. - 64 s.
3. Dobryakov I.V. Perinatalnaya psihologiya. 2-e izd. / I.V. Dobryakov. – SPb: Piter, - 2015. – 352s.
4. Eksperimentalno-psihologicheskie doslIdzhennya v zagalnoy praktitsi – smeynoy meditsini: navchalniy posibnik dlya Ilkariv-Interniv i Ilkariv-sluhachiv zakladiv (fakultetiv) pIslyadiplomnoyi osvIti. – 5-e vid., pereroblene ta dopovnene / [Mihaylov B. V., Serdyuk O. I., Chugunov V. V. ta In.] Za zag. red. B. V. Mihaylova. – H. : HMAPO, 2014. – 328 s.
5. Zhuk C. I., Schurevska O. D., VItter V. P. Prenatalniy stres ta yogo naslIdki (oglyad literaturi). *Zdorove zhenschiny*. - 2015. - # 1. - S. 41-44.
6. Kubasov R. V., Barachevskiy Yu. E., Lupachev V. V. Funktsionalnyie izmeneniya gipofizarno-gonadnogo i tireoidnogo endokrinniykh zvenev v otvet na stressovyye faktoryi. *Fundamentalnyie issledovaniya*. - 2014. - # 10. - S. 1010-1014.
7. Panin L. E. Biohimicheskie mehanizmyi stressa : monografiya / otv. red. Mayanskiy D. N. Novosibirsk : Nauka, - 1983. - 232 s.
8. Patologiya schitovidnoy zhelezzyi i beremennost / V. Fadeev i dr. Vrach. - 2008. - # 5. - S. 11-16.
9. Polyakova O. N. Stress: prichinyi, posledstviya, preodolenie / pod red. A. S. Batueva. SPb.: Rech, - 2008. - 144 s.
10. Primenenie glyukokortikoidov vo vremya beremennosti / G. A. Melnichenko i dr. *Vestn. reproduktivnogo zdorovya*. - 2008. - # 1-2. - S. 7-17.
11. Sidelnikova V. M. Endokrinologiya beremennosti i norme i pri patologii. M. : MEDpress-inform, - 2007. - 352 s.
12. Sidorova I. S., Makarov I. O. Techenie i vedenie beremennosti po trimestram. M. : OOO Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo, - 2009. - 304 s.
13. Subbotina L. Yu. Psihologicheskaya zaschita i stress. Xarkov : «Gumanitarnyy Tsentr», - 2013. - 300 s.
14. Filippova G. G. Psihologiya materinstva. M. : Izd-vo Instituta Psihoterapii, - 2002. - 240 s.
15. Yakovleva A. A. Stanovlenie opioidnoy sistemyi u ploda. *Zhurn. akusherstva i zhenskiykh bolezney*. - 2016. - T. 45, - # 2. - S. 64-69.
16. Cortisol plays central role in biochemical changes during pregnancy / O. Akinloye et al. *Int. J. Med. Biomed Res*. 2013. Vol. 2, N 1. P. 3-23.
17. Cortisol plays central role in biochemical changes during pregnancy / O. Akinloye et al. *Int. J. Med. Biomed Res*. 2013. Vol. 2, N 1. P. 3-23.
18. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures / V. G. Kimonides et al. *Neuroscience*. 1999. Vol. 2. P. 429-436.
19. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: Relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation / M. M. Sanchez et al. *The Journal of Neuroscience*. 2000. Vol. 20, N 12. P. 4657-4668.
20. Functions and mechanisms of dehydroepiandrosterone in nervous system / L. Xie et al. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2006. Vol. 37, N 4. P. 335-338.
21. Grattan D. R., Kokay I. C. Prolactin : A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *J. of Neuroendocrinology*. 2008. Vol. 20, Iss.6. P. 752-763.

22. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic pituitary adrenocortical axis. *The Endocrine Reviews*. 1991. Vol. 12, N 2. P. 118-134.
23. Lennartsson A-K. Effects of Psychosocial stress on DHEA and DHEA-S levels – Acute and Long-term effects. *Sweden Gothenburg : Ineko AB*, 2013. 50 p.
24. Perceived stress at work is associated with attenuated DHEA-S response during acute psychosocial stress / Lennartsson A-K. et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38, N 9. P. 1650-1657.
25. Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology / I. M Goodyer et al. *Br. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 179. P. 243-249.
26. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation / E. P. Davis et al. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2011. Vol. 52, N 2. P.119-129.
27. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress / Morgan C. A. III et al. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61, N 8. P. 819-825.
28. Slattery D. A., Neumann I. D. No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain. *J. Physiol*. 2008. Vol. 586, N 2. P. 377-385.

SUMMARY

COMPLEX ASSESSMENT OF HORMONAL PROFILE OF PREGNANT WOMEN WITH PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS IN CASE OF ANXIETY

V. G. Syusyuka

State Medical University of Zaporozhye,
Ukraine, Zaporozhye

Results of examination of 86 pregnant women in II and III trimesters are presented. 60 Pregnant women are with medium and high level of state anxiety (the main group) and 26 pregnant women are with low level of state anxiety (control group). Estimation of anxiety level was made by means of tests under method of Spielberg modified by Hanin. Quantitative assessment of concentration of hormones in the blood plasma was determined by means of enzyme immunoassay method with SIRIO S equipment. Performed research indicates the fact that pregnancy course of women of the main group is accompanied by statistically significant ($p < 0.05$) rise of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate concentration. Rise of cortisol concentration with anxiety increase is the sign of emotional reaction on stress situation and stress-protective action of dehydroepiandrosterone sulphate relative to cortisol is determined by positive correlation both in the main group ($\rho = +0.256$, $p < 0.05$) and control group ($\rho = +0.516$, $p < 0.05$). Increase of situational anxiety during pregnancy is accompanied by activation of pituitary and thyroid axis of endocrine regulation and is stipulated by statistically significant ($p < 0.05$) prevalence of thyroid stimulating hormone level in the main group with absence of statistical difference ($p > 0.05$) in triiodothyronine and free thyroxine concentration. Relation of thyroid stimulating hormone level and rise of situational anxiety of pregnant women of the main group is confirmed by presence of correlation ($\rho = +0.541$, $p < 0.05$). Besides correlation of thyroid stimulating hormone and cortisol is determined both in the main group ($\rho = +0.594$, $p < 0.05$) and control group ($\rho = +0.537$, $p < 0.05$). Assessment of prolactin has permitted to determine the fact that its level was statistically and significantly ($p < 0.05$) higher for pregnant women of the main group. Complex assessment of hormonal profile of pregnant women and further regression analysis permitted to state statistically significant ($p < 0.05$) factors, namely thyroid stimulating hormone and prolactin level in the blood serum. lowering menstrual disorders were noted: dysmenorrhea (6–37.5%), dysmenorrhea combined with menorrhagia (10–62.5%).

Key words: pregnancy, psychoemotional state, anxiety, hormone level

ТҮЙІНДЕМЕ

АЛАҢДАУШЫЛЫҚ КОНТЕКСТІНДЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛДЫҚ БҰЗЫЛУЛАРЫ БАР ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ГОРМОНАЛДЫҚ БЕЙІНІН КЕШЕНДІ БАҒАЛАУ

В. Г. Сюсюка

Запорожье мемлекеттік медицина университеті
Украина, Запорожье

Мақалада II және III триместрдегі 86 жүкті әйелдерді тексеру нәтижелері берілген. ахуалдық мазасыздану деңгейі орта және жоғары 60 жүкті (негізгі топ), сондай-ақ ахуалдық мазасыздану деңгейі төмен 26 жүкті (бақылау тобы). Мазасызды деңгейін бағалау Ю. Л. Ханниннің түрленімдегі Ч. Д. Спилбергтің әдісі бойынша тестілеу арқылы жүргізілді. Қан плазмасындағы гормондар концентрациясының сандық бағалау «SIRIO S» аппаратында иммуноферменттік талдау әдісімен анықталды. Жүргізілген зерттеу негізгі топтағы жүкті әйелдерде жүктілік ағымы кортизол мен дегидроэпиандростерон сульфаты концентрациясының статистикалық түрде ($p < 0,05$) өсуімен қатар жүретінін көрсетеді. Мазасыздықтың өсуімен кортизол концентрациясының артуы стресстік жағдайға эмоциялық реакцияның туындауы болып табылады, ал кортизолға қатысты дегидроэпиандростерон сульфатының стресспротективтік әсері негізгі топта ($\rho = +0,256$, $p < 0,05$), сондай-ақ салыстыру тобында ($\rho = +0,516$, $p < 0,05$) да оң корреляциямен расталады. Жүктілік кезінде ахуалдық мазасыздықтың өсуі эндокринді реттеудің гипофизарлы-тиреоидты осінің белсендіруімен қатар жүреді және трийодтиронин мен бос тироксин концентрациясында статистикалық айырмашылық болмаған кезде ($p > 0,05$), негізгі топтағы тиреотропты гормон деңгейінің статистикалық сенімді басым ($p < 0,05$) болуымен сипатталады. Негізгі топтағы жүкті әйелдерде тиреотропты гормон деңгейінің ахуалдық мазасыздықтың өсуімен өзара байланысы корреляциялық байланыстың болуымен расталады ($\rho = +0,541$, $p < 0,05$). Сонымен қатар, тиреотропты гормон мен кортизолдың корреляциялық байланысы негізгі топта ($\rho = +0,594$, $p < 0,05$) да, салыстыру тобында ($\rho = +0,537$, $p < 0,05$) да орнатылған. Пролактинді бағалау нәтижесі оның деңгейі негізгі топтағы жүкті әйелдерде статистикалық түрде ($p < 0,05$) жоғары болғанын анықтауға мүмкіндік берді. Жүкті әйелдердің гормоналды бейінінің кешенді бағалау және одан әрі регрессиялық талдау статистикалық тұрғыдан ($p < 0,05$) маңызды факторларды, атап айтқанда, тиреотропты гормон мен қан сарысуындағы пролактин деңгейін анықтауға мүмкіндік берді.

Түйін сөздер: жүктілік, психоэмоционалдық жағдай, мазасыздық, гормондар деңгейі

МРНТИ 76.29.47

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО И ПОЗДНЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА

М. И. Исмадова, Д. Кудратова

Бухарский медицинский институт
Узбекистан, Бухара

АННОТАЦИЯ

Проблема детей с синдромом ограничения роста плода остается одной из самых актуальных в акушерстве. Большинство детей-инвалидов рождается морфофункционально незрелыми и недоношенными младенцами. По данным Мультииндикаторного кластерного исследования (МИКИ), проведенного в 2006 году, в Узбекистане приблизительно 5 процентов младенцев при рождении имели вес менее 2500 грамм (Ахмедова Д.И. и др. 2009 г).

Ключевые слова: маловесные дети, определение срока гестации, рост плода.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дети, рожденные с малой массой, представляют собой особую группу пациентов, для которых характерны признаки физиологической незрелости, что определяет особые условия выхаживания. В мире ежегодно рождается около 24 млн. маловесных детей, что составляет 17% от всех новорожденных. По данным различных исследователей частота СОРП (синдром ограничения роста плода) плода варьируется в большом диапазоне: от 3% до 7% — в развитых странах, до 25% - в развивающихся. С 2000 по 2006 год в России отмечается неуклонный рост частоты встречаемости ЗВУР (задержка внутриутробного развития) с 3,5 до 5,2 % соответственно. (В.Д. Луценко, Ю.И. Набережнев, 2011 г.) По данным Мультииндикаторного кластерного исследования (МИКИ), проведенного в 2006 году, в Узбекистане приблизительно 5 процентов младенцев при рождении имели вес менее 2500 грамм (Ахмедова Д.И. и др. 2009 г). У маловесных новорожденных отмечается высокий риск долговременных патологических состояний, оказывающий широко-масштабное влияние на систему оказания медицинской помощи (Скворцова В.А и др. 2006 г, Кулаков В.И. и др. 2007 г, Kaija Mikkola et al. 2005 г.). Большинство детей-инвалидов рождается морфофункционально незрелыми и недоношенными младенцами. Особенно высок риск инвалидности при рождении ребенка с очень низкой массой тела – менее 1000 г. Наиболее тяжелыми исходами перинатального периода, характерными для маловесных детей, являются нарушения ЦНС в виде детских церебральных параличей – 60% случаев и нарушения развития органов зрения в виде слабовидения, слепоты – до 30%. (Аронскинд Е.В. 2000 г., Кузьменко Н.Г. и др. 2009 г.) Эти отклонения здоровья часто сопровождаются сопутствующей патологией бронхо-легочной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, основу которых составляет морфофункциональная незрелость (Аронскинд Е.В. 2000 г., Дементьева Г.М. и др. 2004 г, Ковтун О.П. и др. 2008 г.).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение особенностей течения гестации и факторов рождения маловесных детей для обоснования прогнозирования и своевременной его профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 51 родильница, у которых новорожденные родились с массой тела до 2499,0 граммов в сроке гестации от 37 недель и более.

Контрольную группу составили 21 родильница, у которых роды произошли своевременно и масса тела новорожденных была свыше 2500,0 граммов.

В сравнительном аспекте анкетно-опросным методом изучены соматический и акушерско-гинекологический анамнез, лабораторные данные и клиническое течение родов в изучаемых группах. Изучались частота, причинные факторы рождения маловесных детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 68% обследованных новорожденных диагностирована ассиметрическая форма СОРП, а у 32% выявлена симметрическая форма отставания.

Диагностику СОРП также можно провести по клинической характеристике, родившейся маловесного ребенка.

Телосложение маловесного ребенка как правило бывает диспропорциональным, кожи и слизистые оболочки обычно бледные, сухие и шелушащиеся, с признаками гипотрофии и трофических нарушений.

Подкожная клетчатка у маловесных детей также была недоразвита.

Живот у этих детей ладьевидный, голова сравнительно со здоровым ребёнком несколько большая.

При рождении у маловесных детей крик ослабленный, пискливый.

Сосательный рефлекс проявился несколько позже (через 1 час), чем у здоровых детей.

Тонус мышц также был гипотоничным в отношении здоровых детей.

Итак, по клинической характеристике маловесными по всем параметрам отставали от здоровых детей. 9,8%

детей, родились СОРП I степени, у которых МРК (мас-со-ростовой коэффициент) составил 56-59. У 43% выявилось II степень СОРП, МРК, у которых составил 50-55. А 47% детей имели тяжелую степень СОРП. У них МРК составил 49 и менее.

Для проведения постнатальной диагностики СОРП кроме изучения антропометрических показателей мы наблюдали за особенностями течения адаптационного периода в сравнении с детьми родившихся здоровыми. Период адаптации характеризуется рядом морфологических и функциональных изменений, возникающих в организме ребенка в связи с переходом от внутри - к внеутробной жизни. В первые дни жизни (до 4-5 суток) имеет место так называемая физиологическая потеря массы тела (5-8 %), потеря массы более чем на 10% расценивается как патологическая. С 7-10 суток масса начинает восстанавливаться.

Температура тела обычно в первые 2-3 недели устойчива и во многом зависит от температуры окружающей среды. Гримасничанье, небольшие подёргивания и легкое дрожание конечностей возможны в первые сутки жизни. Иногда в первые трое суток у новорожденных наблюдается некоторое угнетение рефлексов и снижение мышечного тонуса. Обычно это связано с родовым актом и к 3-5 суткам, как правило, исчезает.

Тело новорожденного первоначально сохраняет позу с согнутыми и приведенными к туловищу конечностями (внутриутробное положение). Подкожной жировой слой расположен равномерно, что придаёт телу ребенка округлость и полноту. Мускулатура развита слабо. Кожа тонкая, легко ранимая. Высота головы составляет 1/4-1/5 длины тела, туловище длиннее ног, руки и ноги примерно одной длины.

В первые 2-3 суток внеутробной жизни выделяется первородный кал-меконий – темно-оливковая тягучая густая масса без запаха, состоящая из слизи, желчных пигментов и слущенных клеток эпителия. Позже появляется так называемый переходный стул коричневатозеленоватого цвета, богатый слизью, иногда водянистый и пенистый. С 5-6 суток устанавливается обычный (молочный) стул, характерным признаком которого является кислый запах. В первые 2 суток частота мочеиспусканий составляет 4-5 раз в сутки, а с третьих суток она быстро увеличивается и к концу второй недели доходит до 15-20 раз в сутки.

У 41 ребенка (80,4%) имеются трофические расстройства кожи (сухая, морщинистая, шелушащаяся, бледная, могут быть трещины); подкожный жировой слой истончен, а при тяжелой степени он отсутствовал совсем; тургор тканей снижен значительно.

У большинства 36 (70,6%) новорожденных с СОРП потеря массы тела затягивается до 7-8 дня и может достигать 10-15% от первоначальной. Восстановление первоначальной массы идет медленно до 10-14 дня. Характерна была также длительно держащаяся транзиторная

желтуха, которая наблюдалась в наших исследованиях у 18 (35,3%) новорожденных. У 24 (47,1%) новорожденных медленно заживляла пупочная ранка после отпадения пуповинного остатка.

Для детей с СОРП характерно было частое развитие осложнений. Почти у каждого второго новорожденного 39 (48,5%) детей отмечался гипотермия. Конечно, нарушение терморегуляции у детей с СОРП обусловлено было со сниженными запасами подкожного жирового слоя.

С первого дня жизни дети со СОРП нуждались в дифференцированном режиме вскармливания. Выбор способа вскармливания, времени первого прикладывания ребенка к груди, частоты кормлений проводился с учетом общего состояния новорожденного, наличия сосательного и глотательного рефлексов.

По возможности применялось ранее прикладывание к груди уже через 2-3 часа после рождения (по состоянию можно прикладывать и как здоровых в течение первых 30 минут после рождения, в родзале).

Отмечались нарушение мышечного тонуса, снижение или отсутствие сосательного рефлекса и рефлексов периода новорожденности (Бабкина, Моро, Робинсона) в 29,4% случаев. В ряде случаев (41,2%) отмечается повышение нервно-рефлекторной возбудимости, расстройство сна, повышение внутричерепного давления.

Довольно часто наблюдаются нарушения функции мочевого тракта (МПТ), как олигурия (у 12 детей-23,5%), у 43 (84,3%) детей нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в основном проявляющемся в виде: срыгивания, рвоты, метеоризма, более длительный мекониевый характер стула (до 4-5 дня жизни).

У 17 (33,3%) детей имеются изменения и со стороны сердечно-сосудистой системы: приглушение сердечных тонов, брадикардия, систолический шум на верхушке сердца.

У 18 (35,3%) детей с СОРП в первые месяцы жизни наблюдаются различные транзиторные формы септических заболеваний, в виде омфалита, конъюнктивита, мастита, кандидозного стоматита, пелёночного дерматита и др. Возможно это обусловлено со сниженными специфическими и неспецифическими факторами недостаточности иммунной защиты у данной категории новорожденных.

ВЫВОДЫ

При различных акушерских патологиях с начальными признаками плацентарной недостаточности чаще наблюдается ассиметричная гипотрофия с нарушением функции почек, печени, ЖКТ и сердца. Для повышения эффективности диагностики нарушений функции плаценты при антенатальных патологиях рекомендуют проводить скрининг центре УЗИ с доплерографией в динамике для выявления различных патологии плода и плаценты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедова Д.И., Мирходжаева П.П. Особенности адаптации маловесных новорожденных. Педиатрия. - 2009. - №1-2. - С. 69-72.
2. Луценко В.Д., Набережнев Ю.И. Лечение задержки внутриутробного развития плода: традиции и перспективы./ Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: медицина. Фармация . - 2011. - 15 том.
3. Дементьева Г.М. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы /Педиатрия//2004. -№3. - С. 60-62.
4. Дементьева Г.М., Шабалов, Н.П. Задержка внутриутробного роста и развития. - М.: МЕДпресс-инфо, - 2006; 1: 88-109.

REFERENCES

1. Ahmedova D.I., Mirhodzhaeva P.P. Osobennosti adaptatsii malovesnyih novorozhdennyih. Pediatriya. - 2009. - #1-2. - S. 69-72.
2. Lutsenko V.D., Naberezhnev Yu.I. Lechenie zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya ploda: traditsii i perspektivy./ Nauchnyie vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: meditsina. Farmatsiya . - 2011. - 15 tom.
3. Dementeva G.M. Vyihazhivanie gluboko nedonoshennyih detey: sovremennoe sostoyanie problemy /Pediatriya//2004. -#3. - S. 60-62.
4. Dementeva G.M., Shabalov, N.P. Zaderzhka vnutriutrobnogo rosta i razvitiya. - M.: MEDpress-info, - 2006; 1: 88-109.

SUMMARY**FEATURES OF THE NEONATAL AND LATE POST-TOTAL PERIOD WITHIN CHILDREN WITH A FETUS LIMITATION SYNDROME****M.I. Ismatova, D. Kudratova**Bukhara Medical Institute
Uzbekistan, Bukhara

The problem of children with the syndrome of restricting children remains one of the most urgent in obstetrics. Most disabled children are born morphofunctional to immature and premature babies. According to the Multi-Indicator Cluster Research (MIKI), conducted in 2006, in Uzbekistan about 5 percent of babies at birth had a weight of less than 2500 grams (Akhmedova DI and others. 2009).

Key words: *small weight babies, determination of gestational age, fetal growth*

ТҮЙІНДЕМЕ**НЕОНАТАЛДЫ ЖӘНЕ КЕЙІНГІ ПОСТНАТАЛДЫ
ҰРЫҚТЫҢ ӨСУІН ШЕКТЕУ СИНДРОМЫ БАР БАЛАЛАРДАҒЫ КЕЗЕН****М. И. Исмадова, Д. Ш. Кудратова**Бұхара мемлекеттік медицина институты
Өзбекстан, Бұхара

ШЕЕЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ - ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЕ РЕШЕНИЕ

Д. В. Джакупов, Т. К. Кудайбергенов, Ж. У. Султанова, Д. Д. Шардарбекова, Р. А. Жолдасов, А. Р. Онлас,
З. Е. Барманашева, Н.Б. Карабеков

Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье представлен клинический опыт гинекологического отделения Института репродуктивной медицины при лечении женщин с диагнозом «Шеечная беременность». Многие годы единственным верным лечением этого опасного для жизни заболевания было удаление матки вне зависимости от дальнейших репродуктивных планов женщины. Сегодня возможно органосохраняющее решение данной проблемы.

Ключевые слова: шеечная беременность, гистероскопия, гистерорезектоскопия, лапароскопия.

Эктопическая беременность – одна из самых частых причин массивных кровотечений у женщин репродуктивного возраста, занимающая свое место среди случаев материнской смертности. В настоящее время ее частота колеблется от 2 до 9,5% среди всех видов эктопических беременностей [1;4;5;7;12]. Шеечная беременность – редкая, угрожающая жизни, грозная патология, характеризующаяся прикреплением и развитием плодного яйца в канале шейки матки. Она встречается в 0,1%-0,4% случаев внематочных беременностей [1;2;4;5;6;10;12]. Факторы риска развития шеечной беременности включают повреждения эндометрия после выскабливания, хронический эндометрит, миому матки, внутриматочные системы и экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [10;14]. В связи с внедрением и развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), распространенность шеечной беременности увеличилась в циклах ЭКО, и ее частота может составлять около 1 % от всех беременностей, наступивших в результате экстракорпорального оплодотворения и напрямую зависеть от общей частоты многоплодной беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [3;4;5;8;9]. Шеечная локализация плодного яйца представляет серьезную угрозу для жизни женщины в связи с особенностью кровоснабжения этих отделов матки, обуславливающих массивное кровотечение при прерывании беременности. Ворсины хориона прорастают в ткани шейки и разрушают кровеносные сосуды, по мере роста эмбриона, стенки шейки истончаются, что может привести к разрыву и профузному кровотечению. Иногда возможно ограничиться удалением органа, но чаще недиагностированная вовремя шеечная беременность может привести к смерти женщины. При данной патологии летальный исход бывает в 14,3% -50% случаев [4;6].

До недавних пор гистерэктомия была единственным методом лечения данной грозной патологии прикрепления плодного яйца, но с развитием новых технологий в современной медицине представилось возможным спасти жизнь женщинам, сохраняя их фертильность. В разных странах предложено много методик, таких, как

наложение циркулярного (кругового) шва на шейку матки, интрацервикальная тампонада баллонным катетером, использование двойных баллонных катетеров для цервикальной тампонады, селективная эмболизация маточных артерий, временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий [11]. Для лечения шеечной беременности с применением ЭМА в качестве основного метода зарубежными авторами были предложены следующие методики: ЭМА + тампонада шейки матки баллонным катетером Фолея + инъекции метотрексата 1 мг/кг/сут, ЭМА желатиновой губкой + выскабливание, ЭМА платиновыми спиралями + инъекции метотрексата. Кроме того, ЭМА может использоваться после неудачных попыток применения метотрексата и лигирования сосудов [1;13].

Учитывая увеличение количества программ ВРТ, желание женщин сохранить репродуктивную функцию, появление новейших эндоскопических технологий, поиск органосохраняющего лечения шеечной беременности становится все более актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

изучить эффективность лечения шеечной беременности методом селективной двусторонней перевязки маточных артерий с последующей гистерорезектоскопией для сохранения репродуктивной функции женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В гинекологическом отделении Института репродуктивной медицины в период с 2011 по 2018 гг. было прооперировано 15 пациенток с диагнозом «Шеечная беременность». Средний возраст пациенток составил 35,3±1,4года. Срок беременности на момент обращения не превышал 7 недель и составил 4,5 ±0,5 недель. У десяти пациенток беременность наступила после программы ЭКО, у пяти – в естественном цикле. Из анамнеза ясно, что во всех случаях ранее было проведено оперативное лечение: кесарево сечение – в 3 случаях (20%), лапароскопия – в 2 (13,3%), лапаротомия — 2 (13,3%), гистероскопия - 3 (20%), выскабливание полости матки – 5 (33,4%).

Из акушерского анамнеза выявлено, что роды были ранее у 40% пациенток, а в 60% ранее выявлены медицинские аборт, выкидыши и внематочная беременность. Диагноз был установлен на основании клинического, трансвагинального ультразвукового и биохимического (определение уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови) методов исследования. При гинекологическом осмотре были обнаружены патологические изменения: при осмотре в зеркалах слизистая оболочка влагалища и шейки матки была слегка цианотичной, шейка матки имела бочкообразную форму со смещенным наружным зевом. Тело матки во всех случаях было мягковатой консистенции, несколько увеличено, но при этом увеличение размеров матки не соответствовало предполагаемому сроку беременности, пальпация матки была безболезненной. Четырнадцать пациенткам был поставлен диагноз «Прогрессирующая шеечная беременность», у одной пациентки – гетеротопическая шеечная и маточная беременность.

Лапароскопия, гистероскопия и гистерорезектоскопия выполнялась на эндоскопическом оборудовании фирмы Карл Шторц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациенткам была проведена гистерорезектоскопия, и репродуктивная функция была сохранена в 100% случаев. Предложенная нами методика удаления плодного яйца предполагала проведение операции в три-четыре этапа в зависимости от срока гестации, обильности кровотечения и грубых анатомических нарушений в шейке матки. Семи пациенткам было проведено прерывание беременности, без конверсии на лапароскопию. На первом этапе проводилась гистероскопия, постановка диагноза и определялась локализация плодного яйца; на втором этапе проводилось инструментальное удаление плодного яйца; на третьем – коагуляция ложа плодного яйца гистерорезектоскопом [5]. Продолжительность этих этапов составила 25-30 минут, средняя кровопотеря - 50-70 мл. Восемью пациенткам перед эвакуацией плодного яйца была выполнена лапароскопическая перевязка маточных артерий. Лапароскопия, перевязка маточных артерий, проводится при определенных условиях: пограничный срок беременности (7 недель), кровотечение во время цервикогистероскопии, шеечно-перешеечная беременность с подозрением на несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения, вследствие прорастания ворсин хориона. На этом этапе операции не-

обходимо проведение эндотрахеального наркоза. После выделения и перевязки маточных артерий викрилом 1-0, проводилось инструментальное опорожнение шеечного канала и гемостаз с коагуляцией ложа плодного яйца под контролем лапароскопа. Продолжительность операции составила 40 мин, средняя кровопотеря - 50 мл. У двух женщин интраоперационно была диагностирована несостоятельность кесарского рубца, расположенного ниже положенного уровня, ближе к внутреннему зеву, в области которого прикрепилось плодное яйцо. После перевязки маточных артерий и удаления плодного яйца, края кесарского рубца были иссечены в пределах здоровых тканей, сопоставлены и ушиты заново.

В послеоперационном периоде проводилась антибиотикотерапия, утеротоническая, симптоматическая терапии, контроль гемодинамических показателей и выделений из половых путей. Семь пациенток выписаны на первые сутки, при проведении гистерорезектоскопии без перевязки маточных артерий; восемь – на вторые сутки, для дальнейшего амбулаторного наблюдения врача акушера-гинеколога, в удовлетворительном состоянии, без кровянистых выделений из половых путей. Одна пациентка выписана с прогрессирующей маточной беременностью, без клинических и ультразвуковых признаков угрозы прерывания беременности. Отдаленные результаты удалось проследить у 100% пациенток: у 30% наступила беременность, срочные, самостоятельные роды; у 20% – безуспешные попытки ЭКО; 50% пациенток на момент опроса не планировали беременность.

ВЫВОДЫ

1. Шеечная беременность – опасное заболевание, приводящее к смерти или инвалидизации женщины, утрате репродуктивной функции, снижению качества жизни.

2. Учитывая развитие малоинвазивных, эндоскопических технологий, тенденцию к увеличению количества оперированных пациенток (перенесших операции на матке, кесарево сечение), которые находятся в группе риска возникновения этой патологии, опираясь на собственный опыт, мы предлагаем альтернативу радикальной хирургической операции.

3. Гистерорезектоскопия в сочетании с лапароскопической перевязкой маточных артерий является безопасным и малотравматичным методом лечения шеечной беременности, позволяющим пациенткам сохранить репродуктивную функцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апресян С.В., Митичкин А.Е., Камоева С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Хлынова С.А., Ишевский А.Г., Слюсарева О.А., Каранашева А.Х., Арфуль Ф.Д., Заметаев В.А. Комбинированное лечение шеечной беременности с сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий. Медицинский совет. - №13, - 2017. - С.180-183
2. Артюшков В. В., Пенжоян Г. А., Пономарев В. В., Жуйко А. А., Венгеренко М. Э. Опыт применения селективной эмболизации маточных артерий в лечении шеечной беременности. Кубанский научный медицинский вестник, - № 2 (163), - 2017. С.12-14
3. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндом-

- трия в программах ВРТ // Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 51–60. [Boyarskii KYu, Gaidukov SN, Pal'chenko NA. Sovremennyi vzglyad na problemu retseptivnosti i tonkogo endometriya v programmakh VRT. Problemy reproduksii. 2013;(4):51-60. (In Russ.)]
4. Джакупов Д.В., Жолдасов Р.А., Онлас А.Р., Барманешева З.Е. Опыт органосберегающего хирургического лечения пациенток с шеечной беременностью. Репродуктивная медицина. – 2014. - №1(18), - С.22-23.
 5. Джакупов Д.В., Шардарбекова Д.Д., Кудайберген Т.К. Новые подходы в лечении шеечной беременности. Методические рекомендации. Алматы, - 2017. - С.20
 6. Памфамиров Ю.К., Тимофеева Н.А., Беляев А.И., Хмара П.Г. Органосохраняющее лечение шеечной беременности. Проблемы современной науки и образования. -14 (96), 2017. - С.114-116
 7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens, - 2017, - 872 с.
 8. Романова М.Л., Нестеров И.М., Дячук А.В., Чирский В.В. Случай гетеротопической беременности с селективной редукцией плодного яйца шеечной локализации и сохранением маточной беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2017 Том LXVI Выпуск 5. - С.64-68
 9. Alammari R, Thibodeau R, Harmanli O. Vaginal Hysterectomy for Treatment of Cervical Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):63-5.
 10. Attilio Di Spiezio Sardo, Mariana da Cunha Vieira, Antonio Simone Laganà, Benito Chiofalo, Salvatore Giovanni Vitale, Mariamaddalena Scala, Marianna De Falco, Carmine Nappi, Ursula Catena, Giuseppe Bifulco. Combined Systemic and Hysteroscopic Intra-Amniotic Injection of Methotrexate Associated with Hysteroscopic Resection for Cervical Pregnancy: A Cutting-Edge Approach for an Uncommon Condition. *Eurasian J Med* 2017; 49: 66-8
 11. Jehn-Hsiahn Yang, Jin-Chung Shih, Kao-Lang Liu et al. Combined treatment with temporary intraoperative balloon occlusion of common iliac arteries and hysteroscopic endocervical resection with postoperative cervical balloon for intractable cervical pregnancy in an infertile woman. *Fertility and Sterility*, -2007, 88: 5.
 12. Prameela R. C., Sushma V. Dev Cervical ectopic pregnancy: 10 year experience at tertiary care hospital and current literature review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016 Mar;5(3):734-742
 13. Sherer DM, Lysikiewicz A, Abulafia O. Viable cervical pregnancy managed with systemic Methotrexate, uterine artery embolization, and local tamponade with inflated Foley catheter balloon. *Am. J. Perinatol.*, 2003, 20(5): 263-267
 14. Zambrano Nabila, Reilly James, Moretti Michael, and Lakhi Nisha. Double Balloon Cervical Ripening Catheter for Control of Massive Hemorrhage in a Cervical Ectopic Pregnancy Case Reports in Obstetrics and Gynecology Volume 2017, Article ID 9396075, P.1-4

REFERENCES

1. Apresyan S.V., Mitichkin A.E., Kamoeva S.V., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Khlynova S.A., Ishevsky A.G., Slyusareva O.A., Karanasheva A.Kh., Arful F.D., Zametaev V.A. Combined treatment of cervical pregnancy with combined use of uterine artery embolization and temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries. *Medical Council • №13*, 2017. С.180-183
2. Artyushkov V.V., Penzhoyan G. A., Ponomarev V. V., Zhuyko A. A., Vengerenko M. E. Experience of using selective embolization of uterine arteries in the treatment of cervical pregnancy. *Kuban Scientific Medical Herald*, № 2 (163), 2017. P.12-14
3. Boyarskii KYu, Gaidukov SN, Pal'chenko NA. Sovremennyi vzglyad na problemu retseptivnosti i tonkogo endometriya v programmakh VRT. *Problemy reproduksii.* 2013;(4):51-60.
4. Dzhakupov D.V., Zholdasov R.A., Onlas A.R., Barmanesheva Z.E. Experience in organ-preserving surgical treatment of patients with cervical pregnancy. *Reproductive medicine* 2014 N1 (18), p.22-23.
5. Dzhakupov D.V., Shardarbekova D.D., Kudaibergenov T.K. New approaches in the treatment of cervical pregnancy. *Guidelines.* Almaty, 2017. P.20
6. Pamfamirov Yu.K., Timofeeva N.A., Belyaev A.I., Khmara P.G. Organ-preserving treatment of cervical pregnancy. *Problems of modern science and education* 14 (96), 2017. P.114-116
7. Radzinsky V.E. *Obstetric aggression.* M.: Status Praesens, 2017, 872 с.
8. Romanova M.L., Nesterov I.M., Dyachuk A.V., Chirsky V.V. The case of heterotopic pregnancy with selective reduction of the ovum of cervical localization and the preservation of uterine pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2017 Volume LXVI Issue 5. P.64-68
9. Alammari R, Thibodeau R, Harmanli O. Vaginal Hysterectomy for Treatment of Cervical Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):63-5.
10. Attilio Di Spiezio Sardo, Mariana da Cunha Vieira, Antonio Simone Laganà, Benito Chiofalo, Salvatore Giovanni Vitale, Mariamaddalena Scala, Marianna De Falco, Carmine Nappi, Ursula Catena, Giuseppe Bifulco. Combined Systemic and Hysteroscopic Intra-Amniotic Injection of Methotrexate Associated with Hysteroscopic Resection for Cervical Pregnancy: A Cutting-Edge Approach for an Uncommon Condition. *Eurasian J Med* 2017; 49: 66-8
11. Jehn-Hsiahn Yang, Jin-Chung Shih, Kao-Lang Liu et al. Combined treatment with temporary intraoperative balloon occlusion of common iliac arteries and hysteroscopic endocervical resection with postoperative cervical balloon for intractable cervical

- pregnancy in an infertile woman. *Fertility and Sterility*, 2007, 88: 5.
12. Prameela R. C., Sushma V. Dev Cervical ectopic pregnancy: 10 year experience at tertiary care hospital and current literature review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016 Mar;5(3):734-742
13. Sherer DM, Lysikiewicz A, Abulafia O. Viable cervical pregnancy managed with systemic Methotrexate, uterine artery embolization, and local tamponade with inflated Foley catheter balloon. *Am. J. Perinatol.*, 2003, 20(5): 263-267
14. Zambrano Nabila, Reilly James, Moretti Michael, and Lakhi Nisha. Double Balloon Cervical Ripening Catheter for Control of Massive Hemorrhage in a Cervical Ectopic Pregnancy Case Reports in Obstetrics and Gynecology Volume 2017, Article ID 9396075, P.1-4

SUMMARY

A CERVICAL PREGNANCY IS AN ORGAN - PRESERVING SOLUTION TO A PROBLEM

**D. V. Dzhakupov, T. K. Kudaibergenov, Z. U. Sultanova, D. D. Shardarbekova, R. A. Zholdasov,
A. R. Onlas, Z. E. Barmanasheva, N. B. Karabekov**

Institute of Reproductive Medicine
Kazakstan, Almaty

This article presents the clinical experience of the gynecological department of the Institute of Reproductive Medicine in the treatment of women diagnosed with cervical pregnancy. For many years, the only correct treatment for this life-threatening disease was the removal of the uterus, regardless of the woman's further reproductive plans. Nowadays, we offer an opportunity for women with a cervical pregnancy, an organ-preserving solution to this problem.

Key words: *cervical pregnancy, hysteroscopy, hysteroresectoscopy, laparoscopy.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖАТЫР МОЙНЫНЫҢ ЖҮКТІЛІГІ - МӘСЕЛЕГЕ ОРГАНДЫ САҚТАУШЫ ШЕШІМ

**Д. В. Джакупов, Т. К. Қудайбергенов, Ж. У. Султанова, Д. Д. Шардарбекова, Р. А. Жолдасов,
А. Р. Онлас, З. Е. Барманашева, Н. Б. Карабеков**

Репродуктивті медицина институты
Қазақстан, Алматы

Бұл мақалада Репродуктивті медицина институтының гинекологиялық бөлімшесінде жатыр мойны жүктілігіне диагноз қойылған әйелдерді емдеудегі клиникалық тәжірибе берілген. Көптеген жылдар бойы осы өмірге қауіпті ауруды дұрыс емдеу әйелдің одан әрі репродуктивтік жоспарларына қарамастан, жатырдың жойылуы болды. Қазіргі уақытта біз жатыр мойны жүкті әйелдерге, осы мәселеге органды сақтауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: *жатыр мойны жүктілігі, гистероскопия, гистерорезектоскопия, лапароскопия.*

МРНТИ 76.29.48

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРОМЕЖНОСТИ ПОСЛЕ ЕЕ РАССЕЧЕНИЯ В РОДАХ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.М. Кульчимбаева, Г.У. Ахмедьянова, З.Г. Хамидуллина, И.В. Царенко, А.Ж. Смагулова

АО «Медицинский Университет «Астана»,
«Перинатальный центр №3» Акимата г Астаны
Казахстан, Астана

АННОТАЦИЯ

для современного акушерства в связи с его высокой частотой. В статье представлен клинический случай восстановления промежности после эпизиотомии, -ррафии, осложненной раневой инфекцией, с применением преформированных физических факторов, что сократило сроки процессов заживления в 6 раз. Рекомендовано 2 этапная реабилитация, с применением в раннем периоде ультразвуковой терапии, и в более отсроченном, электроимпульсной терапии, для повышения тонуса мышц тазового дна.

Ключевые слова: эпизиотомия, физиотерапия, ультразвуковая терапия, электроимпульсная терапия, клинический случай

Родовой травматизм у женщин, является важной проблемой современного акушерства в связи с его высокой частотой, у каждой 3 - 5-й роженицы [1]. Акушерские травмы обусловлены множеством причин. Предрасполагающими факторами, способствующими разрыву промежности, являются половой инфантилизм, высокая промежность, рубцовые изменения тазового дна после предшествующих разрывов в родах или пластических операциях. Наступлению разрыва промежности также могут способствовать крупные размеры головки, неправильное ее вставление, наличие предшествующих травм промежности [2].

Воздействие повреждения промежности в родах на дальнейшее состояние тазового дна до сих пор таит множество неразрешимых вопросов. Однако очевиден факт увеличения генитальных пролапсов и осложнений генитальных пролапсов параллельно увеличению акушерских травм промежности [3, 4].

Необходимость активной реабилитации родильниц с травмами промежности возникает в связи с тем, что, во-первых, они являются входными воротами инфекции, способствуя возникновению тяжелых септических осложнений и удлинению сроков лечения, во-вторых, при вторичном заживлении раны нарушается анатомия промежности и тазового дна, что может приводить к развитию аномалий положения половых органов, сексуальной дисфункции, потере трудоспособности, а в ряде случаев к инвалидизации женщин [5].

Современная тактика ведения после эпизиотомии, -ррафии подразумевает активное использование различных преформированных физических факторов, оказывающих полисистемное влияние на организм, ускоряющих процессы адаптационной перестройки, уменьшающих сроки заживления раны и восстановления целостности мышц тазового дна и половых путей [5, 6].

Преформированные (искусственно созданные) физические факторы, дают возможность осуществлять строго направленные, индивидуально адаптированные воздействия, кроме того, они экономически и в бытовом отношении более доступны, чем естественные (курортные).

Представляем клинический случай применения ультразвуковой терапии в послеродовом периоде при эпизиотомной ране в послеродовом периоде из нашей практики.

Первобеременная Б., 25 лет, поступила в родильное отделение Перинатального центра №3 Акимата г Астаны с жалобами на подтекание светлых околоплодных вод в течение 1 ч 40 минут при отсутствии регулярной родовой деятельности при доношенном сроке беременности.

По совокупности анамнестических данных, объективного и акушерского осмотра, клинико-лабораторного обследования, выставлен диагноз: беременность 39 недель 6 дней. Дородовый разрыв плодных оболочек (б/п 01 час 40 мин). ВПС ООО у матери. СН ФК1. Миопия средней степени. Хронический тонзиллит, гастрит, холецисто-панкреатит, ремиссия. Дискенезия желчевыводящих путей. Сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.

Из особенностей течения данной 1 беременности, хотелось бы отметить, что она протекала на фоне неспецифического в 11-12 недель и микотического вагинита в 24 недели, санирована, инфекции верхних дыхательных путей в 22 недель, дезинтоксикационное лечение в условиях стационара, нарушений плодово-плацентарного кровотока I Б степени, стационарное проведение профилактики синдрома дыхательных расстройств плода, с последующей нормализацией в динамике под наблюдением за функциональным состоянием плода.

Составлен консервативный план с родовозбуждени-

ем при отсутствии начала родовой деятельности через 22 часов 20 минут, под кардиомониторным контролем, с лечением присоединившиеся аномалии родовой деятельности, профилактикой восходящей инфекции родовых путей через 6 часов от момента излития околоплодных вод, активным ведением III периода родов, с операцией Кесарево сечение в случае усугубления состояния плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, отсутствии эффекта от родовозбуждения в течение 4 часов.

В I периоде родов выявлено подозрение на хориоамнионит (длительность 13 ч 40 мин.), во II периоде родов (30 минут), в связи с дистрессом плода, проведена латеральная эпизиотомия, родился живой, доношенный мальчик, с оценкой по шкале Апгар 6-8 баллов, дольки и оболочки последа целы (III период 5 минут). Проведена эпизиорафия швами по Данати №4. В I, II, III периодах родов и послеродовом периоде проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, уход за швами, выписана на 3 сутки, в связи с улучшением состояния и завершением курса лечения, улучшением показателей крови по лейкоформуле.

На 5 сутки с жалобами на тянущие боли, покраснение в области промежности, повторное обращение в стационар, где при осмотре, выявлено инфильтрация швов, которые были сняты, края раны разведены, дренированы для обеспечения оттока отделяемого. При обследовании выявлен умеренный лейкоцитоз ($11,7 \cdot 10^9$), продолжена антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, уход за швами с мазевыми аппликациями «Левомиколь» №15. Учитывая, нормальную температуру тела, отсутствие признаков воспаления в области эпизиотомной раны, начато проведение физиотерапии для улучшения кровоснабжения и трофики тканей, что способствует уменьше-

нию отека и боли, быстрому заживлению раны.

Факторами, способствующими развитию инфекции, явились неспецифический и микотический вагинит во время беременности, длительный безводный период в родах, хориоамнионит, физиологичный иммунодефицит после родов.

Проведены сеансы контактной ультразвуковой терапии (УЗТ) на аппарате BTL Premium 4000 G (Россия-Великобритания) по протоколу 5.6, с интенсивностью от 0,4 до 1 Вт/см², несущей частотой 1/3 мгц, №15. Противовоспалительное, тропотропное, нейро-тропное, лимфодрулирующее, анальгезирующее, рассасывающее действия присущи самогенетическим механизмам применения ультразвуковой терапии. Кроме того, УЗТ ускоряют синтез коллагена фибробластами и образование грануляционной ткани в пролиферативную и репаративную фазу воспаления. Образующиеся коллагеновые и эластиновые волокна формирующихся рубцов обладают повышенной прочностью и эластичностью. Под влиянием УЗТ происходит повышение ферментной активности клеток, что активизирует регенерацию поврежденных тканей.

В динамике, выявлена на 5 сутки проводимой терапии, нормализация лейкоформулы ($8,3 \cdot 10^9$), как изображено на рисунке 1, в ране на промежности, выявлено, заполнение клеточным матриксом (основа для формирования рубца), контракция (сокращение) раны, при этом с первой процедуры отмечается снижение жалоб на боли в области промежности и уменьшение отека. Дальнейшее проведение УЗТ к 10 процедуре (рисунок 2), показало формирование нежного рубца с небольшим фиброзом, а к 15 (рисунок) процедуре выявлено, что он эстетически становился плоским, мягким и светлым. На рисунках 1,2 представлена динамика заживления раны на промежности у пациентки 25 лет Б.



Рисунок 1 – Динамика заживления раны на промежности пациентки Б., на 1 и 5 процедуре ультразвуковой терапии

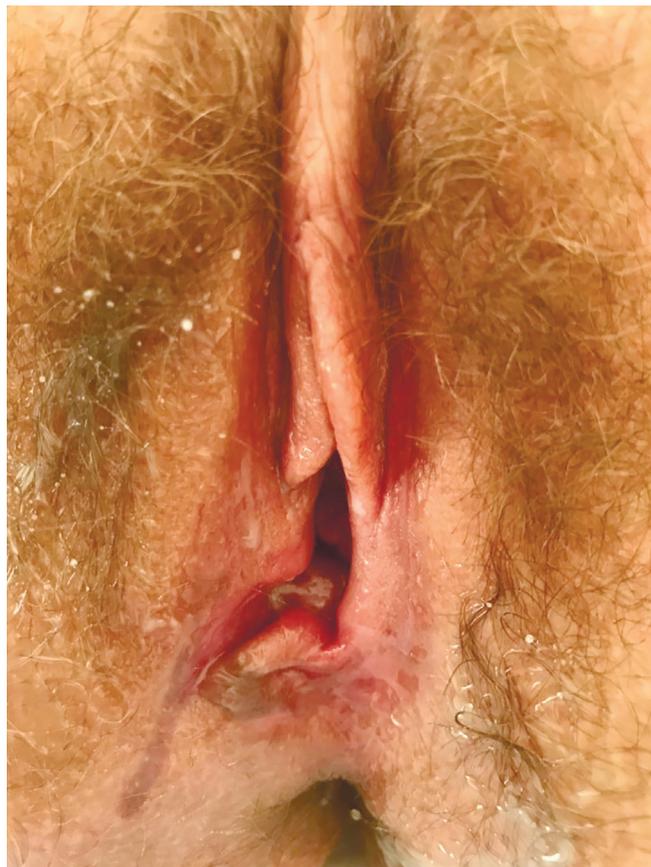
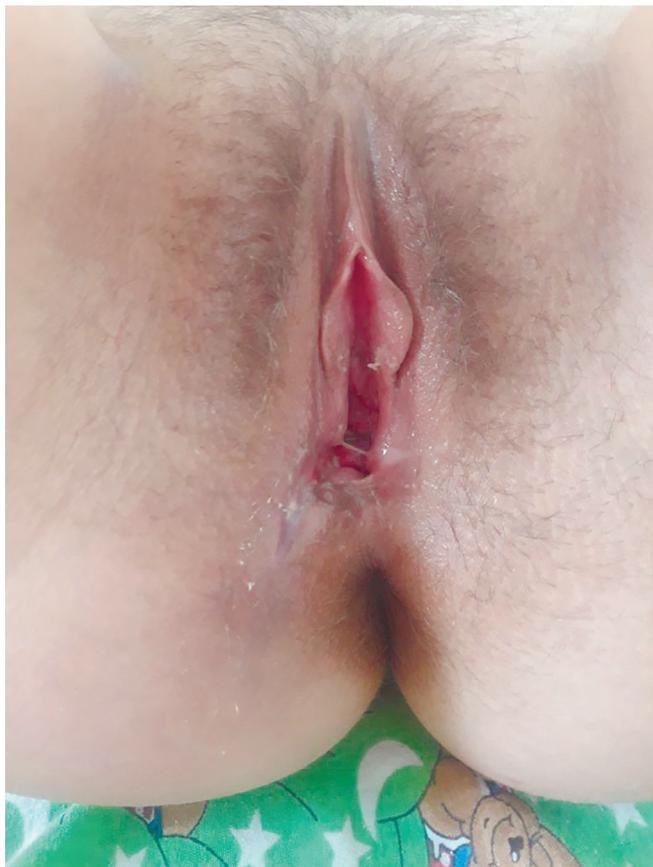


Рисунок 2 – Динамика заживления раны на промежности пациентки Б., на 10 и 15 процедуре ультразвуковой терапии

Доказано, что неполноценное заживление ран промежности приводит к ослаблению вульварного кольца, мышц тазового дна, в последующем ведет к возникновению рубцовой деформации вульвы, зиянию половой щели, опущению и выпадению органов малого таза, нарушению их функции и трофики [1, 2, 3, 4].

Проведен второй этап реабилитации, через 1 месяц, методом вагинальной электроимпульсной терапии по протоколу 1.1 на аппарате VTL Premium 4000 G (Россия-Великобритания), с интенсивностью 30мА, в режиме постоянного тока ассиметричного типа, №5, для оптимизации функциональной активности и восстановления тонуса мышц тазового дна. Воздействуя на нервно-мышечный аппарат, подобные электроимпульсные процедуры оказывают болеутоляющее действие, способствуют улучшению регионарного кровообращения, развитию коллатералей, стимулируют трофику тканей, обладают мионейростимулирующим эффектом.

Внутриполостной зонд размещался в задний свод, «окном» излучателя к шейке мат-ки, пассивный электрод на область низа живота, где фазы сокращения, чередовались с фазами расслабления.

Таким образом, выявлено ускорение течения фаз за-

живления эпизиотомной раны, которые в обычном режиме происходит за 3 месяца, где с применением физиотерапии, контактной ультразвуковой терапии данные процессы развились за 2 недели, то есть сократились в 6 раз, и обошлось без последующих внешних вмешательств.

При восстановлении после травм на промежности рекомендован 2 этап реабилитации, проведение электроимпульсной терапии, направленной на восстановление морфо-функционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений мышц тазового дна. Данный этап лечения крайне важен. Он должен быть продуманным и достаточно продолжительным.

Очевидно, что с позиций практической целесообразности и удобства выполнения процедур с сочетанным использованием различных физических факторов заслуживают внимания компактные аппараты, представляющие собой единый блок источников соответствующих лечебных энергий. Кроме того, укомплектованный аппарат специализированными для гинекологической практики внутриполостными излучателями с электро-стимулятором, позволяет максимально приближать проводники энергии к заинтересованным органам и тканям и, тем самым, оптимизировать результаты лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шаабак К. Ф. О непосредственных и отдаленных результатах оперативного лечения разрывов промежности, выпадений влагалища и матки восстановлением тазового дна/Directmedia.-2014.-306 с.
 2. Кажина М. В. Акушерские проблемы тазового дна//Охрана материнства и детства. -2017.- №1 (29).- С.
 3. Соймаенова О. И. Восстановление промежности после эпизио- и перинеотомий при самопроизвольных родах/Автореф. соиск канд.мед наук.-Воронеж, - 2014.- 24 с.
 4. Benassi, L. M. Risk of genital prolapse and urinary incontinence due to pregnancy and delivery. A prospective study / L. Benassi, E. Bocchialini, M. Bertelli // Minerva Gynaec. - 2002. - Vol. 54. - №4. - P. 317-324.
- Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 134.
5. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (Клинические аспекты и рецептура)/ Москва «МЕДпресс-информ». - 2008, 2-е издание, исправленное и дополненное. -272 с.
 6. Маланова Т.Е., Ипатова М.В., Кубицкая Ю.В., Локтионов С.В. К вопросу об использовании преформированных физических факторов в послеродовом периоде в акушерском стационаре// Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация, 2013.-№ 2. - С.27-33.

REFERENCES

1. Shaabak K. F. O neposredstvennyih i otdalennyih rezultatah operativnogo lecheniya razryivov promezhnosti, vyipadeniy vlagalishcha i matki vosstanovleniem tazovogo dna/Directmedia.-2014.-306 s.
 2. Kazhina M. V. Akusherskie problemyi tazovogo dna//Ohrana materinstva i detstva. -2017.- #1 (29).- S.
 3. Soyменова O. I. Vosstanovlenie promezhnosti posle epizio- i perineotomiy pri samoproizvolnyih rodah/Avtoref. soisk kand. med nauk.-Voronezh, - 2014.- 24 s.
 4. Benassi, L. M. Risk of genital prolapse and urinary incontinence due to pregnancy and delivery. A prospective study / L. Benassi, E. Bocchialini, M. Bertelli // Minerva Gynaec. - 2002. - Vol. 54. - #4. - P. 317-324.
- Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Saveleva G.M. Akusherstvo. Natsionalnoe rukovodstvo. M: GEOTAR-Media 2009; 134.
5. Strugatskiy V.M., Malanova T.B., Arslanyan K.N. Fizioterapiya v praktike akushera-ginekologa (Klinicheskie aspektyi i retseptura)/ Moskva «MEDpress-inform». - 2008, 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. -272 s.
 6. Malanova T.E., Ipatova M.V., Kubitskaya Yu.V., Loktionov S.V. K voprosu ob ispolzovanii preformirovannyih fizicheskikh faktorov v poslerodovom periode v akusherskom statsionare// Fizioterapiya. Balneologiya. Reabilitatsiya, 2013.-N 2. - S.27-33.

ТҰЖЫРЫМ

БҰТАРАЛЫҒЫН БОСАНУ КЕЗІНДЕ КЕСУДЕН КЕЙІН ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУДІҢ ЗАМАНАУИ МҮМКІНДІКТЕРІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

С.М Кульчимбаева., Г.У. Ахмедьянова, З.Г. Хамидуллина, И.В. Царенко, А.Ж Смагулова

«Астана Медициналық университеті» АҚ №1 акушерия және гинекология бөлімшесі
Астана қаласы әкімдігінің «№3 Перинаталдық орталығы».

Босану кезінде әр 3-5 әйелде болатын жарақаттанудың жоғары жиілігі бұл мәселенің қазіргі заманғы акушерия үшін маңыздылығын дәлелдейді. Мақалада емдеу процестерін 6 есе қысқартуға мүмкіндік беретін, преформаландырылған физикалық факторларды пайдалану арқылы инфекциямен асқынған эпизиотомия, -рафиядан кейін бұтаралығын қалпына келтірудің клиникалық жағдайлары ұсынылған. Ерте кезеңде ультрадыбыстық терапияны және кейінгі кезеңде жамбас түбі бұлшықеттерінің тонусын арттыру үшін электроимпульсті терапияны қолдану жолымен жүргізілетін екі сатылы реабилитация ұсынылады.

Түйін сөздер: эпизиотомия, физиотерапия, ультрадыбыстық терапия, электролиздік терапия, клиникалық жағдай

SUMMARY

**MODERN OPPORTUNITIES OF PERINEAL RESTORATION AFTER DISSECTION DURING DELIVERY:
CLINICAL CASE****S.M. Kulchimbayeva, G.U. Akhmediyanova., Z.G. Khamidullina, I.V. Tzarenko, A.Zh. Smagulova***Department of Obstetrics and Gynecology №1 of JSC «Astana» Medical University»,
«Perinatal Center №3» of Astana City Administration.*

Delivery-induced injury rate in every 3-5 women justifies the importance of this issue for the modern obstetrics due to its high frequency. The article provides an overview of a clinical case of restoration of the perineum after episiotomy, complicated by wound infection, using preformed physical factors that resulted in a 6-fold reduction in the healing process duration. 2-stage rehabilitation was recommended with ultrasonic therapy in the early period, and much later, electrical cardioversion to improve the tone of the pelvic floor muscles.

Keywords: *episiotomy, physiotherapy, ultrasound therapy, electrical cardioversion, clinical case*

МРНТИ 76.29.49

ГИГАНТСКАЯ ОПУХОЛЬ ОБЕИХ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ДИСЛОКАЦИЕЙ ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, Б.Н. Бищекова, Н.У. Тилешева, Ж.А. Мухамеджанова, Б.К. Кабыл,
Д.Ш. Амирханова, А.Т. Куштекова, А.А. Санатбаева, Д.Л. Юань

Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Центр перинатологии и детской кардиохирургии
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Был рассмотрен пример клинического случая бессимптомного течения опухоли головного мозга (передних отделов лобной доли). Данная симптоматика опухоли была ошибочно диагностирована, как проявление послеродового психоза. Нарастание общемозговой симптоматики явилось показанием для проведения инструментального обследования МРТ, что позволило выявить неоперабельную гигантскую опухоль обеих лобных долей головного мозга с дислокацией.

Одним из актуальных вопросов акушерской науки и практики было и остается изучение особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, состояния внутриутробного плода и новорожденных у пациенток с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями. Разработаны и внедрены в практику медицинских учреждений Республики Казахстан клинические протоколы диагностики и лечения часто встречающихся нозологических форм, направленные на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Клиническим проявлением на начальной стадии опухоли головного мозга у беременных является головная боль (36-90%), первым признаком растущей опухоли является тошнота, переходящая в рвоту (преимущественно утром натощак и во время пика головной боли), частые головокружения, слабость, сонливость, нарушения психики такие как, сниженная концентрация внимания, отсутствие аппетита, небольшое повышение температуры тела, раздражительность, агрессивность. Перечисленным симптомам беременные часто не придают значения, так как зачастую они являются признаками обычного токсикоза.

Ключевые слова: опухоль головного мозга, беременность, материнская и перинатальная заболеваемость и смертность.

Одним из актуальных вопросов акушерской науки и практики является изучение особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, состояния внутриутробного плода и новорожденных у пациенток с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями. Разработаны и внедрены в практику медицинских учреждений Республики Казахстан клинические протоколы диагностики и лечения часто встречающихся нозологических форм, направленные на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Изданы приказы и постановления правительства направленные на совершенствование и улучшение деятельности организаций здравоохранения, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь. Проводится большая работа по выявлению беременных, нуждающихся в своевременной госпитализации в дневные стационары, отделения патологии беременности родильных домов, профильные лечебные учреждения с экстрагенитальной патологией, с соблюдением принципов регионализации перинатальной помощи. В зависимости от репродуктивного и соматического здоровья женщины включаются в группы динамического наблюдения для своевременной подготовки к планированию

беременности с целью улучшения исходов беременности для матери и ребенка. Кроме того, проводится консультирование и оказания услуг по вопросам планирования семьи и охраны репродуктивного здоровья. При антенатальном наблюдении осмотр участкового терапевта/ВОП проводится при первом посещении беременной и в сроке беременности 30 недель, а также по медицинским показаниям. В случае медицинских показаний участковый терапевт/ВОП направляет беременную к профильным специалистам. При наличии экстрагенитальных заболеваний осуществляется госпитализация беременных в специализированные отделения по профилю. Однако, не смотря на проводимые мероприятия экстрагенитальные заболевания остаются одной из основных причин материнской смертности в мире и Казахстане.

Сочетание беременности и опухолей головного мозга встречается относительно редко. Частота этой патологии колеблется в пределах от 1:1000 до 1:17500 родов (Деев А.С., Агаркова Л.А., Андрухина М.Х., и др, Nossek E., Ekstein M. 1995, Аюпова Э.Ш.2016). По данным авторов, злокачественные и доброкачественные опухоли отмечаются лишь у 0,27% беременных. Сочетание беремен-

ности и злокачественных опухолей различных локализаций встречается еще реже - в 0,01—0,03% случаев (Е.М. Шифман Е.М, А.В. Куликов, А.Ю. Лубнин, С.Е. Флока, 2015). В Казахстане, по данным, С. Акшулакова, по статистике материнская смертность у пациенток с опухолью мозга достигает 24%. Такие сочетания, как опухоль головного мозга и беременность встречаются в 1 случае на 13 000-17 000 беременностей. Имеются сведения, что в 75% случаев опухоли развиваются в репродуктивном возрасте и впервые могут дать знать о себе во время беременности, так как в период беременности происходит гормональная перестройка организма, где плацента является мощным гормональным органом и провоцирует рост опухоли. (Деев А.С., Ed. Futura. Н.С., 1994).

В статье представлен клинический случай выявления гигантской опухоли обеих лобных долей головного мозга у пациентки с рубцом на матке, с проявлением клиники в послеоперационном периоде, остававшейся клинической «невидимкой» в течение всего гестационного периода.

Клинический случай

Пациентка З., 21 год, поступила в родильный дом на плановое родоразрешение с диагнозом: беременность 38 недель и 3 дня. Рубец на матке после одной операции кесарева сечения. Отягощенный акушерский анамнез. Хроническая инфекция мочевыводящих путей. Киста уретры.

Из анамнеза: в 2010 году проведена аппендэктомия, без осложнений; в 2016 году впервые диагностирована инфекция мочевыводящих путей.

Мать пациентки в феврале 2017 года перенесла операцию по поводу опухоли головного мозга в затылочной области.

Первая беременность в 2016 году закончилась преждевременными оперативными родами по поводу преэклампсии тяжелой степени, ребенок 700,0 г, умер на 3 сутки.

На учет по беременности взята при сроке 9 недель. В 14 недель беременности диагностирована анемия легкой степени (гемоглобин 104 г/л), получала антианемические препараты амбулаторно. В первой половине беременности терапевтом была назначена антибактериальная терапия по поводу острого респираторного заболевания и острого фарингита.

При поступлении на плановое кесарево сечение: общее состояние удовлетворительное. Головной боли, головокружения нет. Зрение ясное. В сознании, адекватно отвечает на вопросы, ориентирована в пространстве, во времени. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 17 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 74 ударов в 1 минуту, ритмичный. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный. Область предполагаемого рубца на матке при пальпации безболезненна. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Мочиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный.

Акушерский статус: Матка правильной овоидной формы, не возбудима, локальной болезненности нет, область предполагаемого рубца на матке безболезненна. Положение плода продольное, предлежит головка над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140 ударов в 1 минуту. Патологических выделений из половых путей нет.

Лабораторные показатели:

Общий анализ крови: гемоглобин- 122 г/л, эритроциты $4,07 \cdot 10^{12}/л$, НТ-34,9 %, лейкоциты $8,4 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $188 \cdot 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: общий белок 66 г/л, мочевины 2,42 ммоль/л, креатинин 60,7 ммоль/л, АЛТ 0,23 мккат/л, АСТ 0,44 мккат/л, общий билирубин 9,5 мкмоль/л.

Коагулограмма: АПТВ 31,6 секунд, ПТИ 87%, ПВ 16,7сек., ТВ 16,8 сек., МНО 1,15сек., этаноловый тест отрицательный.

Общий анализ мочи: относительная плотность - 1025, белок следы, лейкоциты 1-2 едв п/зр., плоский эпителий 3-4 ед в п/з.

В плановом порядке проведена лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением кожного рубца. Кесарево сечение поперечным разрезом в нижнем сегменте матки. По вскрытию брюшной полости отмечался спаечный процесс, мочевой пузырь подпаян к нижнему сегменту матки. Спайки разъединены тупым и острым путем. На 6 минуте за головку извлечен живой доношенный плод женского пола весом 3472,0, ростом 53 см с оценкой по Апгар 7 баллов, через 5 минут 8 баллов. Послед размером $23,0 \cdot 25,0 \cdot 3,0$ см. Общая кровопотеря 600,0. Обезболивание – эпидуральная анестезия. Течение операции и раннего послеоперационного периода без особенностей.

На вторые сутки послеоперационного периода у родильницы появилась клиника психомоторного возбуждения: тревога и страх за ребенка, что может случиться что-то «плохое», отказалась кормить ребенка грудью. В связи, с чем назначена консультация психиатра, общеклинические анализы в динамике.

Лабораторные данные от 22.09.2017г. 05 часов 35 мин. ОАК: гемоглобин – 87 г/л, эритроциты- $3,00 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты- $12,4 \cdot 10^9/л$, тромбоциты – $181 \cdot 10^9/л$, СОЭ-60 мм/час (интерпретация: анемия средней степени тяжести).

Консультация психиатра: психостатус – ориентирована, контактна, настроение пониженное с легкой моторной и идеаторной заторможенностью, но при этом на лице постоянная формальная улыбка. Поставлен диагноз: послеродовой психоз. Рекомендовано: соннапакс 10 мг*2 раза в день, amitriptilin 25 мг*3 раза в день, брызепам 2,0 внутримышечно (10 мг) №1. На время лечения исключить грудное вскармливание. Ночь провела спокойно, спала. Жалоб не предъявляла.

УЗИ органов малого таза. Заключение: послеоперационный период 3 сутки. УЗИ органов брюшной полости – свободной жидкости нет.

На третьи сутки, в связи с ухудшением состояния на фоне полного покоя и подозрением, клиникой острого нарушения мозгового кровообращения переведена в ОАРИТ.

Через 30 минут состояние расценено как тяжелое. Со-

знание – сопор с переходом в кому. По шкале Глазго 8-9 баллов. Зрачки умеренно расширены. D=S, фотореакция вялая. С целью нейровегетативной защиты, переведена на ИВЛ. Произведена пункция и катетеризация правой яремной вены.

Консультирована невропатологом: токсическая энцефалопатия. Отек головного мозга. Отравление амитриптилином? ОНМК? Рекомендовано: МРТ головного мозга, консультация токсиколога, окулиста, контрикал 1000,0 внутривенно, капельно, маннит 200,0-15% на физиологическом растворе натрия хлорида, внутривенно, капельно.

Консультирована окулистом: Глазное дно без патологии.

Консультирована токсикологом: данных об отравлении амитриптилином нет. Анализ мочи на амитриптилин-отрицательный.

Консультирована эндокринологом: полиурия и повышение сахара в крови за счет стресса. Возможно гестационный сахарный диабет.

Повторная консультация психиатра: в связи с состоянием женщины, назначенное лечение отменить.

Прокальцитонин- 0,18 нг/мл.

Анализ спинномозговой жидкости: Заключение: без патологии.

УЗИ ОБП: Заключение: свободной жидкости в брюшной полости нет.

МРТ: Заключение: МРТ-картина образования левой лобной доли, с высокой вероятностью внутримозговая гематома (острая стадия), не исключения опухолевое образование с кровоизлиянием, признаки транстенториального вклинения.

Консультирована нейрохирургом: Менингиома передней трети фалкса с двусторонним ростом, с кровоизлиянием в опухоль. Аксиальное смещение. Неоперабельная опухоль.

Консультация инсультолога: Объемное образование левой лобной доли, осложненное кровоизлиянием.

Несмотря на проведение интенсивной терапии, введение вазотонических, кардиотонических препаратов, на фоне проводимой терапии произошла остановка сердечной деятельности.

Посмертный диагноз: гигантская опухоль обеих лобных долей головного мозга с дислокацией, осложненная кровоизлиянием в опухоль. Кома III, угнетение дыхания, угнетение сердечно-сосудистого центра.

Причина смерти: отек, набухание головного мозга. Дисгемические нарушения ствола головного мозга. Острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточности.

Дислокационный синдром. Вклинение головного мозга. Отек, набухание головного мозга. Дисгемические нарушения ствола головного мозга. ОПП преренальная форма.

По данным литературных источников [1,2,3,4,5,6,7] развитие опухоли мозга у беременных связывают со следующими провоцирующими факторами: перенесенный или действующий рак других жизненно важных органов; радиация, действующая на здоровый организм; постоянное присутствие в рационе искусственных добавок; воздействие токсинов на организм; регулярные и длительные пребывания под прямыми солнечными лучами; воздействие электромагнитных волн от техники и гаджетов; наследственная предрасположенность. Возможность развития рака мозга из-за наследственного фактора до сих пор остаётся открытым вопросом. На сегодняшний день специалисты не могут утверждать влияние наследственности на появление рака, но и не опровергают этот факт.

Клиническим проявлением на начальной стадии опухоли головного мозга у беременных является головная боль (36 - 90%), первым признаком растущей опухоли является тошнота, переходящая в рвоту (преимущественно утром натощак и во время пика головной боли), частые головокружения, слабость, сонливость, нарушения психики такие как, сниженная концентрация внимания, отсутствие аппетита, небольшое повышение температуры тела, раздражительность, агрессивность. Перечисленным симптомам беременные часто не придают значения, так как зачастую они являются признаками обычного токсикоза.

Известно, что клиническая картина заболевания зависит от локализации и размеров опухоли, так при локализации опухоли в лобной доле могут наблюдаться следующие клинические симптомы: снижение интеллекта, появление дурашливости (поведение, характеризующееся глупыми шутками, болтливостью), нарушения речи (нечленораздельная речь пациента, словно «каша во рту»), вытягивание губ трубочкой (как при сосании) спонтанно или при прикосновении какого-либо предмета губам, шаткость походки — часто пациент при ходьбе имеет склонность к падениям на спину. Особенно характерны изменения в поведении и характере человека, однако они обычно связываются со стрессом, какими-то переменами в жизни. Поэтому им не придают должного значения. И только с появлением резких изменений психики или присоединении других симптомов (нарушение зрения, эпилептические припадки) больной обращается за медицинской помощью [1,2,3,4,5,6,7, 8,9,10,11].

Таким образом, представлен клинический случай асимптомного течения опухоли головного мозга (передних отделов лобной доли). Симптоматика опухоли была ошибочно расценена, как проявление послеродового психоза. Нарастание общемозговой симптоматики явилось показанием для проведения инструментального обследования МРТ, что позволило выявить неоперабельную гигантскую опухоль обеих лобных долей головного мозга с дислокацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Деев А.С. Беременность как фактор, провоцирующий начало или обострение некоторых заболеваний нервной системы // VII Всероссийск. съезд неврологов: Тез. докл.-Н.Новгород,1995,-п.14.
2. Деев А.С. Опухоли головного мозга и беременность // Рос. вести, перинатол. и педиатр. -1994. - Т.39. - №1. - С.15 -17.
3. Нарушения венозного мозгового кровообращения у беременных и родильниц // Актуальные вопросы медицины и здравоохранения: Сб. научн. тр.под ред. М.Ф. Саутки-на,- Рязань, Изд-во РГМУ, 1995. - С.43 -46.
4. Klein A. (Ed.). Pregnancy and neurologic illness.// Neurol. Clin. 2012. V. 30 p. 781–962.
5. Neurological disorders of pregnancy.- 1992. - 2nd. Ed. Futura. H.C. NY. - 354p.
6. Nossek E., Ekstein M., Rimon E., et al. Neurosurgery and pregnancy.// ActaNeurochir. 2011. V. 153 p. 1727 –1735.
- 7Albrecht M., Szabo M. Brain Tumors. Ed.: Pian-Smith M.C.M., Leffert L. Obstetric Aneshtesia 2007
8. Cachupoma J.R., Tomplison M.W., Levine R.S. Neurologic complications. Ed.: James D., Steer P.P.S., Weiner C.P., Gonik B., Growther C.A., Robson S.C. High Risk Prgnancy. Elsevier 2013
9. Ginosar Y., Reynolds F., Halpern S., Weiner C.P. Anesthesia and the fetus. 2013. Wiley- Blackwell. Oxford. 399p.
10. Powell M. Pituitary tumors and pregnancy.// ActaNeurochir. 2011 V. 153 p. 1737 – 1738. 11.Wlody D.J., Weems L. Anesthesia for Neurosurgery in the pregnant patient.// In:Cottrell
11. J.E., Yong W.L. (Eds.). Cottrell and Yong’s Neuroanesthesia. 2010. 5th. Ed. Mosby&Elsewier. Phil. p. 416 – 424.

REFERENCES

1. Deev A.S. Beremennost kak faktor, provotsiryuschiy nachalo ili obostrenie nekotoryih zabolevaniy nervnoy sistemyi // VII Vserossiysk. s’ezd nevrologov: Tez. dokl.-N.Novgorod,1995,-p.14.
2. Deev A.S. Opuholi golovnogogo mozga i beremennost // Ros. vesti, perinatol. i pediater. -1994. - T.39. - #1. - S.15 -17.
3. Narusheniya venoznogo mozgovogo krovoobraschneniya u beremennyih i rodilnits // Aktualnyie voprosyi meditsinyi i zdavoohraneniya: Sb. nauchn. tr.pod red. M.F. Sautki-na,- Ryzan, Izd-vo RGMU, 1995. - S.43 -46.
4. Klein A. (Ed.). Pregnancy and neurologic illness.// Neurol. Clin. 2012. V. 30 p. 781–962.
5. Neurological disorders of pregnancy.- 1992. - 2nd. Ed. Futura. H.C. NY. - 354p.
6. Nossek E., Ekstein M., Rimon E., et al. Neurosurgery and pregnancy.// ActaNeurochir. 2011. V. 153 p. 1727 –1735.
- 7Albrecht M., Szabo M. Brain Tumors. Ed.: Pian-Smith M.C.M., Leffert L. Obstetric Aneshtesia 2007
8. Cachupoma J.R., Tomplison M.W., Levine R.S. Neurologic complications. Ed.: James D., Steer P.P.S., Weiner C.P., Gonik B., Growther C.A., Robson S.C. High Risk Prgnancy. Elsevier 2013
9. Ginosar Y., Reynolds F., Halpern S., Weiner C.P. Anesthesia and the fetus. 2013. Wiley- Blackwell. Oxford. 399p.
10. Powell M. Pituitary tumors and pregnancy.// ActaNeurochir. 2011 V. 153 p. 1737 – 1738. 11.Wlody D.J., Weems L. Anesthesia for Neurosurgery in the pregnant patient.// In:Cottrell
11. J.E., Yong W.L. (Eds.). Cottrell and Yong’s Neuroanesthesia. 2010. 5th. Ed. Mosby&Elsewier. Phil. p. 416 – 424.

SUMMARY

**GIANT TUMOR OF BOTH FRONTAL LOBES OF THE BRAIN WITH DISLOCATION
DURING FULL-TERM PREGNANCY
(CLINICAL CASE)**

**S.Sh.Isenova, G.Zh. Bodykov, B.N.Bishekova, N.U. Tilesheva, Zh.A. Mukhamedzhanova, B.K. Kabyl,
D.Sh. Amirkhanova, A.T.Kushtekova, A.A. Sanatbayeva, D.L. Yuan**

National Medical University named after SD Asfendiyarov
Department of Obstetrics and Gynecology №2
Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery
Kazakhstan, Almaty

This article presents a clinical case of asymptomatic duration of brain tumor (anterior parts of the frontal lobe). Symptomatology of the tumor was mistakenly regarded as a manifestation of postpartum psychosis. The increase in cerebral symptomatology was an indication for an instrumental examination of MRI, which made it possible to identify an inoperable giant tumor of both frontal lobes of the brain with dislocation.

One of the actual issues of obstetric science and practice is the study of the features of the course of pregnancy, childbirth, postpartum period, state of the fetus and newborn, in patients with severe extragenital diseases. Clinical protocols for diagnostics and treatment of common nosological forms was made for reducing maternal and perinatal morbidity and mortality, this protocols have been developed and introduced into the practice of medical institutions of Kazakhstan Republic.

The clinical manifestation at the initial stage of a brain tumor in pregnant women is headache (36–90%). The first sign of a growing tumor is nausea, turning into vomiting (mainly in the morning on an empty stomach and during the peak of headache), frequent dizziness, weakness, drowsiness, mental disorders such as, reduced concentration, lack of appetite, a slight increase in body temperature, irritability, aggressiveness. Pregnant women often do not pay attention to these symptoms, since they are main signs of common toxicosis.

Key words: brain tumor, pregnancy, maternal and perinatal morbidity and mortality.

ТҮЙІНДЕМЕ

МЕРЗІМІНЕ ЖЕТКЕН ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ МИДЫҢ ҚОС ТӨБЕ БӨЛІМІНІҢ ДИСЛОКАЦИЯСЫ БАР АЛЫП ӨСПЕСІ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)

С. Ш. Исенова, Г. Ж. Бодыков, Б. Н. Бищекова, Н. У. Тилешева, Ж. А. Мухамеджанова, Б. К. Кабыл,
Д. Ш. Амирханова, А. Т. Куштекова, А. А. Санатбаева, Д. Л. Юань

С.Ж.Асфендияров атындағы Ұлттық медицина университеті
№2 акушерия және гинекология кафедрасы
Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы
Қазақстан, Алматы

Мақалада бейсимптомды ағымда өткен ми өспесінің (төбе бөлімінің алдыңғы бөлігі) клиникалық жағдайы көрсетілген. Өспе симптоматикасы босанудан кейінгі психоздың көрінісі деп қате бағаланған. Ми тарапынан болған белгілердің өрістеуі МРТ түсіруге негіз болып, мидың төбе бөлімдерінің екеуінен де дислокациясы бар, отаға берілмейтін алып өспе анықталды.

Акушерияның өзекті сұрақтарының бірі – жүктілік пен босанудың ағымы мен босанудан кейінгі кезеңнің ерекшеліктерімен қатар ауыр экстрагенитальді аурулары бар науқастардың құрсақтағы ұрығы мен жаңа туылған сәбилерінің жағдайы болып табылады. Қазақстан Республикасында ана мен бала аурулары мен өлімінің алдын алу мақсатында жиі кездесетін нозологиялық формалардың диагностикасы мен емінің клиникалық протоколдары құрастырылып, медициналық ұйымдардың жұмысына енгізілген.

Жүкті әйелдерде ми өспесінің алғашқы кезеңінің клиникалық көрінісі – бас ауруы болып саналады (36 - 90%). Өсуші өспенің алғашқы белгісі кейіннен құсуға айналатын лоқсу сезімі (әдетте таңда, ашқарынға және бас ауруының өз шыңына жеткен кезінде), бастың жиі айналуы, әлсіздік, ұйқышылдық, зейіннің бұзылуы сияқты психикалық бұзылыстар, тәбеттің болмауы, дене қызымының сәл көтерілуі, мазасыздық, ашушандық. Аталған симптомдар қарапайым токсикоздың негізгі белгілері болғандықтан, көбіне жүкті әйелдердің назарынан тыс қалып қояды

Түйін сөздер: ми ісігі, жүктілік, ана мен перинаталдық ауру және өлім.

МРНТИ 76.01.11

УДК 618.2:618.4-089.163 (075.8)

СОЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕТИНГ: БУДУЩЕЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ КУЛЬТУРЫ КАЗАХСТАНА

З.Г. Хамидуллина, С.М. Кульчимбаева, А.В. Цой

Перинатальный центр № 3 акимата

Казахстан, Астана

АННОТАЦИЯ

ГКП на ПХВ «Перинатальным центром № 3» при поддержке Управления здравоохранения г Астаны, за период 2017-2018 годы, с целью повышения грамотности беременных по психологической и физической готовности к родам для снижения частоты акушерской и перинатальной патологии, проведены 5 благотворительных акций, как формы социального маркетинга. Масштабная компания по развитию репродуктивной культуры, солидарной ответственности за здоровье, естественным правилам зачатия, вынашивания и рождения ребенка, отразилась на показателях качества оказываемой помощи по родовспоможению, которая по основным показателям младенческой и материнской смертности в 3 раза, была ниже в ГКП на ПХВ «Перинатальный центр № 3» в сравнении с другими Перинатальными центрами г Астаны, за анализируемый период.

Ключевые слова: социальный, маркетинг, репродуктивный, культура, качество, здоровье, мать, ребенок

За годы независимости Казахстана численность населения страны увеличилась на 1 562,5 тыс. человек или на 9,5%, при ежегодном рождении более 400 тысяч детей. 11 мая 2017 года в г. Талдыкорган Алматинской области было зафиксировано рождение 18-ти миллионного жителя республики. Демографический взрыв, беби-бум, отмечается и в столице, г. Астане, за сутки здесь рождается от 70 до 80 детей, в целом составляя ежегодно 25 тысяч новорожденных [1].

В связи с этим крайне важным остается вопрос об улучшении качества оказываемой медицинской помощи родовспомогательными учреждениями, основными показателями из которых, является материнская и перинатальная смертность. Как показывает статистика, по итогам 2016 года в РК показатель материнской смертности на 100 тысяч живорожденных имеет тенденцию к увеличению, и составил 12,7 против 12,5 за 2015 год, где в ее структуре причины, связанные с беременностью и родами, составили 46,0 %, а не связанные – 54,0 %. Показатель младенческой смертности составил 8,6 на 1 000 родившихся живыми, что ниже на 8,2 % аналогичного периода 2015 года (9,37). Ведущими факторами в младенческой смертности являются: состояния, возникающие в перинатальном периоде, – 57,3 %, врожденные пороки развития – 23,4 %, “прочие” заболевания – 5,8 %, несчастные случаи – 4,6 %.

Соответственно Государственной программе развития здравоохранения «Денсаулық» на 2016–2019 годы внедряется интегрированная модель службы родовспоможения и детства. В этих целях создана трехуровневая интегрированная модель развития службы оказания медицинской помощи:

- на первом уровне помощь оказывается беременным женщинам без осложнений,

- на втором – беременным с хроническими заболеваниями и осложнениями данной и предыдущих беременностей,

- на третьем – беременным с тяжелыми хроническими заболеваниями, серьезными угрозами для жизни и здоровья матери и ребенка.

В результате проведенной работы в РК были внедрены международные стандарты и рекомендации Всемирной организации здравоохранения, такие как: эффективные перинатальные технологии, переход на критерии живорождения по международному стандарту, совместное пребывание матери и ребенка, партнерские роды, клинические протоколы, алгоритмы по основным патологическим нозологиям в соответствии с международными стандартами, пренатальный скрининг во время беременности.

Вышеперечисленные мероприятия позволили влиять на материнскую смертность и выполнить цели и задачи тысячелетия, однако некоторые случаи, обусловлены рядом причин:

- недостаточная интеграция служб здравоохранения и преемственность между уровнями оказания медицинской помощи;

- низкий уровень межсекторального и межведомственного взаимодействия, особенно в вопросах формирования здорового образа жизни и улучшения качества социальной, психологической и экологической среды;

- неэффективное проведение информационно-образовательных и профилактических мероприятий по солидарной ответственности населения за собственное здоровье.

ГКП на ПХВ «Перинатальным центром № 3» при поддержке Управления здравоохранения г Астаны, за период 2017-2018 годы, с целью повышения грамотности

беременных по психологической и физической готовности к родам для снижения частоты акушерской и перинатальной патологии, проведены 5 благотворительных акций, как формы социального маркетинга.

Основной концепцией, и красной линией, в модели коррекции поведения у беременных, были практики естественного деторождения, изложенные в методике Lamaze [2]:

- умение правильно расслабляться
- дыхательные упражнения
- применение обезболивающего массажа
- свободный выбор родовых позиций
- аффирмации в родах
- визуализация в родах

30 июня 2017 года проведена акция: Пузиарт для беременных «Я и мой ребенок» к дню Столицы на базе ГКП на ПХВ «Перинатального центра № 3» г Астаны для пропаганды культуры осознанного материнства и улучшения контакта с внутриутробным ребенком для стабилизации благоприятного эмоционального фона и обеспечения условий благополучного вынашивания беременности, подготовки к родам методами арттерапии.

Новым направлением в ведении беременных является арттерапия, которая применяется в многих западных странах и позволяет:

-выразить свои эмоции к малышу с помощью рисования на животе, укрепив психическое состояние радости и любви, к своему «интересному» положению;

-прикосновение к животу, улучшает внутриутробный контакт с ребенком, обеспечивает легкий массаж, ресурсы на благополучное вынашивание и рождение;

-снижает страхи, тревоги, за здоровье малыша, предстоящие роды, рисуя позитивные образы на своем животе;

-приятное времяпровождение, общение по интересам, способствует релаксация, обучению женщин приемам саморегуляции, снижения нервно-психического напряжения;

- подчеркнуть красоту своего тела и ценности материнства, принятие ответственности за свое здоровье, образ жизни.

Участвовало 70 беременных города Астаны, у которых, аквагрим, выполняемый 4 художниками, экологически чистыми красками, был образным, ярким, и отражал самые позитивные представления будущих мам и их отношение к ребенку, и ни у одной из участниц, не было одинакового рисунка.

Увлекательные конкурсы, с веселыми историями и фактами, вызывали улыбки и смех, что передавалось и малышу, а флэшмобы, в виде танцедвигательной терапии, показали важность активного и здорового образа жизни. Известно, что беременность предъявляет повышенные требования к организму, и важно быть подготовленной к родам и физически и морально.

Музыкотерапия, также является одним из методов арт-терапии, и оказывает влияние на эмоциональное состояние, будущая мама, ассоциативно включает в позитивные образы и настроение, чувствуя душевную гармонию, легко и естественно избавляется от нервного напряжения и стрессов.



Рисунок 1 – Акция «Пузиарт «Я и мой ребенок»

Колыбельные песни, песни о маме, о любви, на казахском, русском и английском языках, создали позитивное настроение и эмоциональный фон, где открывалось творчество будущей мамы в рождении и воспитания ребенка, даже пока еще он живет под ее сердцем, находя единый ритм жизни и любви.

Важно, что фотосессия с рисунками на животах беременных позволила запечатлеть радостные, любящие и счастливые эмоции, и будет ресурсом женщины на протяжении всего гестационного процесса и его успешного завершения, и относится к методам фототерапии. Исполнение желания и символический запуск воздушных шаров на «Легкие и Комфортные роды», завершил праздник, и было очень нежно и трогательно, видеть шепчущие губы и яркий свет в глазах и сильную веру, что у меня «Все будет хорошо! Я жду тебя мой любимый малыш!».

Освещал мероприятие национальный канал

«Казакстан», утренняя программа «Таңшопан», для привлечения средств массовой информации, к пропаганде реализации послания Президента Республики Казахстана Н.А. Назарбаева о приоритетах социальной политики, в «Защите материнства и детства», совершенствования подходов в здравоохранении к профилактике и управления осложнениями беременности, родов.

17 сентября 2017 года в торгово-развлекательном центре «MEGA Silk Way» проведена Акция «Мама и малыш: 3 шага до встречи», приуроченное к Национальному дню семьи. Необычной идеей было соединение пар, с помощью латиноамериканского танца, который символизирует отношение к партнерским родам, восхищение природой женщины, носящей внутри себя их малыша, а также способствовал сближению семейных пар вне зависимости от сроков. Мастер-классы по макияжу, дефиле беременных, йоге помогли обрести уверенность в себе, красоту и радости материнства, атмосфера способствовала подготовке и пропаганде активного участия родителей в появлении на свет малыша, благоприятному исходу родов. Данная акция была направлена на сохранность в семейных отношениях общих интересов в рождении и воспитании детей, привлечение внимания общественности к положительному имиджу будущих мам и пап, в которой участвовало около 500 беременных с мужьями.



Рисунок 2 – Акция «Мама и малыш: 3 шага до встречи».

Телеканал «QAZAQSTAN», передача «ТаңШопан» взяли интервью у гостей нашего мероприятия, у всех остались только положительные эмоции, многие выделили полезность таких мероприятий, все ушли удовлет-

воренные, и с морем позитива в душе, поняв как важно участие обоих родителей в гармоничном вынашивании и рождении на свет малыша.

23 декабря 2017 года на базе ГКП на ПХВ «Перинатальный центр №3» г. Астаны проведена Акция: «Новогодний субботний бранч», посвященная повышению информированности беременных и их вовлечение в мероприятия по профилактике и снижению вредного воздействия неблагоприятных поведенческих и эмоциональных факторов на здоровье матери и ребенка. Мастер классы прошли в интересной, интерактивной форме, где обучение дыханию происходило через пение в родах в караоке системе по специально подобранным песням. Искусство пения, это и правильное дыхание, которое и является одним из важнейших факторов долгой и здоровой жизни. Постепенное освоение вокальной техники делает голосовой аппарат послушным инструментом.

Тибетский флэшмоб, символизировал гармонизацию эмоционального и телесного состояния беременных, показывая важность занятий йогой, что относится к благоприятным поведенческим факторам, позволяющим бла-



Рисунок 3 – Акция «Новогодний семейный бранч. Тибетский флэшмоб».

гополучно выносить и родить ребенка и является ответственность будущих матерей за свое здоровье. Дыхательная гимнастика, которая проходила красной нитью через все наше мероприятие, очень хорошо помогает в родах, снимает напряжение и уменьшает боль, пение, танцы и различные творческие задания, поднимают настроение, улучшают кровообращение, что обеспечивает комфорт вынашивания и рождения ребенка [3].

Караоке колыбельных песен, которые пели участницы, настроило на лиричный лад, и было понимание, что это общение с ребенком, передавая ему свои ожидания, мечты, надежды, которые отражается и на качестве, вкусе грудного молока. Мастер класс по правильному прикладыванию ребенка, позволил обучить и внедрить основные принципы грудного вскармливания, особо, обратив внимание на правильность положения и удобства мамы при кормлении, что также является благоприятными поведенческими факторами, влияющими на здоровье и развитие малыша.



Рисунок 4 – Акция «Новогодний семейный бранч. Вокалотерапия».

Розыгрыш призов, позволяющих обеспечить комфорт малыша до и после рождения, от партнеров Акции, позволил, применить социальный игровой маркетинг, для более активного мотивирования привлечения беременных к участию.

Витаминный фуршет и общее фото на память, обеспечил праздничную атмосферу, с памятными изображениями Новогоднего семейного бранча, вышедшими с нашего мероприятия совсем другими людьми, с блеском в глазах и улыбкой на лице!

6 марта 2018 г в Перинатальном центре № 3 Акимата г. Астана прошла акция «Караоке-роды» по Дню открытых дверей, посвященный Международному женскому дню для исполнения поручения Управления здравоохранения г. Астаны.

Участвовало около 80 беременных мам, которые пришли с мужьями, с близкими родственниками познакомиться с Перинатальным центром №3 Астаны, где они будут рожать, так и с врачами, оказывающим им и новорожденным медицинскую помощь.

В веселой и дружелюбной атмосфере, участницы узнали о том, как носить слинги, после рождения, чтобы легко ухаживать за ребенком, кормить, и при этом быть активной и везде успевать.

Фитнесс-инструктор, ведущий курсов йоги в Перинатальном центре №3, Иманбердинова Гульнара Сейильбековна, продемонстрировала упражнения по тренировке и укреплению связочного аппарата мышц тазового дна, чтобы он становится более эластичным, и в родах это способствует более мягкому растяжению при прохождении головки и целостности родовых путей.

Тренером подготовки к родам, проведена вокалотерапия, которая успешно применяется для полного контроля за болью, работы с усталостью, страхом и паникой в родах. Звук слышит ребенок с 15 нед. внутриутробного развития, поэтому правильное

владение голосом в родах дает маме явное преимущество в защите своего ребенка от последствий родового стресса и более мягкого его рождения [4].

Врачом-неонатологом, проведена мини-лекция об особенностях ухода за новорожденными, принципах грудного вскармливания, ответила на вопросы беременных о сроках прививок, правилах пеленания и удовлетворительной адаптации ребенка.

Свое поздравление в песне выразила заслуженный деятель Казахстана, лауреат Фонда Первого Президента, Солистка Президентского Оркестра Ардак Балажанова, со своим ученицами.

Обязательным фактором для легких родов, является правильное питание, о принципах которого рассказала доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической медицины и питания АО «Медицинский университет Астана», Сливкина Наталья Владимировна.

Важной частью программы было Dancing for birth, что является вдохновением для женщин на естественные роды, в которых она верит в себя и принимает активное участие [5]. Мы изучили специальные положения во время различных стадий родов, способствующие оптимальному положению плода, уменьшению дискомфорта и болевых ощущений. А закончилось мероприятие зажигательной Ламбадой, которую в общем кругу танцевали все участники нашей динамичной, яркой и познавательной Акции.

3 июля 2018 года проведено городское мероприятие для беременных г Астаны на безвозмездной основе «6 практик естественного деторождения: 20 лет опыта» с мастер-классами по обучению естественным методам обезболивания в родах по принципам Безопасного материнства из лучшего мирового и собственного практического опыта. Участвовало около 140 беременных, где в комфортной обстановке, обеспеченной социальным партнером Rixos President Astana Hote.

Мастер-классы по эффективным перинатальным технологиям, были ориентированы на способы релаксации, расслабление сознания и мышц, что является лучшим средством для облегчения боли при родах [6]. Мышцы обмениваются между собой информацией, поэтому сжатые кулаки, стиснутые зубы и сведенные вместе брови посылают сигналы напряжения в мышцы родовых путей, которым в это время необходимо быть расслабленными. Открытый и расслабленный рот свидетельствует о том, что и родовые пути расслаблены, они могут легче растягиваться; повышается порог чувствительности к боли (т.е. уменьшает восприятие боли), охраняет ясность рассудка, силы, уменьшает усталость. Следующим важным обезболивающим средством, является акупрессурный (точечный) массаж, основным механизмом которого является возбуждение рецепторов кожи в массируемой области. Затем импульс передается по всей центральной нервной системе, в которой формируется ответная благоприятная реакция. Массаж при родах активизирует выработку природных стимуляторов – гормонов и ферментов, которые играют роль естественных адаптогенов, способствующих быстрому приспособлению организма к стрессовой ситуации.



Рисунок 5 - Акция – 6 практик естественного деторождения

Кроме того, массаж способствует усилению кровообращения и лучшему насыщению кислородом тканей и органов как самой женщины (что также имеет обезболивающий роды эффект), так и плода, что предупреждает развитие кислородного голодания [7].

Общую атмосферу праздника и заряд создали артисты, от души исполнившие песни о маме, любви, и наше светлое будущее, детей, которые выступили у нас благодаря поддержке Управления культуры и спорта Акимата г. Астаны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организации Здравоохранения в 2016 году/Статистический сборник.-Астана, 2017.- 356 с.
2. L. Jones, M. Othman, T. Dowswell, Z. Alfirevic, S. Gates, M. Newburn, S. Jordan, T. Lavender, J.P. Neilson// Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews, Cochrane Database Syst. Rev. 3 (2012 Mar 14)
3. Smith CA, Levett KM, Collins CT, Crowther CA. Relaxation techniques for pain management in labour (Review)/ Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.-53 с.
4. Dehcheshmeh F.C., Rafiei H. Complementary and alternative therapies to relieve labor pain: A comparative study between music therapy and Hoku point ice massage// Complementary Therapies in Clinical Practice.-21 (2015).-С. 229-232 .
5. Гусеева О. А. Дифференцированный подход к отбору средств и методов физической культуры для благоприятного течения беременности и родов // Ученые записки 2011. - №5(75). - С. 50-54.
6. Field T. Pregnancy and labor massage, Expert Rev. // Obstet. Gynecol. 5 (2) (2010) pp. 177-181.
7. Hajiamini Z., Masoud S.N., Ebadi A., Mahboubh A., Matin A.A. Comparing the effects of ice massage and acupressure on labor pain reduction, Complement//Ther. Clin. Pract. 18 (3) (2012).pp 169-172.

Все участницы остались довольны, ценными подарками, которые все получили благодаря партнерам, главными призами по сервисным родам и послеродовому пребыванию в комфортных условиях от ГКП на ПХВ «Перинатальный центр №3 г Астаны».

Масштабная компания по развитию репродуктивной культуры, солидарной ответственности за здоровье, естественным правилам зачатия, вынашивания и рождения ребенка, повышению адаптации беременных и их готовности к родам, отразилась и на перинатальной смертности, 1,6‰ которая в 3 раза, была ниже у ГКП на ПХВ «Перинатальный центр №3» в сравнении с другими Перинатальными центрами г Астаны, а случаев материнской смертности не было зафиксировано за 2017-2018 гг.

Таким образом, социальный маркетинг, как инструмент продвижения охраны здоровья матери и ребенка, где основным компонентом, является изменение поведения беременных в зачатии, вынашивании и рождении ребенка на основе научно-обоснованных разработок в области эффективных перинатальных технологий естественного деторождения, правильного питания, активного образа жизни, способствует развитию репродуктивной культуры будущих мам.

Активное вовлечение традиционных средств массовой информации и современных социальных медиа-ресурсов и сетей, позволяет информировать и просвещать население в проведении профилактических мероприятий по солидарной ответственности населения за собственное здоровье, расширять возможности обращения и наблюдения в многопрофильные и специализированные медицинские учреждения системы родовспоможения для управления болезнями.

Рекомендовано, продолжить внедрение социального маркетинга на региональном и республиканском уровне, в виде благотворительных акций, что влияет на улучшении качества оказываемой медицинской помощи родовспомогательными учреждениями, по снижению основных показателей, материнской и перинатальной смертности в 3 раза примере 2017-2018 гг ГКП на ПХВ «Перинатальный центр №3».

REFERENCES

1. Zdorove naseleniya Respubliki Kazahstan i deyatelnost organizatsii Zdravoohraneniya v 2016 godu/Statisticheskii sbornik.- Astana, 2017.- 356 s.
2. L. Jones, M. Othman, T. Dowswell, Z. Alfirevic, S. Gates, M. Newburn, S. Jordan, T. Lavender, J.P. Neilson// Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews, Cochrane Database Syst. Rev. 3 (2012 Mar 14)
3. Smith CA, Levett KM, Collins CT, Crowther CA. Relaxation techniques for pain management in labour (Review)/ Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.-53 c.
4. Dehcheshmeh F.C., Rafiei H. Complementary and alternative therapies to relieve labor pain: A comparative study between music therapy and Hoku point ice massage// Complementary Therapies in Clinical Practice.-21 (2015).-C. 229-232 .
5. Guseeva O. A. Differentsirovannyiy podhod k otboru sredstv i metodov fizicheskoy kulturyi dlya blagopriyatnogo techeniya beremennosti i rodov // Uchenyie zapiski 2011. - #5(75). - S. 50-54.
6. Field T. Pregnancy and labor massage, Expert Rev. // Obstet. Gynecol. 5 (2) (2010) pp. 177-181.
7. Hajiamini Z., Masoud S.N., Ebadi A., Mahboubh A., Matin A.A. Comparing the effects of ice massage and acupressure on labor pain reduction, Complement//Ther. Clin. Pract. 18 (3) (2012).pp 169-172.

SUMMARY

SOCIAL MARKETING: THE FUTURE OF REPRODUCTIVE CULTURE OF KAZAKHSTAN

Z. G. Khamidullina, S. M. Kulchembayeva, A.V. Tsoi

Perinatal center № 3 of Astana city Akimat
Kazakhstan, Astana

5 charity events as a form of social marketing were held on the PCV «Perinatal center № 3» with the support of the health Department of Astana for the period 2017-2018, in order to improve the literacy of pregnant women on psychological and physical readiness for childbirth to reduce the frequency of obstetric and perinatal pathology. A large-scale company for the development of reproductive culture, joint responsibility for health, natural rules of conception, bearing and birth of a child, affected the quality of care for childbirth, which according to the main indicators of infant and maternal mortality was 3 times lower in the HCP on the PCV «Perinatal center № 3» in comparison with other Perinatal centers of Astana, for the analyzed period.

Key words: social, marketing, reproductive, culture, quality, health, mother, child

ТҮЙІНДЕМЕ

ӘЛЕУМЕТТІК МАРКЕТИНГ: ҚАЗАҚСТАННЫҢ РЕПРОДУКТИВТІ МӘДЕНИЕТІНІҢ БОЛАШАҒЫ

З.Г. Хамидуллина, С.М. Кульчимбаева, А.В. Цой
Астана қаласы әкімдігінің №3 Перинаталдық орталығы
Қазақстан, Астана

Акушериялық және перинаталдық патологияның жиілігін төмендету үшін босануға психологиялық және физикалық дайындық бойынша жүкті әйелдердің сауаттылығын арттыру мақсатында 2017-2018 жылдар кезеңінде Астана қаласының Денсаулық сақтау басқармасының қолдауымен ШЖҚ «№3 Перинаталдық орталығы» МКК әлеуметтік маркетингтің түрі ретінде 5 қайырымдылық іс-шара өткізді. Репродуктивті мәдениетті дамыту, денсаулыққа бірлескен жауапкершілікпен қарау, баланы табиғи жолмен көтеру және босану бойынша жүргізілген үлкен кампания босандыру бойынша көрсетілетін көмектің сапасына әсер етті, бұл Астана қаласының басқа Перинаталдық орталықтарымен салыстырғанда ШЖҚ «№3 Перинаталдық орталығы» МКК-да нәресте мен ана өлімінің негізгі көрсеткіштерінде 3 есе төмен нәтижені көрсетті.

Түйін сөздер: әлеуметтік, маркетинг, репродуктивті, мәдениет, сапа, Денсаулық, ана, бала.

Тезисы
X Международного
конгресса КАРМ

2018 год

МРНТИ 76.03.39

ХРОМОСОМНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ. ВАРИАНТ НОРМЫ ИЛИ ФАКТОР УХУДШАЮЩИЙ ИСХОД ПРОГРАММ ЭКО? МНЕНИЯ УЧЕНЫХ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В.В. Ладыгина, В.В. Чистяков
ММЦ Private Clinic Almaty
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Проведен анализ взаимосвязи родительского хромосомного полиморфизма с уровнем анеуплоидий эмбрионов. Показано увеличение числа анеуплоидных эмбрионов в группе пациентов с полиморфизмом хромосом

Ключевые слова: преимплантационный генетический тест на анеуплоидии, хромосомный полиморфизм, флуоресцентная *in situ* гибридизация, анеуплоидии

ВВЕДЕНИЕ

Биологическое значение хромосомного полиморфизма до конца не известно, поскольку остается недостаточно ясной роль самого гетерохроматина в геноме. Все большее внимание уделяется работам, которые указывают на то, что изменения размеров гетерохроматина сочетается с тяжелыми нарушениями сперматогенеза, невынашиванием беременности, с анеуплоидиями в эмбрионах, а также возникновением серьезных дефектов развития плода [1-6].

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАЛ анализ взаимосвязи родительского хромосомного полиморфизма с анеуплоидиями эмбрионов.

МАТЕРИАЛОМ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ служили 840 эмбрионов от 112 супружеских пар, в кариотипе которых были выявлены хромосомные полиморфизмы (1 группа) и 927 эмбрионов от 103 пациентов без нарушений в кариотипе (2 группа). При цитогенетическом исследовании использовались стандартные методики 72-часового культивирования лимфоцитов. Культивирование эмбрионов проводили на средах Origio и Irvine Scientific. Биопсию проводили на 4 и 5 сутки развития эмбрионов. Для ПГТ-А использовали флуоресцентные пробы Abbott Molecular и Kreatech Diagnostics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2014 по ноябрь 2018 года всего было про-

ведено 298 программ ЭКО с ПГТ-А, 112 из которых по причине обнаруженных хромосомных полиморфизмов в кариотипе одного из супругов. В группу сравнения (103 цикла) вошли пациенты без изменений в кариотипе. Средний возраст в двух группах отличался незначительно и составил для женщин 37,4 и 36,9 лет и для мужчин 38,2 и 38,6 лет соответственно. В анализ не вошли циклы с использованием донорских клеток и циклы с тяжелым мужским фактором, с целью соблюдения равных условий в двух группах, за исключением хромосомного полиморфизма. Преимплантационный генетический тест на анеуплоидии проводился методом FISH по 7, 9 и 24 хромосомам. По результатам анализа было выявлено значительное увеличение анеуплоидий эмбрионов в группе пациентов с полиморфизмом хромосом: 88,5% (743 эмб.) против 57,3% (531 эмб.) в группе без нарушений. Частота отмены переноса по причине отсутствия пригодных эмбрионов также была выше в 1-ой группе и составила 18,7% (21 цикл) против 10,6% (8 циклов) в группе сравнения.

ВЫВОДЫ

Показано влияние родительских хромосомных полиморфизмов на ранний эмбриогенез. Установлено, что данное изменение в кариотипе ухудшает прогноз программы ЭКО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cortés-Gutiérrez EI, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, Hernández-Herrera R, Vargas-Villarreal J, Leal-Garza CH. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in Mexican infertile men. Arch Androl. 2004; 50(4):261–265.
2. Lissitsina J, Mikelsaar R, Punab M. Cytogenetic analyses in infertile men. 2006; 52(2):91–95
3. Hong, Y., Zhou, Y.W., Tao, J., Wang, S.X Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer treatment? .2011 Hum Reprod 26:933-940..
4. D Mierla ,V Stoian. Chromosomal Polymorphisms Involved in Reproductive Failure in the Romanian Population Balkan J Med Genet. 2012 Dec; 15(2): 23–28.
5. Zhang, Y., Yu, Y., Sun, W., Jing, J. and Liu, REffect of chromosomal polymorphisms of different genders on fertilization rate

- of fresh IVF-ICSI embryo transfer cycles. 2014 Reprod Biomed Online 29:436-444.
6. R. Morales, B. Lledó Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos Systems Biology in Reproductive Medicine I August 2016 317-324.

SUMMARY

CHROMOSOMAL POLYMORPHISM. OPTION NORM OR FACTOR IMPACTIVE ECO PROGRAM OUTPUT? OPINIONS OF SCIENTISTS. OWN EXPERIENCE

V. V. Ladygina, V. V. Chistyakov

The analysis of correlation of parental chromosome polymorphism with of aneuploidy level of embryos has been carried out. The increase of the number of aneuploidy embryos in a group of patients with chromosome polymorphism has been demonstrated.

Keywords: *pre-implantation genetic test for aneuploidy, chromosome polymorphism, fluorescent in situ hybridization, aneuploidy*

ТҮЙІНДЕМЕ

ХРОМОСОМДЫ ПОЛИМОРФИЗМ. ЭКҰ БАҒДАРЛАМАЛАР НӘТИЖЕСІНІҢ НОРМА НҰСҚАЛАРЫ НЕМЕСЕ НАШАРЛАТАТЫН ФАКТОР? ҒАЛЫМДАР ШІКІРЛЕРІ. ӨЗ ТӘЖІРИБЕСІ.

В.В. Ладыгина, В.В. Чистяков

ММЦ Private Clinic Almaty
Қазақстан, Алматы

Ата-ана хромосомдық полиморфизмінің эмбриондардың анеуплоидия деңгейімен өзара байланысына талдау жүргізілді. Хромосом полиморфизмі бар пациенттер тобында анеуплоид эмбриондар санының артуы көрсетілген.

Түйін сөздер: *анеуплоидия, хромосомалық полиморфизм, флуоресцентті цитенттің гибридтеуі, анеуплоидия*

МРНТИ 34.21.17

ОТСРОЧЕННЫЙ ПЕРЕНОС В ЛАБОРАТОРИИ ВРТ

Л.И. Покотило, Н.К. Ковалева, А.С. Булебаева

Многопрофильная клиника ТОО «Семейный врач и Со»
Казахстан, Актобе

ВВЕДЕНИЕ

Применение новейших технологий криоконсервации эмбрионов, позволяет повысить эффективность наступления беременности. Отсрочить перенос эмбрионов мы можем по ряду медицинских и социальных показаний, а именно:

1) наличие большого количества биоматериала – от 8 эмбрионов и более;

2) отсроченное по карьерным соображениям материнство;

3) наличие хронического эндометрита в анамнезе при контрольной гистероскопии, санация очагов;

4) легкая степень СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников);

5) после операционных вмешательств (лапароскопия и лечебная гистероскопия) отсрочка от 2 месяцев. Такая отсрочка переноса криоконсервированных эмбрионов позволяет нам выдержать соответствующие протоколы и без негативных последствий для эмбрионов сделать подсадку пациентке. В последнее время в нашей клинике чаще используется в протоколе ВРТ отсроченный перенос, что согласуется с работами наших коллег в клиниках Privat (г. Алматы), ИРМ (г. Алматы), «Мать и дитя» (г. Самара). Так как после криоконсервации высвобождаются внутренние резервы эмбриона, и выбраковываются эмбрионы низкого качества (СС) до заморозки, что в результате дает нам клиническую беременность (12,5 %).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить результативность переноса в свежем цикле и криоцикле.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить качество бластоцист в свежем цикле и после витрификации. На конкретных примерах продемонстрировать изменения качества бластоцисты и повышенные вероятности наступления беременности в криопереносе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ медицинских карт пациенток, эмбриологических протоколов и протоколов криопереноса. Для исследования взята выборка одной возрастной группы, в которую вошли 219 пациенток, средний возраст которых составил $38,3 \pm 1,5$ лет.

Для заморозки-разморозки в нашей лаборатории используются среды Китагато (Япония) согласно составленному стандартному протоколу заморозки-разморозки. В нашей клинике в период с 2014 по 2017 гг. проведено 137 криоциклов, которые были отсрочены по разным причинам. Обязательным условием в нашей лаборатории являлся четтинг эмбриона после разморозки. Перенос производился не менее чем через 2 часа после разморозки. Пациенткам обеих групп переносили по 1 эмбриону среднего (после крио), хорошего и отличного качества 5-го дня на стадии бластоцисты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования было установлено, что перенос на 5-е сутки был более продуктивен в криоцикле, т.е., беременность наступала в большем количестве случаев (32%).

ВЫВОДЫ

- Отсроченный перенос эмбрионов является «спасательным кругом» для многих пациенток ВРТ-лабораторий.

- Перед переносом в нестимулированном цикле есть возможность сделать офисную гистероскопию и оценить возможности эндометрия.

- Если криоконсервация проводилась на 3-е сутки, то рекомендуется культивировать до бластоцисты.

- Если в повторных программах отсутствует бластуляция, рекомендуются программы с донорскими ооцитами.

- Перенос бластоцист увеличивает успех программы ВРТ.

МРНТИ 34.21.15, 76.29.48

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

О. Л. Тишкевич

Центр вспомогательной репродукции “Эмбрио” ОДО «Беливпул»
Беларусь, Минск

АННОТАЦИЯ

Профилактика развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) является актуальной проблемой лечения бесплодия методами ВРТ. Проведен анализ современных подходов к профилактике СГЯ на основании данных международных клинических рекомендаций, обзоров Кокрейн и мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований. Наши данные подтверждают, что применение комплексного интегрального подхода при профилактике СГЯ позволяет существенно снизить частоту СГЯ в программах ЭКО. Ключевыми моментами предотвращения раннего СГЯ являются: оценка факторов риска, выделение групп риска, выработка оптимальной стратегии проведения стимуляции яичников. В группах высокого риска предпочтение отдается протоколу стимуляции с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) с минимальной стартовой дозой гонадотропинов, проведению адекватного мониторинга контролируемой овариальной гиперстимуляции (КОГ), рекомендуется использовать доступные средства адьювантной терапии. Замена триггера овуляции, криоконсервация эмбрионов и перенос эмбрионов в матку в последующих циклах без овариальной стимуляции позволяют в большинстве случаев избежать развития тяжелого СГЯ.

Ключевые слова: Синдром гиперстимуляции яичников, стимуляция яичников, профилактика, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии.

SUMMARY

PRACTICAL ASPECTS OF THE PREVENTION OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

O. Tishkevich

Center of Assisted Reproduction “Emryo” Belivpul Ltd.
Belarus, Minsk

Prophylaxis of development of Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an actual problem of infertility treatment by ART. An analysis of modern approaches to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome was carried out based on international clinical recommendations, Cochrane reviews and meta-analyzes of randomized controlled trials. Our data confirm that the use of a comprehensive integrated approach in the prevention of ovarian hyperstimulation can significantly reduce the incidence of OHSS in IVF programs. The key moments of early OHSS prevention are: assessment of risk factors, identification of risk groups, development of an optimal strategy for ovarian stimulation. In high-risk groups, preference is given to the stimulation protocol with antagonists-GnRH with a minimum starting dose of gonadotropins, monitoring of COH, recommended to use available adjuvant therapy. Replacement of the ovulation trigger, cryopreservation of embryos and transfer of embryos to the uterus in subsequent cycles without ovarian stimulation, in most cases, avoid the development of severe OHSS.

Key words: Ovarian hyperstimulation syndrome, ovarian stimulation, prevention, In-Vitro Fertilization, Assisted Reproductive Technologies.

SUMMARY

АНАЛЫҚ БЕЗДЕРДІҢ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИЯСЫ СИНДРОМЫНЫҢ АЛДЫН АЛУДЫҢ ПРАКТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

М. А. Тишкевич

«Эмре» қосалқы репродукция орталығы Беливпул ЛТД.
Беларусь, Минск

Аналық бездерін гиперинталандыру синдромының (АГС) дамуының алдын алу бедеулікті ҚРТ әдістерімен емдеудің өзекті мәселесі болып табылады. Халықаралық клиникалық ұсынымдар, Кокрейн шолулары және рандомизацияланған бақыланатын зерттеулердің мета-талдаулары негізінде АГТ алдын алудың заманауи тәсілдеріне талдау жүргізілді. Біздің деректеріміз АГС алдын алу кезінде кешенді интегралдық тәсілді қолдану ЭЖҰ бағдарламаларында АГС жиілігін біршама төмендетуге мүмкіндік беретіндігін растайды. Ерте АГС алдын алудың маңызды сәті: қауіп факторларын бағалау, қауіп топтарын бөлу, аналық бездерді ынталандыруды жүргізудің оңтайлы стратегиясын әзірлеу болып табылады. Қауіп жоғары топтарда гонадотропиндердің минималды бастапқы дозасымен гонадотропин-рилизинг гормонның (ант-ГнРГ) антагонистерімен ынталандыру хаттамасына, бақыланатын овариальды гиперинталандыруға (БОГ) адекватты мониторинг жүргізуге артықшылық беріледі, адьюванттық терапияның қол жетімді құралдарын пайдалану ұсынылады. Овуляция триггерін ауыстыру, эмбриондарды криоконсервациялау және эмбриондарды овариалды ынталандырусыз кейінгі циклдарда жатырға көшіру өптеген жағдайларда ауыр АГС дамуын болдырмауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: аналық безін гиперинталандыру синдромы, аналық бездерді ынталандыру, алдын алу, экстракорпоралдық ұрықтандыру, қосалқы репродуктивті технологиялар.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ КАЗАХСТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



В год десятилетнего юбилея КАРМ было принято решение провести в регионах Казахстана ряд мероприятий, где медики регионов могли бы ознакомиться с последними достижениями и перспективами развития вспомогательных репродуктивных технологий. Гости встретили в Шымкенте, Актау, Усть-Каменогорске. Этот шаг был как нельзя более своевременным, мероприятия нашли живой отклик среди врачей нашей страны, имеющих отношение к репродуктивным технологиям, их посетили более 900 делегатов. Актуальные и интересные темы осветили 72 спикера из Казахстана, России, Украины, Узбекистана, Израиля, Франции и других стран. Мероприятия проходили при поддержке Управлений здравоохранения Мангистауской, Южно-Казахстанской и Восточно-Казахстанской областей. На региональных мероприятиях выступил ряд известных специалистов в сфере гинекологии, андрологии, перинатологии, генетики, эмбриологии и других направлений: Локшин В. Н. – профессор, президент КАРМ, член-корр. НАН РК; Роговская С. И. – д.м.н., президент РАГИН, профессор кафедры АиГ ГБОУ ДПО РМАПО (Москва); Грищенко Н. Г. – д.м.н., директор Клиники репродуктивной медицины им. В.И. Грищенко (Харьков), Каппушева Л. М. – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гинекологии

Клиники К+31 (Москва); Калинин С. Ю. – д. м. н., заведующей кафедрой эндокринологии РУДН (Москва), Повалкис Д. – первый проректор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Бочоришвили Р. Г. - директор Международного центра эндоскопической хирургии (СICE), ассоциированный профессор медицинского факультета университета Клермон-Ферран, Штыров С. В. - д.м.н, профессор кафедры акушерства и гинекологии Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, главный гинеколог-эндоскопист Городской клинической больницы №31, Департамента здравоохранения города Москвы, Кайдарова Д.Р. – д.мн, Главный врач КазНИИ онкологии и радиологии МЗ РК, Полумисков В.Е. – к.м.н., медицинский директор ИРМ, Казахстан., Карибаева Ш. К. – к.м.н. зам. ген. директора МКЦР PERSONA (Алматы), проф. Хрянин А.А. - д.м.н., проф. каф. дерматовенерологии и косметологии НМУ (Новосибирск); проф. Кудайбергенов Т.К. - директор по науке ИРМ, (Алматы), Калимолдаева С.Б. - заведующая клинико-диагностической лабораторией Регионального диагностического центра, доктор медицинских наук (иммунолог-аллерголог), профессор кафедры общей иммунологии КазНМУ им. Асфендиярова (Алматы) и другие выдающиеся специалисты по репродуктологии.





ЮБИЛЕЙ



Вячеслав Нотанович Локшин — казахстанский акушер-гинеколог, репродуктолог, ученый, преподаватель, общественный деятель.

Доктор медицинских наук, профессор, член-корр. НАН РК, академик РАМТ, президент Казахской ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA.

Родился 19 ноября 1958 г в Алма-Ате. В 1976 г. закончил алма-атинскую среднюю школу № 35 с отличием. Поступил в Алма-атинский государственный медицинский институт (ныне Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова) на лечебный факультет, который закончил в 1982 году с красным дипломом.

В 1989 г. защитил диссертацию «Формирование групп риска по развитию крупного плода и разработка основ его профилактики» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Омском государственном медицинском институте им. М. И. Калинина.

В 2005 г. защитил докторскую диссертацию в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова на тему « Научное обоснование современных организационных форм улучшения репродуктивного здоровья женщин (на материале Республики Казахстан)» по специальностям «Общественное здравоохранение» и «Акушерство и гинекология»[1].

Диссертация В. Н. Локшина является первым и до настоящего времени единственным исследованием в области репродуктивной медицины в Казахстане. В 2010 г. присвоено звание профессора. Академик Российской академии медико-технических наук (РАМТ) с 2007 года. С 2013 г. член-корр. Национальной академии наук Казахстана.

С 2008 года — президент Казахской ассоциации

репродуктивной медицины (КАРМ), а также президент ежегодных международных конгрессов КАРМ.

Генеральный директор Международного центра клинической репродуктологии PERSONA.

В. Н. Локшин — член Национального научного Совета при Правительстве РК, член Наблюдательного Совета МЗ РК, он внес весомый вклад в разработку нормативных и законодательных актов в сфере репродуктивной медицины в Республике Казахстан. Член Наблюдательных советов Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РК.

С 2008 года по настоящее время — ректор Института репродуктивной медицины. Ректор и основатель Международной академии репродуктологии.

Президент Ассоциации международных фармацевтических производителей.

В. Локшиным опубликовано около 250 работ. Среди них — пособия, методические рекомендации, монографии, статьи. Автор 7 патентов на изобретение. Член Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE)[2].

В. Н. Локшин — один из создателей школы практических врачей, работающих в области репродуктивной медицины в Республике Казахстан. Подготовил 4 кандидатов и 1 доктора медицинских наук.

В. Н. Локшин — главный редактор научно-практического журнала «Репродуктивная медицина», член редколлегии ряда медицинских журналов в России (среди которых — «Акушерство и гинекология», «Проблемы репродукции», «Ремедиум», «Консилиум» «Status presense» и др.), а также в Республике Казахстан.

Ведёт научно-популярный видеоблог «Территория здоровья» на канале exclusive.kz

19 ноября исполняется 60 лет Вячеславу Нотановичу Локшину – главному редактору журнала «Репродуктивная медицина», президенту Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, президенту Ассоциации международных фармацевтических производителей, генеральному директору Международного клинического центра репродуктологии PERSONA, доктору медицинских наук, профессору, член-корр. НАН РК, академику РАМТ.

Дорогой Вячеслав Нотанович!

Вас знают в Казахстане и мире как талантливого врача, выдающегося организатора, известного ученого и талантливого педагога, активного общественного деятеля.

Иногда кажется, что Вы - «Шива многорукий» или Юлий Цезарь, так много всего Вами делается: ваша клиника, наука, общественная работа, законотворчество, журналистская деятельность, благотворительность. Среди тех, кто учился у Вас – лидеры, руководители и будущее медицины Казахстана. Под вашим руководством выросло поколение блестящих ученых нашей страны, Вы – автор сотен работ, с помощью которых и сегодня учатся репродуктологи. Международная академия репродуктологии, основанная Вами – это уникальная возможность для врачей Центральной Азии получить образование в этой сфере. Более того, от Вас исходит море инициатив, которые дают знание, а значит здоровье, благополучие и более качественную жизнь, всему населению нашей страны – это видеоблог, статьи, интервью и консультации.

Вы всегда в авангарде – ни одно значимое мировое событие в сфере ВРТ не проходит без Вашего участия, благодаря вам медицина Казахстана имеет связь с лучшими мировыми медиками в сфере репродуктологии.

Ваш Юбилей совпал со знаменательной для Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины датой – 10-летием плодотворной деятельности организации, внутренним мотором и вдохновителем которой вы являетесь.

Нас связывают многие годы плодотворного успешного сотрудничества. Конгрессы Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины и издание журнала «Репродуктивная медицина» - это вехи нашего совместного пути, который мы помним с благодарностью и вдохновением – мы рады трудиться в такой благородной сфере деятельности, как помощь людям в обретении счастья стать родителями.

Мы всегда рады творческой атмосфере проектов, которые создаются под Вашим началом!

От имени Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, конгресс-оператора «МедМедиа Казахстан» и редакции журнала «Репродуктивная медицина» поздравляем Вас с этой знаменательной датой!

Желаем Вам научных и творческих успехов, крепкого здоровья, личного счастья и благополучия, удачи во всех начинаниях! Пусть все проекты, инициатором которых вы являетесь, реализуются!

**Редакция журнала «Репродуктивная медицина»
Конгресс-оператор «МедМедиа Казахстан»
Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины**

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 приставочным 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. Клинико-геронтологический анализ. 1995; 1:3-5; Ringold A., Davanger M. Brit. J. Ophthalmol. 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.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

ПЕРВЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

ЭСМИЯ® 5 мг

корешок