

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

1 (38) 2019

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **Т.С. Клейменова, А.О. Дробинцева, В.О. Полякова, Ю.С. Крылова, А.А. Цыпурдеева**
Эндометриальная культура человека: инвазионные свойства
- **О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Д.Р. Кайдарова, О.В. Шатковская, В.Н. Локшин, Ш.К. Карибаева**
Противовирусные эффекты витамина D как основа профилактики и терапии папилломовирусной инфекции и опухолевых заболеваний шейки матки
- **А. Малик**
Роль митохондрий в оогенезе и эмбриогенезе



Казахстанская Ассоциация
репродуктивной медицины

10 лет
2009 - 2019



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. Байкошкарова, А. А. Байназарова, Х.М. Бикташева, Р.К. Валиев, Т.М. Джусубалиева, Е.Т. Длимбетов, А.М. Доцанова, 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), М. 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, пр. Сейфуллина 563А
тел.: +7 (727) 250 00 11
e-mail: karm@medexpo.kz
Электронная версия журнала на сайте www.karm.kz

Учредитель

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель

Республика Казахстан, 050012
г. Алматы, пр. Сейфуллина 563А
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
Women Health

Antiviral effects of vitamin D as the basis for the prevention and treatment of human papillomavirus infection and neoplastic diseases of the cervix

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, D.R. Kaydarova, O.V. Shatkovskaya V.N. Lokshin, Sh.K. Karibaeva

Clinical case of transitional cell carcinoma of the ovary as a problem of the imperfection of the screening strategy

A.I. Korkan, M.V. Laktionova

Endometrium culture of the human: research of invasive

T.S. Kleimenova, A.O. Drobintseva, V.O. Polyakova, I.S. Krylova, A.A. Tsipurdeeva

Reproduction problems

DNA fragmentation of spermatosis in infertility. literature review

L.K. Aitkozhiba, T.K. Kudaibergenov, Kh.M. Biktasheva, K.A. Bekzatova

The effectiveness of infertility treatment due to recurrent external genital endometriosis

M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, E.V. Kavteladze, I.F. Puchalskaya, V.B. Shustova

Help the practitioner to do the same

Modern technologies of pregnancy and birth management after assisted reproductive technologies

Sh.K. Sarmuldayeva, V.N. Lokshin

Содержание

От главного редактора
Женское здоровье

Противовирусные эффекты витамина D как основа профилактики и терапии папилломовирусной инфекции и опухолевых заболеваний шейки матки

O.A. Громова, И.Ю. Торшин, Д.Р. Кайдарова, О.В. Шатковская В.Н. Локишин, Ш.К. Карибаева

Клинический случай переходноклеточного рака яичника как проблема несовершенства стратегии скрининга

А.И. Коркан, М.В. Лактионова

Эндометриальная культура человека: инвазионные свойства

T.C. Клейменова, А.О. Дробинцева, В.О. Полякова, Ю.С. Крылова, А.А. Цыпурдеева

Проблемы репродукции

ДНК фрагментация сперматозоидов при бесплодии. Обзор литературы

Л.К. Айткожина, Т.К. Кудайбергенов, Х.М. Бикташева, К.А. Бекзатова

Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.В. Кавтеладзе, И.Ф. Пухальская, В.Б. Шустова

В помощь практикующему врачу

Современные принципы ведения беременности и родов после вспомогательных репродуктивных технологий

Ш.К. Сармулдаева, В.Н. Локишин

Мазмұны

Бас редактордан
Әйелдердің денсаулығы

Адамның папилломавирусының жұқпалы ауруларының алдын алу және емдеу және жатыр мойынының уерттің неопластикалық аурулары үшін D витаминінің вирусқа қарсы әсері

O.A. Громова, И.Ю. Торшин, Д.Р. Кайдарова, О.В. Шатковская В.Н. Локишин, Ш.К. Карибаева

Скринингтік стратегияның жетілмегендігі мәселесі ретінде аналық безінің өтпелі клеткалық карциномасының клиникалық жағдайы

А.И. Коркан, М.В. Лактионова

Адамның индометикалық мәдениеті: инвазиялық қасиеттері

T.C. Клейменова, А.О. Дробинцева, В.О. Полякова, Ю.С. Крылова, А.А. Цыпурдеева

Тұқым шығару мәселелері

Сүтқоректілердің ДНК-ның бұзылуы. Әдебиеттің шолуы.

Л.К. Айткожина, Т.К. Кудайбергенов, Х.М. Бикташева, К.А. Бекзатова

Сыртқы жыныс мүшелерінің қайталанатын эндометриозымен байланысты бедеулікті емдеудің тиімділігі

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.В. Кавтеладзе, И.Ф. Пухальская, В.Б. Шустова

Дәрігердің тәжірибесіне көмек

Қосымша репродуктивті технологиялардан кейін жүктілікті және босануды жүргізудің заманауи қағидалары

Ш.К. Сармулдаева, В.Н. Локишин

Chronic tonsillitis in pregnancy <i>S.K. Stanova</i>	Хронический тонзиллит при беременности <i>С.К. Станова</i>	Жүктілік кезіндегі созылмалы тонзиллит <i>С.К. Станова</i>	44
<i>Management of pregnancy</i>	<i>Ведение беременности</i>	<i>Жүктілікті басқару</i>	
Management of pregnancy and labor after improved methodology of conservative myomectomy <i>M.A. Budchenko</i>	Ведение беременности и родов после усовершенствованной методики консервативной миомэктомии <i>М.А. Будченко</i>	Керектік миомектомиздің әлеуметтік методологиясы нәтижелі және жеткізуді талдау <i>М.А. Будченко</i>	48
<i>Well, it's practical</i>	<i>Случай из практики</i>	<i>Тәжірибеден тыс болыңыз</i>	
Clinical case of pregnancy and delivery in a woman with congenital adrenal hyperplasia <i>A.N. Rybina, K.D. Karibaeva, R.K. Valiev, Sh.K. Karibayeva</i>	Клинический случай беременности и родов у женщины с врожденной гиперплазией коры надпочечников <i>А.Н. Рыбина, К.Д. Карibaева, Р.К. Валиев, Ш.К. Карibaева</i>	Конгениталдық гиперплазияға арналған әйелдердің негізгі және жалпы клиникалық кірісі <i>А.Н. Рыбин, К.Д. Карibaева, Р.К. Валиев, Ш.К. Карibaева</i>	52
The case of abscess of the ovary after the punch of folliculates in ART program <i>J.U. Sultanova, Z.E. Barmanasheva, D.V. Dzhakupov, L.K. Aytkozshina, F.A. Kusainova, N.B. Karabekov</i>	Случай абсцесса яичника после пункции фолликулов в программе ВРТ <i>Ж.У. Султанова, З.Е. Барманашева, Д.В. Джакупов, Л.К. Айтқожина, Ф.А. Қусаинова, Н.Б. Карабеков</i>	АРТ-бағдарламадағы құралдардың құндылығының құндылығына арналған есеп беру <i>Ж.У. Султанова, З.Е. Барманашева, Д.В. Жакупов, Л.К. Айтқожина, Ф.А. Құсайынова, Н.Б. Карабеков</i>	55
<i>Embryology</i>	<i>Эмбриология</i>	<i>Эмбриология</i>	
The role of mitochondria in oogenesis and embryogenesis <i>A. Malik</i>	Роль митохондрий в оогенезе и эмбриогенезе <i>А. Малик</i>	Отогенез және эмбриогенездегі митохондрияның рөлі <i>А. Малик</i>	58
<i>Developments</i>	<i>События</i>	<i>Оқиғалар</i>	
	РАРЧ		63
Argentina-Russia-Kazakhstan meeting March 18-23, 2019	Аргентино-российско-казахстанская встреча 18-23 марта 2019 г.	Аргентина-Ресей-Қазақстан кездесуі 2019 жылғы 18-23 наурыз	64
X international congress «Modern approaches to the treatment of infertility. ART: the present and future»	X Международный конгресс Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: настоящее и будущее»	«Бедеулікті емдеудің заманауи тәсілдері. ҚРТ: бүгін мен болашағы» X Халықаралық конгресс	66
<i>Anniversary</i>	<i>Юбилей</i>	<i>Мерейтойлық</i>	
Dzhusubalieva Tamara Muftahovna	Джусубалиева Тамара Муфтаховна	Джусубалиева Тамара Муфтаховна	72
<i>Reproductive Medicine</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	
Statement of formalities	Правила оформления статей	Ережені рәсімдеу ережесі	74

От главного редактора



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

Уважаемые коллеги!

В этом году нашему журналу исполняется 10 лет, мы отмечаем первый юбилей! Наше издание, только на год младше Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, объединившей специалистов, занимающихся лечением бесплодия. За эти годы вышли 37 номеров журнала, опубликовано около 400 статей отечественных и зарубежных врачей и исследователей. С нами сотрудничают авторы из 20 стран мира. В журнале обсуждались наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины – акушерства и гинекологии, урологии и андрологии, эндокринологии и организации здравоохранения, эмбриологии и генетики. Я искренне благодарен казахстанским клиникам ВРТ – нашим партнерам из международных и отечественных фармацевтических компаний за постоянную поддержку журнала и исследований. Журнал вошел в базу РИНЦ, проходит оценку на включение с международные базы цитирования. Последние годы все материалы проходят обязательное рецензирование. Впереди много интересных проектов и я уверен, что наш журнал займет достойное место среди научно-практических изданий соответствующего профиля.

Редакционная коллегия старается сделать журнал интересным и полезным для практических врачей и специалистов клиник ВРТ. Как это получается – судить вам.

Наш журнал выходит в преддверии очередной региональной конференции КАРМ в Шымкенте. В преддверии важного для всего Южного Казахстана события приветствую всех участников конференции, наших гостей, ведущих специалистов в области репродуктивной медицины. Рад, что наши региональные конференции мы проводим уже второй год, их ожидают наши коллеги, они стали хорошей площадкой для профессионального общения акушеров-гинекологов, репродуктологов, эмбриологов, генетиков, андрологов разных областей Казахстана. Выражу уверенность, что наша новая профессиональная встреча станет новым большим шагом в развитии отрасли в интересах наших пациентов.

Всего вам доброго, творческих успехов!

*С уважением, профессор **В.Локшин,**
главный редактор, президент Казахстанской ассоциации
репродуктивной медицины.*

МРНТИ 76.29.49

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D КАК ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

О.А. Громова¹, И.Ю. Торшин¹, Д.Р. Кайдарова², О.В. Шатковская², В.Н. Локшин³, Ш.К. Кармбаева³

¹ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики
Россия, Москва

²Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (КазНИИОиР).

³Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта, витамин D также характеризуется противовирусным действием. Увеличивая экспрессию интерферона-альфа, кателецидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врождённого противовирусного иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусных гепатитов, респираторных инфекций и вируса папилломы человека (ВПЧ). Противовирусные эффекты витамина D также важны для повышения эффективности профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: Витамин D, вирус папилломы человека, рак шейки матки, Детрифлор

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (далее – РШМ) занимает второе место в мире среди злокачественных опухолей у женщин и уступает только раку молочной железы. Ежегодно в мире регистрируется около 500 тысяч новых случаев РШМ, что составляет 14,2% от случаев всех злокачественных новообразований у женщин.

Рак шейки матки является значимой проблемой и для здравоохранения Республики Казахстан (далее – РК). По данным Национального канцер – регистра «Электронный регистр онкологических больных», в 2017 году в РК было зарегистрировано 1842 новых случая заболевания, что составляет 10,5% от всех злокачественных опухолей среди женщин и 45,7% от злокачественных новообразований женской половой сферы.

Внедрение цитологического скрининга в РК с 2008 года и улучшение качества диагностики позволили повысить выявляемость РШМ I-II стадии с 76,3% в 2008 г. до 84,6% в 2017 г. и снизить смертность от РШМ с 7,7 на 100 тыс населения до 6,2‰ [1]. Однако частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров неуклонно растёт, уровень снижения смертности является недостаточным для результативного скрининга. Это связано с тем, что основной метод скрининга – цитологическое исследование с окраской по Папаниколау имеет чувствительность до 60%.

В настоящее время этиологическая роль вируса папилломы человека (далее – ВПЧ) высокого риска в развитии РШМ является доказанной. Высокая прогностическая значимость ВПЧ диктует необходимость включения ВПЧ тестирования в скрининг РШМ и приведения

национального скрининга в Республике Казахстан в соответствии с международными стандартами. Многие страны перешли на ВПЧ ориентированный скрининг, который рекомендован ВОЗ и ведущими экспертными международными организациями.

Согласно проведенным исследованиям на территории четырех регионов РК, получен 681 положительный результат на тестирование ВПЧ у 2408 женщин. Общая распространённость ВПЧ составила 28,3%.

Кроме основной причины заболевания, воздействие на эпителий шейки матки онкогенных штаммов ВПЧ к факторам способствующим развитию заболевания относят [1] неблагоприятное изменение системы питания (недостаток эссенциальных микронутриентов, избыток насыщенных жиров, простых углеводов, продуктов гликации и др.), [2] воздействие ксенобиотиков (экзотоксикантов): пищевые красители, усилители и имитаторы вкуса, разрыхлители, эмульгаторы и стабилизаторы, усилители вкуса и запаха, антибиотики, используемые в пищевой промышленности (E710-E713), продукты бытовой химии, экологические загрязнители и др., [3] возрастающий стресс и гиподинамия. Сниженная обеспеченность организма человека витамином D и другими микронутриентами усугубляет отрицательное действие ВПЧ и экзотоксикантов.

Витамин D – комплексный регулятор врождённого и приобретённого иммунитета. Поэтому, недостаточность витамина D снижает антибактериальный и противовирусный иммунитет и стимулирует развитие патологий, ассоциированных с хроническим системным воспалением (атопический дерматит, ревматоидный артрит, вос-

палительное заболевание кишечника, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и сепсис). Результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что возникающие на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление и нарушения врождённого иммунитета существенно снижают резистентность организма к туберкулёзу, хроническому бронхиту, и к вирусным заболеваниям (вирусным гепатитам, острым респираторным заболеваниям, папилломовирусной инфекции) [2]. Таким образом, обеспеченность витамином D может существенно влиять на иммунитет, в т.ч. на противовирусную защиту организма.

Противодействие инфекционным заболеваниям весьма важно в акушерско-гинекологической практике. В частности, вирусные и бактериальные заболевания, на фоне недостаточного уровня витамина D [3], повышают риск развития опухолей эндометрия, яичников и шейки матки. Кроме того, иммуномодулирующее, антипролиферативное, проапоптотическое, антиангиогенное, противовоспалительное и противоопухолевое действие витамина D [4], обнаруженное в фундаментальных и клинических исследованиях, даёт дополнительную поддержку идее использования витамина D в профилактике и терапии различных «гинекологических» опухолей, в т.ч. РШМ.

В настоящей статье последовательно рассмотрены молекулярные основы противовирусного действия витамина D, результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на противовирусное действие витамина D против ВПЧ. Показано, что витамин D целесообразно использовать в профилактике и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D

Витамин D-индуцированные механизмы, связанные с противовирусной активностью, включают коррекцию врождённого иммунного ответа (интерфероны), повышение уровней кателицидина (LL-37) и дефенсина и активацию специфических противовирусных микроРНК.

Витамин D усиливает эффект интерферона, уменьшая синтез вирусных белков в заражённых вирусами клетках. Например, в культуре гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита С, эффект 1,25(OH)D проявлялся в запуске генов, связанных с аутофагией вирусных частиц (GPR37, рецептор 37 G-белков, HIF1a – фактор, индуцируемый гипоксией и CCL20, хемокиновый лиганд-20) и подавлении интенсивности репликации вируса [5].

Одной из основ противовирусного действия витамина D является повышение экспрессии антимикробных пептидов LL-37 (кателицидин) и бета-дефенсина-2 [6], которые проявляют не только микробицидную, но, также, противогрибковую и противовирусную активность [7].

Антимикробный пептид кателицидин является неотъемлемым компонентом витамин-D-зависимого врождённого антимикробного иммунитета. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и в белковые оболочки вирусов и, приводя к

образованию пор, нарушают целостность микроорганизмов. Кроме того, проникая внутрь бактерий и вирусов, положительно заряженные антимикробные пептиды связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, что также стимулирует гибель и бактерий, и вирусов.

Обработка моноцитов в культуре посредством биологически активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамин-D3) дозозависимо повышала экспрессию мРНК антимикробного пептида кателицидина в 48...140 раз, причем повышение экспрессии гена кателицидина коррелировало с повышенной экспрессией белка кателицидина [8]. В клиническом исследовании установлена корреляция между уровнем 25-гидроксивитамина D и уровнями кателицидина в плазме крови (фактор корреляции 0,45, $p=0.05$) [9]. Более высокие уровни кателицидина в плазме существенно (в 3.7 раза) снижают риск смерти от инфекции у пациентов с диализом [10].

Витамин D *повышает экспрессию определённых микроРНК, которые проявляют противовирусные и онкопротекторные свойства*. Напомним, что микроРНК представляют собой короткие специфические фрагменты РНК, которые ассоциируются с матричной РНК для синтеза того или иного белка и осуществляют тонкую настройку экспрессии этого белка. Иначе говоря, посредством микроРНК синтезируется столько молекул белка, сколько нужно для потребностей клетки. Как недостаточный, так и избыточный синтез белков может приводить к развитию опухолей.

Витамин D и активированные им микроРНК (в частности, miR155 и miR146) тормозят экспрессию целевых специфических белков, ассоциированных с формированием избыточного воспаления (толл-рецепторы TLR2/4, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, NF- κ B, IKK, SOCS1 [11]. Активная форма витамина, 1,25(OH)D, потенцирует ингибирующее действие микроРНК-130a при репликации вируса гепатита С [5], повышающего риск опухолевых процессов в печени в десятки раз. Фундаментальные исследования показали, что воздействие витамина D на иммунитет также осуществляется посредством регуляции деления Т-хелперных лимфоцитов, дифференцирования В-клеток, секреции интерферона и других цитокинов, что способствует снижению избыточного воспаления [1].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ДРУГИХ ВИРУСОВ

RS-вирусная инфекция снижает противовирусную и противоопухолевую защиту организма через негативное воздействие на метаболизм витамина D. При заражении клеток RS-вирусы уменьшают экспрессию рецептора витамина D (VDR) и увеличивают экспрессию фермента 1 β -гидроксилазы, которая инактивирует витамин D [10]. Витамин D способствует усилению противовирусной защиты клеток при участии противовирусного и антибактериального пептида кателицидина и активации сигнальных путей интерферона [11].

Поддерживая противовирусный иммунитет, *витамин D также снижает вызываемую RS-вирусом активацию провоспалительного фактора NF- κ B и соответствующих цитокинов в эпителии дыхательных путей*.

Витамин D индуцирует синтез белка IкВ α , ингибитора фактора NF-kB и снижает вызываемую RSV активацию провоспалительных генов, управляемых NF-kB (IFN-бета, CXCL10 и др). Ингибирование NF-kB посредством аденовирусных частиц, содержащих IкВ α имитировало эффекты витамина D. Таким образом, *витамин D уменьшает воспалительную реакцию на вирусные инфекции, не снижая, при этом, своего противовирусного действия* [12].

Мета-анализ 25 рандомизированных исследований (n=10933), проведенный с использованием данных об индивидуальных пациентах, показал, что *допации витамина D способствовали снижению риска инфицирования ОРЗ, в среднем, на 12% (О.Р. 0.88, 95% ДИ 0.81...0.96, P<0.001)*. При проведении анализа подгрупп пациентов было установлено, что среди пациентов, имевших более одного эпизода ОРЗ в год, риск повторного заболевания ОРЗ снижался на 20% при приеме витамина D (ОР 0.80, 95% 0.69 to 0.93, P=0.004) [13].

Активность ретровируса, ассоциированного со множественным склерозом и вируса Эпштейна-Барра, взаимосвязана с обеспеченностью витамином D пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом. В частности, установлена обратная корреляция между концентрацией ретровирусов и концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови (P<0.01) [14]. Напомним, что внутриутробное инфицирование плода вирусом Эпштейн-Барра ассоциировано с множественными пороками развития, в том числе несовместимыми с жизнью и повышением риска рождения ребёнка с детским церебральным параличом.

Недостаточность витамина D (25(OH)D<30 нг/мл) при трансплантации почек является независимым фактором риска увеличения частоты оппортунистических вирусных инфекций (*цитомегаловирусной инфекции и онкогенной полиомавирусной инфекции ВКV*), которая стимулирует развитие опухолей различной локализации). Значительно более низкая частота оппортунисти-

ческих вирусных инфекций отмечена в подгруппе с достаточными уровнями витамина D (12%), чем в подгруппе с недостаточностью витамина D (24 пациента, 38%, P<0.01) [15].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ

Кожные и генитальные папилломы – дерматологические изменения кожи и слизистых, вызываемые ВПЧ. Иммунотерапия, включающая вакцины против ВПЧ, а также вещества, косвенно стимулирующие иммунный ответ – циметидин, левамизол, препараты цинка и витамина D, в настоящее время занимают значительное место в лечении бородавок из-за низкой встречаемости побочных эффектов, простоты использования и достаточной эффективности [16].

В клиническом исследовании ВПЧ-инфекция и цервикальная интраэпителиальная неоплазия ассоциированы с недостаточностью витамина D3 (p=0.009). Учитывая доказанные противовоспалительные функции витамина D3, его недостаточность может быть возможной причиной персистенции ВПЧ [17]. Титры антител для разных штаммов ВПЧ были значительно выше среди пациенток с более низким 25(OH)D (<30 нг/мл) [18].

Цервикальная форма ВПЧ ассоциирована с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке (n=2353). После корректировки на возраст, этническую принадлежность, пол и т.д. риск инфицирования ВПЧ был повышен у женщин с глубоким дефицитом витамина (25(OH)D<12 нг/мл, ОР 2,90, 95% ДИ 1,32...6,38), с дефицитом витамина (12-19 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,08...4,45) и с недостаточным уровнем витамина (20-29 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,22...3,93) при сравнении с пациентами, которые имеют достаточный уровень 25(OH)D (>30 нг/мл) [19]. В среднем, риск инфицирования ВПЧ увеличивался на 14% при снижении уровня сыворотки 25(OH)D на каждые 10 нг/мл (ОР 1,14, 95% ДИ 1,02-1,27) (Рис. 1).

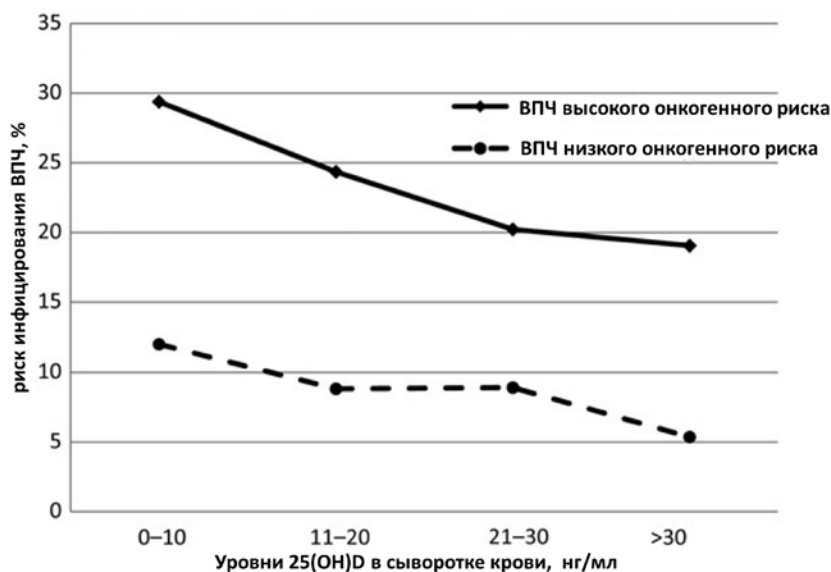


Рисунок 1 - Заболеваемость ВПЧ падает при возрастании уровней 25(OH)D в сыворотке крови.

В клиническом случае у пациентки с папилломой на правом указательном пальце была показана эффективность местного применения витамина D [20]. Пациентка А., 41 год, с врожденным заболеванием почек перенесла трансплантацию почки от умершего донора и находилась на иммунодепрессантной терапии (такролимус, мофетила микофенолят). Через 19 месяцев после трансплантации у пациентки образовалась папиллома на правом указательном пальце, которая выростала вновь и вновь, несмотря на многократную криотерапию и электрокоагуляцию. Местное лечение папилломы с использованием раствора 1,25(OH)D (0.5 мкг/сут) привело к полному излечению через 3 месяца.

ВИТАМИН D КАК НУТРИЕНТНАЯ ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

1,25-дигидроксивитамин-D3 ингибирует пролиферацию опухолевых клеток шейки матки путем подавления экспрессии онкогена рака шейки матки (HCCR-1) и увеличения экспрессии проапоптотического белка p21. Опухолевые клетки шейки матки (линия HeLaS3) культивировали в средах с различными концентрациями 1,25-дигидроксивитамина-D3, которые индуцировали остановку клеточного цикла на фазе G1. 1,25-дигидроксивитамин-D3 дозозависимо уменьшал экспрессию белка HCCR-1 посредством транскрипционной регуляции экспрессии гена HCCR-1 и повышенной экспрессии белка p21 и промоторной активности [21].

1,25-дигидроксивитамин-D3 увеличивает экспрессию онкопротективных микроРНК в клетках РШМ (линия SiHa). МикроРНК влияют на экспрессию многочисленных белков деления клетки. Поэтому, поддержание функции микроРНК играет важную роль для торможения возникновения развития опухолей. Показано, что 1,25-дигидроксивитамин-D3 регулирует экспрессию онкозащитных микроРНК miR-22, miR-296-3p и miR-498 [22].

Иммуногистохимический анализ рецептора витамина D (VDR) при цервикальной карциноме показал, что уровни экспрессии рецептора VDR повышены по сравнению с нормальной тканью шейки матки. Окрашивание на VDR было однородным, без визуальных различий между отдельными опухолевыми клетками. Умеренно-сильное окрашивание на VDR было обнаружено в 16 из 21 биопсий рака шейки матки независимо от того, экспрессировали ли эти опухоли цитокератин-10 или трансглутаминазу К. Повышенная экспрессия VDR является одним из

аспектов иммунного ответа организма на ВПЧ [23].

Делеция рецептора витамина D в эксперименте сенсibiliзирует эпителий к химически-индуцированному опухолегенезу. Данный эффект вполне понятен, т.к. 1,25-дигидроксивитамин-D3 является мощным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза в различных типах клеток, включая кератиноциты. У мышей, гомозиготных по делеции рецептора витамина VDR («VDR(-/-)»), пероральное введение канцерогена 7,12-диметилбензотрацена (ДМБА) вызывало развитие папиллом на всех участках тела со средней опухолевой нагрузкой в 5,3 папиллом/мышь. Никаких папиллом или каких-либо других поражений кожи не наблюдалось у мышей без делеции рецептора («VDR(+/-)»), соответствующих возрасту и полу [24].

Кожа мышей линии VDR(-/-) имела признаки гиперпролиферации уже начиная с 7-недельного возраста. Гиперпролиферация клеток кожи резко усиливалась после воздействия ДМБА. Без воздействия канцерогена, мыши VDR(-/-) не проявляли образования опухолей, но развивали прогрессирующий фенотип кожи, характеризующийся утолщенной морщинистой кожей, дермоидными кистами и длинными вьющимися когтями. Усиленная чувствительность мышей VDR(-/-) к химически индуцированному канцерогенезу кожи дает убедительные доказательства того, что нарушение сигнализации VDR предрасполагает к неоплазиям, вызываемым ВПЧ [24].

Гистопатологический анализ поражений кожи у мышей VDR(-/-) указал на наличие, в общей сложности, 94 опухолей кожи, которые развивались у мышей VDR(-/-) и которые были классифицированы по гистологическим подтипам (Рис. 2). Наиболее частые поражения кожи (40% всех опухолей) были сальными папилломами (рис. 2А), доброкачественными поражениями, которые связаны с волосяными фолликулами, сальными железами и межфолликулярной дермой. Следующим наиболее частым классом опухолей (25% поражений) были плоскоклеточные папилломы (Рис. 2Б), за которыми следовали фолликулярные папилломы (15% поражений, рис. 2В). Другие виды поражений, которые наблюдались гораздо реже, включали базально-клеточную карциному (рис. 2Г) и гемангиому (рис. 3Д). Пигментированные поражения, классифицированные как меланотические очаги, которые обычно не наблюдаются в коже мыши, часто наблюдались у мышей с делецией VDR(-/-) (11% поражений). Меланотические очаги (рис. 2Е) состояли из агрегатов сильно пигментированных клеток с плохо выраженными цитоплазматическими признаками [24].

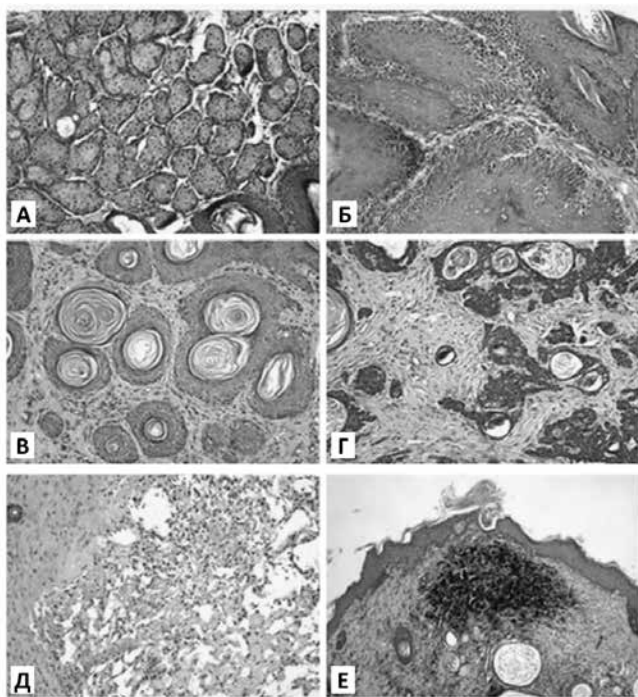


Рисунок 2 - Гистопатология поражений кожи, вызванных ДМБА, у мышей с делецией рецептора VDR(-/-). Участки опухолей кожи, окрашенные гематоксилином/эозином, были получены от мышей с делецией VDR(-/-) через 6 месяцев после воздействия ДМБА. (А) Поражения содержали преобладание хорошо дифференцированных сальных желез и были помечены сальными папилломами. (Б) Поражения, состоящие преимущественно из плоскоклеточных клеток, были помечены плоскими папилломами. (В) Преобладание abortивных волосяных фолликул, фолликулярные папилломы. (Г) Массы с базальными клетками, проросшими в дерму, были классифицированы как карциномы базальных клеток. (Д) Отдельные опухоли состояли из тонких капиллярных сетей (гемангиомы). (Е) Дermalные скопления меланина, содержащие макрофаги (меланотические очаги).

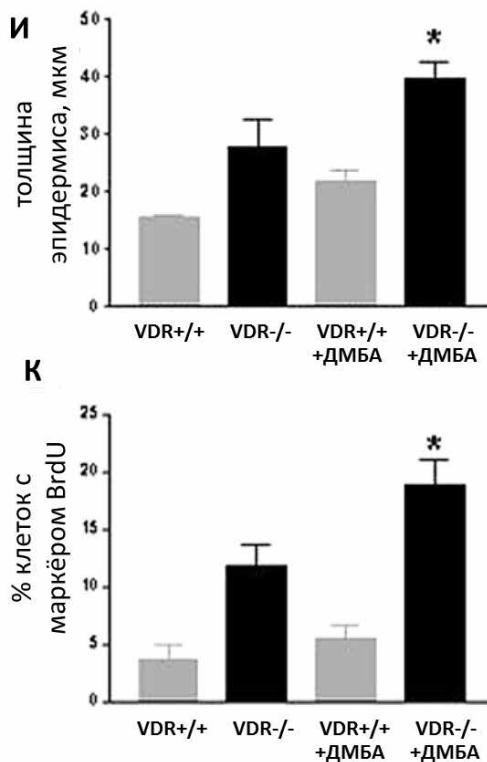
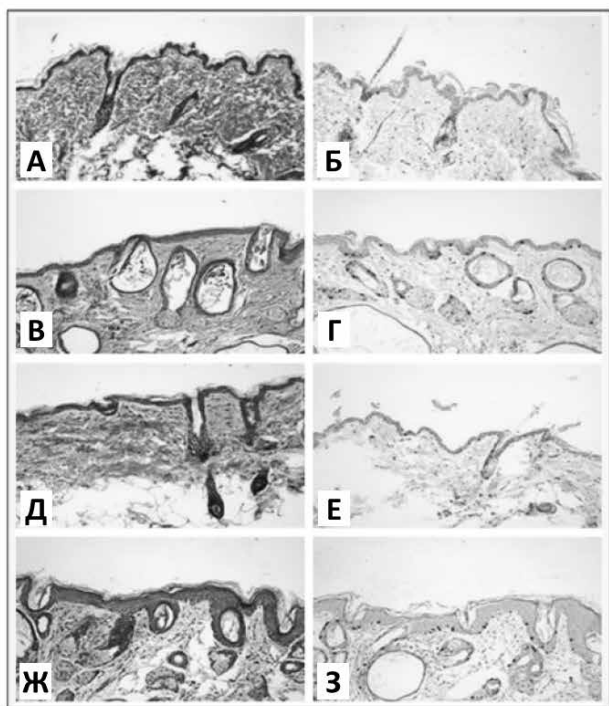


Рисунок 3 - Воздействие канцерогена ДМБА на пролиферативный маркер BrdU у мышей с делецией VDR(-/-). Представительные изображения окраски гематоксилином/эозином (А, В, Д, Ж) и маркировки BrdU (Б, Г, Е и З) неопухолевой несущей кожи, полученной из нормальных мышей (VDR+/+), А, Б, Д, Е) и при делеции (VDR-/-), В, Г, Ж, З). BrdU визуализировали иммунопероксидазой с биотинилированным моноклональным антителом, направленным против BrdU. Приведены количественные оценки толщины эпидермиса (И) и количества клеток с маркером BrdU (К) у мышей VDR+/+ и VDR-/-, обработанных ДМБА.

Так как витамин D оказывает антипролиферативное и пролиферативное действие на кератиноциты, исследовали биопсии кожи от мышей с VDR(-/-) посредством количественного определения пролиферативного маркера BrdU. Во всех опухолях от мышей с VDR(-/-) уровни BrdU были выше, чем в соседней здоровой коже (Рис. 3). В большинстве опухолей пролиферация клеток ограничивалась одним слоем. В других случаях (особенно при плоских папилломах) BrdU-положительные клетки были сгруппированы в несколько слоев. Данные показывают, что расширение опухоли связано с дальнейшим усилением пролиферации эпидермальных клеток у мышей с делецией гена рецептора витамина D [24].

В клинико-эпидемиологическом исследовании более высокое потребление кальция и витамина D ассоциировано с уменьшением риска развития неоплазии шейки матки (n=2430, в т.ч. 405 случаев цервикальной неоплазии). По сравнению с самым низким квартилем потребления кальция, риск заболевания дозозависимо снижался в двух верхних квартилях на 14% (ОШ 0.86, 95% ДИ 0.63...1.17) и на 50% (ОШ 0.50, 95% ДИ 0.34...0.73), соответственно (P=0.004). Более высокое потребление витамина D независимо снижало риск заболевания на 20% (3-ий квартиль, ОР 0.80, 95% ДИ 0.56...1.15 и на 36% (4-ый квартиль, ОР 0.64, 95% ДИ 0.43...0.94, P=0.013) [25].

Таким образом, противовирусное и противоопухолевое действие витамина D позволяет предположить, что повышение обеспеченности этим витамином будет повышать успешность терапии опухолевых заболеваний шейки матки. Действительно, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании долгосрочное добавление витамина D индуцировало регрессию цервикальной интраэпителиальной неоплазии [26].

Группа женщин с диагнозом интраэпителиальной неоплазии 1-го класса (n=58) была рандомизирована на приём 50000 МЕ витамина D3 (n=29) или плацебо (n=29) каждые 2 недели в течение 6 месяцев. Через 6 месяцев регресс заболевания отмечен у более высокого процента женщин в группе принимавших витамин D (85%, группа плацебо – только 54%, P=0.01). Дотации витамина D повышали уровни витамина D в сыворотке по сравнению с группой плацебо (+12,3±11,4, нг/мл, плацебо: -0.1±3,7 нг/мл, P<0.001) и приводили к значительному снижению уровней инсулина в сыворотке крови (-5,3±7,3 МЕ/мл, плацебо: +2,4±5,9 МЕ/мл, P<0.001). Результатом приёма витамина D также были значительное увеличение оксида азота в плазме (NO) (+15,5±10.3, плацебо: +4,0±13,4 мкмоль/л, P=0.001) и общего глутатиона (+11,8±15, плацебо: -294,2±595,1 мкмоль/л, P=0.01). Таким образом, витамин D приводил к клинической регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии на фоне нормализованного метаболизма инсулина, улучшенного кровообращения (NO – эффективный вазодилататор) и увеличения антиоксидантного ресурса крови [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта, витамин D также характеризуется противовирусным действием, повышает устойчивость к действию проонкогенов. Увеличивая экспрессию интерферона альфа, кателецидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врождённого противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусных гепатитов, респираторных инфекций, ВПЧ. Противовирусные эффекты витамина D весьма важны для повышения эффективности профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

Для проведения адьювантной терапии с целью повышения иммунитета к ВПЧ, для профилактики эрозии шейки матки, других неопластических изменений шейки матки в т.ч. рака шейки матки) женщинам необходимо поддерживать достаточный для функциональной активности противовирусной системы иммунитета уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. Причем этот уровень должен быть даже немного выше общепринятой нижней границы нормы в 30 нг/мл, а именно, концентрация витамина D по оценке метаболита 25(ОН)D должна быть в диапазоне 40-100 нг/мл [4]. Женщинам с отягощенным анамнезом и клинической картиной папилломавирусного кожи и шейки матки важно принимать витамин D в дозах не менее 1000...2000 МЕ/сут в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее года); женщинам страдающим (в дополнение к ВПЧ) глюкозотолерантностью, ожирением, инсулинрезистентностью или диабетом, – в дозах 2000...4000 МЕ/сут и более (в этом случае доза подбирается индивидуально, под контролем врача гинеколога-эндокринолога). Для повышения противовирусного и противоопухолевого иммунитета, а также с целью снижения риска папилломавирусной инфекции пациентам необходимо поддерживать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови в диапазоне 40-100 нг/мл.

Вариантом терапевтического назначения для проведения адьювантной терапии витамина D является использование фармакологического препарата «Детрифорт® 1000» в капсулах по 1000 МЕ [27]. Женщинам с отягощенным анамнезом и клинико-лабораторной картиной папилломавирусного поражения кожи и шейки матки важно принимать витамин D в дозах не менее 1000-2000 МЕ/сут (1-2 капс. Детрифорт 1000) в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее года); женщинам, страдающим глюкозотолерантностью, ожирением, инсулинрезистентностью или диабетом - в дозах 2000-4000 МЕ/сут, при необходимости под контролем анализа 25(ОН)D в крови до 7000 МЕ/сутки в течение 3-4 недель, с последующим приемом безопасной дозы 2000-4000 МЕ/сутки лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии), onco.kz/ru/, <https://www.zakon.kz/4891585-v-kazahstane-rastet-chislo-onkobolnyh-i.html>.
2. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.
3. Khoo AL, Chai LY. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine.* 2011;55(2):294-300.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568 с.
5. Duan X, Guan Y, Li Y, Chen S, Li S, Chen L. Vitamin D Potentiates the Inhibitory Effect of MicroRNA-130a in Hepatitis C Virus Replication Independent of Type I Interferon Signaling Pathway. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:508989.
6. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200.
7. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl).* 2010;88(5):441-50.
8. al2. Korucu E, Pur Ozyigit L, Ortakoylu MG, Bahadir A, Akalin ES, Kara A, Uzun H, Onal B, Caglar E. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015 Sep 14;32(3):222-7.
9. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28.
10. Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo CA Jr, Koeffler HP, Thadhani R. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):418-24.
11. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-Regulated MicroRNAs: Are They Protective Factors against Dengue Virus Infection? *Adv Virol.* 2016;2016:1016840.
12. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965-74.
13. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
14. Mostafa A, Jalilvand S, Shoja Z, Nejati A, Shahmahmoodi S, Sahraian MA, Marashi SM. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2017;89(7):1309-1313.
15. Rech MA, Fleming JN, Moore CL. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(2):95-100.
16. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):364-370.
17. Ozgu E, Yilmaz N, Baser E, Gungor T, Erkaya S, Yakut HI. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):177-180.
18. Zimmerman RK, Lin CJ, Raviotta JM, Nowalk MP. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2345-9.
19. Shim J, Perez A, Symanski E, Nyitray AG. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1886-92.
20. Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, Paudice N, Tsalouchos A, Zanazzi M, Bertoni E. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin d in a renal transplant recipient. *Case Rep Transplant.* 2011;2011:368623.
21. Wang G, Lei L, Zhao X, Zhang J, Zhou M, Nan K. Calcitriol Inhibits Cervical Cancer Cell Proliferation Through Downregulation of HCCR1 Expression. *Oncol Res.* 2014;22(5-6):301-9.
22. Gonzalez-Duarte RJ, Cazares-Ordóñez V, Romero-Córdoba S, Diaz L, Ortiz V, Freyre-Gonzalez JA, Hidalgo-Miranda A, Larrea F, Avila E. Calcitriol increases Dicer expression and modifies the microRNAs signature in SiHa cervical cancer cells. *Biochem Cell Biol.* 2015;93(4):376-84.
23. Reichrath J, Rafi L, Muller SM, Mink D, Reitnauer K, Tilgen W, Schmidt W, Friedrich M. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in cervical carcinoma. *Histochem J.* 1998;30(8):561-567.
24. Zinser GM, Sundberg JP, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2002;23(12):2103-2109.
25. Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):400-9.
26. Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Aghadavod E, Karamali M, Kashanian M, Asemi Z. Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Cancer.* 2017;8(1):58-67.

27. <https://tab.103.kz/detrifors-1000-instruktsiya/>
28. Болатбекова Р.О. Новые подходы к диагностике рака шейки матки в Республике Казахстан. Дисс. соискание степени доктора философии (PhD). – ПК, - 2018

REFERENCES

1. Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии), [onco.kz/ru/](https://www.zakon.kz/4891585-v-kazahstane-rastet-chislo-onkobolnyh-i.html), <https://www.zakon.kz/4891585-v-kazahstane-rastet-chislo-onkobolnyh-i.html>.
2. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.
3. Khoo AL, Chai LY. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine.* 2011;55(2):294-300.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D - smena paradigmy. M., GEOTAR-Media, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568 s.
5. Duan X, Guan Y, Li Y, Chen S, Li S, Chen L. Vitamin D Potentiates the Inhibitory Effect of MicroRNA-130a in Hepatitis C Virus Replication Independent of Type I Interferon Signaling Pathway. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:508989.
6. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200.
7. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl).* 2010;88(5):441-50.
8. a12. Korucu E, Pur Ozyigit L, Ortakoylu MG, Bahadir A, Akalin ES, Kara A, Uzun H, Onal B, Caglar E. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015 Sep 14;32(3):222-7.
9. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28.
10. Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo CA Jr, Koeffler HP, Thadhani R. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):418-24.
11. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-Regulated MicroRNAs: Are They Protective Factors against Dengue Virus Infection? *Adv Virol.* 2016;2016:1016840.
12. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965-74.
13. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
14. Mostafa A, Jalilvand S, Shoja Z, Nejati A, Shahmahmoodi S, Sahraian MA, Marashi SM. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2017;89(7):1309-1313.
15. Rech MA, Fleming JN, Moore CL. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(2):95-100.
16. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):364-370.
17. Ozgu E, Yilmaz N, Baser E, Gungor T, Erkaya S, Yakut HI. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):177-180.
18. Zimmerman RK, Lin CJ, Raviotta JM, Nowalk MP. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2345-9.
19. Shim J, Perez A, Symanski E, Nyitray AG. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1886-92.
20. Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, Paudice N, Tsalouchos A, Zanazzi M, Bertoni E. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin d in a renal transplant recipient. *Case Rep Transplant.* 2011;2011:368623.
21. Wang G, Lei L, Zhao X, Zhang J, Zhou M, Nan K. Calcitriol Inhibits Cervical Cancer Cell Proliferation Through Downregulation of HCCR1 Expression. *Oncol Res.* 2014;22(5-6):301-9.
22. Gonzalez-Duarte RJ, Cazares-Ordóñez V, Romero-Córdoba S, Diaz L, Ortiz V, Freyre-Gonzalez JA, Hidalgo-Miranda A, Larrea F, Avila E. Calcitriol increases Dicer expression and modifies the microRNAs signature in SiHa cervical cancer cells. *Biochem Cell Biol.* 2015;93(4):376-84.
23. Reichrath J, Rafi L, Muller SM, Mink D, Reitnauer K, Tilgen W, Schmidt W, Friedrich M. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in cervical carcinoma. *Histochem J.* 1998;30(8):561-567.
24. Zinser GM, Sundberg JP, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2002;23(12):2103-2109.
25. Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among

- Japanese women. Eur J Clin Nutr. 2010;64(4):400-9.
26. Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Aghadavod E, Karamali M, Kashanian M, Asemi Z. Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Cancer. 2017;8(1):58-67.
27. <https://tab.103.kz/detrifors-1000-instruktsiya/>
28. Novyye podhodyi k diagnostike raka sheyki matki v Respublike Kazahstan, Bolatbekova R.O., Dissertatsiya na soiskanie stepeni doktora filosofii (PhD), RK 2018 god

ТҮЙІНДЕМЕ

АДАМНЫҢ ПАПИЛЛОМАВИРУСЫНЫҢ ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАРЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ ЖӘНЕ ЖАТЫР МОЙНЫНЫҢ УЕРТТІҢ НЕОПЛАСТИКАЛЫҚ АУРУЛАРЫ ҮШІН Д ВИТАМИНІНІҢ ВИРУСҚА ҚАРСЫ ӘСЕРІ

О.А. Громова¹, И.Ю. Торшин¹, Д.Р. Қайқарова², О.В. Шатковская², В.Н. Локшин³, Ш.К. Кәрібаева³

¹ FIT IU RAS, Фармакиноинформатика институты
Ресей Мәскеу

² Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (КазНИИОИ).

³ «PERSONA» халықаралық репродуктология клиникалық орталығы
Қазақстан, Алматы

Белгілі бактерияға қарсы әсерден басқа, Витаминге де антивирустық әрекет сипатталады. Интерферон-альфа, кателизин, дефсенин және антивирустық miRNA экспрессиясын ұлғайту арқылы дәрумені теріге қарсы вирусқа қарсы иммунитеттің әр түрлі механизмдерін белсендіреді. Негізгі және клиникалық зерттеулердің нәтижелері вирустық гепатиттерді, тыныс жолдарының инфекцияларын және адам папилломавирусын (HPV) табысты емдеу үшін Д дәрумені жетіспеушілігін өтеу қажеттілігін көрсетеді. Д витаминінің вирусқа қарсы әсері жатыр мойнының уердін неопластикалық ауруларының алдын алу және емдеудің тиімділігін арттыру үшін маңызды.

Түйін сөздер: Витамин D, адам папилломавирусы, жатыр мойны обыры, Detrifors

SUMMARY

ANTIVIRAL EFFECTS OF VITAMIN D AS THE BASIS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND NEOPLASTIC DISEASES OF THE CERVIX

O.A. Gromova¹, I.Yu. Torshin¹, D.R. Kaydarova², O.V. Shatkovskaya², V.N. Lokshin³, Sh.K. Karibaeva³

¹ FIT IU RAS, Institute of Pharmacoinformatics
Russia Moscow

² Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (KazNIIOiR).

³ International Clinical Center for Reproductology «PERSONA»
Kazakhstan, Almaty

In addition to the pronounced antibacterial effect, vitamin D is also characterized by antiviral action. By increasing the expression of interferon-alpha, cathelicidin, defensin and antiviral miRNA, vitamin D activates various mechanisms of innate antiviral immunity. The results of basic and clinical studies show the need to compensate for vitamin D deficiency for successful treatment of viral hepatitis, respiratory infections and human papillomavirus (HPV). The antiviral effects of vitamin D are also important for increasing the effectiveness of the prevention and treatment of neoplastic diseases of the cervix uteri.

Key words: Vitamin D, human papillomavirus, cervical cancer, Detrifors

МРНТИ 76.29.49
УДК 618.11-007.44

CLINICAL CASE OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE OVARY AS A PROBLEM OF THE IMPERFECTION OF THE SCREENING STRATEGY

A.I. Korkan, M.V. Laktionova

Kazakh Medical University of Continuing Education
Kazakhstan, Almaty
Summary

АННОТАЦИЯ

Transitional cell tumors of the ovary are quite rare neoplasms and there is currently no single treatment strategy for this pathology. However, among gynecological malignant neoplasms, ovarian cancer has the highest mortality rate. Due to the lack of effective screening programs, only in 20% of cases it is possible to diagnose at stage I and II of the disease. Thus, early diagnosis is a challenge for oncologists around the world.

This article presents a clinical case of the problem of primary diagnosis of transitional cell carcinoma, for the analysis, which we conducted a literature review of the main methods of diagnosis of malignant tumors.

Key words: *transitional cell tumor, magnetic resonance imaging, oncomarkers, ultrasound diagnostics.*

Among gynecological malignant neoplasms, ovarian cancer has the highest mortality rate. The frequency of 5-year survival in patients with a progressive stage of the disease ranges from 20% to 25%. Due to the lack of effective screening programs and the asymptomatic course of the disease in the early stages, in most patients ovarian cancer (OC) is detected in the disseminated form and only in 20% of cases it is possible to diagnose stage I and II, which significantly reduces the effectiveness of primary treatment and has a negative effect on further prognosis of the disease [1].

Ovarian transitional cell tumors are a heterogeneous group of neoplasms united by a histopathological similarity with urothelium. They are divided into benign, borderline, malignant Brenner tumors and transitional cell carcinomas [2]. Ovarian transitional cell carcinomas were first described by Austin and Norris and are invasive tumors consisting of epithelial cells that resemble urothelium and contain neither benign nor borderline Brenner tumor components and are characterized by papillary structures lined with malignant cells of the transitional cell type, or nests of these cells in a fibrous or fibromatous stroma. The age of patients with transitional cell carcinomas varies from 30 to 94 (on average, 56) years. The clinical manifestations of these tumors are non-specific and include abdominal pain or discomfort, weight loss, bleeding from the external genital tract, back pain or dysuric disorders. Macroscopically, transitional cell carcinomas reach 3–30 (on average, 12) cm in diameter, grayish-white, 60% of the cases are cystic-solid, 24% are solid, 16% are cystic, 14–41% - bilateral. In contrast to Brenner tumors, calcification of the stroma is uncharacteristic for them. Microscopic examination revealed diffuse, local or non-uniform trabecular structures [3, 4].

The diagnostic standard is ultrasound of the pelvic organs [5] and the CA 125 tumor marker [6], which is of low sensitivity and specificity, and as a whole increases

sensitivity to 89.4% and specificity to 99.8% [7,8], however, it does not affect survival [7,8]. As well as an algorithm taking into account the indicators of two, CA 125 and HE-4 tumor markers (calculation of the ROMA index), in order to determine the risk of malignancy, the sensitivity and specificity of the method also significantly increases [7].

Currently, the use of magnetic resonance imaging (MRI) is considered to be a reliable method for accurately determining the origin of a tumor and the detailed characteristics of its structure, as well as determining the local invasion of a tumor [9,10]. Its advantages are high resolution, the ability to use without the introduction of a contrast agent and the absence of ionizing radiation [11].

In the diagnosis of ovarian lesions without clear signs of benign or malignant MRI has a sensitivity of 76% and a specificity of 97% [12]. In the work of L. Manganaro et al. it was shown that MRI is more effective than computed tomography (CT), when assessing the spatial relationship of the pelvic masses and the differential diagnosis of solid and liquid components [13]. According to A. Tsili et al., the use of MRI in the diagnosis of ovarian tumors is somewhat more effective than CT, however, no statistically significant differences were obtained [14].

Due to the rarity of transitional cell ovarian tumors, the tactics of treating patients with this pathology is not entirely clear.

Ovarian transitional cell carcinomas characterized by good sensitivity to chemotherapy. The standard of treatment is extirpation of the uterus with appendages, removal of the greater omentum, followed by cisplatin-containing chemotherapy. Factors that affect the survival of patients receiving chemotherapy include the clinical stage of the disease, the percentage of transitional cell carcinoma in the primary tumor, and the results of the second-look surgery [2].

In this article, we present a clinical case of a transitional cell tumor of the ovary that was detected during surgical

treatment in a gynecological hospital concerning a pre-benign neoplasm of the ovary. The patient, 23 years old, was admitted with complaints of pulling pain in the lower abdomen, menstrual irregularities in the form of irregular menstruation with delays of up to 2-3 months. The cyst of the right ovary was discovered 2 years ago, repeatedly treated on an outpatient basis with anti-inflammatory, antibacterial and hormonal therapy, without effect. A patient with asthenic physique with a pronounced deficiency of body weight (BMI 15.8). In recent years, weight loss has not been observed. Lack of body weight notes throughout life. Ultrasound of OMT: Ultrasound signs of cystic-modified ovary. MRI : Signs of a multicameral cystic formation of the right ovary (presumably serous - papillary cystadenoma of the right ovary). Oncomarkers CA 125: 21.3 IU / ml, NE - 4: 65.1 pmol / l. In the description of the echo picture and MRI data for the malignant course of the tumor was not, the values of tumor markers are also within the normal range. Preliminary examination by the gynecologic oncologic, the conclusion about the absence of oncopathology was given. Macroscopically, during laparoscopy, cystic formation up to 5 cm in diameter, gray-white, loose structure was detected.

Exfoliated and removed from the abdominal cavity in the endobag. Microscopic description: multi-chamber cyst with the growth of a malignant tumor with papillae, solid growth, lamellar cells of transitional cell carcinoma, nuclear polymorphism, mitotic fission figures and infiltrating growth. Conclusion: Transitional cell carcinoma (CD -O codes 8120/3) of the ovary. The patient is referred for pre-examination and treatment in an oncological institution. In this case, we were faced with the problem of primary screening, at no stage of the survey there was an assumption about the malignancy of the tumor.

Findings. Our literary review of each stage of diagnosis of our clinical case showed that the primary diagnosis of ovarian cancer remains a challenge for oncologists around the world, despite the development of medical technology and quite promising results on the sensitivity and specificity of diagnostic methods. To solve, it is necessary to answer a series of questions about the possibility and feasibility of organizing screening, criterion and quality of interpretation of the picture of instrumental data, as well as interest and thorough training of specialists in the field of visual diagnostics.

REFERENCES

- Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *MolCell Proteomics* 2004; 3:355±66. <https://doi.org/10.1074/mcp.R400006-MCP200> PMID: 14764655
- Ceausu M., Terzea D., Georgescu A. et al. Transitional cell tumor of the ovary: a compact group with a heterogeneous histological and immunophenotypical pattern. *Roman J Morphol Embryol* 2008;49(4):513–6.
- Kitajima K., Hayashi M., Kuwata Y. et al. MRI findings of transitional cell carcinoma of the ovary. *Eur J Radiol Extra* 2006;57(1):27–30.
- Ziadi S., Trimeche M., Hidar S. et al. Bilateral Brenner tumor of the ovary associated with recurrent urothelial carcinoma of the urinary bladder. *N Am J Med Sci* 2010;1:39–41.
- Gentry-Maharaj A, Sharma A, Burnell M, Ryan A, Amso NN, Seif MW, et al. Acceptance of transvaginal sonography by postmenopausal women participating in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(1):73-79
- Yamamoto R., Fujita M., Kuwabara M. et al. Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers: case reports. *Japan J Clin Oncol* 1999;29(6):308–13.
- Buys SS, Partridge E, Black A. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The prostate, lung, colorectal and ovarian (plco) cancer screening randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association JAMA*. 2011;305(22):2295-2303
- Buys SS, Partridge E, Black A. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The prostate, lung, colorectal and ovarian (plco) cancer screening randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association JAMA*. 2011;305(22):2295-2303
- Brenner tumour. www.radiopaedia.org
- Cui YF, Li WH, Zhu MJ, et al. Clinical application and research of diffusion weighted MR imaging in complex ovarian tumors. *Journal of China Clinic Medical Imaging*. 2012; 23: 856–859.
- Dolgushin BI, Tyurin IE, Luk'yanchenko AB, Medvedeva BM, Dronova EL, Shima V, et al. Standards of CT- and MRI-contrast enhancement studies in oncology using. *Medical Alphabet*. 2013; 23 (3–4): 29–37. (In Russian).
- Solomatina AA, Tyumentseva MYu, Shabrina OV, Shirinova SS, Sargsyan Исследования и практика в медицине. 2017, Т. 4, №1, с. 40-48 Research'n Practical Medicine Journal. 2017, V. 4, №1, p. 40-48 NS. The role of additional methods of examination in diagnosing small ovarian neoplasms. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2008; 7 (5): 34–40. (In Russian).
- Manganaro L, Bernardo S, Sergi M, Sollazzo P, Vinci V, De Grazia A, et al. Burkitt's lymphoma presented as advanced ovarian cancer without evidence of lymphadenopathy: CT and MRI findings. *Case Rep Radiol*. 2013; 2013: 1–5. DOI: doi.org/10.1155/2013/940160.
- Tsili A, Tsampoulas C, Argyropoulou M, Navrozoglou I, Alamanos Y, Paraskevaides E, et al. Comparative evaluation of multidetector CT and MR imaging in the differentiation of adnexal masses. *Eur Radiol*. 2008; 18 (5): 1049–1057. DOI: [10.1007/s00330-007-0842-4](https://doi.org/10.1007/s00330-007-0842-4)

РЕЗЮМЕ

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРЕХОДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ЯИЧНИКА КАК ПРОБЛЕМА
НЕСОВЕРШЕНСТВА СТРАТЕГИИ СКРИНИНГА****А.И. Коркан, М.В. Лактионова**

Казахский медицинский университет непрерывного образования

Переходно-клеточные опухоли яичника достаточно редкие новообразования и единой тактики лечения данной патологии на сегодняшний день нет. Однако среди гинекологических злокачественных новообразований рак яичников имеет самую высокую летальность. Ввиду отсутствия эффективных скрининговых программ только в 20% случаях удается диагностировать на I и II стадии заболевания. Таким образом, ранняя диагностика является сложной задачей, стоящей перед онкологами во всем мире.

В данной статье представлен клинический случай проблемы первичной диагностики переходно-клеточной карциномы, для разбора, которого мы провели литературный обзор по основным методам диагностики злокачественных новообразований.

Ключевые слова: *переходно-клеточная опухоль, магнитно-резонансная томография, онкомаркеры, ультразвуковая диагностика.*

ТҮЙІНДЕМЕ

**СКРИНИНГТІК СТРАТЕГИЯНЫҢ ЖЕТІЛМЕГЕНДІГІ МӘСЕЛЕСІ РЕТІНДЕ АНАЛЫҚ БЕЗІНІҢ
ӨТПЕЛІ КЛЕТКАЛЫҚ КАРЦИНОМАСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ****А.И. Коркан, М.В. Лактионова**

Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті

От қабатының өтпелі жасушалары іс жүзінде сирек кездесетін ісіктер болып табылады және қазіргі уақытта осы патологияның бірде-бір емдеу стратегиясы жоқ. Алайда, гинекологиялық қатерлі ісік ауруларының арасында овариндік қатерлі ісіктің ең жоғары деңгейі бар. Тиімді скринингтік бағдарламалар болмағандықтан, жағдайлардың 20% -ында аурудың I және II сатысында диагностикалауға болады. Осылайша, ерте диагноз бүкіл әлем бойынша онкологтар үшін қиындық тудырады.

Бұл мақалада қатерлі ісіктерді диагностикалаудың негізгі әдістерін әдеби шолуды жүргізген талдауға арналған ауыспалы клеткалық карциноманың алғашқы диагнозы мәселесінің клиникалық жағдайы келтірілген.

Түйінді сөздер: *ауыспалы жасуша ісіктері, магниттік-резонанстық көріністер, онкомаркерлер, ультрадыбыстық диагностика.*

МРНТИ 76.29.48

ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ КУЛЬТУРА ЧЕЛОВЕКА: ИНВАЗИОННЫЕ СВОЙСТВА

Т.С. Клейменова¹, А.О. Дробинцева¹, В.О. Полякова¹, Ю.С. Крылова¹, А.А. Цыпурдеева¹

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

¹«Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»
Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

Наружный генитальный эндометриоз это женское гинекологическое заболевание, характеризующееся ростом ткани, сходной с эндометрием за пределами полости матки. Это обусловлено протеолитическими свойствами стромы внутренней оболочки матки. Миграция и инвазия являются ключевыми свойством живых клеток и играют решающую роль в нормальном развитии организма, иммунного ответа и патологических процессов, таких как метастазирование при раке и воспалительные процессы. В нашем исследовании был проведен анализ инвазии клеточных культур, основанный на измерении подвижности клеток и активности движения клеток по градиенту химио-аттрактанта. Было показано, что в контроле количество клеток, прошедших через трансэробный фильтр и прикрепившихся на поверхности, варьировало от 4,6 до 16,3. В клеточной культуре, полученной при эндометриозе, эти цифры практически не отличались и равнялись 6,5-12,8. Добавление перитонеальной жидкости в нижнюю камеру не влияло на миграционные способности клеток контрольной группы, однако усиливало инвазию в группе с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриальная культура клеток, наружный генитальный эндометриоз, миграция, инвазия

ВВЕДЕНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является одной из наиболее загадочных и нерешенных проблем современной гинекологии. Заболевание прочно удерживает одно из лидирующих мест как в структуре гинекологической патологии, так и в структуре женского бесплодия. Несмотря на многолетние клинические и экспериментальные исследования эндометриоза, достоверных сведений об этиологии и патогенезе заболевания известно достаточно мало. НГЭ характеризуется ростом ткани, сходной с эндометрием за пределами полости матки, что обусловлено протеолитическими свойствами стромы внутренней оболочки матки. В этом механизме задействованы различные протеазы, в том числе металлопротеиназы 2 и 9 типов [1, 2]. Очаги эндометриоза могут быть локализованы в слизистой оболочке, мышечной ткани, легких, серозе, клетчатке, коже и даже в костной ткани и глазах [3]. Так же эндометриоз обладает способностью метастазировать - по одной из теорий распространение клеток осуществляется током крови или лимфы. Различные молекулы были интенсивно исследованы как потенциальные терапевтические цели, среди них ароматаза P450 [4], эстрогены [5], цитокины [6], фактор некроза опухоли [7] и др. Способность эндометриодной ткани к инфильтративному росту и проникновению в окружающую ткань с ее последующей деструкцией, отсутствие вокруг очагов эндометриоза соединительно-тканной капсулы, тенденция к метастазированию и другие признаки сближают эндометриоз с опухолевым процессом.

Лечение эндометриоза относится к одной из наиболее сложных проблем в современной гинекологии, которая, несмотря на значительное количество исследований, остаётся окончательно не решенной. Активно изучается

как хирургический, так и гормональные методы лечения эндометриоза, но их совместное применение остается малоэффективным.

Эндометрий играет одну из самых важных ролей в системе женской половой сферы. Он неразрывно связан с работой яичников и матки, также его состояние сильно зависит от внешних факторов. Качество эндометрия определяет возможность женщины забеременеть и выносить ребёнка, особенно важным этот момент считается в первые недели беременности. Первые клеточные культуры эндометрия были выделены в 70-х годах прошлого века [8], но до сих пор эта модель для изучения взаимодействия клеток и оценки действия лекарственных препаратов остается актуальной. Культура эндометрия использовалась так же для изучения инвазии бластоцисты в стромальный слой эндометрия [9], исследования ориентации эмбриона в полости матки [10] и для получения мезенхимальных стволовых клеток [11].

Изучение миграции клеток в исследованиях эндометриоза представляет особый интерес, поскольку одной из основных проблем НГЭ является образование эндометриодных гетеротопий. Эндометриодные гетеротопии в виде желез и стромы эндометрия локализуются вне матки, они сходны по строению и функции с эндометриальной тканью.

Целью данного исследования являлось выделение клеточной культуры эндометрия от пациенток с наружным генитальным эндометриозом и дальнейшая характеристика миграционных и инвазивных свойств полученной культуры.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на материале у 7 пациенток: весь материал был разделен на 2 группы: контрольную

(n=4) и группу с НГЭ. В группу с НГЭ входил материал от пациенток с НГЭ I стадии (n=1) и IV стадии (n=2). В контрольной группе биопсия эндометрия выполнялась с диагностической целью путем проведения гистеро- или лапароскопии и пайпель-биопсии. Способ выделения и результат выделения клеточной культуры не зависел от метода получения материала. Материал был получен от пациенток возрастом от 23 до 38 лет. Все доноры проходили обследование в отделении оперативной гинекологии. В контрольной группе пациентки имели регулярный менструальный цикл. При обследовании у пациенток инфекций репродуктивного тракта выявлено не было. Получение материала для выделения клеточной культуры проводилось на 21-22 день менструального цикла (ДМЦ) в пяти случаях и на 7-12 ДМЦ в двух случаях.

Методика выделения эндометриальной клеточной культуры отработана и подробно описана в статье Э.К. Айламазяна и соавт. [12]. В данной работе в качестве фермента использовали коллагеназу II типа (Gibco), культивирование клеток проводилось в среде DMEM/F-12 с 10% FBS, оптимальная концентрация при высаживании на флакон равнялась 1×10^3 клеток в мл. Применение описанной методики позволяет получить культуру эндометриальных клеток стромального и железистого происхождения для широко спектра дальнейших исследований. Для образования монослоя культуре клеток требовалось 1-2 дня.

Криоконсервацию культуры осуществляли в 10% DMSO на сыворотке, разливали суспензию клеток в криовials с концентрацией не менее 1×10^6 . Криовials переносили в контейнер для замораживания при -80°C (Mr.Frosty, Nalgene). Через сутки клетки переносили в сосуды Дюара с жидким азотом для длительного хранения. Процедуру оттаивания проводили в водяной бане при 37°C . Жизнеспособность размороженной культуры определяли с помощью красителя трипанового синего и равнялась 80-90%.

Для оценки инвазии клеток применялись вставки Falcon в 24-луночные планшеты (BD Biosciences, США) с диаметром пор 8 мкм. Суспензию эндометриальных клеток в среде DMEM/F-12 вносили в верхнюю камеру (вставку), а в нижнюю камеру (лунку) вносили фетальную телячью сыворотку, а во второй серии экспериментов в нижнюю камеру вводили аутологичную перитонеальную жидкость. Планшеты инкубировали 10 часов при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 и затем подсчитывали

количество клеток, проникших через поры вставки в нижнюю камеру.

Тест на застывание раны (Scratch-тест) проводили с помощью μ -Dish 35 mm, high (Ibidi). Культура высаживалась в две лунки в концентрации 35,000 кл/мл, монослой доводили до 90-95%-й конfluence, наносили на монослой "рану", удалив специальную рамку из чашки Петри. Открепившиеся клетки удаляли с помощью DPBS, и добавляли свежую среду. Сканирование проводили через каждые 12 часов.

Для статистической оценки различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли ранговый U-критерий Манна-Уитни в программе «Statistica 7.0». Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Миграция и инвазия являются важными свойством живых клеток и играют решающую роль в нормальном развитии организма, иммунного ответа и патологических процессов, таких как метастазирование при раке и воспалительные процессы [13, 14, 15]. Изучение миграции клеток в исследованиях эндометриоза представляет особый интерес, поскольку одной из основных проблем НГЭ является образование эндометриоидных гетеротопий. В нашем исследовании был проведен анализ инвазии клеточных культур, основанный на измерении подвижности клеток и активности движения клеток по градиенту химио-аттрактанта (1 - фетальная телячья сыворотка, 2 - аутологичная перитонеальная жидкость). Было показано, что в контрольной группе количество клеток, прошедших через трансэробный фильтр (пора 8 мкм) и прикрепившихся на поверхности, варьировало от 4,6 до 16,3 в 5-ти полях зрения (при увеличении $\times 40$). В клеточной культуре, полученной при эндометриозе, эти цифры практически не отличались и равнялись 6,5-12,8 (рис. 1). Добавление перитонеальной жидкости в нижнюю камеру не влияло на миграционные способности клеток контрольной группы, однако усиливало инвазию в группе с НГЭ. Полученные данные объясняются повышением в перитонеальной жидкости пациенток с НГЭ числа цитокинов, активирующих ангиогенез (ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ8) и стимулирующих адгезию клеток эндометрия к мезотелию брюшины (ФНО α) [16], а также факторов роста (VEGF) [17], усиливающих инвазивные свойства культуры клеток.

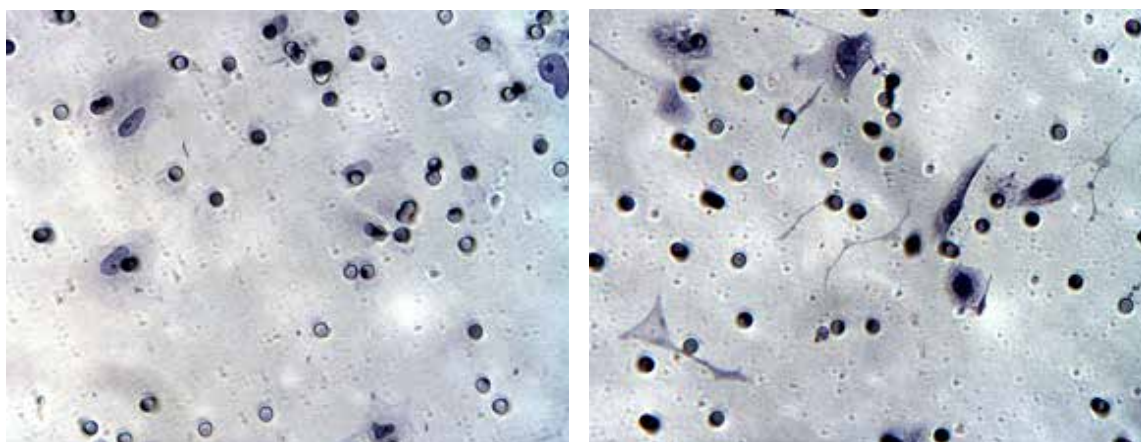


Рисунок 1 - Анализ инвазии клеточных культур по химио-аттрактанту; слева: контрольная клеточная культура эндометрия, справа: культура эндометрия от пациенток с НГЭ; увеличение $\times 40$.

Ранее исследователями не было выявлено существенных различий между пролиферативной активностью клеток при эндометриозе и у здоровых пациенток [18]. Мы изучали подвижности этих двух культур клеток с помощью Scratch-теста. Изменения числа клеток в ране, их местоположение и форму фиксировали с помощью цифровой фотокамеры. При анализе полученного материала установлено, что клеточные линии принципиально различаются между собой по миграционной способности. В контрольной культуре клеток через 24 часа площадь раны составляла 27,29% от площади препарата, через 48 часа – 17,61%. В культуре от пациенток с НГЭ площадь раны через 24 часа составляла 20,77%, через 48 часа – 8,21%. Стоит отметить, что на эти различия могут влиять индивидуальные особенности пациенток, от которых был получен материал эндометрия: гормональный фон, возраст, особенности течения эндометриоза, сопутствующие заболевания и т.д.

Обе культуры демонстрируют одинаковый тип движения по субстрату: отмечается коллективная миграция, то есть клетки переднего края тянут за собой остальной монослой, т.к. его клетки находятся в плотном контакте. Одиночные клетки практически не покидают монослой и в «рану» не мигрируют, а находящиеся в «ране» через мезенхимно-эпителиальный переход примыкают к монослою.

Установлен высокий пролиферативный потенциал культуры; большая жизнеспособность после криоконсервации (90-95%). Во всех культивируемых образцах эндометрия преобладала фибробластоподобная морфология клеток, что дало нам основание предполагать отсутствие контаминации эндометриальной линии со стороны других клеточных популяций.

Уникальный молекулярный профиль клеток эндометрия является неблагоприятным фактором, так как позволяет им прикрепляться, имплантироваться и приживаться в других тканях, формируя эндометриоидные очаги.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление перитонеальной жидкости в нижнюю камеру не влияло на миграционные способности клеток контрольной группы, однако усиливало инвазию в группе с НГЭ. Полученные данные объясняются повышением в перитонеальной жидкости пациенток с НГЭ числа цитокинов, активирующих ангиогенез (ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ8) и стимулирующих адгезию клеток эндометрия к мезотелию брюшины (ФНО α), а также факторов роста (VEGF), усиливающих инвазивные свойства культуры клеток.

В результате экспериментов установлено, что клетки эндометрия при НГЭ обладают повышенной скоростью движения по субстрату. Так как многие молекулярные мишени связаны с миграционными и инвазивными свойствами, этим тестам нужно уделять особое внимание.

В результате проведенного исследования был отработан ферментативный метод получения эндометриальной клеточной культуры от пациенток с НГЭ и от здоровых женщин. Во всех культивируемых образцах эндометрия преобладала фибробластоподобная морфология клеток, что дало нам основание предполагать отсутствие контаминации эндометриальной линии со стороны других клеточных популяций. Планируется продолжение исследования в этом направлении, увеличение выборки и применение иммуноцитохимического анализа.

В дальнейшем необходимо увеличить выборку, оценить экспрессию молекулярных мишеней в эндометриальных клетках в разных фазах менструального цикла и в разных возрастных группах, а также получить эндометриодные клетки из гетеротопий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Takino T, Koshikawa N, Miyamori H, et al. «Cleavage of metastasis suppressor gene product KiSS-1 protein/ metastasin by matrix metalloproteinase». *Oncogene*. 2003;22:4627–4626
2. Qiao C., Wang C.H., Shang T. Clinical significance of kiss- 1 and matrix metalloproteinase- 9 expression in trophoblasts of women with preeclampsia and their relation to perinatal outcome in neonates. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005; 40: 585–590.
3. Dongxu Z, Fei Y, Xing X, Bo-Yin Z, Qingsan Z. Low back pain tied to spinal endometriosis. *Eur Spine J*. 2014 May;23 Suppl 2:214-7.
4. Молотков А.С., Подходы к оценке ароматазной активности в эндометриальных гетеротопиях. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2 (42), 2013. с 25-28.
5. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Наружный генитальный эндометриоз. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010, с. 45-48
6. Иванов И.А. и др. Цитокины макрофагального звена при эндометриозе. *Цитокины и воспаление*. 2013. Т. 12. № 1–2. С. 88–93
7. Braundmeier A. et al. Cytokines regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve increases in extracellular matrix metalloproteinase inducer // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2006. Vol. 56 (3). P. 201–214.
8. Hiratsu, T. In vitro cultivation of human endometrium and the influences of steroid hormones on a cell line derived from the endometrium. 1968. *Kobe J. Med. Sci*. 14: 29–48.
9. Carver J, Martin K, Spyropoulou I, Barlow D, Sargent I, Mardon H. An in-vitro model for stromal invasion during implantation of the human blastocyst. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):283-90.
10. Simón C, Valbuena D. Embryonic implantation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1999 Jul;60(2):134-6.
11. Шилина М. А., Домнина А. П., Кожухарова И. В., Зенин В. В., Анисимов С. В., Никольский Н. Н., Т. М. Гринчук. Характеристика культуры эндометриальных мезенхимных стволовых клеток, полученных от пациентки с аденомиозом. *Цитология*, 57(11):771–779, 2015.
12. Айламазян Э.К., Дурнова А.О., Полякова В.О., Судалина М.Н., Кветной И.М. Ко-культивирование эмбриона человека с эндометрием: оптимизация экстракорпорального оплодотворения// *Журнал акушерства и женских болезней* – 2012 – Т.LXI, №4. С. 16–22.
13. Castellone RD, Leffler NR, Dong L, Yang LV. Inhibition of tumor cell migration and metastasis by the proton-sensing GPR4 receptor. *Cancer Lett*. 2011;312(2):197–208.
14. Yoshida M, Yoshida K. Sperm chemotaxis and regulation of flagellar movement by Ca₂. *Mol. Hum. Reprod*. 2011;17(8):457–465.
15. Radu CG, Yang LV, Riedinger M, Au M, Witte ON. T cell chemotaxis to lysophosphatidylcholine through the G2A receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2004;101(1):245–250.
16. Павлов Р.В., С.А. Сельков; Уровень цитокинов в перитонеальной жидкости женщин с наружным генитальным эндометриозом, *Журнал акушерства и женских болезней*, 2008, 55-58с.
17. Kianpour M., Nematbakhsh M. et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis // *International Journal Fertility Sterility*. 2013. Vol.7. № 2. P. 96–99.
18. An-Pei Kao, Kai-Hung Wang, Chia-Cheng Chang et al. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, No. 4. – P. 1308-1315.

REFERENCES

1. Takino T, Koshikawa N, Miyamori H, et al. «Cleavage of metastasis suppressor gene product KiSS-1 protein/ metastasin by matrix metalloproteinase». *Oncogene*. 2003;22:4627–4626
2. Qiao C., Wang C.H., Shang T. Clinical significance of kiss- 1 and matrix metalloproteinase- 9 expression in trophoblasts of women with preeclampsia and their relation to perinatal outcome in neonates. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005; 40: 585–590.
3. Dongxu Z, Fei Y, Xing X, Bo-Yin Z, Qingsan Z. Low back pain tied to spinal endometriosis. *Eur Spine J*. 2014 May;23 Suppl 2:214-7.
4. Molotkov A.S., Podhodyi k otsenke aromataznoy aktivnosti v endometrialnyih geterotopiyah. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2 (42), 2013. s 25-28.
5. Yarmolinskaya M.I., Aylamazyan E.K. Naruzhnyiy genitalnyiy endometrioz. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney*. 2010, s. 45-48
6. Ivanov I.A. i dr. Tsitokinyi makrofagalnogo zvena pri endometrioze. *Tsitokinyi i vospalenie*. 2013. T. 12. # 1–2. S. 88–93
7. Braundmeier A. et al. Cytokines regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve increases in extracellular matrix metalloproteinase inducer // *Am. J. Reprod. Immunol*.

2006. Vol. 56 (3). P. 201–214.
8. Hiratsu, T. In vitro cultivation of human endometrium and the influences of steroid hormones on a cell line derived from the endometrium. 1968. Kobe J. Med. Sci. 14: 29–48.
 9. Carver J, Martin K, Spyropoulou I, Barlow D, Sargent I, Mardon H. An in-vitro model for stromal invasion during implantation of the human blastocyst. Hum Reprod. 2003 Feb;18(2):283-90.
 10. Simón C, Valbuena D. Embryonic implantation. Ann Endocrinol (Paris). 1999 Jul;60(2):134-6.
 11. Shilina M. A., Domnina A. P., Kozhuharova I. V., Zenin V. V., Anisimov S. V., Nikolskiy N. N., T. M. Grinchuk. Harakteristika kulturyi endometrialnyih mezenhimnyih stvolovyih kletok, poluchennyih ot patsientki s adenomiozom. Tsitologiya, 57(11):771–779, 2015.
 12. Aylamazyan E.K., Durnova A.O., Polyakova V.O., Sudalina M.N., Kvetnoy I.M. Ko-kultivirovanie embriona cheloveka s endometriem: optimizatsiya ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya// Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney – 2012 – T.LXI, #4. S. 16–22.
 13. Castellone RD, Leffler NR, Dong L, Yang LV. Inhibition of tumor cell migration and metastasis by the proton-sensing GPR4 receptor. Cancer Lett. 2011;312(2):197–208.
 14. Yoshida M, Yoshida K. Sperm chemotaxis and regulation of flagellar movement by Ca²⁺. Mol. Hum. Reprod. 2011;17(8):457–465.
 15. Radu CG, Yang LV, Riedinger M, Au M, Witte ON. T cell chemotaxis to lysophosphatidylcholine through the G2A receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2004;101(1):245–250.
 16. Pavlov R.V., S.A. Selkov; Uroven tsitokinov v peritonealnoy zhidkosti zhenschin s naruzhnyim genitalnyim endometriozom, Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney, 2008, 55-58s.
 17. Kianpour M., Nematbakhsh M. et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis //International Journal Fertility Sterility. 2013. Vol.7. № 2. P. 96–99.
 18. An-Pei Kao, Kai-Hung Wang, Chia-Cheng Chang et al. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, No. 4. – P. 1308-1315.

ТҮЙІНДЕМЕ

АДАМНЫҢ ИНДОМЕТИКАЛЫҚ МӘДЕНИЕТІ: ИНВАЗИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

T.S. Клименов, А.О. Дробинцев, В.О. Полякова, Ю.С. Крылов, А.А. Цыпурдеева

Федералдық мемлекеттік бюджеттік мекеме
акушерлік, гинекология және репродуктивтік медицина ғылыми-зерттеу институты. D.O. Отт
Ресей Мәскеу

Сыртқы жыныс безінің эндометриозы жатырдың сыртында эндометрияға ұқсас мата өсуімен сипатталатын әйел жыныс ауруы. Бұл жатырдың астарының стомасының протеолитикалық қасиеттеріне байланысты. Көші-қон және шабуыл - тірі жасушалардың негізгі қасиеттері және организмнің қалыпты дамуы, иммундық реакция және қатерлі ісік метастазасы және қабыну процестері сияқты патологиялық процестерде шешуші рөл атқарады. Зерттеу барысында жасушалық қозғалысқа талдау жасалды, ол клеткалардың қозғалғыштығын және химиялық тартымды градиент бойындағы жасуша қозғалысын өлшеуге негізделген.

Басқаруда трандиобиялық сүзгіден өтіп, бетіне жабысатын ұяшықтардың саны 4,6-дан 16,3-ке дейін өзгерген. Эндометриозбен алынған жасуша мәдениетінде бұл көрсеткіштер шамамен бірдей болды және 6,5-12,8 болды. Төменгі камераға перитонеальды сұйықтықты қосу бақылау тобындағы жасушалардың көші-қон қабілеттеріне әсерін тигізбеді, бірақ ол эндометриозбен ауыратын топқа шабуылды күшейтеді.

Түйін сөздер: эндометриялы жасушалық мәдениет, сыртқы жыныстық эндометриоз, көші-қон, шабуыл

SUMMARY

ENDOMETRIUM CULTURE OF THE HUMAN: RESEARCH OF INVASIVE

T.S. Kleimenova, A.O. Drobintseva, V.O. Polyakova, I.S. Krylova, A.A. Tsipurdieva

IFSBISI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology
named after D.O.Ott”

External genital endometriosis is a female gynecological disease characterized by tissue growth similar to endometrium outside the uterus. This is due to the proteolysis properties of the stroma of the uterine lining. Migration and invasion are key properties of living cells and play a crucial role in the normal development of the body, the immune response and pathological processes such as cancer metastasis and inflammatory processes. In our study, an analysis of cell culture invasion was carried out, based on the measurement of cell motility and the activity of cell movement along a chemio-attractant gradient. It was shown that in the control the number of cells that passed through the transerobny filter and adhered to the surface varied from 4.6 to 16.3.

In the cell culture obtained with endometriosis, these figures were almost the same and were 6.5–12.8. The addition of peritoneal fluid to the lower chamber did not affect the migration abilities of the cells of the control group, however, it enhanced invasion in the group with endometriosis.

Key words: *culture of human endometrial cells, endometriosis, cell culture assay, invasion*

МРНТИ 76.29.43

ДНК ФРАГМЕНТАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ БЕСПЛОДИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.К.Айткожина, Т.К. Кудайбергенов, Х.М.Бикташева, К.А.Бекзатова

Институт Репродуктивной Медицины
Казахстан, АлматыКафедра акушерства и гинекологии Казахского медицинского университета непрерывного обучения
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Проведена оценка влияния индекса ДНК фрагментации на репродуктивные функции мужчин и оптимизацию диагностики лечения супружеских пар с бесплодием. Серия исследований подтвердила связь между целостностью ДНК сперматозоида мужчины и фертильностью. Тест на индекс фрагментации ДНК сперматозоида может стать ценным дополнительным инструментом, дающим независимую информацию о состоянии половых клеток мужчин.

Ключевые слова: ДНК-фрагментация сперматозоидов, мужское бесплодие.

По данным Lewis [16] доля идиопатического бесплодия составляет около 25%, что говорит о несовершенстве современной диагностики. Прогностическая ценность традиционного анализа эякулята на мужскую фертильность довольно низка. Появилась потребность в новом инструменте, позволяющем улучшить прогноз мужской фертильности и повысить, как эффективность ВРТ программ, так и коэффициент живорождения. Одним из таких инструментов может стать ДНК фрагментация, которая выявляет аномалии в сперматозоиде мужчины на молекулярном уровне. Использование индекса ДНК фрагментации может дать более расширенное понимание о влиянии мужского фактора на эмбриогенез и вынашивание беременности.

До сих пор сперматозоид рассматривали как обыкновенный носитель ДНК для яйцеклетки. Его основной вклад в эмбриогенез – это доставка генетического материала. Однако в настоящее время точно установлено, что между оплодотворяющим сперматозоидом и яйцеклеткой существует обширный перекрестный обмен химической информацией, приводящий к активации яйцеклетки с одной стороны и деконденсации головки сперматозоида с другой. За этим следует пронуклеарное образование женского и мужского пола, сингамия и первые деления расщепления. Некоторые органеллы и молекулы, присутствующие в сперматозоиде, имеют решающее значение для достижения основных этапов, приводящих к нормальному оплодотворению и раннему развитию эмбрионов. Оплодотворение человеческого сперматозоида необходимо для внесения по меньшей мере трех компонентов: 1) отцовского гаплоидного генома, 2) сигнала для инициации метаболической активации ооцита и 3) центриоли, которая направляет сборку микротрубочек, приводя к образованию митотических веретен во время начального развития зиготы [4].

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Путь к фрагментации ДНК у сперматозоидов был долгим и начался более полувека назад. В 1946 Полистер и Мирски открыли, что большинство белковых комплексов, окружающих ДНК в сперматозоиде форели, состояли не из гистонов, а из протаминов. Сегодня установлено, что только 5-15% хроматина состоит из гистонов, и большинство состоит из протаминов [22].

Начиная с 70-х появились исследования о возможном снижении фертильности у мужчин, подвергающихся контакту с веществами разрушающими ДНК. Далее начали разрабатываться различные методы оценки уровня ФДС (фрагментация ДНК сперматозоидов). Самыми распространенным на данный момент являются методы SCD, TUNEL и SCSA [22].

В 2010-х годах, индекс фрагментации ДНК (ИФД) сперматозоидов все чаще стал рассматриваться репродуктологами, как полезный инструмент при выборе подходящей программы ВРТ [22].

В 2013 году Американское Общество Репродуктивной Медицины (АОРМ) сделало обзор по известным на тот момент исследованиям по ДНК фрагментации и его влиянию на фертильность мужчин, однако результаты данных исследований были обозначены, как “недостаточно доказательные”. Lewis [16], один из соавторов «Методических рекомендаций Европейского Общества Человеческой Репродукции и Эмбриологии», оценил, данный обзор как “необъективно негативным и несбалансированным”, утверждая что уровень точности который требует АОРМ невозможен при таком многофакторном процессе, как фертилизация. Данные противоречия в научном мире, вероятно, повлияли на замедление обширного внедрения ДНК фрагментации в клиническую практику.

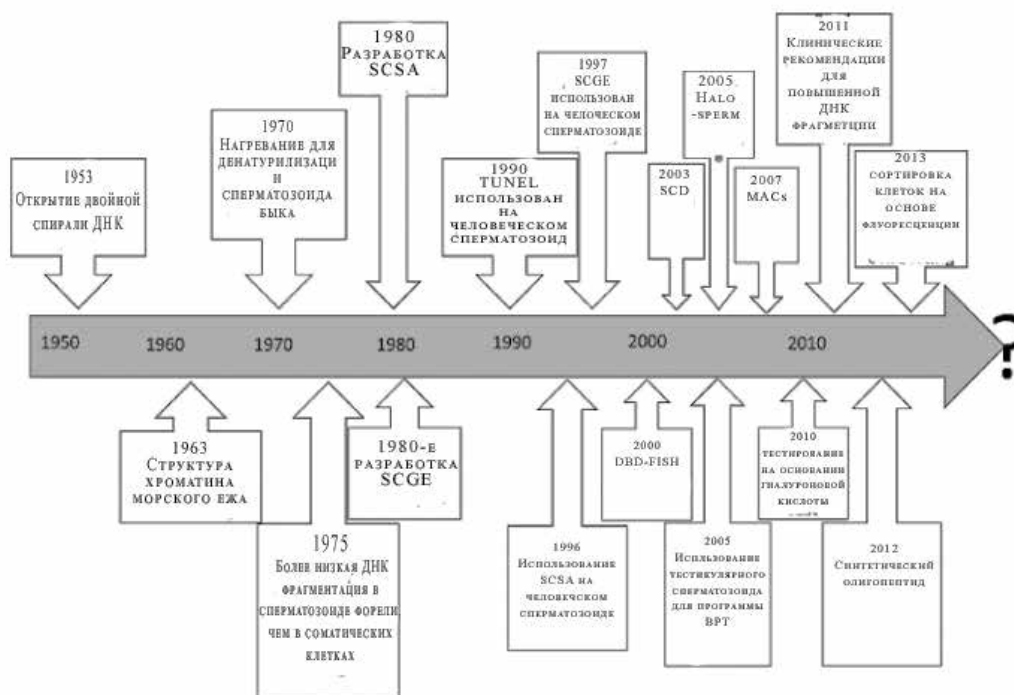


Рисунок 1 - Историческая хронология развития изучения ДНК фрагментации [22]

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДНК ФРАГМЕНТАЦИИ

Существует множество факторов, которые могут повлиять на нарушение целостности генетического материала сперматозоида. В исследованиях были описаны такие факторы, как возраст [21], окислительный фактор, токсичные вещества, среда обитания и образ жизни [1].

К числу токсичных веществ можно отнести глифосат, который по итогам исследования [2] имеет негативный эффект на активность сперматозоидов и целостность ДНК. Есть также данные от Avendano et al [3], где доказывается, что волны Wi-Fi могут увеличить ИФД. К другим факторам риска можно отнести инфекции. Известно, что от 8-35% [15] случаев воспаления половых органов у мужчин может привести к бесплодию. В исследовании Voeri et al [5] доказывается, что присутствие папилломы вируса в семени может негативно влиять на прогрессивность движения и повышать ИФД сперматозоидов у мужчин.

В своем заключении Lu et al [17] выявляет много потенциальных факторов, связанных с ИФД сперматозоидов, включая возраст, длительность воздержания, процесс сперматогенеза и созревания, уровни липидов в семенной плазме и уровни репродуктивных гормонов. Однако одним из самых главных факторов является окислительный стресс [20]. Было доказано, что апоптоз может быть вызван окислительным стрессом при переходе сперматозоидов по половому протоку. В исследовании Muratori et al [19] причиной ДНК фрагментации также назвали окислительный стресс и нарушения в тестикулярных условиях.

Работа Mahfouz et al [18] показывает связь АФК (активные формы кислорода) в семени с нарушением

целостности ДНК в сперматозоидах. Было выявлено, что бесплодные мужчины с высоким уровнем семенных АФК имеют высокую частоту фрагментации ДНК. Увеличение семенной АФК на 25% связано с увеличением фрагментации ДНК сперматозоидов на 10%, процент общих подвижных сперматозоидов не имеет статистической корреляции с уровнем АФК.

Таким образом, корреляция между окислительно-восстановительным потенциалом и фрагментацией, может быть использована в качестве нового маркера по измерению ИФД.

ВЛИЯНИЕ ДНК ФРАГМЕНТАЦИИ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИН

Evgeni et al [12] показывает, что фрагментация ДНК может рассматриваться, как один из маркеров фертильности мужчины, который не всегда коррелирует со значениями стандартного семенного профиля. Так, в изученных научных работах, мужчины с пониженным потенциалом фертильности демонстрируют повышенные уровни фрагментации ДНК со значительными отрицательными корреляциями, установленными между подвижностью сперматозоидов и повреждением ДНК. Напротив, в исследуемой группе фертильных мужчин не было отмечено статистически значимых корреляций между обычными параметрами эякулята и уровнями фрагментации ДНК. Поэтому рекомендуется комплексная оценка мужского бесплодия, которая должна включать оценку обоих признаков качества сперматоидов. В исследовании Comhaire et al [8] 38 бесплодных пар была выявлена диагностическая корреляция между ИФД и результативностью ВРТ программ. В исследовании 1133 циклов ВРТ Deng et al [9] была выявлена статистическая корреляция между повышенным ИФД и негативным результатом ВРТ программ.

Результаты Dorostghoal et al [11] показали значительно более высокий уровень сперматозоидов с фрагментированной ДНК у бесплодных мужчин, чем у контрольной группы фертильных мужчин. Фрагментация ДНК сперматозоидов, может служить, как новый маркер качества сперматозоидов. Исследование в 2018 Santi et al [24] предполагает, что тест на ФДС может быть полезным инструментом для диагностики и лечения мужского бесплодия, используя порог в 20%. Научные работы, проведенные Evenson et al, [13] демонстрируют тесную связь между возрастом мужчин, посещающих клинику бесплодия, и фрагментацией ДНК сперматозоидов. На основании анализа исследований установлено, что имеется три клинических порога для индекса ДНК фрагментации:

- >20% (составили 30% мужчин от общего числа) для начала потери потенциала фертильности;
- >25% иФД (составили 20% мужчин от общего числа) для естественного оплодотворения и показания к ВМИ;
- >40% иФД для низкой вероятности успеха при программе ВРТ. Идиопатическим парам, даже с нормальными параметрами сперматозоида, настоятельно рекомендуется пройти тестирование иФД и обратиться к специалисту для увеличения вероятности беременности.

В исследовании Deng et al [10] при строгом контроле смешанных женских факторов, команда ученых пришла к выводу, что иФД отрицательно влияет на качество эмбрионов, как при проведении ЭКО, так и при ИКСИ.

ВЛИЯНИЕ ДНК ФРАГМЕНТАЦИИ НА РАЗВИТИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Brahem et al [6] пришли к заключению, что сперматозоиды у мужчин с привычным невынашиванием в анамнезе имели более высокий уровень повреждения ДНК и плохую подвижность, чем сперматозоиды из контрольной

группы, и это может частично объяснить выкидыши у данных пациентов.

Впервые значительную связь между повреждением ДНК и невынашиванием продемонстрировали Robinson et al [23] в результатах проведенного ими систематического обзора. Данный обзор дал начало серии последующих подтверждающих или отвергающих исследований. Carlini et al [7] пришли к заключению, что несмотря на то, что пациенты с привычным невынашиванием представили отличные параметры эякулята, их иФД был аналогичен показателям бесплодных мужчин и был намного выше, чем у фертильных мужчин. Таким образом, следует учитывать корреляцию между повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов и нарушенной репродуктивной способностью с точки зрения как оплодотворения, так и беременности. Исследование Khadem et al [14] показало, что сперматозоиды пар с привычным невынашиванием в анамнезе имели более высокую частоту фрагментации ДНК и плохую подвижность по сравнению с контрольной группой. Эти результаты указывают на возможную связь между RSA и фрагментацией ДНК. Научные изыскания, проведенное Tan et al [25], продемонстрировали четкую связь между высоким иФД и привычным невынашиванием с использованием анализов TUNEL и SCD. Эта связь не зависит от различий в среднем отцовском возрасте и средней подвижности сперматозоидов. Несмотря на корреляцию, прогнозирующая способность иФД не может быть пока полностью выведена. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения возможного генетического происхождения необъяснимого привычного невынашивания со стороны отца.

В заключение следует отметить, что ДНК фрагментация имеет большое значение для фертильности мужчин и исхода беременности. Это многофакторное явление, к лечению которого необходимо подойти комплексно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agarwal, A., Cho, C. and Esteves, S. (2016). Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation?. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 28(3), c.164-171
2. Anifandis, G., Katsanaki, K., Lagodoti, G., Messini, C., Simopoulou, M., Dafopoulos, K. and Daponte, A., 2018. The effect of glyphosate on human sperm motility and sperm DNA fragmentation. *International journal of environmental research and public health*, 15(6), c.1117.
3. Avendano, C., Mata, A., Sarmiento, C.A.S. and Doncel, G.F., 2012. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and Sterility*, 97(1), c.39-45.
4. Barroso, G., Valdespin, C., Vega, E., Kershenovich, R., Avila, R., Avendaño, C., & Oehninger, S. (2009). Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. *Fertility and sterility*, 92(3), c835-848.
5. Boeri, L., Capogrosso, P., Ventimiglia, E., Pederzoli, F., Cazzaniga, W., Chierigo, F., Pozzi, E., Clementi, M., Viganò, P., Montanari, E. and Montorsi, F., 2018. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Human Reproduction*.
6. Brahema, S., Mehdi, M., Landolsi, H., Mougou, S., Elghezal, H. and Saad, A., 2011. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology*, 78(4), c.792-796.
7. Carlini, T., Paoli, D., Pelloni, M., Faja, F., Dal Lago, A., Lombardo, F., Lenzi, A. and Gandini, L. (2019). The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine*, 34(1), c.58-65. [ссылка]: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.09.014> [Дата обращения 12 Янв. 2019]
8. Comhaire, F., Messiaen, A. and Decler, W., 2018. A mathematical model predicting the individual outcome of IVF through sperm-analysis: the role of the HaloSpermG2® DNA fragmentation test. *Medical Hypotheses*.

9. Deng, C., Li, T., Xie, Y., Guo, Y., Yang, Q., Liang, X. and Liu, G., 2017. Sperm DNA fragmentation index influences assisted reproductive technology outcome: a global systemic review and thorough meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 108(3), c.78-79.
10. Deng, C., Li, T., Xie, Y., Cai, M., Liang, X. and Liu, G., 2018. The attractive effect of DNA fragmentation index on assisted reproductive treatment outcome: a large sample size and well-controlled retrospective study. *Fertility and Sterility*, 110(4), c.93.
11. Dorostghoal, M., Kazeminejad, S.R., Shahbazian, N., Pourmehdi, M. and Jabbari, A., 2017. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. *Andrologia*, 49(10), c.127-162.
12. Evgeni, E., Lymberopoulos, G., Gazouli, M. and Asimakopoulos, B., 2015. Conventional semen parameters and DNA fragmentation in relation to fertility status in a Greek population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 188, c.17-23.
13. Evenson, D.P., Djira, G., Kaspersen, K. and Christianson, J., 2018. Relationships between age of 25k men attending infertility clinics and SCSA test data on sperm DNA fragmentation (% DFI) and high DNA stainable (% HDS) sperm. *Fertility and Sterility*, 110(4), p.e290.
14. Khadem, N., Poorhoseyni, A., Jalali, M., Akbary, A. and Heydari, S.T., 2014. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia*, 46(2), c.126-130.
15. Kim, G.Y., 2018. What should be done for men with sperm DNA fragmentation?. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 45(3), pp.101-109.
16. Lewis, S.E., 2015. Should sperm DNA fragmentation testing be included in the male infertility work-up?. *Reproductive biomedicine online*, 31(2), pp.134-137.
17. Lu, J.C., Jing, J., Chen, L., Ge, Y.F., Feng, R.X., Liang, Y.J. and Yao, B., 2018. Analysis of human sperm DNA fragmentation index (DFI) related factors: a report of 1010 subfertile men in China. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), p.23.
18. Mahfouz, R., Sharma, R., Thiyagarajan, A., Kale, V., Gupta, S., Sabanegh, E. and Agarwal, A., 2010. Semen characteristics and sperm DNA fragmentation in infertile men with low and high levels of seminal reactive oxygen species. *Fertility and sterility*, 94(6), pp.2141-2146.
19. Muratori, M., Marchiani, S., Tamburrino, L., Cambi, M., Lotti, F., Natali, I., Filimberti, E., Noci, I., Forti, G., Maggi, M. and Baldi, E., 2015. DNA fragmentation in brighter sperm predicts male fertility independently from age and semen parameters. *Fertility and sterility*, 104(3), pp.582-590.
20. Muratori, M. and Tamburrino, L. (2015). Investigation on the Origin of Sperm DNA Fragmentation: Role of Apoptosis, Immaturity and Oxidative Stress. *Molecular Medicine*, 21(1), pp.109-122.
21. Renuka, D., Saravanan, L., Kabeer, A., Kumaran, B., Sangeetha, P., Mohan, R., Morris, J., Yegyan, N. and Mahendran, T., 2017. Sperm DNA fragmentation—does age really matter?. *Reproductive BioMedicine Online*, 35, pp.e5-e6.
22. Rex, A.S., Aagaard, J. and Fedder, J., 2017. DNA fragmentation in spermatozoa: a historical review. *Andrology*, 5(4), pp.622-630.
23. Robinson, L., Gallos, I., Conner, S., Rajkhowa, M., Miller, D., Lewis, S., Kirkman-Brown, J. and Coomarasamy, A. (2012). The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 27(10), pp.2908-2917.
24. Santi, D., Spaggiari, G. and Simoni, M., 2018. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management—meta-analyses. *Reproductive biomedicine online*.
25. Tan, J., Taskin, O., Albert, A.Y. and Bedaiwy, M.A., 2018. Association between sperm DNA fragmentation and unexplained recurrent pregnancy loss: systematic review & meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 110(4), p.e263.

ТҮЙІНДЕМЕ

СҮТҚОРЕКТИЛЕРДІҢ ДНҚ-НЫҢ БҰЗЫЛУЫ. ӘДЕБИЕТДІҢ ШОЛУЫ.

Л.К. Айтқожина, Т.Қ. Құдайбергенов, Х.М. Бекташева, К.А. Бекзатова

Репродуктивті медицина институты
Қазақстан, Алматы

Акушерлік және гинекология кафедрасы
Қазақ медицина университеті
Қазақстан, Алматы

Ерлердің репродуктивтік функцияларына ДНҚ-ның фрагменттеу индексінің әсері және жұптардың бедеулікті емдеу диагнозын оңтайландыру бағаланды. Бірқатар зерттеулер ерлердің ұрық жасушаларының тұтастығы мен құнарлылығы арасындағы байланысты растады. Шәует клеткаларының фрагментация индексі тексеру еркек ұрық жасушаларының жағдайы туралы тәуелсіз ақпарат беретін бағалы қосымша құрал болуы мүмкін.

Түйін сөздер: ДНА сперменттері үзіндісі, ер бедеулігі.

SUMMARY

DNA FRAGMENTATION OF SPERMATOSIS IN INFERTILITY. LITERATURE REVIEW.

L.K. Aitkozina, T.K. Kudaibergenov, Kh.M. Biktasheva, K.A. Bekzatova

Institute of Reproductive Medicine
Kazakhstan, Almaty

Department of Obstetrics and Gynecology
Kazakh Medical University of Continuing Education
Kazakhstan, Almaty

The influence of the DNA fragmentation index on the reproductive functions of men and the optimization of the diagnosis of the treatment of couples with infertility has been evaluated. A series of studies confirmed the link between the integrity of the male sperm cell and fertility. The test for the sperm cell DNA fragmentation index can be a valuable additional tool that provides independent information on the status of male germ cells.

Key words: DNA sperm fragmentation, male infertility.

МРНТИ 76.29.48

УДК 618.13-009.7-08:618.14-006.55

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО РЕЦИДИВИРУЮЩИМ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

М.Р. Оразов¹, В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Е.В. Кавтеладзе², И.Ф. Пухальская², В.Б. Шустова²

¹.Российский университет дружбы народов

². ООО «МедИнСервис» (Центр репродукции и генетики «NOVA CLINIC»),
Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

Несмотря на многочисленные исследования, вопрос о выборе наиболее эффективного метода лечения для пациенток с рецидивирующим наружно генитальным эндометриозом (НГЭ), роли и особенностях программ ВРТ, способах повышения их результативности до сих пор является не решенным предметом обширных дискуссий. В статье отражены современные представления об этиопатогенезе и тактике ведения пациенток с рецидивирующим НГЭ и бесплодием, по данным отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: эндометриоз, рецидивирующий наружный генитальный эндометриоз, эндометриозные кисты яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время эндометриоз признается одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с бесплодием. Эндометриоз занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных процессов и миомы матки и составляет 10% в структуре общей заболеваемости, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе женщин и снижая качество жизни [34,35]. Еще в 1992г. в Брюсселе на 3-м Мировом конгрессе по эндометриозу эту патологию предложили рассматривать в качестве новой болезни цивилизации. По выражению известного американского ученого М.Сohen, «эндометриоз является почти эпидемией XX века от менархе до менопаузы». По данным отечественных и зарубежных исследователей, в мире примерно 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет страдают эндометриозом [1]. Около 5,5 млн женщин в США и около 16 млн в Европе [21]. Учитывая исследования официальной статистики (Минздрав РФ, 2011), показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет в России – в период с 2009 по 2011 год его прирост составил 13% (2009 год – 377 на 100 000 женского населения, 2011 год 425 – на 100 000 женского населения) [9].

Проблема приобретает еще большую значимость, в связи с функциональными и структурными изменениями в репродуктивной системе женщин с эндометриозом. По данным различных авторов частота бесплодия у женщин с эндометриозом может достигать 55-75% [2,9]. Каждая третья пациентка среди обращающихся в центры ВРТ для проведения ЭКО имеет наружный генитальный эндометриоз (НГЭ). В структуре НГЭ у женщин с бесплодием лидирует ПЭ (50-80 %), следующими по частоте ЭКЯ (20-30 %) и реже всего встречается РЦЭ (1-5 %) [7].

Наличие у пациентки наружного генитального эндометриоза (НГЭ) является сложной и многогранной проблемой для практикующего врача при выборе тактики ведения, особенно при наличии бесплодия и сниженного овариального резерва. Следует отметить, что даже после тщательного удаления очагов эндометриоза, в течение года частота повторного возникновения как самих очагов, так и клинических проявлений варьирует от 10 до 55% [17] и с каждым последующим годом частота увеличивается на 10% [18]. Отсутствие единой теории происхождения заболевания является причиной возникновения разных представлений о рецидивировании НГЭ.

ФАКТОРЫ РИСКА БЕСПЛОДИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

По данным многочисленных исследований, выделены основные факторы, способствующие развитию эндометриоза. К ним относятся: ухудшение экологии, иммуносупрессия, стресс, алкоголь, внутриматочные спирали, спонтанные и искусственные аборты [19,20]. Существуют данные о том, что более трех абортов в анамнезе повышают риск эндометриоза в 7 раз [10].

Эндометриоз чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, хотя не исключается его наличие у женщин в постменопаузе. Наличию НГЭ более подвержены работницы интеллектуального труда, жительницы больших городов, имеющих высокий социальный статус, ведущих активный образ жизни, связанный с эмоционально напряженной работой. Так же, эндометриоз является у женщин, страдающих острыми и хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, дисменореей, имеющих указание в анамнезе на короткие менструальные циклы, обильные или длительные менструации, раннее наступление менархе и позднее наступление

пление менопаузы, перенесших острые или хронические стрессовые, особенно психотравмирующие, ситуации и проживающих в неблагоприятных экологических условиях [22-25].

Следует отметить, что факторы риска и распространенность эндометриоза могут различаться в соответствии с методиками диагностики, при исследовании популяций и диагностической точности этих методов. На сегодняшний день, эндометриоз остается загадкой для общества, вынуждая исследователей продолжать научные поиски [11].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ БЕСПЛОДИЯ. РЕАЛИЗАЦИЯ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ

Эндометриоз часто называют загадкой XX века. Вопрос об истинных механизмах бесплодия при эндометриозе так же далек от своего решения, как и вопрос о причинах его возникновения [1]. Принято считать, что ключевые патогенетические звенья эндометриоза тесно взаимосвязаны и включают чрезмерную локальную продукцию эстрогенов, резистентность к прогестерону, воспаление и неопластический процесс, что не позволяет ингибировать патологический процесс на начальных стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с последующей их деструкцией и распространением поражений [2]. Продолжается поиск механизмов рецидивирования НГЭ. Существует мнение, что возобновление процесса в послеоперационном периоде может происходить в результате пролиферации *in situ* остаточных фрагментов эндометриозных гетеротопий, не полностью удаленных во время операции [36]. Рецидивирование НГЭ может происходить из-за образовавшихся очагов *de novo* в результате ретроградного заброса менструальных выделений [18]. В исследовании Vignali и соавт. отмечено, что во время повторного оперативного лечения, вновь возникшие гетеротопии располагались в той же области, что и во время первого вмешательства [38]. В большинстве наблюдений (88,7%) рецидив возникает на месте ранее оперированного яичника, вероятно, появление рецидивирующих эндометриозных кист яичника также происходит на месте полностью не удаленных очагов [37]. По мнению Vercellini и соавт. кровоизлияние в желтое тело может служить причиной рецидива ЭКЯ, фолликулярная киста может выступать в качестве субстрата для внедрения эндометриозных клеток [39]. Многочисленными авторами отмечено, что предшествующая операции медикаментозная терапия, может провоцировать возобновление НГЭ [18,40].

Существующие теории этиопатогенеза, не раскрывают истинную суть эндометриоз-ассоциированного бесплодия. К возможным причинам субфертильности при НГЭ можно отнести следующие:

Снижение рецептивности эндометрия («эндо и мио метральные факторы»).

Ведущую роль в возникновении бесплодия при эндометриозе определяется неполноценностью эндометрия. Решающую роль в имплантации играет рецептивность эндометрия. Отмечено, что у пациенток с бесплодием,

сочетающимся с НГЭ, в эндометрии отмечается снижение количества пиноподий, ЛИФ (фактора, ингибирующего лейкемию), уровня белков NOXA10, гликоделина А, интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ и повышение ароматазы. Многими изменениями экспрессии большого числа цитокинов и биологически активных веществ, регулирующих эндометриальный гемостаз, в том числе дисгормональные нарушения в рецепторном аппарате эндометрия [12]. Отмечается экспрессия рецепторов прогестерона в эндометрии, что сопровождается резистентностью к прогестерону [50].

К снижению эндометриальной рецептивности, могут приводить и иммунные причины, вызывающие угнетение процесса имплантации бластоцисты. Аномальная местная активация местного иммунитета, в частности цитотоксические субстанции иммунного происхождения, могут привести к инактивации и фагоцитозу сперматозоидов. Успешной имплантации может препятствовать сократительная активность матки, возникающая в следствии дисбаланса гормонального фона, повышенного уровня простагландинов и повышенного содержания продуктов окислительного стресса.

Овуляторные нарушения («ооцитарный фактор»)

В настоящее время существуют данные о негативном воздействии эндометриоза на яичники, особенно, при наличии ЭКЯ. Повышенная концентрация интерлейкина-1 (IL-1), IL-8, IL-10 и фактора некроза опухоли α , содержащихся в фолликулярной жидкости, отрицательное воздействие механизмов окислительного стресса [28], приводят к дегенеративно-деструктивным изменениям ооцитов, что неизбежно приводит к ухудшению качества эмбрионов и снижает имплантационный потенциал. У части инфертильных женщин при НГЭ отмечается хроническая ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, гиперпролактинемия, что обусловлено гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. Немаловажную роль в снижении репродуктивного потенциала женщин с НГЭ, играет редукция овариального резерва, после оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ, особенно с двухсторонней локализацией. Получение «бедного» ответа, может быть обусловлено пониженной чувствительностью к ФСГ и в том числе генетически детерминировано у некоторых инфертильных женщин с эндометриозом.

По данным Nauzman и соавт. от 2013 г было доказано, что у пациентов доноров ооцитов с эндометриозом частота наступления беременности (ЧНБ) достоверно ниже [51]. Что еще подтверждает теорию снижения качества ооцитов у инфертильных женщин при НГЭ. В том числе, повышенный уровень антиэндометриальных антител у женщин с эндометриозом может приводить к нарушению имплантации [52]

«Эмбриональный фактор» бесплодия

Существует множество данных литературы, о том, что бесплодие при эндометриозе, может быть связано со снижением качества эмбрионов. По данным К.В.Краснопольской эндометриоз провоцирует дисфункцию митохондрий клеток гранулы растущих фолликулов, что проявляется в виде снижения образования

аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В результате чего, возникает энергетический дефицит, что также приводит к ухудшению качества эмбрионов и снижению имплантации [7].

Трубный и перитонеальный фактор («перитонеальный фактор»)

Трубное бесплодие при эндометриозе, возникает вследствие нарушения анатомии маточных труб. Данный фактор типичен для перитонеальной формы эндометриоза и напрямую связан с тяжестью процесса. Прорастание гетеротопий в просвет маточных труб, приводит к их облитерации (анатомическая форма) [13], тем самым возникает непреодолимое препятствие для прохождения половых клеток и процесса оплодотворения. Выделяют также функциональное нарушение проходимости маточных труб, когда перистальтика маточных труб может быть нарушена, наблюдается дискоординированная сократительная деятельность, за счет дистанционного воздействия простагландинов и других биологически активных веществ, усиленно образующихся в гетеротопиях НГЭ, а также, за счет абсолютной или относительной гиперэстрогении, в сочетании с прогестероновой недостаточностью второй фазы менструального цикла [1,5,7]. Периодические менструально-подобные кровоизлияния в эндометриодных гетеротопиях и накопление серозно-геморрагического экссудата, способствует отложению большого количества фибрина. Нарушение микроциркуляции, приводит к гипоксии тканей усиливает формирование спаечного процесса. При перитонеальном бесплодии также наблюдается локальное воспаление в области эндометриодных гетеротопий [5]. Хроническое воспаление при НГЭ происходит вследствие активации Т клеточного иммунитета, в брюшной полости выявляется повышенное присутствие медиаторов воспаления [49].

У пациенток с НГЭ отмечается тенденция к повышению частоты выкидышей на ранних сроках, неразвивающейся беременности и привычного невынашивания беременности. Вероятно, это может быть связано с воздействием цитокинов и ростковых факторов, образующихся в эндометриодных очагах, нарушается васкуляризация и микроциркуляция в тканях матки, активируется сократительная функция миометрия, продуцируемых в очагах эндометриодных гетеротопий.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПАЦИЕНТА

При подозрении на НГЭ у пациенток с бесплодием показано проведение комплексного обследования. В процессе диагностики, в обязательном порядке следует уточнить состояние овариального резерва, для составления индивидуального плана лечения преодоления бесплодия. Оценка состояния овариального резерва включает: определение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ), концентрации эстрадиола в сыворотке крови, а также ультразвуковое исследование яичников, с учетом количества антральных фолликулов, выполняется трансвагинальное УЗИ исследование на 2-3 день менструального цикла [1,4].

Необходимо учитывать данные анамнеза, гинеколо-

гического обследования и результаты инструментальных методов, включающих УЗИ, лапароскопию и гистероскопию. В качестве дополнительного обследования, могут быть использованы методы аппаратной визуализации, такие как, доплерометрия, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При подозрении на глубокую инвазивную форму заболевания (т.е. поражение кишечника или мочевого пузыря) могут потребоваться вспомогательное обследование, такое как колоноскопия, цистоскопия, ректальная ультрасонография [5].

«Золотым стандартом» диагностики эндометриоза в клинической практике — лапароскопическая визуализация очагов с последующим гистологическим исследованием. Положительный результат гистологического исследования подтверждает наличие эндометриоза, однако отрицательный ответ не исключает этого диагноза. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, проводимой в целях уточнения причины бесплодия от 20 до 50% [1,4,30,29].

Последнее время проводилось много исследований, посвященных сывороточным биомаркерам, включая раковый антиген-125 (CA125), лептин, протеин хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), активные молекулы (хемокины), экспрессируемые и секретируемые активированными Т-клетками, фактор торможения миграции макрофагов (MIF), данные маркеры не являются точными диагностическими предикторами из-за слабой чувствительности и специфичности, в том числе не позволяют выявить причины бесплодия у пациенток с НГЭ [31].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Вопрос о выборе наиболее эффективного метода лечения, целесообразности их комбинирования при ведении пациенток с рецидивирующим НГЭ, роли и особенностях программ ВРТ, способах повышения их результативности до сих пор является предметом обширных дискуссий.

При выработке тактики ведения пациенток с эндометриозом ассоциированным бесплодием, следует учитывать состояние овариального резерва, возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие болевого синдрома и стадию заболевания [30]

При подозрении на ПЭ у пациенток с бесплодием следует выполнить диагностическую лапароскопию с уточнением стадии распространения эндометриодного процесса в области малого таза и в последующем удаление или деструкцию эндометриодных очагов с использованием различных видов энергий.

В случае установленной I-II стадии эндометриоза, согласно Клиническим рекомендациям по ведению пациенток с бесплодием от 2019 г и ESHRE 2014, возможно проведение выжидательной тактики от 6 до 12 мес. после оперативного вмешательства. [30,7]. Эффективность хирургических методов лечения в качестве единственного средства восстановления фертильности при НГЭ I-II стадии распространения составляет 20-40% [30,33]

В то же время, отказ от выжидательной тактики и проведение внутриматочной инсеминации (ВМИ) спермой мужа/донора значительно увеличивают частоту на-

ступления беременности и родов, особенно при использовании гонадотропинов для стимуляции овуляции.

При отсутствии наступления беременности в течение полу года целесообразно выполнить ВМИ на фоне индукции овуляции гонадотропинами [30,7]. По данным многочисленных исследований ВМИ в сочетании с контролируемой стимуляцией яичников (КОС) является наиболее эффективным методом преодоления бесплодия у женщин с эндометриозом минимальной или легкой стадии [1,4,30]. По данным Timmon и соавт. совокупный коэффициент рождаемости в пять раз превышал после КОС-ВМИ в сравнении с выжидательной тактикой [41,42]. По данным литературы, на фоне индукции овуляции клостилбегитом (КЦ), частота наступления беременности (ЧНБ) при проведении ВМИ ниже, в сравнении со стимуляцией гонадотропинами [43]. Совокупная ЧНБ у субфертильных женщин с НГЭ I – II ст. по данным Kemmann и соавт. составила 7,3% на фоне КОС с аГнРГ и ВМИ, при проведении КОС с КЦ и ВМИ 6,6% и самые низкие значения были установлены в группе пациенток с выжидательной тактикой ведения - 2,8%, соответственно [15].

При отсутствии наступления беременности в течение 1 года рекомендовано применение ЭКО [1,7,30]. В том числе, ЭКО следует рассматривать терапией первой линии у пациенток с низкими показателями овариального резерва, старшего репродуктивного возраста и длительностью бесплодия более 2 лет [7,45].

На этапе подготовки к ЭКО у пациенток с ПЭ назначение аГнРГ в течении 2-3 мес. и при распространенном инфильтративном эндометриозе в течение 3-6 мес. с высоким уровнем доказательности повышает положительные исходы ВРТ и увеличивает частоту наступления клинической беременности более чем в 4 раза [4,30,45]. Sallam и соавт. в своей работе обращают внимание на то, что назначение аГнРГ предотвращает преждевременный выброс ЛГ, предотвращая смещение “окна” имплантации что увеличивает частоту имплантации и улучшает показатели ЧНБ [45].

Достоверного различия в эффективности протоколов аГнРГ и антГнРГ в программе ЭКО при эндометриозе не установлено [4,30,7].

Некоторым преимуществом может обладать “супердлинный” протокол с аГн-РГ при инфильтративном, распространенном эндометриозе [31]. “Супердлинный” протокол по сути включает является гормональной супрессивной терапией (ГСТ), на фоне которой формируется длительное и глубокое гипоестрогенное состояние, по завершении которой в качестве индукции супероуляции назначаются гонадотропины.

Однако, следует отметить, что длительное подавление функции яичников может привести к снижению или отсутствию ответа от проводимой стимуляции яичников, особенно при сниженном овариальном резерве и у пациенток старшего репродуктивного возраста. Применение ЭКО обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл при НГЭ I-II стадии распространения 35-45% [7].

В случае рецидивирования ПЭ, которое расценивают по критерию возврата и выраженности болевого синдрома в период ожидания повторных попыток ЭКО так же

рекомендуется применение ГСТ, только с целью лечения болевого синдрома, так как по данным большинства исследований ГСТ у женщин с НГЭ I-II стадии не увеличивает показатели фертильности [4,7,30]. Выбор препарата (аГнРГ, КОК, прогестаген) зависит от продолжительности периода между попытками ЭКО, возраста и состояния овариального резерва. Следует отметить, что при сниженном овариальном резерве и у пациенток старшего репродуктивного возраста в качестве медикаментозной терапии первой линии выступают КОК и прогестины, в частности диенгест. По современным данным, установлена сопоставимая эффективность купирования болевого синдрома на фоне лечения диенгестом и аГнРГ, в то же время отмечается преимущество терапией диенгестом в связи с возможностью длительной терапии и меньшими проявлениям побочных эффектов [7,16]. Назначение ГСТ могут обеспечивать купирование болевого синдрома, поддерживая антиноцицептивный эффект от 50% до 90% [16].

До настоящего времени, предметом оживленной дискуссии является роль хирургических методов, ГСТ, ЭКО в отношении тактики ведения пациенток с ЭКЯ, особенно при их рецидивировании.

По утвержденным 2013 г. Министерством здравоохранения клиническим рекомендациями по эндометриозу хирургическое лечение лапароскопическим доступом, является преимущественным, для диагностики и лечения впервые выявленных ЭКЯ с целью верификации диагноза [1,4].

Лапароскопическая кистэктомия у пациенток с бесплодием и ЭКЯ при установленном диагнозе, на основании патоморфологического заключения, рекомендована при размере кист более 3 см с целью уточнения диагноза, улучшения доступа к созревающим фолликулам при ЭКО, исключения отрицательного воздействия содержимого кисты на процесс овуляции и оплодотворения, что очень важно, с целью исключения злокачественного процесса – при любых размерах образования [1,2,4,7].

Оперативное лечение у пациенток с бесплодием и НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм исходно не ставит цель достижения спонтанной беременности, а служит лишь подготовительной процедурой, направленной на повышение терапевтической эффективности ЭКО.

Согласно существующим международным рекомендациям после хирургического лечения пациенток с НГЭ III-IV ст. вне зависимости от состояния маточных труб, состояния овариального резерва, возраста наблюдаемых ЭКО является безальтернативным методом преодоления бесплодия. Это объясняется крайне низкой вероятностью восстановления естественной фертильности в послеоперационном периоде. Применение ЭКО при НГЭ III-IV стадии обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл от 8,3 до 14,9% [1]

В связи с высокой частотой рецидивирования эндометриоидных образований яичников и доказанного негативного влияния оперативного лечения на состояние овариального резерва, большинство авторов выступают в пользу проведения программ ЭКО/ИКСИ в качестве терапии первой линии для преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

По данным Vercellini и соавт. 2009 частота наступления беременности почти в два раза ниже после повторных оперативных вмешательств по поводу рецидивирования эндометриозных образований яичников [39].

Согласно рекомендациям ESHRE, 2014г проведение повторных операций, направленных на восстановление естественной фертильности, при отсутствии абсолютных показаний нецелесообразно и неоправданно затягивает применение ЭКО [4,30] с рецидивом ЭКЯ.

По данным Xing W. и соавт. 2016г не установлено достоверной разницы в частоте наступления беременности в программах ЭКО среди исследуемых, ранее оперированных по поводу ЭКЯ и с рецидивом образований [16]. В то же время авторы подчеркивают, что пациенткам с ЭКЯ требуется повышенная стартовая доза гонадотропинов и сама стимуляция у них более продолжительная в сравнении с группой исследуемых с НГЭ I-II ст. В отношении целесообразности проведения предварительной трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ при рецидиве до проведения программ ЭКО/ИКСИ в литературе нет единого мнения. Xing W. И соавт. 2016г не выявили положительного эффекта трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ перед программой ЭКО на результативность программы и ЧНБ [16]. Афлатунский А. и соавт 2013 г, напротив, отмечают положительный эффект предварительной этаноловой склеротерапии для лечения рецидивирующих ЭКЯ, в частности, перед проведением программы ЭКО [14].

В обзорной статье Polat и соавт. 2015 г, авторы подчеркивают, что, эндометриоз сам по себе не оказывает негативного влияния на исход программы ЭКО [47]. Аналогичного мнения придерживаются и ряд других ученых, по данным которых эндометриоз не снижает частоту живорожденности, однако, обращает на себя внимание, меньшее количество полученных ооцитов за один стимулированный цикл [48].

При повторном оперативном вмешательстве на яичниках, следует помнить, что возрастает риск выраженного снижения овариального резерва, что представляет определяемую трудность в решении репродуктивных проблем. При принятии решения в пользу оперативного лечения, рецидивирующего НГЭ, возможно следует принять решение в пользу создания банка собственных ооцитов или эмбрионов перед хирургическим лечением.

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долгосрочного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств [4,5,30]. Пациентки с рецидивом ЭКЯ требуют персонализированного подхода при выборе тактики ведения, с целью достижения желанной беременности. ЭКО представляет с собой наиболее эффективный метод преодоления, эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток с НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм, особенно при рецидивирующем течении ЭКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все данные, имеющиеся в современной литературе, предназначенные для поиска различных возможностей преодоления бесплодия, как в отечественной, так и зарубежной литературе не имеют единого мнения. Эндометриоз продолжает оставаться загадочным заболеванием для современной науки. Индивидуальный подход к каждой женщине, с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения в анамнезе (количество оперативных вмешательств по поводу НГЭ), позволит выработать персональный подход для каждой субфертильной женщины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация 2016 г
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей Медицина, 2006 г
3. Национальные клинические рекомендации. Эндометриоз. Под редакцией Адамян Л.В. 2009 г
4. Клинические рекомендации. Бесплодие. 2019 г
5. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Национальное руководство. Гинекология. с. 338-340, 2009 г
6. Адамян Л.В., Калинина Е.А., Колотовкина А.В., Коган Е.А. Клинико-эмбриологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2010г с.47-51.
7. Краснопольская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: Взгляд репродуктолога, с.28 -80 М 2019 г
8. Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. Эндометриоз и бесплодие. Проблемы репродукции. 2012 г, с.341-343.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 и 2012 гг.
10. Хамошина М.Б., Леваков С.А. Эндометриоз: Мировой прорыв в медикаментозном лечении.
11. Оразов М.Р. Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016, Москва
12. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом ассоциированным бесплодием (обзор литературы). Гинекология. 2012 г, с. 9-14, с.74-79

13. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза 1990 г, с. 230-236
14. Консенсус по ведению эндометриоза. Клинические рекомендации. Human Reproduction, с. 1–17, 2013 г
15. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения Российский вестник акушера- гинеколога. 2011г выпуск № 6. С. 47–53
16. Афлатунский А, Рахмани Е, Рахсепар М Иран J Reprod Med. 2013 март; 11 (3): 179-84.
17. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 1074–1082.
18. Guo SW Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update 2009; 15: 441–461.
19. Santos-Ribeiro S., Tournaye H., Polyzos N. P. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies // Human reproduction. - 2016. - Vol. 31. - №2. - P. 393-402.
20. Cheng L. Y., Lin P. Y., Huang F. J., Kung F. T., Chiang H. J., Lin Y. J., Lan K. C. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years // Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. - 2015. - Vol. 54. - №5. - P. 541-545).
21. Taylor M.M. Endometriosis — a missed malady // AORN J., 2003. №77. P. 298–313.
22. Hummelshoj L. et al. Update on endometriosis // Women's Health, 2006. №2, Vol. 1. P. 53–56.
23. Child T.J., Tan S.L. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment // Drugs., 2001. № 61. P. 1735–1750.
24. Cramer D.W., Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis // Ann. NY Acad. Sci., 2002. №955. P. 11–22.
25. Bischoff F., Simpson J.L. Genetic basis of endometriosis // Ann. NY Acad. Sci., 2004. №1034. P. 284–299).
26. Lessey DA Assessment of endometrial receptivity. Fertil Steril 2011;96:522–529
27. Koninckx PR, Ussia A, Donnez J, Stepanian A, Adamyan L, Wattiez . The title is misleading: An opinion paper is not a consensus paper. Human production 2013;
28. Van Langendonck A., Casanas-Roux F., Donnes J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertil steril. 2002. V. 77. № 7. P. 861-870.
29. Rombauts L., McMaster R., Motteram C., Fernando S. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles // Human reproduction. - 2015. - Vol. 30. - №12. - P. 2846-2852).
30. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Human Reproduction, Volume 29, Issue 3, 1 March 2014, Pages 400–412.
31. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update 2010;16: 651–674.
32. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, July 2010 ; The materials of 2nd Asian Conference of Endometriosis 2012, Istanbul ; The materials of 2nd European Conference of Endometriosis 2012, Italy
33. Danselman G.A., Vermeulen, N., Becker, S., Kalkhaz-Jorge, S., D'Huge, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horn, A.V., Kizel, L., Nap A., Prentice A., Saridogan E., Soriano D., Nelen V., European Society Human Reproduction and Embryology. Gul Repro. 2014 March; 29 (3): 400–12.
34. Wimberger P, Grübling N, Riehn A, Furch M, Klengel J. Endometriosis A Chameleon Patients' Perception of Clinical Symptoms, Treatment Strategies and Their Impact on Symptoms. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2014;74(10):940-946.
35. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Nishida M, Narahara H. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. Histopathol 2009;24:1181–1192.
36. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Romanini ME, et al. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. J Minim Invasive Gynecol. 2006; 13:281–8.
37. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12:508–13.
38. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 146:15–21.
39. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M, et al: Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. Hum Reprod 2001;16:2676–2679,
40. Blumenfeld Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. Fertil Steril. 2004;81(3):487–92.
41. Tummon I, Asher L, Martin J, Tulandi T Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. Fertil Steril 1997; 68: 8–12.
42. Costello MF Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44:93–102.
43. Kemmann E1, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? Int J Fertil Menopausal Stud. 1993 Jan-Feb;38(1):16-21.
44. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: D004635.

45. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):537-548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024. Epub 2017 Jan 27.
46. Xing W, Lin H, Wu Z, Li Y2, Zhang Q. EFFECT OF PELVIC ENDOMETRIOSIS, ENDOMETRIOMAS AND RECURRENT ENDOMETRIOMAS ON IVF-ET/ICSI OUTCOMES. Mater Sociomed. 2016 Apr; 28(2): 91–94. Published online 2016 Mar 25. doi: 10.5455/msm.2016.28.91-94
47. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril 2002; 77: 1148–1155.
48. Taylor RN, Yu J, Torres PB, Schickedanz AC, Park JK, Mueller MD, Sidell N. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis. Reprod Sci. 2009 Feb;16(2):140-6.
49. Borrelli GM, Carvalho KI, Kallas EG, Mechsner S, Baracat EC, Abrão MS. Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. J Reprod Immunol. 2013;98:1–9.
50. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. Mol Cell Endocrinol. 2006; 248:94–103.
51. Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: what are the lessons? Semin Reprod Med. 2013; 31:173–7.
52. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women – potential risk factor for implantation failure. Am J Reprod Immunol. 2010; 63:349–57.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF INFERTILITY TREATMENT DUE TO RECURRENT EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

M.R. Orazov¹, V.E. Radzinsky¹, M.B. Khamoshina¹, E.V. Kavteladze², I.F. Puchalskaya², V.B. Shustova²

¹. Russian University of Friendship of Peoples

². MedInService LLC (NOVA CLINIC Reproduction and Genetics Center),
Russia Moscow

Despite numerous studies, the question of choosing the most effective treatment for patients with recurrent external genital endometriosis, the role and features of IVF programs, ways to improve their performance is still not an open subject of extensive discussions. The article reflects the modern understanding of the etiopathogenesis and tactics of management of patients with recurrent external genital endometriosis and infertility, according to domestic and foreign literature.

Keywords: endometriosis, recurrent external genital endometriosis, endometrioma, assisted reproductive technologies, IVF.

ТҮЙІНДЕМЕ

СЫРТҚЫ ЖЫНЫС МҮШЕЛЕРІНІҢ ҚАЙТАЛАНАТЫН ЭНДОМЕТРИОЗЫМЕН БАЙЛАНЫСТЫ БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУДІҢ ТИІМДІЛІГІ

M.P. Оразов¹, В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Е.В. Кавтеладзе², И.Ф. Пухальская², В.Б. Шустова²

¹. Ресей халықтар достығы университеті

². MedInService LLC (НОВА КЛИНИКАЛЫҚ Репродукция және генетика орталығы),
Ресей Мәскеу

Көптеген зерттеулерге қарамастан, қайталанатын сыртқы жыныс мүшелерінің эндометриозы (NGE) бар емделушілер үшін ең тиімді емдеуді таңдау, АРТ бағдарламаларының ролі мен ерекшеліктері, олардың жұмысын жақсарту жолдары әлі де кең талқыланған мәселе болып табылмайды. Мақалада отандық және шетел әдебиеттеріне сәйкес қайталанатын NEG және бедеулікпен ауыратын науқастарды этиопатогенез және басқару тактикасы туралы қазіргі заманғы түсінік бар.

Түйін сөздер: эндометриоз, қайталанатын сыртқы жыныс безінің эндометриозы, эндометриялық овариальды циста, репродуктивті технологиялар, IVF.

МРНТИ 76.29.48

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ш.К. Сармулдаева, В.Н. Локшин

АО НМУ им.С.Д.Асфендиярова, кафедра акушерства и гинекологии №3
МКЦР «PERSONA»

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены особенности течения беременности, наступившей у пациенток, лечившихся с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий. Описаны возможные осложнения и особенности беременности у таких пациенток, а также предложены принципы ведения беременности и родов на основе опыта современных исследований.

Ключевые слова: беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, невынашивание, гипертензивные осложнения, роды, прогестерон.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия с каждым годом возрастает. В практике известны - обычная процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и ее разновидности:

- ЭКО с использованием ооцитов донора,
- интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит (ИКСИ),
- ИКСИ с использованием сперматозоидов, полученных из яичка или его придатка (ТЕЗЕ),
- криоконсервация эмбрионов и половых клеток,
- преимплантационный генетический скрининг).

Современные возможности вспомогательных репродуктивных технологий неуклонно расширяются, это сопровождается ростом частоты наступления беременности до 30 – 40% случаев на цикл, что фактически равно соответствующему показателю, регистрируемому в циклах с естественным оплодотворением [1].

По данным Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины в Казахстане при помощи ВРТ родилось более 16000 детей. Несомненно, что причины, вызвавшие бесплодие, часто оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности и родов после ВРТ. К таковым следует отнести немолодой возраст беременных, часто наличие экстрагенитальной патологии, эндокринопатий, наследственных заболеваний. В то же время, учитывая высокую как материальную, так и социальную стоимость беременности, наступившей в программе ВРТ, ведение такой беременности и последующих родов имеет особое значение.

Несмотря на постоянный рост числа программ ВРТ с достаточно высокой эффективностью, в Республике Казахстан до настоящего времени не разработаны протоколы ведения беременности и родов у пациенток, успешно пролеченных с помощью современных вспомогательных репродуктивных технологий.

Существует множество абсолютно противополож-

ных точек зрения по поводу ведения беременности и родов у пациенток после ВРТ. Так, например, одни эксперты считают, что данный контингент должен относиться к группе высочайшего риска и родоразрешаться исключительно оперативным путем, другие - отрицают высокий риск развития возможных осложнений, при беременности, полученной в результате ВРТ.

Наш многолетний опыт ведения таких пациенток и отсутствие конкретной методической литературы по этому важному вопросу современного акушерства и перинатологии, стали основанием написания данной статьи. Данная работа основывается на существующих протоколах по ведению акушерской патологии, утвержденных в РК, а также авторитетных международных стандартах.

Медикаментозная поддержка беременности, наступившей в результате проведения программы ЭКО, обычно осуществляется с самых ранних сроков. Момент переноса эмбрионов в полость матки женщины следует считать точкой отсчета. Для сохранения беременности, которая является положительным результатом ЭКО, как правило, применяется более агрессивная терапия, чем обычно. Причины этого – *индукция овуляции гонадотропными препаратами, негативно влияющая на эндометрий, наличие в анамнезе у беременной сопутствующих генитальных и экстрагенитальных недугов, высокая заинтересованность супружеской пары и лечащего врача в пролонгировании беременности до сроков, когда возможно рождение жизнеспособного плода, возраст беременных более 35 лет.*

Зачастую ведение беременности, ее пролонгирование, выбор сроков и методов родоразрешения у таких пациенток требуют участия терапевта, кардиолога, нефролога, эндокринолога, гематолога, анестезиолога, кардиохирурга и врачей других специальностей по показаниям.

При подготовке к программе ЭКО врачам-репродуктологам рекомендуется тщательно обследовать супружескую пару, страдающую бесплодием, установить

наличие экстрагенитальных заболеваний, особенно тех, которые могут создать серьезные проблемы при вынашивании беременности (наследственные заболевания, артериальная гипертензия различной степени тяжести, заболевания сердца, заболевания печени и почек, аутоиммунные заболевания, эндокринные заболевания и др.).

Применение методов ЭКО/ЭКО-ИКСИ противопоказано при:

- соматических и/или психических заболеваниями, при которых беременность и роды противопоказаны;
- при наличии врожденных пороков развития, приобретенных деформаций полости матки, при которых имплантация эмбрионов и вынашивание беременности невозможны;
- при наличии доброкачественных опухолей матки, требующих оперативного лечения и препятствующих имплантации эмбрионов;
- при наличии острых воспалительных заболеваний любой локализации;
- при злокачественных новообразованиях любой локализации (кроме случаев, когда планируется отсроченное материнство) [2].

Для беременности после ВРТ характерны следующие осложнения:

- 1. Невынашивание беременности;**
- 2. Многоплодная беременность (особенно в странах, где число перенесенных эмбрионов не лимитируется);**
- 3. Плацентарная недостаточность;**
- 4. Гипертензивные осложнения беременности**

Угроза прерывания беременности в I триместре после ЭКО в среднем диагностируется в 30–70% случаев.

Самопроизвольные аборт имеют место в пределах 18–44% случаев, преждевременные роды – в 19,4–37,6% случаев [4,5,6].

Известны факторы, при которых риск невынашивания беременности после применения ЭКО возрастает:

- Применение препаратов-индукторов суперовуляции, создающих предпосылки для прерывания беременности на фоне высокого уровня содержания фолликулостимулирующего гормона;
- Изменившийся в результате проведения мероприятий, направленных на созревание фолликулов, гормональный фон, гиперстимуляция яичников, агрессивный способ получения гамет, временное пребывание гамет и эмбрионов вне организма женщины, микроманипуляции с ними, перенос эмбрионов в матку, многоплодие;
- Иммуногенетические факторы, в том числе наличие антитела (АТ) к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), антифосфолипидный синдром (АФС), несовместимость по системе HLA, малые формы хромосомных изменений у супругов по причине их полиморфизма,
- Сопровождающиеся недостаточностью желтого тела эндокринные нарушения,
- Инфекционно-воспалительные явления [4, 6, 15].

При ведении беременности, полученной в результате

применения ВРТ, часто возникает необходимость в проведении коррекции иммуногенетических факторов.

Первые два фактора обусловлены применением самого ЭКО и корректировать возможно лишь иммуногенетические факторы, эндокринные нарушения и инфекционно-воспалительные явления.

При диагностике аутоиммунных состояний следует учитывать наличие вирусно-бактериальной инфекции, как триггера появления АФС, сенсибилизации к ХГЧ. Это диктует необходимость проведения бактериологических, ПЦР, ИФА – исследований на инфекцию. Наличие антител к ХГЧ является предиктором хронического ДВС-синдрома, как во время беременности, так и вне ее.

При наличии антител к ХГЧ предгравидарная подготовка приобретает очень большое значение и включает в себя следующие обязательные этапы:

1. Терапевтическое обследование, а при выявлении экстрагенитальных заболеваний необходимо и соответствующее адекватное лечение.
2. Курсы метаболической терапии;
3. Коррекция недостаточности лютеиновой фазы.
4. Коррекция гемостаза.

Курсы метаболической терапии включают в себя предгравидарную подготовку фолиевой кислотой и омега-3, а коррекция лютеиновой фазы – применение препаратов прогестерона (дидрогестерон, микронизированный прогестерон во 2 фазу согласно инструкции применения). Следует придерживаться принципа монотерапии гестагенами, не допуская одновременного назначения двух и более препаратов прогестерона. Коррекция гемостаза включает в себя применение профилактических доз НМГ и ацетилсалициловой кислоты 75-150 мг в зависимости от состояния системы коагуляции. Применение НМГ обязательно согласуется с гематологами, и в нашей стране чаще всего применяется Эноксапарин натрия (Клексан) 0,4 мг, Надропарин кальция (Фраксипарин) 0,3 или 0,4 мл.

Для коррекции эндокринных нарушений используются препараты прогестерона, как дидрогестерон, так и микронизированный прогестерон.

При обнаружении инфекционно-воспалительных факторов, которые могут повлиять на имплантацию, или процесс вынашивания беременности при лечении руководствуются соответствующими протоколами (хламидиоз, микоплазмоз, бессимптомная бактериурия и др.)

По поводу многоплодной беременности при ВРТ существует достаточно много различных точек зрения, однако все специалисты согласны с тем, что многоплодие сопряжено с риском акушерских и перинатальных осложнений.

Так, по всем современным данным показатель перинатальной смертности при многоплодной беременности в 9–11 раз выше, чем при одноплодной беременности [14]. По данным Всемирного общества вспомогательных репродуктивных технологий и Американского общества ВРТ двойни встречаются в 32% случаев, тройни – в 4,7%.

При развитии многоплодной беременности многие лаборатории ЭКО предлагают редукцию эмбриона, однако окончательное решение об ее проведении принимает



Рисунок 1 – Частота многоплодия в программах ЭКО в ГОБМП (2011-2016гг) – данные отчета Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины.

сама пациентка. Применение этой процедуры встречается все реже и сопряжено часто с негативным влиянием на эмбрион, оставшийся развиваться в полости матки.

В последние годы ведущие и наиболее успешные клиники ВРТ отдают предпочтение селективному переносу одного эмбриона.

Внедрение преимплантационного генетического скрининга позволяет переносить пациенткам только один эмбрион без снижения эффективности программы.

Врачи обязаны информировать пациентов о всех возможных осложнениях, развивающихся при многоплодной беременности.

Анализ частоты многоплодия в программах ВРТ, проведенных в рамках ГОБМП в Казахстане показал, что из года в года на протяжении последних 5 лет частота многоплодия достоверно снижалась (рисунок 1). Наиболее частым осложнением многоплодия являются преждевременные роды. Так по данным Руппель Н.И.[16] недоношенные дети при индуцированном многоплодии составили 87,5%, при спонтанном многоплодии – 74,2%. Преэклампсия при индуцированном многоплодии наблюдалась в 2 раза чаще, задержка роста плода в 16,7%, оперативное родоразрешение проводилось в 98,1% случаев, что в 2,3 раза чаще, чем при спонтанном многоплодии [16].

Клиникам ВРТ настоятельно рекомендуется отдавать предпочтение селективному переносу одного эмбриона, более широко используя современные возможности его морфологической и генетической оценки. В современных условиях перенос более чем двух эмбрионов допускается в крайне редких случаях и только по решению консилиума (как правило у женщин старше 38 лет и в случае многократных неудачных попыток ЭКО в анамнезе).

Плацентарная недостаточность при ВРТ по различным данным развивается от 13 до 35%. Термин плацентарная недостаточность является больше морфологиче-

ским понятием, однако, его часто используют и в клинической практике.

Плацентарная недостаточность представляет собой острый или хронический процесс, приводящий к прогрессирующему нарушению функции плаценты, снижению трансплацентарного транспорта кислорода и питательных веществ от матери к плоду. Вследствие этого развивается гипоксемия, гипоксия и задержка внутриутробного развития плода с расстройством развития нервной системы ребенка в качестве исхода.

Клиническим проявлением **острой плацентарной недостаточности** является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, которая при отсутствии травмы живота является исходом длительного патологического процесса и к ней могут привести такие осложнения беременности, как гипертензивные осложнения, угроза прерывания беременности, тромбофилия, воспалительные процессы, предшествовавшие данной беременности, эндокринное бесплодие.

Хроническая плацентарная недостаточность развивается чаще, чем острая. Морфологи различают несколько форм хронической плацентарной недостаточности: **компенсированная** (клинические проявления могут быть незначительными и беременность обычно заканчивается рождением здорового ребенка),

субкомпенсированная (возможности фетоплацентарного комплекса при этом практически исчерпаны, что не позволяет обеспечить их реализацию в достаточной степени для адекватного течения беременности и развития плода, при этом увеличивается риск возникновения осложнений для плода и новорожденного),

декомпенсированная (происходят необратимые морфофункциональные нарушения, при которых существенно возрастает риск развития тяжелых осложнений для плода и новорожденного (включая их смерть),

критическая (максимально выраженное проявление необратимых морфофункциональных нарушений фетоплацентарного комплекса, которые чаще всего влекут за

собой смерть плода).

Одним из клинических проявлений различных форм хронической плацентарной недостаточности является **синдром задержки развития плода**.

При выявлении признаков синдрома задержки развития плода основной задачей акушера-гинеколога, ведущего беременность, решение вопроса о своевременном родоразрешении. Показания к прерыванию беременности при синдроме задержки развития плода представлены в соответствующем протоколе МЗ РК.

На приеме одним из важных вопросов является вопрос о качестве шевелений плода. В настоящее время отошли от методики подсчета шевелений плода, однако, качество (часто, редко, активно) шевелений плода обязательно должно обращать внимание врача и беременной. Нет четких данных, как изменяется шевеление плода, однако, если женщина указывает на изменение в темпе или ритме шевелений, следует провести дальнейшие исследования (Допплерометрия с 27 до 34 недель, КТГ с 32-34 недель).

Пациентки с длительным бесплодием различного генеза обычно составляют группу высокого риска по развитию плацентарной недостаточности. Этому способствуют и возрастные особенности супругов, состояние их соматического здоровья, особенности психоэмоционального статуса.

Согласно протоколу МЗ РК от 2013 года «Ведение физиологической беременности», [4] все беременные должны проходить ультразвуковой скрининг в 10-14 недель и 16-20 недель, однако пациенткам после ЭКО УЗИ рекомендуется проводить по следующим показаниям:

1. На 21-28 день после подсадки эмбриона с целью определения эффективности ЭКО [17].

2. В 10-14 недель беременности: для уточнения срока беременности, выявления многоплодной беременности, пренатальной диагностики [4].

3. 16-20 недель – для выявления врожденных пороков развития (скрининг-УЗИ) [4].

4. Возможны дополнительные УЗ-исследования в 3 триместре по показаниям со стороны матери или плода.

С целью раннего выявления задержки роста плода с 20 недель беременности обязательно ведение **гравидограммы** в качестве скрининговой методики [4].

По показаниям со стороны матери или плода проводятся:

Допплерометрия – измерение скорости кровотока сосудов матки и плаценты плода с 27 недели [18];

КТГ/ЭМП проводится с 32-34 недели [18];

определение БПП при неудовлетворительном характере шевелений плода [18].

Биофизический профиль плода исследуется комплексно при УЗИ и КТГ исследованиях.

Развернутый биофизический профиль включает в себя проведение КТГ, при котором исследуются **дыхательные движения плода** (должно быть не менее одного эпизода дыхательного движения продолжительностью 30 секунд), **движения плода** (должно быть не менее 3 движений туловища или конечности, тонус плода, должно быть не менее одного эпизода перехода плода с согнутого положения в прямое с возвращением в согнутое), **нор-**

мальное количество околоплодных вод (амниотический индекс более 5 см или вертикальное измерение самого глубокого кармана более 2 см)

Однако, в силу длительности проведения УЗИ, в настоящее время чаще исследуют модифицированный биофизический профиль, который включает в себя УЗИ и КТГ. При УЗИ обязательно исследуют индекс амниотической жидкости. Уменьшение количества амниотической жидкости является косвенным признаком уменьшения почечной фильтрации, вызванной уменьшением объема почечного кровотока (компенсаторная централизация кровообращения) в ответ на хроническую гипоксию. Следовательно, уменьшение АИ или маловодие может быть признаком угрожающего состояния плода.

Наиболее ранним признаком плацентарной недостаточности является нарушение кровотока в пупочной артерии плода, выявляемое при Допплерометрии.

Таким образом, диагностика плацентарной недостаточности процесс комплексный и требующий очень тщательного индивидуального подхода.

У пациенток, не имеющих факторов риска развития плацентарной недостаточности наблюдение за состоянием плода, чаще всего может укладываться в протоколы МЗ РК «**Ведение физиологической беременности**» и «**Оценка плода**».

Согласно данным литературы высокий риск развития плацентарной недостаточности у пациенток после ВРТ следует ожидать у женщин с АФС-синдромом, при гипертензивных осложнениях, с невынашиванием беременности различной этиологии в анамнезе, эндокринным бесплодием.

Все осложнения беременности, которые могут развиваться при ВРТ так или иначе патогенетически взаимосвязаны, и во всех случаях присутствует эндотелиальная дисфункция. И одно из ярких проявлений – это гипертензивные осложнения беременности.

В ретроспективном когортном исследовании Linling Zhu и соавторов, 2016 [19]

«**Показатели беременности и рождаемости после ВРТ**» при сравнении особенностей течения беременности, наступивших спонтанно у 5282 женщин и 2327 женщин с беременностями после ВРТ, было доказано, что гестационная гипертензия развивается на фоне применения ВРТ в 2,58 раз чаще, чем при спонтанной беременности [19].

Вышеизложенное, явилось основанием для включения пациенток с беременностью после успешных программ ВРТ в группу риска по развитию гипертензивных осложнений.

Согласно протоколам МЗ РК «Ведение физиологической беременности», а также «Артериальная гипертензия у беременных», беременным группы риска по развитию гипертензивных осложнений рекомендован ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты по 75-125 мг с 12 недель до 36 недели, кальция по 1 грамм в сутки до 40 недели при пониженном поступлении кальция, а также фолиевой кислоты - 400 мкг в течение всей беременности.

К помощи ВРТ часто обращаются пациентки в позднем репродуктивном возрасте, с наличием большого количества экстрагенитальных заболеваний, которые

в ряде случаев, могут являться противопоказаниями к беременности. Несмотря на то, что в настоящее время, на фоне лекарственной терапии беременность возможно пролонгировать до времени жизнеспособного плода, врачам репродуктологам необходимо учитывать состояние, на фоне которого индуцируют беременность. Большое значение приобретает предгравидарная подготовка, которая включает в себя полное обследование на экстрагенитальные, инфекционные заболевания, профилактику ВПР. Ведение подобных беременных обязательно совместно со смежными специалистами.

Нами написаны методические рекомендации, где представлены алгоритмы ведения беременности и родов у пациенток после ВРТ [38]. В списке литературы также даны ссылки на протоколы МЗ РК, где подробно описана тактика ведения беременности при развившихся осложнениях.

У пациенток после программы ВРТ выбор метода родоразрешения остается сложной дилеммой. В первые десятилетия даже при отсутствии других показаний беременность после ВРТ в подавляющем большинстве случаев родоразрешалась путем операции КС поскольку эффективность программ была невысокой, что делало беременность особенно ценной и долгожданной. В последующем многочисленные исследования показали, что КС, как метод родоразрешения должно применяться при наличии соответствующих показаний, при этом метод оплодотворения не играет ведущую роль.

Мы предлагаем выделять пациенток, которым плановое кесарево сечение показано по акушерским причинам (условно первая группа) и пациенток, у которых возможны самостоятельные роды (условно вторая группа).

Во вторую группу можно отнести

- Первородящие пациентки программы ЭКО до 30 лет и повторнородящие младше 40 лет, с отсутствием акушерской патологии.

- Здоровые женщины, включенные в программу ЭКО лишь по причине мужского фактора бесплодия в семье.

- Суррогатные мамы без акушерских показаний к оперативному родоразрешению.

Важно постоянное динамичное наблюдение во время всех периодов родов с ведением партограммы

и динамическим контролем состояния плода.

Каждый случай должен рассматриваться индивидуально и, если пациентка не имеет строгих акушерских показаний для операции кесарева сечения и готова к естественным родам, то врач должен поддержать это стремление.

И, наоборот, при наличии показаний для операции, родоразрешение должно быть плановым и осуществляться в наиболее оптимальные сроки. Показания к кесареву сечению и сроки родоразрешения при различных ситуациях представлены в соответствующих протоколах МЗ РК.

Таким образом, основные особенности течения беременности после применения ВРТ – это склонность женщины к невынашиванию, часто встречающаяся многоплодная беременность, кроме того, высока вероятность развития плацентарной недостаточности, а также гипертензивных осложнений. Необходима их профилактика, а также важно чтобы врач был готов оказать экстренную помощь, как беременным, так и новорожденным. Особой коррекции требует состояние системы коагуляции у беременных после ЭКО, так как наличие хронического ДВС-синдрома зачастую осложняет течение беременности и родов у таких пациенток. Родоразрешение женщин после применения ВРТ не должно сводиться к обязательному применению оперативного метода. Каждый случай должен рассматриваться индивидуально, и, если пациентка не имеет строгих акушерских показаний для операции кесарева сечения и готова к естественным родам, то врач должен приветствовать это стремление. И, наоборот, при наличии показаний для операции, родоразрешение должно быть плановым и в наиболее оптимальные сроки. Беременность и роды у пациенток после ВРТ сопряжены с достаточно высоким риском потерь на различных сроках беременности и в родах. Однако, при тщательном отборе пациенток врачом репродуктологом, внимательном наблюдении врачом акушером во время беременности и родов, коллегиальном подходе к беременной при передаче от репродуктолога к акушеру и другим смежным специалистам исход беременности будет положительным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корсак В.С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов - 2015. - 240с
2. Лечение бесплодия методом ЭКО/ЭКО-ИКСИ. Длинный протокол. Протокол МЗ РК, 2016 г.
3. Артериальная гипертензия у беременных. Протокол МЗ РК, 2017 г.
4. Ведение физиологической беременности. Протокол МЗ РК, 2013 г.
5. Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: осложнения и их лечение. А.Н. Стрижаков [и др.]// Акуш. и гинекол., – 2000. –2. – С. 22–26.
6. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. М.: Знание. – 2000, – 126 с.
7. Бахтиярова В.О. Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации: Автореф... канд. дис. – М., –1993. – С.22.
8. Невынашивание беременности. Клинический протокол МЗ РК, 2016 г.

9. Профилактика венозных тромбозных осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации, протокол лечения РФ, 2014 г. С. 24.
10. МАРС. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. РФ, 2017 г. С.39
11. Kitchens C., Konkle B., Kessler C. Consultative Hemostasis and Thrombosis. 2013, 840 p.
12. Инфекции мочевых путей при беременности, родах и послеродовом периоде, 2017 г.
13. Кокрановское руководство / Беременность и роды/ Под редакцией Сухих Г.Т., – Москва. – 2010. – С.186-188.
14. Избранные вопросы перинатологии/ Под редакцией Р.И. Надишаускене, Литва. – 2012. – С.119-120.
15. Бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии/Под редакцией В.Н. Локшина, Т.М. Джусубалиевой. – Алматы. – 2005. – С.215-216.
16. Руппель Н.И. Беременность, роды и перинатальные исходы при индуцированном многоплодии. Автореферат диссертации. 2008 г.
17. Delvigne A, Rosenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (DHSS): a review.Hum. Reprod.Update, 2002. 8: 559-577
18. Antenatal care NICE clinical guideline 62 Issued: March 2008 last modified: June 2010
19. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study Linling Zhu, Yu Zhang, Yifeng Liu, Runjv Zhang, Yiqing Wu, Yun Huang, Feng Liu, Meigen Li1, Saijun Sun, Lanfeng Xing, Yimin Zhu, Yiyi Chen, Li Xu, Liangbi Zhou, Hefeng Huang, Dan Zhang, October 2016.
20. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М: Издательство StatusPraesens, – 2011. – С.401–432.
21. Избранные вопросы перинатологии./ Под редакций Р.И.Надишаускене. Литва. – 2012. – С.395.
22. Abalos E. Хирургические техники выполнения кесарева сечения: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 1 мая 2009 г.) Библиотека Репродуктивного Здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная Организация Здравоохранения.
23. Долгиева Л.У. Оптимизация родоразрешения беременных после экстракорпорального оплодотворения. - 2011., - 124 с.
24. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции// Пробл. репрод. – 2000. – №3. – С. 55-56.
25. Yang, X., Li, Y., Li, C. & Zhang, W. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China. Fertil Steril 101, 385–391 (2014). Sun, L. M. et al. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 114, 818–824, 2009.
26. Shevell, T. et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 106, 1039–1045, 2005.
27. Romundstad L. B. et al. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. Hum Reprod 21, 2353–2358, 2006.
28. Отчеты о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам «Форма №32» по г. Алматы, 2007-2016 гг.
29. Кобзарь Н.Н. и соавт. Проблема кесарева сечения на современном этапе. Медицина. – 2013. – № 9(135).
30. Кобзарь Н.Н. и соавт. Методы родоразрешения беременных после ЭКО. Репродуктивная медицина. – 2013. – № 1-2(14-15).
31. American Society of Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: A committee opinion. Fertil. Steril. 2015. Vol. 103. P. e27–e32. [PMID: 25681857]
32. Pritts E. A., Atwood A. K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. Hum. Reprod. 2002. Vol. 17. №9. P. 2287–2299. [PMID: 12202415]
33. Daya S., Gunby J. Withdrawn: Luteal phase support in assisted reproduction cycles // Cochrane Database Syst. Rev.2008. Vol. 3. Art. №CD004830. [PMID: 18646113]
34. Yanushpolsky E. Luteal Phase Support in In Vitro Fertilization. Semin Reprod Med 2015; 33:118–127. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1545363>.
35. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике // Макацария А. Д., Бицадзе В. О. М.: Триада-Х, 2003. -904.
36. Бицадзе В.О., Макацария А.Д. и соавт. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерско-гинекологической практике// Акушерство, гинекология, репродукция 2014, том 8 №2, с.79-88.
37. Di Renzo G.C. et al. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal–Fetal Medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015) 80–82
38. В.Н. Локшин, Ш.К., Сармуддаева, Н.Н.Кобзарь «Особенности течения беременности, наступившей в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Принципы ведения беременности и родов», Алматы, 2018, 57с.

SUMMARY

MODERN TECHNOLOGIES OF PREGNANCY AND BIRTH MANAGEMENT AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**Sh.K. Sarmuldayeva , V.N. Lokshin**

JC NMU Asfendiyarov n.

ICCR «Persona»

The article presents characteristics of gestation course of patients treated with assisted reproductive technologies. Possible complications and features of pregnancy in such patients are described, as well as principles for the management of pregnancy and childbirth are proposed based on current studies.

Key words: *pregnancy, assisted reproductive technologies, miscarriage, hypertensive complications, childbirth, progesterone.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚОСЫМША РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДАН KEЙІН ЖҮКТІЛІКТІ ЖӘНЕ БОСАНУДЫ ЖҮРГІЗУДІҢ ЗАМАНАУИ ҚАҒИДАЛАРЫ**Ш.К. Сармұлдаева, В.Н. Локшин**

Акушерлік және гинекология кафедрасы №3

Қазақ медицина университеті

PERSONA халықаралық репродуктология клиникалық орталығы

Бұл мақалада қосымша репродукциялық технологиялар көмегімен емделген пациенттердің жүктілік барысының ерекшеліктері берілген. Осындай пациенттердің жүктіліктерің ықтимал асқыну және ерекшеліктері сипатталған, сонымен қатар жүктілік пен босануды заманауи зерттеулер тәжірибесінің негізінде қағидалар ұсынылған.

Түйін сөздер: *жүктілік, қосымша репродукциялық технологиялар, жүктілікті соңына дейін жеткізбеу, гипертензиялық асқыну, босану, прогестерон.*

МРНТИ 76.29.54

УДК: 616.322-002.2-036:618.39-021.3

ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

С.К. Станова

АО «Национальный медицинский университет»
Казахстан, Астана

АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрено влияние хронического тонзиллита на течение и исход беременности, воздействие этого недуга на плод. При данной патологии возможно не только развитие различных осложнений беременности, следует отметить и ее отрицательное влияние на развитие плода и новорожденного. Своевременное лечение и профилактика тонзиллита во время беременности – это необходимое условие благополучного исхода беременности.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, беременность, микробная флора.

Хронический тонзиллит (ХТ) – широко распространенная патология, она встречается у 44% взрослого населения и занимает значительное место в структуре ЛОР-заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения более 100 соматических заболеваний иммунопатологического профиля с ведущим инфекционно зависимым токсико-аллергическим механизмом связаны с хроническим тонзиллитом [2,4,5].

ХТ, как экстрагенитальная хроническая инфекция, влияет не только на течение и исход беременности, но и на развитие плода, имеется прямая патогенетическая связь частоты различных осложнений беременности и родов [1,2]. В литературе при описании инфекции ротоглотки встречаются термины «фарингит», «тонзиллит» и «тонзиллофарингит», причем под первым зачастую понимается поражение как слизистой оболочки глотки, так и миндалин. В настоящее время в зарубежной литературе оба этих заболевания объединяют в одно и широко используют термин «тонзиллофарингит». Из-за близкого анатомического расположения и схожести гистологического строения, воспаление миндалин редко обходится без воспаления слизистой оболочки глотки и наоборот [3].

Выявление роли хронических воспалительных заболеваний ротоглотки на течение и исход беременности является актуальной проблемой современной медицины. Большинство исследователей считают, что возникновение ХТ [3, 4], связано с нарушением иммуно-биологических процессов в небных миндалинах, вследствие чего страдают защитно-приспособительные механизмы лимфаденоидной ткани и снижается ее устойчивость в отношении инфекции. Небные миндалины являются рефлексогенной зоной, имеющей многочисленные связи с центральной нервной системой и различными внутренними органами. В состав нервного аппарата небных миндалин входят практически все известные виды экстра- и интра-рецепторов, которые воспринимают механические, термические, химические, осмо- и барометрические, а также болевые раздражения. Рецепторы в небных миндалинах

представлены V и IX парой черепных нервов, которые являются смешанными, то есть содержат как афферентные, так и эфферентные волокна. Нервные окончания встречаются и в паренхиме миндалин, и в эпителии, причем очень важно отметить наличие нервных сплетений и хеморецепторов, расположенных подслизисто возле лакун, из которых может исходить патологическая импульсация при воспалительных процессах в последних. При ХТ в патологический процесс вовлекается в первую очередь афферентное звено нервного аппарата миндалин, поэтому при ангинах и обострениях тонзиллита небные миндалины становятся не только «воротами» инфекции, но и очагами патологических импульсов.

Все большую популярность приобретают исследования однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) на предмет их ассоциации с повышенной вероятностью развития той или иной патологии. Найдена ассоциация С-аллеля полиморфизма (T280M) CX3CR1 с возможностью возникновения ХТ. Вышеописанные данные позволяют предположить возможность мультифакторной природы этого заболевания (тонзиллит, тонзиллогенное заболевание) [6]. Как показывают исследования ученых при анализе проблем эндотоксикоза у 444 больных из которых 116 с хроническим тонзиллитом, было установлена зависимость характера эндотоксемии от нозологической формы патологии. Это отражается на компенсаторно-защитных реакциях организма в зависимости от уровня поражения его тканей токсическими агентами, которая связана с нарушениями процессов липопероксидации на мембранах клеток и недостаточной функциональной активностью ферментов антиоксидантной защиты. Анализ данных исследований показал, что у беременных с ХТ наблюдались следующие механизмы повреждения биомембраны в результате инициации ПОЛ: во-первых - полимеризация и агрегация биомолекул; во вторых – окисление аминокислотных остатков мембранных белков с утратой активности ферментов, что приводит к снижению активности каталазы крови; в третьих – нарушение гидрофобности с увели-

чением проницаемости для фосфолипидного биослоя. Изучив причины нарушения процессов, ученые пришли к важному выводу о том, что современная терапия хронических патологических процессов, должна применять естественные и синтетические антиоксиданты [7]. Ученые установили, что одной из причин невынашивания и недонашивания беременности являются хронические заболевания ЛОР-органов, среди которых существенную роль играют хронические тонзиллиты. Наблюдения за ходом и исходом беременности у 217 женщин, которые родили преждевременно, установили, что у большинства из них были заболевания ЛОР-органов, часто встречался острый (в 21,7% случаев) и хронический (в 17,4% случаев) тонзиллит. В 47,8% преждевременных родов наблюдался в сроках 33-37 недель гестации. Это указывает, что в сроках 37-38 недель гестации отмечается низкий титр

антистрептококковых антител в сыворотке крови матери и наблюдаемая в этих сроках поздняя трансплацентарная передача материнских иммуноглобулинов объясняет высокую частоту встречаемости септических заболеваний новорожденных [8].

По данным исследования Н.В. Волчок и О.Г. Дражина, ХТ часто сочетается с генитальными и экстрагенитальными воспалительными процессами, что требует тщательной подготовки к беременности. Микробный спектр по результатам посевов из зева был следующим: альфа-гемолитический *Streptococcus viridans* – у 20 беременных (67%), *Candida albicans* – у 4 (13%), *Neisseria species* – у 3 (10%), *Streptococcus pneumonia* – у 3 (10%), *Staphylococcus aureus* – у 2 (7%), *Enterobacter cloacae* – у 2 (7%), *Klebsiella pneumoniae* – у 1 (3%), *Staphylococcus epidermidis* – у 1 (3%).

Таблица 1 - Чувствительность выявленных микроорганизмов к антибактериальным препаратам [9].

Группы антибиотиков	Str. viridans n = 20	Str. pneumonia n = 3	Staph. epidermidis n = 1	Staph. aureus n = 2	Ent. Cloacae n = 2	Kleb. pneumonia n = 1
В-лактамы: пенициллины назначение у беременных разрешено	6	1	1	1	-	-
Цефалоспорины назначение у беременных разрешено	7	2	1	2	2	1
Аминогликозиды назначение у беременных не разрешено	1	1	1	1	2	1
Макролиды назначение у беременных разрешено	7	3	1	2	-	-
Линкозамиды назначение у беременных не разрешено	4	1	1	1	-	-
Тетрациклины назначение у беременных не разрешено	4	1	1	-	2	1
Гликопептиды назначение у беременных разрешено во II, III триместрах	3	1	1	-	-	-
Хинолоны/фторхинолоны назначение у беременных не разрешено	8	1	-	2	2	1
Оксазолидиноны (линезолид) применение возможно при превышении ожидаемой пользы для матери над потенциальным риском для плода	-	-	-	2	-	-

По результатам посева из зева у беременных с ХТ чаще встречается альфа-гемолитический *Streptococcus viridans* (в 67% случаев). Согласно чувствительности выявленной микрофлоры к аб препаратам, авторами рекомендовано начинать лечение хронического тонзиллита с цефалоспоринов эмпирически, при получении результатов посевов возможна коррекция аб терапии [9].

В настоящее время в Республике Казахстан отсутствует определенная тактика ведения беременных с ХТ. Не все лечебные мероприятия могут быть проведены беременной женщине из-за риска токсического воздействия на плод.

В исследованиях Долиной И.В., было установлено,

что у беременных с ХТ в лакунах превалировала патогенная (81,25% - у 26 пациенток) и условно патогенная (18,75% - у 6 пациенток) микрофлора. Это указывает на необходимость тщательного выбора антибактериальных препаратов с учетом чувствительности выделенной микробной флоры. Также большое значение имеет местная асептическая терапия и своевременная санация полости рта [10].

В последние годы наибольший интерес представляет изучение особенностей микробиомы человека. Исследования указывают на микрoэкологическую взаимосвязь кишечного, влагалищного и носоглоточного биоценоза в составе микробиома макроорганизма. По данным исследований, в организме человека сожительствуют более

10 тыс. видов различных микроорганизмов. 95% бактерий микробиома относят к видам, населяющим ротовую полость. Так, у женщин с нарушением вагинальной микробиоты чаще выявляют дисбиоз кишечника и хронические заболевания носоглоточного биотопа, что в свою очередь способствует хронизации воспалительного процесса в органах малого таза, неэффективности лечения, увеличению риска неблагоприятного исхода беременности и снижению качества жизни.

ВЫВОДЫ

Таким образом, все вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что беременные женщины с хро-

ническим тонзиллитом формируют группу риска при беременности и требуют к себе повышенного внимания как со стороны оториноларингологов, так и врачей других специальностей. Такую патологию как хронический тонзиллофарингит у беременных женщин необходимо рассматривать всесторонне, следует проводить целенаправленные лечебные мероприятия по устранению обострений и осложнений данной патологии, также важна профилактика этого заболевания во время беременности. Только при таком комплексном подходе можно сократить число осложнений у беременных с хроническим тонзиллитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мышенцева С. Е. Хронический тонзиллит как причина невынашивания беременности / С. Е. Мышенцева, Л. А. Барышевская, Н. В. Тарасова // Российская оториноларингология = Russian Otorhinolaryngology : Научно-практический журнал / ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА, Гос. учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи М-ва здравоохранения Рос. Федерации. — 2006. — № 2 (21). — С. 57-60.
2. Пешев С. Л. Регионарная гемодинамика и эндотоксикоз при хроническом тонзиллите у беременных: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : код спец. 14.03.03 / Пешев Станислав Львович ; Каф. общей хирургии и анестезиологии им. Н. И. Атысова с курсом оториноларингологии ГОУВПО «Морд. гос. ун-т им. Н. П. Огарева». — Саранск, 2010 г. — 20, [1] с
3. Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // Pediatrics/ - 1996/-97/-949-954/
4. Thakur JS. Tonsillitis with acute myeloid leukemia: a case series for caution /JS. Thaku, NK. Mohindroo, DR. Sharma et al //Ear Nose Throat J. – 2013. – N.92(4-5) – P.22 – 23.
5. Wessels M.R. Clinical Practice Streptococcal Pharyngitis /M.R. Wessels //N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, N.2. – P.648–655.
6. Каприщенко С.А., Лавренова Г.В., Баранская С.В. Тонзиллит и тонзиллогенные заболевания // Вестник оториноларингологии. 2016. 81 (4). С. 69-71.
7. Чудайкин А.Н., Левина М.А., Пешев С.Л., Ермолаева С.В., Кузьмина О.А., Салех Р.Х. Проблема эндотоксикоза в акушерско-гинекологической практике// Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 1. С. 56-59.
8. Жатканбаева. Г.Ж., Садуакасова Ш.М., Омарова Г.К. Современные аспекты заболеваний лор-органов у пациенток с преждевременными родами // Вестник КазНМУ. 2014. №2(3). С.54-56.
9. Волчок Н.В., Дражина О.Г. Хронические тонзиллиты у беременных: микробный спектр и его чувствительность // Медицинский журнал. 2015. № 2 (52). С. 42-44.
10. Долина И.В. Определение тактики ведения беременных с хроническим тонзиллитом в зависимости от микробной флоры // Медицинский журнал. 2016. № 2 (56). С. 69-72.
11. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 69(9-10):27-32.

REFERENCES

1. Myshentseva S. E. Hronicheskiy tonzillit kak prichina nevyinashivaniya beremennosti / S. E. Myshentseva, L. A. Baryshevskaya, N. V. Tarasova // Rossiyskaya otorinolarinologiya = Russian Otorhinolaryngology : Nauchno-prakticheskiy zhurnal / FGU «Nauchno-klinicheskiy tsentr otorinolarinologii FMBA, Gos. uchrezhdenie «Sankt-Peterburgskiy nauchno-issledovatel'skiy institut uha, gorla, nosa i rechi M-va zdavoohraneniya Ros. Federatsii. — 2006. — # 2 (21). — S. 57-60.
2. Peshev S. L. Regionarnaya gemodinamika i endotoksikoz pri hronicheskom tonzillite u beremennyih: avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk : kod spets. 14.03.03 / Peshev Stanislav Lvovich ; Kaf. obschey hirurgii i anesteziologii im. N. I. Atyasova s kursom otorinolarinologii GOUVPO «Mord. gos. un-t im. N. P. Ogareva». — Saransk, 2010 g. — 20, [1] s
3. Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // Pediatrics/ - 1996/-97/-949-954/
4. Thakur JS. Tonsillitis with acute myeloid leukemia: a case series for caution /JS. Thaku, NK. Mohindroo, DR. Sharma et al // Ear Nose Throat J. – 2013. – N.92(4-5) – P.22 – 23.

5. Wessels M.R. Clinical Practice Streptococcal Pharyngitis /M.R. Wessels //N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, N.2. – P.648–655.
6. Kaprischenko S.A., Lavrenova G.V., Baranskaya S.V. Tonzillit i tonzillogennyie zabolevaniya // Vestnik otorinolaringologii. 2016. 81 (4). S. 69-71.
7. Chudaykin A.N., Levina M.A., Peshev S.L., Ermolaeva S.V., Kuzmina O.A., Saleh R.H. Problema endotoksikoza v akushersko-ginekologicheskoy praktike// Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2009. T. 5. # 1. S. 56-59.
8. Zhatkanbaeva. G.Zh., Saduakasova Sh.M., Omarova G.K. Sovremennyye aspekty zabolevaniy lor-organov u patsientok s prezhdevremennymi rodami // Vestnik KazNMU. 2014.#2(3). S.54-56.
9. Volchok N.V., Drazhina O.G. Hronicheskie tonzillity u beremennyih: mikrobnyy spektr i ego chuvstvitelnost // Meditsinskiy zhurnal. 2015. # 2 (52). S. 42-44.
10. Dolina I.V. Opredelenie taktiki vedeniya beremennyih s hronicheskim tonzillitom v zavisimosti ot mikrobnoy floryi // Meditsinskiy zhurnal. 2016. # 2 (56). S. 69-72.
11. Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leschenko O.Ya. Vzaimoformirovanie mikrofloryi slizistyih obolochek otkrytyih polostey razlichnyih biotopov u zhenshin kak vazhnyiy faktor ih reproduktivnogo zdorovya. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk. 2014; 69(9-10):27-32.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ СОЗЫЛМАЛЫ ТОНЗИЛЛИТ

С.К. Станова

ҚР «Ұлттық медицина университеті» акционерлік қоғамы

Жүктілік кезеңінде созылмалы тонзиллиттың жүктілік кезінде және нәтижесіне әсер етуі ұрыққа әсер етеді. Созылмалы тонзиллит аясында, жүкті әйелдер әртүрлі жүктілік асқынуларын ғана емес, сонымен қатар ұрық пен нәрестенің дамуына теріс әсерін тигізеді, сондықтан жүктілікті уақытында емдеу және осы патологияның алдын-алу қажет.

Түйінді сөздер: созылмалы тонзиллит, жүктілік, микробтық флора.

SUMMARY

CHRONIC TONSILLITIS IN PREGNANCY

S.K. Stanova

«National Medical University» Republic of Kazakhstan

The effect of chronic tonsillitis during pregnancy on the course and outcome of pregnancy, the effect on the fetus is considered. Against the background of chronic tonsillitis, pregnant women develop not only various pregnancy complications, but also a negative impact on the development of the fetus and newborn, therefore timely treatment and prevention of this pathology during pregnancy is necessary.

Key words: chronic tonsillitis, pregnancy, microbial flora.

МРНТИ: 76.29.48

УДК: 618.14-006.36-08-039.73: 618.3/.5-036

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ МЕТОДИКИ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ

М.А. Будченко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика,
кафедра акушерства и гинекологии №1
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные по ведению беременности и родов у женщин после консервативной миомэктомии. Проведенное клиническое исследование определило эффективность комплексной методики хирургического лечения миомы матки с использованием современных медикаментозных средств и технического сопровождения для улучшения репродуктивной функции у женщин, прошедших курс лечения.

Ключевые слова: миома матки, репродуктивный возраст, консервативная миомэктомия, беременность, роды.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным статистики, в последние годы значительно возросло количество оперативных вмешательств на матке, в том числе консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста, и соответственно, увеличился процент пациенток, имеющих рубец на матке. Таким женщинам сложно составить план беременности, установить лучший способ и время родоразрешения. Поэтому актуальность вопроса о возможности родов после хирургического удаления миоматозных узлов в наши дни как никогда велика [1, 6].

Миома матки - это доброкачественная гормонозависимая опухоль, развивающаяся из клеток миометрия. У большинства женщин заболевание проявляется в возрасте после 35 лет. В последнее время отмечается устойчивая тенденция к омоложению заболевания. Нередко миома оказывается у молодых женщин, в том числе и во время беременности [2, 4, 8].

У 60% женщин заболевание протекает бессимптомно. Пациентки отмечают нарушения менструального цикла, появление нерегулярных кровотечений. Миома больших размеров сдавливает соседние органы, приводя к нарушению мочеиспускания и дефекации. Характерно возникновение хронической тазовой боли. В части женщин единственным симптомом является бесплодие [1, 2, 7, 10].

Хирургическое лечение миомы показано в следующих ситуациях: миома матки у женщины, которая планирует беременность, миома матки в сочетании с бесплодием или невынашиванием беременности; размеры миоматозных узлов от 2 до 10 см; стремительный рост миомы; осложнения миомы (некроз опухоли, сдавление соседних органов, нарушение функции мочевого пузыря и прямой кишки) [4, 5].

Консервативная миомэктомия является операцией

по удалению одиночных или множественных миом с сохранением матки. Как правило, такую операцию проводят женщинам репродуктивного возраста готовым еще иметь беременность и не имеющим противопоказаний. Удаление миомы матки может проводиться лапароскопическим или открытым доступом [1,4,9,10].

Беременность после консервативной миомэктомии

После проведенной миомэктомии планировать беременность нужно не ранее чем через 6 месяцев после операции (при условии нормального самочувствия и отсутствия осложнений). Статистические данные свидетельствуют, что почти в 37% женщин с миомой матки наблюдается бесплодие, то есть беременность после миомэктомии и проведенного курса реабилитационных мероприятий наступает не всегда. Это связано с тем, что беременность наиболее часто наступает в первые 6 месяцев после миомэктомии, когда восстановительный период еще не закончился и часто наступает ее прерывание. Репродуктивные потери во многом зависят от продолжительности развития миомы матки и размеров опухоли [1, 6, 7].

Особенностью течения беременности после миомэктомии является наличие рубцов на матке, и ведущее значение имеет объем и характер выполненной операции. Так, после консервативной миомэктомии несостоятельность рубца составляет до 21%, то есть основным фактором вынашивания беременности после миомэктомии является функционально-морфологическое состояние рубца. Кроме того, возможно развитие следующих осложнений: самопроизвольный выкидыш; угроза прерывания беременности; преждевременные роды; низкое расположение плаценты; предлежание плаценты, плотное прикрепление, врастание и прорастание плаценты; тазовое предлежание плода, косое или поперечное положение плода; плацентарная недостаточность и сопутствующая задержка развития плода; разрыв матки по

рубцу [2, 3, 5, 6].

Роды после миомэктомии

Роды через естественные родовые пути могут быть разрешены специалистами в следующих случаях: при отсутствии обострений в восстановительном периоде; если лабораторно-инструментальные исследования подтверждают факт полноценности нижнего сегмента матки; при расположении плаценты вне рубцовой ткани полости матки; при соответствии таза матери головке плода; при обязательном отслеживании процесса родов с помощью мониторов; при возможности проведения кесарева сечения в срочном порядке, но не позднее чем через пятнадцать минут после принятия решения о вмешательстве. При несоблюдении одного из пунктов роды вести естественным путем запрещается [4, 6, 7].

После любого вида миомэктомии (без вскрытия или со вскрытием полости матки) при отягощенном акушерском анамнезе тазовом предлежании плода, перенесенной беременности, плацентарной недостаточности, возраста женщины старше 30 лет, показано выполнение планового кесарева сечения [2, 3, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- определить эффективность инновационного подхода лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста для уменьшения осложнений во время беременности и родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Предложенный нами инновационный подход заключается в выполнении консервативной миомэктомии с использованием раствора терлиприсина (синтетический аналог вазопрессина), полифункционального антиспаечного раствора и технического сопровождения хирургического вмешательства радиоволновым скальпелем и применением аргоноплазмовой коагуляции тканей.

В ходе исследования на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 НМАПО имени П. Л. Шупика было пролечено 98 женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Из них 48 женщинам (контрольная группа) выполняли консервативную миомэктомию по традиционной методике и 50 женщинам (основная группа) проводили консервативную миомэктомию по нашему инновационному подходу. Группы женщин, вошедших в исследование, были репрезентативными по возрасту, паритету и соматической заболеваемости. После хирургического лечения пациентки получали комплексную антирецидивную терапию. Через 6 месяцев лечение было отменено, начата прегравидарная подготовка и в условиях нормального самочувствия и отсутствия

осложнений женщинам было рекомендовано вступать в беременность естественным путем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе исследования не отмечалось появление рецидивов заболевания в течение трех лет наблюдения, через 6 месяцев после операции самостоятельно забеременело 29 женщин, из которых у 12 пациенток роды были завершены через естественные родовые пути и у 10 пациенток - путем кесарева сечения. Еще 21 пациентка группы исследования забеременела через год и более после лечения. В контрольной группе рецидивы заболевания были обнаружены у 7 пациенток, в течении первого года после хирургического лечения миомы беременностей не было, в течение второго забеременело 23 пациенток, из которых 11 женщин родили через естественные родовые пути, а другим было выполнено кесарево сечение. Такие результаты в группе исследования, по нашему мнению, свидетельствуют об отсутствии спаек в брюшной полости и о формировании способного рубца на матке после консервативной миомэктомии. Это вызвано действием полифункционального антиспаечного раствора, эффективно профилактирующего образование спаек в брюшной полости после оперативного вмешательства и использованием аргоноплазмовой коагуляции, преимуществами которой является отсутствие контакта электрода с тканями, что исключает микробную контаминацию, возможность контроля глубины и площади коагуляции, отсутствие повреждения окружающих тканей. Все эти факторы способствуют формированию способного рубца на матке, а также уменьшению объема кровопотери.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ РАБОТ

Отсутствие спаек в брюшной полости и формирование способного рубца на матке после консервативной миомэктомии значительно увеличивает фертильность прооперированных пациенток и приводит к лучшим результатам родоразрешения.

Продолжение исследований предложенной нами методики позволит повысить эффективность хирургического лечения миомы матки и значительно повлияет на дальнейшее выполнение репродуктивной функции женщинами. Внедрение в практическую деятельность комплекса организационных мероприятий, современной медикаментозной профилактики / лечения и органосохраняющего метода хирургического вмешательства позволит снизить количество гистеректомий у женщин репродуктивного возраста, приведет к улучшению репродуктивной функции данного контингента и качества жизни женского населения в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Зарубиани З.Р., Киселев С.И. (2012). Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. *Акушерство и гинекология*, 3, 40–4.
2. Базанов П. А., Волков Н. И. (2012). Миома матки и нарушения репродуктивной функции. *Проблемы репродукции*, 4 (8), 16–8.
3. Буянова С. Н., Логутова Л. С., Бабунашвили Е. Л. (2013). Репродуктивный прогноз при миоме матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 3 (4), 47–9.
4. Вихляева Е. М. (2010). О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*, 3, 21–2.
5. Andersen J. (2010). Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 14 (3), 269–82.
6. Bendifallah, S., Brun, J. L. & Fernandez, H. J. (2011). Myomectomy for infertile women: the role of surgery. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 40 (8), 885–901.
7. Candiani G. B. & Fedele L. (2011). Risk of recurrence after myomectomy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 98 (4), 385–9.
8. Fauconnier A. & Chapron C. (2010). Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Human Reproduction Update*, 6 (6), 595–602.
9. Li T. C., Mortimer, R. & Cooke I. D. (1999). Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum. Reprod.*, 14 (7), 1735–1740.
10. Rolli R., Favilli A., Acanfora M. M., Scuderi G., Di Renzo G. C. & Gerli, S. (2012). Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 38 (9), 1201–1205.

REFERENCES

1. Adamyan, L. V., Zarubiani, Z. R. & Kiselev, S. I. (2012). Laparoskopiya i gisterorezektoskopiya v hirurgicheskom lechenii miomy matki u zhenshin detorodnogo vozrasta. [Laparoscopy and hysteroresectoscopy in the surgical treatment of uterine fibroids in women of childbearing age]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and gynecology*, 3, 40–4.
2. Bazanov, P. A. & Volkov, N. I. (2012). Mioma matki i narusheniya reproductivnoj funkicii. [Uterine fibroids and reproductive disorders]. *Problemy reprodukcii – Reproduction problems*, 4 (8), 16–8.
3. Buyanova, S. N., Logutova, L. S. & Babunashvili, E. L. (2013). Reproductivnyj prognoz pri miome matki. [Reproductive prognosis for uterine myoma]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa – The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*, 3 (4), 47–9.
4. Vihlyaeva, E. M. (2010). O strategii i taktike vedeniya bolnyh s miomoy matki. [On the strategy and tactics of managing patients with uterine myoma]. *Vestnik Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov – Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists*, 3, 21–2.
5. Andersen, J. (2010). Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 14 (3), 269–82.
6. Bendifallah, S., Brun, J. L. & Fernandez, H. J. (2011). Myomectomy for infertile women: the role of surgery. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 40 (8), 885–901.
7. Candiani, G. B. & Fedele, L. (2011). Risk of recurrence after myomectomy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 98 (4), 385–9.
8. Fauconnier, A. & Chapron, C. (2010). Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Human Reproduction Update*, 6 (6), 595–602.
9. Li, T. C., Mortimer, R. & Cooke, I. D. (1999). Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum. Reprod.*, 14 (7), 1735–1740.
10. Rolli, R., Favilli, A., Acanfora, M. M., Scuderi, G., Di Renzo, G. C. & Gerli, S. (2012). Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 38 (9), 1201–1205.

SUMMARY

MANAGEMENT OF PREGNANCY AND LABOR AFTER IMPROVED METHODOLOGY OF CONSERVATIVE MYOMECTOMY

M.A. Budchenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Department of Obstetrics and Gynecology № 1

The article presents data on the pregnancy and childbirth in women after conservative myomectomy. The conducted clinical research has determined the effectiveness of the complex method of surgical treatment of uterine leiomyomas with the use of modern drugs and technical support for the improvement of reproductive function in treated women.

Keywords: *leiomyoma of the uterus, reproductive age, conservative myomectomy, pregnancy, childbirth.*

ТҮЙІНДЕМЕ

КЕРЕКТІК МИОМЕКТОМИЗДІҢ ӘЛЕУМЕТТІК МЕТОДОЛОГИЯСЫ НӨТІЛГЕН ЖӘНЕ ЖЕТКІЗУДІ ТАЛДАУ

M.A. Будченко

П.Л. Шупык атындағы жоғары оқу орнынан кейінгі білім берудің Ұлттық медициналық академиясы, №1 акушерлік және гинекология кафедрасы
Украина, Киев

Мақалада консервативті миомектомиядан кейін әйелдерге жүктілік пен босануды басқару туралы мәліметтер келтірілген. Клиникалық зерттеулер емделуші әйелдердің репродукциялық функциясын жақсарту үшін заманауи дәрілік құралдарды және техникалық көмек көрсету арқылы жатыр миомасын хирургиялық емдеудің кешенді әдістерінің тиімділігін анықтады.

Түйінді сөздер: *жатыр миомасы, репродуктивті жас, консервативті миомектомия, жүктілік, босану.*

МРНТИ 76.29.37

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИНЫ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.Н. Рыбина, К.Д. Карибаева, Р.К. Валиев, Ш.К. Карибаева
Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) является достаточно редким врожденным заболеванием в азиатской популяции. Женщины, страдающие ВГКН, имеют более низкие шансы на беременность, чем в популяции. Вместе с тем, успешное вынашивание беременности у пациенток в ВГКН требует совместного ведения акушера-гинеколога и эндокринолога, так как частота невынашивания беременности достигает 20%.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников, стимуляция овуляции, беременность.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников – одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с дефектом генов, кодирующих ферменты стероидогенеза в надпочечниках: недостаточность 21-гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 11 β -гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы, недостаточность 17 α -гидроксилазы с недостаточностью 17,20-лиаза или без нее, недостаточность 20,22- десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников) [1].

Частота заболевания значительно колеблется в различных этнических группах. Более чем в 30 странах мира внедрен неонатальный скрининг дефицита 21-ОН. В России он внедрен с 2006 г, однако не повсеместно [1]. Скрининг 2 миллионов новорожденных в штате Нью-Йорк США выявил 105 подтвержденных случаев классической ВГКН; частота составила примерно 1: 15500 для азиатов и белых детей, 1: 17450 для латиноамериканцев и 1: 24 840 для чернокожих [2]. В литературе имеются сообщения о частоте ВГКН 1:28000 на Тайване [3]. Общепопуляционная частота колеблется от 0,3 до 1% [4]. В Казахстане врожденная дисфункция коры надпочечников относится к орфанным заболеваниям [5], в связи с чем скрининг новорожденных не проводится.

Женщины с классической ВГКН могут иметь трудности с зачатием в результате повышенной секреции андрогенов или нарушения производства половых стероидов. При вирилизующих формах ВГКН, таких как дефицит 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы, низкая частота беременности в основном является вторичной по отношению к снижению желанья иметь ребенка. Оптимальная терапия глюкокортикоидами и/или минералокортикоидами, достаточная для нормализации уровня андрогенов и прогестерона в фолликулярной фазе, в большинстве случаев может обеспечить естественное зачатие. Остальные формы ВГКН, такие как дефициты StAR, P450scc, P450-оксидоредуктаза и 17 α -гидроксилаза / 17-20 лиаза,

связаны с нарушением продукции половых стероидов, приводящим к остановке фолликулогенеза, гипоплазии матки и недостаточной толщине эндометрия, что снижает частоту наступления беременности и родов. Есть несколько сообщений об успешной доношенной беременности, достигнутой с помощью контролируемой гиперстимуляции яичников и ЭКО. Развитие медицины в области реконструктивной хирургии женских половых органов, гормональной терапии, психосексуальной помощи и вспомогательных репродуктивных технологий позволило повысить шансы на беременность и роды у женщин с ВГКН. Успешное ведение беременности у пациенток с ВГКН требует тесной координации работы между эндокринологами и акушерами [6], так как частота невынашивания колеблется от 10 до 20% среди таких пациенток [7].

Клинический случай успешной внутриматочной инсеминации пациентки а.д., 26 лет.

Из анамнеза: в возрасте 5 лет в 1996 г. диагностирована врожденная гиперплазия коры надпочечников, вирильный синдром, начато лечение глюкокортикостероидами. В возрасте 11 лет начались менструации, которые прекратили антиандрогенами, затем получала трипторелин в дозе 3,75 в течение 2 лет. С 15 лет менструации нерегулярные, с задержками на 2-3 мес., получала дексаметазон 0,5 мг.

В 2008 г. проведена хирургическая коррекция урогенитального синуса, клиторэктомия. Проведено кариотипирование – кариотип женский 46 XX.

Соматические заболевания: гипотиреоз, получает Левотироксин натрия 50 мкг. Хронический цистит с 2015 г.

Семейный анамнез: Семейный анамнез по ВГКН не отягощен. Однако у сестры врожденная косолапость, у брата – врожденный порок – заращение наружного слухового прохода.

В 2015 г. пациентка вышла замуж. К репродуктологу впервые обратилась в 2016 г. Проведено обследование: по данным метросальпингографии маточные трубы про-

ходимы, спермограмма в пределах нормы. Пациентка не планировала беременность, в связи с чем с целью регуляции менструального цикла были назначены комбинированные оральные контрацептивы.

В 2017 г. пара обратилась повторно в связи с планированием беременности. Решено было провести стимуляцию овуляции с индукцией овуляции и внутриматочной инсеминацией спермой мужа. Проведено полное клинико-лабораторное обследование. Общие клинические анализы в пределах нормы. Осмотрена терапевтом, эндокринологом – противопоказаний для беременности не выявлено. Получает Дексаметазон 0,5 мг, Левотироксин 50 мкг.

Гормоны: АМГ 4,55 нг/мл; ТТГ 2,64 мМЕ/л; ЛГ 3,24 мМЕ/л; ФСГ 2,1 пг/мл; тестостерон 1,66 нмоль/л; кортизол утренний 300 нмоль/л.

Со 2 дня цикла начата стимуляция овуляции Кломифеном в дозе 100 мг в течение 4 дней. На 7 день менструального цикла проведен мониторинг: справа 3 фолликула по 10 мм, слева 2 фолликула по 10 мм, ТФС 5 мм. Назначено: Эстрадиола валеорат по 2 мг 2 раза в день, α -Фоллитропин 37,5 МЕ 2 дня. На 9 день менструального цикла на мониторинге: справа 3 фолликула по 14 мм, слева 16,5 мм фолликул и 13 мм; ТФС 5,3 мм. Продолжает принимать эстрогены и гонадотропины в той же дозе. На 11 день цикла – доминантный фолликул слева 19 мм, ТФС 8 мм, трехслойный. Назначен триггер овуляции – Хорионический гонадотропин 5000 МЕ, ВМИ проведена на 12 день цикла. Мониторинг овуляции проведен на 14 день цикла – овуляция произошла, назначена поддержка лютеиновой фазы препаратом Прогестерона вагинально 100 мг 2 раза в день 2 недели. Через 2 недели исследован уровень β -ХГЧ в крови – 200 мМЕ/мл, продолжена поддержка ранних сроков беременности. Через 3 недели после ВМИ проведено ультразвуковое исследование – вы-

явлено 1 плодное яйцо в полости матки.

Беременность велась совместно с эндокринологом, проводился мониторинг уровня ТТГ, АКТГ, калия и натрия.

В первом триместре получала 0,5 мг Дексаметазона и 50 мкг Левотироксина натрия. Во втором триместре доза Дексаметазона увеличена до 1,5 мг, Левотироксина до 75 мкг.

В 37-38 недель беременности в связи с увеличением АКТГ до 10 пг/мл, доза Дексаметазона увеличена до 2,5 мг.

В 39-40 недель в плановом порядке проведено оперативное родоразрешение без осложнений, родился мальчик массой 3300 г, 54 см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. При осмотре выявлена гипоспадия. Ребенок осмотрен детским эндокринологом, данных за ВГКН не выявлено.

В послеродовом периоде доза Дексаметазона постепенно снижена до исходной 0,5 мг.

Таким образом, в результате адекватной терапии глюкокортикостероидами, коррекции половых гормонов, стимуляции овуляции и совместной координированной работы акушера-гинеколога и эндокринолога успешное завершение беременности у пациенток с ВГКН реально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с редкими заболеваниями могут встречаться в практике репродуктолога. Нормализация уровня андрогенов и эстрогенов, стимуляция овуляции у пациенток с ВГКН эффективна для достижения беременности. Однако такие пациентки требуют совместной координированной работы эндокринолога и акушера-гинеколога для успешного вынашивания беременности и родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Эдуард Карпович, Соболева Елена Леонидовна, Потин Владимир Всеволодович, Осинковская Наталья Сергеевна Диагностика и лечение неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2011. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-neklassicheskoy-formy-vrozhdennoy-giperplazii-kory-nadpochechnikov> (дата обращения: 28.01.2019). КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-neklassicheskoy-formy-vrozhdennoy-giperplazii-kory-nadpochechnikov>
2. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM, McGrath EC, Occhionero A, Gearhart A, Caggana M, Tavakoli NP. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Jun; 7:1-7.
3. Bo Zhang, Lin Lu, and Zhaolin Lu. Molecular diagnosis of Chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis of genotype-phenotype correlations. *Journal of International Medical Research*. 2017 Apr; 45(2): 481–492.
4. Амирасланова М. М., Мамедова Н. Ф., Соснова Е. А. Роль дефицита 21-гидроксилазы в генезе врожденной дисфункции коры надпочечников // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2011. №10 (105). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-21-gidroksilazy-v-geneze-vrozhdennoy-disfunktsii-kory-nadpochechnikov> (дата обращения: 28.01.2019). КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-21-gidroksilazy-v-geneze-vrozhdennoy-disfunktsii-kory-nadpochechnikov>.
5. Приказ о внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 22 мая 2015 года № 370 «Об утверждении Перечня орфанных (редких) заболеваний».
6. Gomes LG, Bacheга TASS, Mendonca BB. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertil Steril*. 2019 Jan; 111(1):7-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.037.
7. Helmuth G. Dörr, Johannes Hess, Theresa Penger, Michaela Marx, Patricia Oppelt. Miscarriages in families with an offspring that have classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency. *MBC Pregnancy and Childbirth* (2018) 18:456.

REFERENCES

1. Aylamazyan Eduard Karpovich, Soboleva Elena Leonidovna, Potin Vladimir Vsevolodovich, Osinovskaya Natalya Sergeevna. Diagnostika i lechenie neklassicheskoy formy vrozhdennoy giperplazii kory nadpochechnikov // Zh. akush. i zhen. bolezni. 2011. #1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-neklassicheskoy-formy-vrozhdennoy-giperplazii-kory-nadpochechnikov> (data obrascheniya: 28.01.2019). KiberLeninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-neklassicheskoy-formy-vrozhdennoy-giperplazii-kory-nadpochechnikov>
2. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM, McGrath EC, Occhionero A, Gearhart A, Caggana M, Tavakoli NP. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. Mol Genet Metab Rep. 2016 Jun; 7:1-7.
3. Bo Zhang, Lin Lu, and Zhaolin Lu. Molecular diagnosis of Chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis of genotype–phenotype correlations. Journal of International Medical Research. 2017 Apr; 45(2): 481–492.
4. Amiraslanova M. M., Mamedova N. F., Sosnova E. A. Rol defitsita 21-gidroksilazyi v geneze vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov // Nauchnyie vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2011. #10 (105). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-21-gidroksilazyi-v-geneze-vrozhdennoy-disfunktsii-kory-nadpochechnikov> (data obrascheniya: 28.01.2019). KiberLeninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-21-gidroksilazyi-v-geneze-vrozhdennoy-disfunktsii-kory-nadpochechnikov>.
5. Prikaz o vnesenii izmeneniy i dopolneniy v prikaz Ministra zdavoohraneniya i sotsialnogo razvitiya Respubliki Kazahstan ot 22 maya 2015 goda # 370 «Ob utverzhenii Perechnya orfannyih (redkih) zabolevaniy».
8. Gomes LG, Bachega TASS, Mendonca BB. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. Fertil Steril. 2019 Jan;111(1):7-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.037.
9. Helmuth G. Dörr, Johannes Hess, Theresa Penger, Michaela Marx, Patricia Oppelt. Miscarriages in families with an offspring that have classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency. MBC Pregnancy and Childbirth (2018) 18:456.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF PREGNANCY AND DELIVERY IN A WOMAN WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

A.N. Rybina, K.D. Karibaeva, R.K. Valiev, Sh.K. Karibayeva

International Clinical Center for Reproductology PERSONA
Almaty, Kazakhstan

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a rare congenital disease in the Asian population. Women suffering from CAH have lower chances of pregnancy. At the same time, successful gestational management in CAH patients requires the close coordination of care between endocrinologists and obstetricians, because of the incidence of miscarriage reaches 20%.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, ovulation stimulation, pregnancy.

ТҮЙІНДЕМЕ

КОНГЕНИТАЛДЫҚ ГИПЕРЛАЗИЯҒА АРНАЛҒАН ӘЙЕЛДЕРДІҢ НЕГІЗГІ ЖӘНЕ ЖАЛПЫ КЛИНИКАЛЫҚ КІРІСІ

А.Н. Рыбин, К.Д. Карibaева, Р.К. Валиев, Ш.К. Карibaева

Атындағы халықаралық репродуктология клиникалық орталығы PERSONA
Қазақстан, Алматы

Туа біткен адреналді гиперплазия (КАХ) - азиялық тұрғындарда туа біткен сирек кездесетін ауру. КАЖ-нен зардап шегетін әйелдер, халыққа қарағанда, жүктіліктің төмен болу мүмкіндігіне ие. Сонымен қатар, мемлекеттік медициналық комиссияның әйел пациенттерінің сәтті жүктілігі акушер-гинеколог және эндокринолог дәрігерлердің бірлескен басқаруын талап етеді, себебі жүктілік деңгейі 20% -ға жетеді.

Түйін сөздер: туа біткен адреналді гиперплазия, овуляцияны ынталандыру, жүктілік.

МРНТИ 76.29.48

СЛУЧАЙ АБСЦЕССА ЯИЧНИКА ПОСЛЕ ПУНКЦИИ ФОЛЛИКУЛОВ В ПРОГРАММЕ ВРТ

Ж.У. Султанова, З.Е. Барманашева, Д.В. Джакупов, Л.К. Айткожина, Ф.А. Кусаинова, Н.Б. Карабеков

Институт Репродуктивной Медицины
Кафедра акушерства и гинекологии Казахского медицинского университета непрерывного обучения
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье описан клинический случай нагноения гематомы яичника после его пункции и забора яйцеклеток в программе ЭКО

Ключевые слова: абсцесс, пункция фолликулов, ЭКО, лапароскопия.

Воспалительные осложнения органов малого таза после пункции и забора фолликулов являются редкими, но грозными состояниями, которые могут повлиять на последующую подсадку и развитие эмбриона. В изученной литературе нам встретилось не так много данных о частоте встречаемости гнойных воспалительных заболеваний у женщин, которым была проведена стимуляция овуляции и забор фолликулов. Однако, пациентки в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) относятся к группе риска по развитию данных осложнений. Среди множества исследований и работ, посвященных теме гнойных воспалительных заболеваний придатков матки, лишь единичные авторы описывают развитие абсцесса и нагноение гематомы яичника после пункции и забора фолликулов у женщин в программе ЭКО [1,2]. При этом S. Bennett и соавт. отмечают, что у каждой десятой пациентки, находящейся в программе ВРТ развивается тазовый абсцесс.

Пациентка А. поступила в отделение оперативной гинекологии Института репродуктивной медицины (ИРМ) с жалобами на острые боли внизу живота, тошноту, слабость, снижение диуреза. Пациентка находилась в программе ВРТ в протоколе стимуляции ввиду первичного бесплодия и безэффективности терапии. Первого августа 2018 года был произведен забор четырех яйцеклеток, шестого августа – подсадка одного эмбриона. Через девять дней после проведенной пункции отмечает появление слабости, потерю аппетита, однократное повышение температуры до 37,5С. Кроме парацетамола никакие препараты не принимала, к лечащему врачу не обращалась. На 15 сутки после проведенной пункции ощутила резкие колющие боли внизу живота, приняла одну капсулу кетонала 100 мг. Утром обратилась к лечащему врачу-репродуктологу. При объективном осмотре: кожные покровы бледные, сухие, живот вздут, напряжен, резко болезненный в нижних отделах, в акте дыхания не участвует, симптомы раздражения брюшины положительные. Пациентка в сознании, отмечает слабость, тошноту, отсутствие стула в течение трех дней, снижение диуреза, газы отходят слабо, боли усиливаются в поло-

жении лежа. В клинических анализах крови отклонений не выявлено, по данным ультразвукового исследования обнаружены двусторонние кисты яичников (4 и 12 см). На основании данных анамнеза и ультразвукового исследования выставлен предварительный диагноз: Перекрут кисты правого яичника? Подкапсульный разрыв кисты правого яичника? Пациентка в экстренном порядке подготовлена к операции - лапароскопии.

Из анамнеза выявлено, что у женщины были ранее перенесенные две операции – аппендэктомия и лапароскопия, тубэктомия справа по поводу деструктивного гидросальпинкса. Показанием для проведения программы ЭКО стало первичное бесплодие в течение семи лет.

Во время операции выявлено, что в брюшной полости обнаружено до 150 мл свободного гноя, органы малого таза и брюшной полости покрыты легким фибриновым налетом. Париеальная брюшина имбибирована, отечна, сосуды иницированы. Сальник плотно спаян с органами малого таза и полностью покрывает их. Матка нормальных размеров, к задней поверхности матки припаян правый яичник, петли толстого кишечника и сальник. Правая маточная труба отсутствует. Правый яичник вколочен в малый таз, припаян к задней поверхности матки и петлям толстого кишечника, увеличен за счет кисты размерами 13,0 на 12,0 см. Левая маточная труба отечная, спаяна с париетальной брюшиной малого таза. Левый яичник визуально не изменен.

Во время операции произведено следующее: спайки органов малого таза и брюшной полости рассечены, при выделении из спаек правого яичника, киста вскрылась, содержимое – гной. Все содержимое кисты правого яичника аспирировано. Произведено отделение яичника от соседних органов и принято решение об удалении правого яичника, также удалена левая маточная труба. Учитывая бесплодие в анамнезе, интактность матки (розового цвета, без фибринового налета) в воспалительном процессе, решено ограничиться тубэктомией слева и оварэктомией справа. Брюшная полость промыта, санирована раствором хлоргексидина, оставлен дренаж.

В послеоперационном периоде проводилась усилен-

ная антибиотикотерапия – цефтриаксон по 2 грамма в день, метрид 100 мл 2 раза в день, инфузионная терапия, стимуляция работы кишечника. В первые сутки после операции наблюдалась олигурия, повышение температуры тела до 38,8 градусов. Повышенный уровень лейкоцитов (24 тыс) стал показанием для смены антибиотикотерапии, было принято решение вводить внутривенно препараты фторхинолонового ряда – ципрофлоксацин и гентамицин 320мг/сутки. На третьи сутки послеоперационного периода зафиксирован парез кишечника, проведена стимуляция работы введением прозерина подкожно и гипертоническая клизма, в течение полутора суток парез купирован. После проведенной антибиотико- и ин-

фузионной терапии, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после операции.

Таким образом можно заключить, что данный случай отнесен к ятрогенным осложнениям, которые могут развиваться после пункции фолликуллов в программах ВРТ. В Институте репродуктивной медицины этот случай был единственным, а первичным гнойным очагом признан правый яичник. Абсцесс фолликула при пункции и заборе яйцеклеток доказывает высокий риск проведения этих процедур, вследствие этого должно проводиться тщательное обследование пациенток перед пункцией и отказ проведения при наличии объемных образований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корсак В.С., Кирсанов А.А. Абсцесс фолликула после аспирации ооцитов в программе эко. Проблемы репродукции, 2001.-N 3.-С.43-44
2. Dicker D., Dekel A., Orvieto R. et al. Ovarian abscess after ovum retrieval for in vitro fertilization. Hum Reprod 1998; 13: 7: 1813—1814.

REFERENCES

1. Korsak V.S., Kirsanov A.A. Follicle abscess after oocyte aspiration in eco program. Reproduction problems, 2001.-N 3.-С.43-44
2. Dicker D., Dekel A., Orvieto R. et al. Ovarian abscess after ovum retrieval for in vitro fertilization. Hum Reprod 1998; 13: 7: 1813—1814.

ТҮЙІНДЕМЕ

АРТ-БАҒДАРЛАМАДАҒЫ ҚҰРАЛДАРДЫҢ ҚҰНДЫЛЫҒЫНЫҢ ҚҰНДЫЛЫҒЫНА АРНАЛҒАН ЕСЕП БЕРУ

Ж.У.Султанова, З.Е.Барманашева, Д.В.Жакупов, Л.К. Айтқожина, Ф.А. Құсайынова, Н.Б.Карабеков

Репродуктивті медицина институты
Акушерлік және гинекология кафедрасы, Қазақ медицина университеті
Қазақстан, Алматы

Мақалада гемоматоздың пункциядан кейін және IVF бағдарламасында жұмыртқаларды жинаудан кейінгі клиникалық жағдай сипатталады.

Түйін сөздер: абсцесс, фолликулалық пункция, IVF, лапароскопия.

SUMMARY

THE CASE OF ABSCESS OF THE OVARY AFTER THE PUNCH OF FOLLICULATES IN ART PROGRAM

J.U.Sultanova, Z.E. Barmanasheva, D.V. Dzhakupov, L.K. Aytkozina, F.A. Kusainova, N.B.Karabekov

Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Kazakhstan
Department of Obstetrics and Gynecology, Kazakh Medical University of Continuing Education
Kazakhstan, Almaty



The article describes a clinical case of suppuration of the hematoma of the ovary after its puncture and collection of eggs in the IVF program.

Key words: *abscess, follicle puncture, IVF, laparoscopy.*

МРНТИ 76.29.37

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ООГЕНЕЗЕ И ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

А. Малик

Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье описана роль митохондрий в оогенезе и эмбриогенезе и рассмотрены недавние исследования на животных и клинические исследования роли митохондрий в фертильности

Ключевые слова: митохондрии, ооцит, митохондриальные мутации ДНК.

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии представляют собой клеточные органеллы, которые необходимы для производства энергии. Новые данные демонстрируют их роль в развитии ооцитов и эмбриогенезе. В этом обзоре мы рассмотрим недавние исследования на животных и клинические исследования роли митохондрий в фертильности [1]. Неудачные программы ВРТ в основном связаны со старением ооцитов и увеличением анеуплоидии. Как наиболее многочисленная органелла в ооците, митохондрия была определена как ключевой элемент в процессе старения ооцитов, на которые сильно влияет дисфункция митохондрий [2]. При увеличении репродуктивного возраста, повышается дисфункция яичников, что в результате влияет на митохондрии в ооцитах, которые снижают качество ооцитов и его потенциал к оплодотворению и дальнейшему развитию эмбриона [3]. Наследственные по материнской линии митохондриальные (мт) мутации ДНК могут вызывать фатальные последствия (когда не происходит развитие эмбриона либо вообще не происходит оплодотворения) или заболевания у детей с очень различными синдромами [4], при этом тяжесть заболевания зависит от специфической мутации гена и соотношения мутантной и мтДНК дикого типа (гетероплазма) в каждой клетке и ткани [5].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Митохондриальные проблемы связаны с возрастом женщины, и, как следствие, увеличением частоты мутаций мтДНК [6]. Генетические мутации в мтДНК могут приводить к уменьшению содержания АТФ, приводя к эмбриональным аномалиям, таким как остановка дробления, медленное развитие, апоптоз бластомеров, и, в итоге, не имплантируемость [7].

По оценкам ученых 1 человек из 3,500-6000 имеет либо болезнь мтДНК, либо подвержен риску развития расстройств, основанных на мтДНК. В настоящее время нет никаких лекарств для устранения митохондриальных заболеваний, а доступные методы лечения только облегчают симптомы и замедляют прогрессирование заболевания [8]. В связи с этим изучение влияния митохондрий на оогенез, на эмбриогенез может внести боль-

шой вклад для дальнейших разработок в борьбе с мт - заболеваниями, а также увеличением шансов на успешную программу ВРТ для женщин старшего репродуктивного возраста (37 лет и старше), с множественными неудачными попытками (2 и более) не связанными с мужским фактором.

ЦЕЛЬ:
ИЗУЧИТЬ РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ООГЕНЕЗЕ И ЭМБРИОГЕНЕЗЕ.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МИТОХОНДРИЯХ

Митохондрия является местом катаболизма. Восстановленные коферменты (NADH₂ и FADH₂) из цикла Кребса и окисление жирных кислот доставляют электроны в дыхательную цепь. Митохондриальное окислительное фосфорилирование (ОХРНOS) зависит от активности пяти мультиэнзимных комплексов. Комплексы I – IV составляют цепь переноса электронов, а комплекс V, то есть АТФ-синтаза, продуцирует АТФ, необходимый для энергетических потребностей клетки. Митохондрии генерируют большую часть эндогенных активных форм кислорода (АФК), токсичного побочного продукта ОХРНOS [9].

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ГЕНОМ

Передача материнского митохондриального генома потомству имеет большое значение. Митохондрии наследуются по материнской линии, а отцовские митохондрии, при оплодотворении, разрушаются протеолизом [10].

В митохондриальном геноме всего 37 генов, которые располагаются как на тяжелой (H-цепи, где преимущество в содержании гуанина) цепи, так и на легкой (L-цепи где содержится больше цитозина). 13 из которых кодируют синтез субъединиц ферментных комплексов дыхательной цепи, еще 22 гена кодируют синтез транспортных РНК (тРНК), а оставшиеся 2 кодируют синтез рибосомальных РНК (рРНК) [11].

Каждая митохондрия содержит от 2 до 10 копий мтДНК, и поскольку клетки имеют многочисленные

митохондрии, клетка может содержать несколько тысяч копий мтДНК. Мутации в мтДНК происходят с десятикратной или более высокой скоростью, чем в ядерной ДНК, возможно, из-за высокой концентрации свободных радикалов кислорода, отсутствия гистонов и ограниченных механизмов репарации мтДНК [12].

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ООГЕНЕЗЕ И ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Рассмотрим метаболическую способность генерации митохондриями АТФ. Тем не менее, становится все более очевидным, что митохондрии также являются регуляторными агентами в других процессах, вовлеченных в формирование компетентности в развитии, включая гомеостаз кальция и апоптоз [13].

У плода женского пола первичные половые клетки становятся незрелыми ооцитами, называемыми оогониями (единственное число: оогониум), которые размножаются и производят первичные ооциты. Количество первичных ооцитов в яичнике плода падает с двух миллионов при рождении до примерно 300 000 в период полового созревания, и каждая клетка содержит приблизительно 6000 митохондрий. Зрелый ооцит содержит от 100 000 до 600 000 митохондрий, каждая из которых содержит одну молекулу мтДНК. После оплодотворения и примерно на шестой день эмбрионального развития, когда начинается репликация мтДНК, количество молекул мтДНК быстро увеличивается [14].

Митохондрии представляют собой динамические структуры: они движутся внутри клетки и подвергаются слиянию (две митохондрии объединяются в одну митохондрию) и делению (одна митохондрия делится на две митохондрии) [15]. Они агрегируют вокруг веретена во время первого мейотического деления, мигрируют в кору ооцита в контакте с веретеном деления и затем асимметрично распределяются, при этом почти все митохондрии остаются в ооците. Это важно, потому что полярное тело дегенерирует, а митохондрии в ооците являются важными поставщиками энергии для развивающегося эмбриона. Во время второго мейотического деления митохондрии агрегируют вокруг веретена и затем рассеиваются в цитоплазме [16].

МтДНК ооцитов увеличивается до той стадии, которая непосредственно предшествует оплодотворению, что совпадает с овуляцией. У здоровых эмбрионов накопленная мтДНК распределяется поровну между всеми клетками во время эмбриогенеза. Таким образом, количество копий мтДНК на клетку постепенно уменьшается, тогда как клеточные потребности в АТФ, по-видимому, возрастают. Это может быть особенно актуально, так как репликация мтДНК возобновится только на стадии бластоцисты [17]. Это дает возможность предполагать, что как раз на 4-ый день культивирования эмбрионы особо уязвимы и подвержены различным внешним воздействиям, предположительно это может быть связано с нехваткой АТФ к этому моменту. Таким образом, поглощение пирувата высоко в зрелом ооците, падает сразу после оплодотворения, а затем достигает пика, а затем снова снижается на стадии морулы [18].

Время начального дробления эмбрионов распреде-

ление митохондрий между бластомерами может быть неравным. Всякий раз, когда это происходит, клетки, получающие меньше мтДНК, проявляют пониженную биоэнергетическую способность и, следовательно, бластомеры лизируются и погибают [19].

Недавние исследования предложили количественное определение мтДНК в клетках кумулюса, гранулезы и трофобласта для прогнозирования качества и жизнеспособности эмбрионов [20] пришли к выводу, что содержание мтДНК в клетках кумулюса коррелирует с количеством, обнаруженным в ооците для каждого комплекса кумулюса и ооцитов. Следовательно, они предположили, что митохондриальные характеристики таких клеток могут служить маркерами компетентности ооцитов.

Изменения в уровне метаболизма ооцитов могут происходить во время роста фолликулов, так как развивается заполненный жидкостью антральный отдел и значительно увеличивается скорость перифолликулярного кровотока, что может увеличить внутрифолликулярную концентрацию растворенного кислорода, доступного для ооцита в течение преовуляторного периода [7].

Клеточный гомеостаз Ca^{2+} является результатом потоков Ca^{2+} через плазматическую мембрану и внутриклеточные органеллы [21]. Наблюдается связь между митохондриальным дыханием и уровнем внутриклеточного Ca^{2+} в ооцитах МП и недавно оплодотворенных яйцеклетках.

Гормон прогестерон, выделяемый клетками, окружающими яйцеклетку, вызывает резкое повышение концентрации ионов Ca^{2+} в клетке сперматозоида. Ca^{2+} активирует движения сперматозоида, увеличивает чувствительность акросомы и ускоряет акросомную реакцию. Клеточный гомеостаз Ca^{2+} является результатом потоков Ca^{2+} через плазматическую мембрану и внутриклеточные органеллы. В каждой яйцеклетке, непрерывная эндоплазматическая сеть играет главную роль при движении Ca^{2+} , запускаемых сперматозоидами [21]. Кальций также является основным мультисайтовым активатором окислительного фосфорилирования в митохондриях [22]. Кальций активирует дегидрогеназы цикла Кребса [23] и цепь переноса электронов [24] и оказывает прямое воздействие на АТФ-синтазу F0-F1 [25].

В мире проводились исследования при которых наблюдалась ранняя остановка дробления у гомозиготных эмбрионов определенных мутантных линий мышей [26] была связана с необычно высокими уровнями митохондриального окислительного фосфорилирования и, соответственно, высокими уровнями цитоплазматической АТФ. Ситуация, когда количество АТФ превышает нужное для клетки, она может стать токсичной, это связано с повышенными уровнями образования свободных радикалов, которые могут вызвать необратимое повреждение ядра и мтДНК, приводящее к цитоплазматическому разрушению, нарушению митохондрий и, в конечном итоге, смерти от дегенеративных или апоптических процессов [27].

Митофусин-2 (Mfn2) является митохондриальным белком, который контролирует слияние и присоединение митохондрий, однако последнее исследование предполагает, что небольшая часть Mfn2 присутствует в эндоплазматической сети (ER)

[28, 29]. Различные исследования сообщают, что Mfn2 играет положительную роль в эмбриональном развитии [30]. Если в зиготах отсутствует Mfn2, образование бластоцисты нарушается. Низкая экспрессия Mfn2 *in vitro* ослабляет скорость образования бластоцисты и скорость дробления у мышиных эмбрионов и вызывает митохондриальную дисфункцию, что подтверждается уровнями АТФ и мтДНК и потенциалом митохондриальной мембраны. Дефицит Mfn2 вызывает апоптоз. Эти данные показывают, что Mfn2 может влиять на развитие предимплантационных эмбрионов [31].

В контексте настоящего обзора апоптоз рассмотрен как основной режим женской фолликулярной атрезии половых клеток. Есть данные, что в целом показатели атрезийных ооцитов у разных видов может быть обратно

связана с митохондриальными мутациями, так что атрезия может быть даже средством скрининга aberrантных митохондриальных геномов. В человеческих ооцитах мутированная или удаленная мтДНК во время процесса ЭКО оценивается до 50% [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжение исследований даст клиницистам информацию, которая будет необходима, чтобы продемонстрировать, применимость к определенным категориям бесплодных женщин, процедуры донации ооплазмы, что докажет эффективность устранения митохондриальных дефектов, которые предположительно возникают в ооците реципиента и связаны с гибелью на стадии дробления эмбриона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oocyte mitochondrial function and reproduction Elnur Babayev and Emre Seli Curr Opin Obstet Gynecol. Author manuscript; available in PMC 2016 Jun 1.
2. Mitochondria in oocyte aging: current understanding D Zhang, D Keilty, [...], and RC Chian.
3. Transfer of autologous mitochondria from adipose tissue-derived stem cells rescues oocyte quality and infertility in aged mice Zhen-Bo Wang^{1, 2,*}, Jian-Xiu Hao^{3,*}, Tie-Gang Meng^{1, 2}, Lei Guo⁴, Ming-Zhe Dong^{1, 2}, Li-Hua Fan^{1, 2}, Ying-Chun Ouyang¹, Guopeng Wang⁵, Qing-Yuan Sun^{1, 2}, Xiang-Hong Ou⁴, Yuan-Qing Ya AGING 2017, Vol. 9, No. 12.
4. Арчер С.Л. Митохондриальная динамика - деление и слияние митохондрий при заболеваниях человека . Н. англ. J. Med. 369 , 2236–2251 (2013)[[Купман, WJ , Виллемс, РН & Smeitink, JA Моногенные митохондриальные нарушения . Н. англ. J. Med. 366 , 1132–1141 (2012)] [Шон Е.А. , ДиМауро С. и Хирано М. Митохондриальная ДНК человека: роль наследственных и соматических мутаций . Туземный Преподобный Генет. 13 , 878–890 (2012).
5. Уоллес, округ Колумбия и Chalkia, D. Генетика митохондриальной ДНК и загадка гетероплазмии в эволюции и болезни . Холодная весна Харб. Perspect. Биол . 5 , a021220 (2013).
6. Essential IVF: basic research and clinical applications / edited by Jonathan Van Blerkom and Linda Gregory, p.; cm.
7. Van Blerkom et., 2000, 2001.
8. Solano A, Playan A, Lopez-Perez MJ, Montoya J. Genetic diseases of the mitochondrial DNA in humans. Salud publica de Mexico. 2001; 43:151–161.
9. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles Pascale May-Panloup Lisa Boucret Juan-Manuel Chao de la Barca Valérie Desquiret-Dumas Véronique Ferré-L'Hotellier Catherine Morinière Philippe Descamps Vincent Procaccio Pascal Reynier Human Reproduction Update, Volume 22, Issue 6, 20 November 2016, Pages 725–743.
10. Schwartz & Vissing 2002 , 2003 , Johns 2003 , Sutovsky 2004.
11. MW Gray, BF Lang, R Cedergren, GB Golding, C Lemieux, D Sankoff, M Turmel, N Brossard, E Delage, TG Littlejohn, I Plante, P Rioux, D Saint-Louis, Y Zhu and G Burger (1998). "Genome structure and gene content in protist mitochondrial DNAs". Nucleic Acids Research. 26: 865–878.
12. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet. 2005; 6:389–402.
13. Reproduction. 2006 May;131(5):961-76. Regulatory roles for mitochondria in the peri-implantation mouse blastocyst: possible origins and developmental significance of differential DeltaPsi. Van Blerkom J1, Cox H, Davis P.
14. Cummins, James M. «The Role of Maternal Mitochondria During Oogenesis, Fertilization and Embryogenesis.» Reproductive BioMedicine Online 4 (2002): 176–82.
15. Palmer CS, Osellame LD, Stojanovski D, Ryan MT. The regulation of mitochondrial morphology: intricate mechanisms and dynamic machinery. Cell Signal. 2011;23:1534–1545. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014;15:634–646.
16. Dalton CM, Carroll J. Biased inheritance of mitochondria during asymmetric cell division in the mouse oocyte. J Cell Sci. 2013;126(Pt 13):2955–2964.
17. Chappel, 2013 , Fragouli et al, 2015 , St John et al, 2010 , Wai et al, 2010 .
18. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells João Ramalho-Santos Sandra Varum Sandra Amaral Paula C. Mota Ana Paula Sousa Alexandra Amaral Human Reproduction Update, Volume 15, Issue 5, 1 September 2009, Pages 553–572.
19. Van Blerkom, 2011 .
20. Desquiret-Dumas и др., 2017 , Diez-Juan и др., 2015 , Fragouli и др., 2015 , Ogino и др., 2016). Boucret et al. (2015).
21. rev. Sardet et al., 1998 ; Dumollard et al., 2002.

22. Hansford, 1994.
23. McCormack et al., 1990.
24. Gunter et al., 1994.
25. Mitochondrial respiration and Ca²⁺ waves are linked during fertilization and meiosis completion Rémi Dumollard, Katherine Hammar, Marshall Porterfield, Peter J. Smith, Christian Cibert, Christian Rouvière, Christian Sardet *Development* 2003 130: 683–692; doi: 10.1242/dev.00296.
26. Ginsberg & Hillman 1975 b.
27. Liu & Keefe 2000.
28. Koshiha T, Detmer SA, Kaiser JT, Chen H, McCaffery JM, Chen DC (2004) Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusins complexes. *Science* 305: 858–862.
29. Santel A, Fuller MT (2001) Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. *J Cell Sci* 114: 867–874.
30. Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, Griffin EE, Fraser SE, Chan DC (2003) Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J Cell Biol* 160: 189–200.
31. Jiang GJ, Pan L, Huang XY, Han M, Wen JK, Sun FZ (2005) Expression of HSG is essential for mouse blastocyst formation. *Biochem Biophys Res Commun* 335: 351–355.
32. Brenner et al., 1998 ; Barritt et al., 1999 ; Chan et al., 2005 ; Jacobs et al., 2007.

REFERENCES

1. Oocyte mitochondrial function and reproduction Elnur Babayev and Emre Seli *Curr Opin Obstet Gynecol*. Author manuscript; available in PMC 2016 Jun 1.
2. Mitochondria in oocyte aging: current understanding D Zhang, D Keilty, [...], and RC Chian.
3. Transfer of autologous mitochondria from adipose tissue-derived stem cells rescues oocyte quality and infertility in aged mice Zhen-Bo Wang^{1, 2,*}, Jian-Xiu Hao^{3,*}, Tie-Gang Meng^{1, 2}, Lei Guo⁴, Ming-Zhe Dong^{1, 2}, Li-Hua Fan^{1, 2}, Ying-Chun Ouyang¹, Guopeng Wang⁵, Qing-Yuan Sun^{1, 2}, Xiang-Hong Ou⁴, Yuan-Qing Ya *AGING* 2017, Vol. 9, No. 12.
4. Archer S.L. Mitochondrialnaya dinamika - delenie i sliyanie mitohondriy pri zbolevaniyah cheloveka . *N. angl. J. Med.* 369 , 2236–2251 (2013)[[Kupman, WJ , Villems, PH & Smeitink, JA Monogennyie mitohondrialnyie narusheniya . *N. angl. J. Med.* 366 , 1132–1141 (2012)] [Shon E.A. , DiMauro S. i Hirano M. Mitohondrialnaya DNK cheloveka: rol nasledstvennyih i somaticheskikh mutatsiy . *Tuzemnyiy Prepodobnyiy Genet.* 13 , 878–890 (2012).
5. Uolles, okrug Kolumbiya i Chalkia, D. *Genetika mitohondrialnoy DNK i zagadka geteroplazmii v evolyutsii i bolezni . Holodnaya vesna Harb. Perspect. Biol .* 5 , a021220 (2013).
6. *Essential IVF: basic research and clinical applications / edited by Jonathan Van Blerkom and Linda Gregory, p.; cm.*
7. Van Blerkom et., 2000, 2001.
8. Solano A, Playan A, Lopez-Perez MJ, Montoya J. Genetic diseases of the mitochondrial DNA in humans. *Salud publica de Mexico.* 2001; 43:151–161.
9. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles Pascale May-Panloup Lisa Boucret Juan-Manuel Chao de la Barca Valérie Desquirit-Dumas Véronique Ferré-L'Hotellier Catherine Morinière Philippe Descamps Vincent Procaccio Pascal Reynier *Human Reproduction Update*, Volume 22, Issue 6, 20 November 2016, Pages 725–743.
6. Schwartz & Vissing 2002 , 2003 , Johns 2003 , Sutovsky 2004.
7. MW Gray, BF Lang, R Cedergren, GB Golding, C Lemieux, D Sankoff, M Turmel, N Brossard, E Delage, TG Littlejohn, I Plante, P Rioux, D Saint-Louis, Y Zhu and G Burger (1998). “Genome structure and gene content in protist mitochondrial DNAs”. *Nucleic Acids Research.* 26: 865–878.
8. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* 2005; 6:389–402.
9. *Reproduction.* 2006 May;131(5):961-76. Regulatory roles for mitochondria in the peri-implantation mouse blastocyst: possible origins and developmental significance of differential DeltaPsi. Van Blerkom JI, Cox H, Davis P.
10. Cummins, James M. «The Role of Maternal Mitochondria During Oogenesis, Fertilization and Embryogenesis.» *Reproductive BioMedicine Online* 4 (2002): 176–82.
11. Palmer CS, Osellame LD, Stojanovski D, Ryan MT. The regulation of mitochondrial morphology: intricate mechanisms and dynamic machinery. *Cell Signal.* 2011;23:1534–1545. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:634–646.
12. Dalton CM, Carroll J. Biased inheritance of mitochondria during asymmetric cell division in the mouse oocyte. *J Cell Sci.* 2013;126(Pt 13):2955–2964.
13. Chappel, 2013 , Fragouli et al, 2015 , St John et al, 2010 , Wai et al, 2010 .
14. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells João Ramalho-Santos Sandra Varum Sandra Amaral Paula C. Mota Ana Paula Sousa Alexandra Amaral *Human Reproduction Update*, Volume 15, Issue 5, 1 September 2009, Pages 553–572.
15. Van Blerkom, 2011 .
16. Desquirit-Dumas и др., 2017 , Diez-Juan и др., 2015 , Fragouli и др., 2015 , Ogino и др., 2016). Boucret et al. (2015).
17. rev. Sardet et al., 1998 ; Dumollard et al., 2002.

18. Hansford, 1994.
19. McCormack et al., 1990.
20. Gunter et al., 1994.
21. Mitochondrial respiration and Ca²⁺ waves are linked during fertilization and meiosis completion Rémi Dumollard, Katherine Hammar, Marshall Porterfield, Peter J. Smith, Christian Cibert, Christian Rouvière, Christian Sardet Development 2003 130: 683-692; doi: 10.1242/dev.00296.
22. Ginsberg & Hillman 1975 b.
23. Liu & Keefe 2000.
24. Koshiha T, Detmer SA, Kaiser JT, Chen H, McCaffery JM, Chen DC (2004) Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes. Science 305: 858–862.
25. Santel A, Fuller MT (2001) Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. J Cell Sci 114: 867–874.
26. Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, Griffin EE, Fraser SE, Chan DC (2003) Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. J Cell Biol 160: 189–200.
27. Jiang GJ, Pan L, Huang XY, Han M, Wen JK, Sun FZ (2005) Expression of HSG is essential for mouse blastocyst formation. Biochem Biophys Res Commun 335: 351–355.
28. Brenner et al ., 1998 ; Barritt et al ., 1999 ; Chan et al ., 2005 ; Jacobs et al ., 2007.

SUMMARY

THE ROLE OF MITOCHONDRIA IN OOGENESIS AND EMBRYOGENESIS

A. Malik

PERSONA International Clinical Center for Reproductology
Kazakhstan, Almaty

The article describes the role of mitochondria in oogenesis and embryogenesis and reviews recent animal studies and clinical studies of the role of mitochondria in fertility.

Key words: *mitochondria, oocyte, mitochondrial DNA mutations.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ОТОГЕНЕЗ ЖӘНЕ ЭМБРИОГЕНЕЗДЕГІ МИТОХОНДРИЯНЫҢ РӨЛІ

А. Малик

PERSONA Халықаралық клиникалық орталығы Репродуктология
Қазақстан, Алматы

Мақалада оогенез және эмбриогенездегі митохондрияның рөлі және жануарлардың соңғы зерттеулерін және митохондрияның құнарлылықтағы рөлін клиникалық зерттеуді сипаттайды.

Түйін сөздер: *митохондрия, ооцит, митохондриялық ДНҚ мутациясы.*



С 4 по 7 сентября 2019 года в Ростове-на-Дону будет проходить XXIX Международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Мероприятие пройдет в «ДонЭкспоцентре» по адресу: Проспект Нагибина, д.30.

Сегодня конференция Российской Ассоциации Репродукции Человека, посвященная репродуктивным технологиям, стала поистине главным событием года не только для акушеров-гинекологов, но и для всех специалистов, кто занимается вопросами лечения бесплодия, сохранения и восстановления фертильности. В их числе – андрологи, хирурги, эмбриологи, генетики, эндокринологи, врачи лабораторной и функциональной диагностики, молекулярные биологи, психологи, социологи и юристы.

Участников Конференции в Ростове-на-Дону ждет насыщенная программа, которая включает 12 научно-практических семинаров, ключевые лекции, круглые столы, дебаты и мастер-классы. Ведущие российские и зарубежные специалисты в области ВРТ расскажут о последних подходах к лечению бесплодия и достижениях в этой области. По мнению Организационного комитета, в ближайшем будущем мировые достижения смогут применять в самых дальних уголках России.

«Проводя конференции в разных регионах, общаясь с коллегами, которые работают в этом регионе, мы способствуем тому, что знания о современных подходах, о наилучших путях преодоления бесплодия становятся доступны во всех уголках нашей страны, всем коллегам, которые работают в этой области», - подчеркнул президент РАРЧ Владислав Станиславович Корсак.

На Конференции поднимаются самые острые и актуальные вопросы, обсуждаются последние новшества и мировые достижения в области ЭКО, репродуктивной хирургии, криоконсервации, донорства и суррогатного материнства, генетической диагностики и т.д. По традиции в рамках Конференции состоятся научно-практические семинары.

«Здоровье детей, рожденных с помощью ВРТ, – наша приоритетная задача. Уже на протяжении 40 лет ученые пристально следят за их физическим и умственным развитием, исследуют их способность к деторождению, изучают здоровье и развитие рожденных ими детей, по большей части, зачатых естественным путем. Сейчас мы можем определить у эмбриона любые хромосомные дефекты и поломки, найти незначительные мутации, которые могут привести к развитию се-

рьезных болезней, чтобы избавить будущих родителей от риска рождения ребенка с тяжелым генетическим заболеванием», - рассказала вице-президент РАРЧ Анна Анатольевна Смирнова.

Основные направления научной программы:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Подготовка к ВРТ
- Стимуляция яичников
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Новые технологии в репродукции
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Генетические аспекты ВРТ. ПГТ
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Донорство гамет, эмбрионов и суррогатное материнство
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Репродуктивная эндокринология
- Эндометриоз и бесплодие
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Риски и осложнения ВРТ
- Вирусные инфекции и ВРТ
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Экология и репродуктивная функция

В России, как и во всем мире, насчитываются миллионы семей, для которых репродуктивные технологии – это единственная возможность испытать счастье материнства и отцовства. Именно благодаря творческой научно-практической работе врачей и ученых, в том числе на ежегодной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», в мире становится всё меньше бездетных пар и всё больше и больше счастливых семей.

Российская Ассоциация Репродукции Человека:
<http://rahr.ru/>

Подробная информация о Конференции РАРЧ:
<http://conf.rahr.ru/>

По вопросам участия обращайтесь:

Радмила Тихомирова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 118

E-mail: rtikhomirova@ctogroup.ru

АРГЕНТИНО-РОССИЙСКО-КАЗАХСТАНСКАЯ ВСТРЕЧА 18-23 МАРТА 2019 Г.

С 18 по 23 марта проходила очередная девятая встреча руководителей клиник ВРТ. В этот раз она прошла в г. Буэнос-Айрес (Аргентина). В состав группы вошли представители российских и казахстанских центров ВРТ. Возглавили мероприятие президент КАРМ профессор В.Н. Локшин и президент РАРЧ профессор В.С. Корсак. Программа поездки была насыщенной: участники посетили 4 ведущие клиники ВРТ Аргентины (Pregna Medicina Reproductiva, CEGyR Clinic, Halitus, Fertilis). Мероприятие сопровождалось встречами с работающими в клиниках специалистами, лекциями, дискуссиями. Обсуждались проблемы организации медицинской помощи для больных бесплодием в Аргентине, Казахстане, России, актуальные вопросы о проведении клинического и лабораторного этапов ВРТ, применении ПГТ. Среди участников встреч были директора клиник, самые известные в Аргентине и мире репродуктивной медицины специалисты, в том числе: работавший до этого года директор регионального Латиноамериканского Общества Репродуктивной Медицины (RedLaRA) Dr Gustavo Martinez и действующий президент RedLaRA Dr Stella Lancuba, член Совета директоров казначей IFFS Dr Marcos Horton, д-р Gabriel Fiszbajn, д-р Sergio и д-р Agustin Pasqualini, д-р Demian Glujovsky. Каждая клиника подготовила про-

граммы, включавшие посещение амбулаторных кабинетов и лабораторий. Аргентинские коллеги проявили себя как высококвалифицированные заинтересованные в общении специалисты, открытые и гостеприимные люди. Программа в клинике HALITUS специально для гостей включала on-line участие испанских специалистов Ginefiv Madrid, с которыми аргентинские коллеги ведут совместные исследования микробиоты по программе Immunogenesis. С сообщениями о состоянии ВРТ в России и Казахстане на 3 аргентино-российско-казахстанских конференциях выступили президенты Ассоциаций и руководители клиник.

Культурная программа была также насыщенной и интересной: она включала вечер танго (урок и шоу в центре Gala Tango), Гаучо-тур на Ранчо Санта Сусана (тренинг в верховой езде, фольклорное представление и верховые состязания гаучо), ночное конное поло (экспресс-курс для новичков, игра профессиональных команд). Часть группы посетила концерт Paul McCartney, а часть после завершения программы продолжила путешествие, отправившись на водопады Игуазу (Cataratas del Iguazú).

**Корсак Владислав Станиславович,
профессор, президент РАРЧ**





X МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС КАЗАХСТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ»

23-24 ноября 2018 года в г. Алматы в конференц-зале гостиницы RIXOS прошел X Международный конгресс «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: настоящее и будущее».

Организатором конференции выступила Казахская ассоциация репродуктивной медицины. Ассоциация была создана 2 октября 2008 года по аналогии с существующими в странах СНГ и Европы, она объединяет специалистов акушеров-гинекологов, андрологов, эмбриологов, генетиков, занимающихся лечением бесплодного брака. КАРМ является ассоциированным членом Европейского консорциума репродукции человека.

В последние десятилетия в мире накоплен огромный опыт лечения различных форм бесплодия. Большинство существующих методов успешно внедрены в Казахстане. На современном уровне развивается эндовидеохирургия, гормональные методы диагностики и лечения, регистрируются новые лекарственные препараты с высоким профилем безопасности и эффективности. Быстрыми темпами развиваются андрология, медицинская генетика, эмбриология и молекулярная биология. Все это привело к созданию вспомогательных репродуктивных технологий и их активному внедрению в практику. В нашей стране эта эра наступила в 1995 году, когда в Алматинском городском центре репродукции человека открылась первая лаборатория экстракорпорального оплодотворения и через год родился первый ребенок, зачатый *in vitro*. Сегодня в Казахстане работают 25 центров ЭКО, в том числе 21 частный. К открытию готовятся новые лаборатории ВРТ. К настоящему времени в Казахстане родилось более 16 000 детей «из пробирки». В 2017 г. выполнено более 7000 программ ВРТ, в том числе 900 в рамках ГОБМП.





В работе конференции приняли участие всемирно известный ученый Шухрат Миталипов (США), впервые в мире выполнивший редукцию гена у эмбриона человека и вошедший в число самых популярных ученых мира в 2017 г., экс-президент Европейской ассоциации репродукции человека, проф. Лука Джанароли (Luca Gianaroli, Italy), проф. Е.А. Калинина – автор первого в СССР «ребенка из пробирки» (1986.), президенты Российской ассоциации репродукции человека проф. В.С. Корсак и Украинской ассоциации репродуктивной медицины проф. А.М. Юзько, медицинский директор IVI-clinic – одной из самых известных европейских клиник ВРТ – Эрнесто Бош (Ernesto Bosch, Spain), профессора из Израиля – Д. Фельдберг и А. Эленбоген и многие другие лидеры мировой репродуктологии, а также ведущие казахстанские репродуктологи, эмбриологи, генетики, андрологи и организаторы здравоохранения, в том числе президент КАРМ, член-корр. НАН РК, проф. В.Н. Локшин, директор Института репродуктивной медицины Т.М. Джусубалиева, научный руководитель клиники «ЭКОМЕД», вице-президент КАРМ С.Б. Байкошкарова, вице-президент КАРМ В.Е. Полумисков, вице-президент КАРМ, дирек-

тор клиники «Эколайф» А.А. Ахметова, главный врач МКЦР PERSONA, Р.К. Валиев, известный казахстанский репродуктолог Ш.К. Карibaева и многие другие. Заслушано 87 докладов по актуальным вопросам репродуктивной медицины рассмотрены перспективы ее развития. На конференции выступили министр здравоохранения РК Е.А. Биртанов, депутат Мажлиса Парламента Республики Казахстан И.И. Клименко. В рамках конференции были проведены мастер-классы по наиболее актуальным проблемам эмбриологии в ВРТ с участием специалистов из Великобритании, России, США, Израиля, Франции, Казахстана, Австрии, Чехии и других стран. Проблеме беременности после ЭКО было посвящено пленарное заседание, на котором выступили ведущие специалисты из России, Украины и Казахстана. Отмечено существенное влияние качества мониторинга беременности на ее исход. Участники выразили мнение, что пациенток с беременностью после ВРТ следует отнести к группе высокого риска, при этом все назначения должны осуществляться с позиций доказательной

В работе конференции приняли участие всемирно известный ученый Шухрат Миталипов (США), впервые в мире выполнивший редукцию гена у эмбриона человека и вошедший в число самых популярных ученых мира в 2017 г., экс-президент Европейской ассоциации репродукции человека, проф. Лука Джанароли (Luca Gianaroli, Italy), проф. Е.А. Калинина – автор первого в СССР «ребенка из пробирки» (1986.), президенты Российской ассоциации репродукции человека проф. В.С. Корсак и Украинской ассоциации репродуктивной медицины проф. А.М. Юзько, медицинский директор IVI-clinic – одной из самых известных европейских клиник ВРТ – Эрнесто Бош (Ernesto Bosch, Spain), профессора из Израиля – Д. Фельдберг и А. Эленбоген и многие другие лидеры мировой репродуктологии, а также ведущие казахстанские репродуктологи, эмбриологи, генетики, андрологи и организаторы здравоохранения, в том числе президент КАРМ, член-корр. НАН РК, проф. В.Н. Локшин, директор Института репродуктивной медицины Т.М. Джусубалиева, научный руководитель клиники «ЭКОМЕД», вице-президент КАРМ С.Б. Байкошкарлова, вице-президент КАРМ В.Е. Полумисков, вице-президент КАРМ, директор клиники «Эколайф» А.А. Ахметова, главный врач МКЦР PERSONA. Р.К. Валиев, известный казахстанский репродуктолог Ш.К. Карибаева и многие другие. Заслушано 87 докладов по актуальным вопросам репродуктивной медицины и рассмотрены перспективы ее развития. На конференции выступили министр здравоохранения РК Е.А. Биртанов, депутат Мажлиса Парламента Республики Казахстан И.И. Клименко. В рамках конференции были проведены мастер-классы по наиболее актуальным проблемам эмбриологии в ВРТ с участием специалистов из Великобритании, России, США, Израиля, Франции, Казахстана, Австрии, Чехии и других стран. Проблеме беременности после ЭКО было посвящено пленарное заседание, на котором выступили ведущие специалисты из России, Украины и Казахстана. Отмечено существенное влияние качества мониторинга беременности на ее исход. Участники выразили мнение, что пациенток с беременностью после ВРТ следует отнести к группе высокого риска, при этом все назначения должны осуществляться с позиций доказательной медицины.



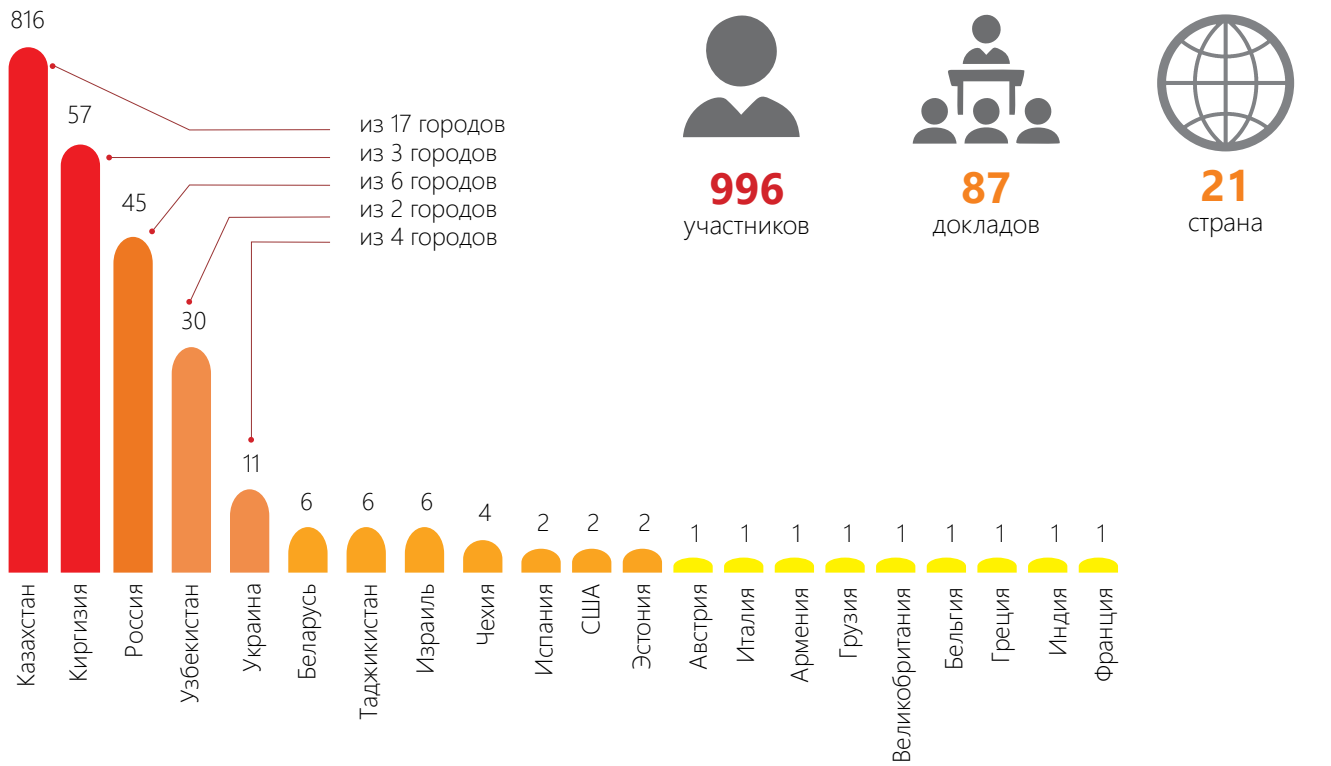


- В рамках конгресса прошло несколько мероприятий:
- мастер-класс «Сохранение женской и мужской фертильности»;
 - семинар «Организационные аспекты клиник ВРТ»;
 - ProVisio «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии»;
 - VIP- школа эстетической гинекологии.

К юбилейному конгрессу KARM в городах Шымкент, Актау и Усть-Каменогорск были проведены три региональные конференции по проблемам лечения бесплодия. Их посетило в общей сложности около 900 слушателей и на них выступили докладчики из Казахстана, России, Украины, Узбекистана, Франции и других стран. Это позволило специалистам регионов узнать о последних тенденциях развития репродуктивной медицины и обменяться опытом с коллегами.

Был презентован очередной номер журнала «Репродуктивная медицина». Авторы журнала – ученые и практические медики из Казахстана, России, Украины, Израиля, Узбекистана. Большая выставка, посвященная репродуктивной медицине и сопутствующим дисциплинам, развернулась в холлах Конгресса, в ней приняло участие около 50 ведущих производителей лекарственных средств и медицинской техники, а также наиболее известные в РК клиники ВРТ.







ДЖУСУБАЛИЕВА ТАМАРА МУФТАХОВНА

Джусубалиева Тамара Муфтаховна – видный казахстанский организатор медицины, ученый, общественный деятель, директор Института репродуктивной медицины, Президент Казахской ассоциации по репродуктивному здоровью, кандидат медицинских наук, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью.

В 1972 году Джусубалиева Т.М. закончила Алматинский государственный медицинский институт с отличием.

С 1981 по 1987 годы работала главным акушером-гинекологом управления здравоохранения г.Алматы, с 1987 по 2003 годы – главным врачом Городского центра репродукции человека, с 2003 по 2006 годы заместителем директора департамента здравоохранения г.Алматы, с 2006 года директором ТОО «Института репродуктивной медицины» по настоящее время.

В 1996 году создала Казахстанскую ассоциацию по репродуктивному здоровью, которая является полноправным членом международных ассоциаций, и стала ее президентом. Деятельность ассоциации направлена на охрану репродуктивного здоровья населения Казахстана. При ее инициативе проводятся тренинги по планированию семьи и безопасному материнству в регионах Казахстана, ведется информационная работа о репродуктивных правах с населением, особое внимание уделяется молодежи. Ассоциация, возглавляемая Джусубалиевой Т.М., вошла в Альянс женских организаций при партии Нур Отан.

В 2008 году Джусубалиева Т.М. награждена грамотой ЮНФПА за активную поддержку, сотрудничество и

вклад в деятельность ЮНФПА в Казахстане в области охраны репродуктивного здоровья и планирования семьи. В честь 15-летия ЭКО в Казахстане в 2010 году награждена Советом Мира и Согласия Орденом Гиппократа, в 2015 году Указом президента Республики Казахстан от 03.12.2015 года награждена медалью «Ерен енебі үшін».

В 1995 году Джусубалиева Т.М. основала первую в Казахстане лабораторию экстракорпорального оплодотворения, занимая пост главного врача Городского центра репродукции человека. За это время лаборатория ЭКО, в составе которой трудилось 6 человек выросла в Институт репродуктивной медицины, где трудится более 200 сотрудников. Благодаря руководству и колоссальной работе Тамары Муфтаховны ИРМ стал лидером в области ВРТ в Казахстане. Результат труда медиков ИРМ – это рождение более 8000 детей в семьях, ранее обреченных на бездетность. 80% казахстанских программ ЭКО проводятся в Институте репродуктивной медицины.

Джусубалиева Т.М. имеет международный опыт работы: она старший преподаватель Университета Джонса Хопкинса (США) по репродуктивному здоровью, делегат Казахстана на специальную сессию Генеральной Ассамблеи ООН (Нью-Йорк), с 2009 года является экспертом ВОЗ по репродуктивному здоровью. Принимает активное участие в международных совещаниях по разработке стратегических направлений по улучшению репродуктивного здоровья в Европейском регионе, в том числе и в Казахстане.



*Қазақстан Репродуктивті
Медицины Ассоцияциясы*

*Казахстанская Ассоциация
Репродуктивной Медицины*



Алматы, 22 марта 2019 г.

*Директору Института
репродуктивной медицины
Д-ру Тамаре Муфтаховне Джусубалиевой*

Дорогая Тамара Муфтаховна!

От имени Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины сердечно поздравляю Вас с юбилеем!

Вас хорошо знают как одного из пионеров ВРТ все специалисты, работающие в этой области в странах постсоветского пространства и далеко за его пределами. Долгие годы Вы на Олимпе казахстанской медицины.

Под Вашим руководством более 40 лет назад в Казахстане открылся первый в стране Центр репродукции человека, в стенах которого Вы создали первую лабораторию ВРТ. Благодаря Вашему выдающемуся таланту организатора здравоохранения в 1996 г. в Казахстане родился первый ребенок «из пробирки». При Вашем участии специалистами Института репродуктивной медицины были проведены первые программы ИКСИ, суррогатного материнства, криоконсервации эмбрионов и ооцитов, преимплантационной генетической диагностики, ТЕЗЕ и микро-ТЕЗЕ. Вами создана лучшая в стране команда профессионалов, благодаря блестящим достижениям которой родилось несколько десятков тысяч детей у пациентов с разными нарушениями репродуктивной системы.

Страна по праву признает Ваш высочайший авторитет, талант организатора и наставника. Каждое Ваше выступление, лекция – это прекрасная школа, которую имели счастье пройти многие сотни казахстанских врачей.

Вы – необыкновенно талантливым исследователь, успешный организатор здравоохранения, лучшая мама, воспитавшая великолепных детей, высочайших профессионалов, бабушка замечательных талантливых внуков, наставник, человек широкой души! Мы всегда восхищаемся Вашей интеллигентностью, широким кругозором, умением дружить, глубочайшей порядочностью и отзывчивостью.

Дорогая Тамара Муфтаховна!

Искреннее желаем Вам крепкого здоровья, благополучия, новых творческих достижений, только добрых вестей от близких, долгих творческих лет рядом со своими детьми и внуками. Пусть удача всегда сопутствует Вам.

В день Вашего юбилея желаем Вам крепкого здоровья, счастья благополучия, новых творческих свершений, а также новых незабываемых встреч!

*С искренним уважением,
от имени казахстанских репродуктологов*

В. Локшин, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, доктор мед. наук, проф. член-корр. НАН РК, гл. редактор журнала «Репродуктивная медицина»

Правила оформления статей

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

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

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

Статьи в формате PDF не высылать.

4. Титульное оформление статьи:

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

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

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

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

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

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

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

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

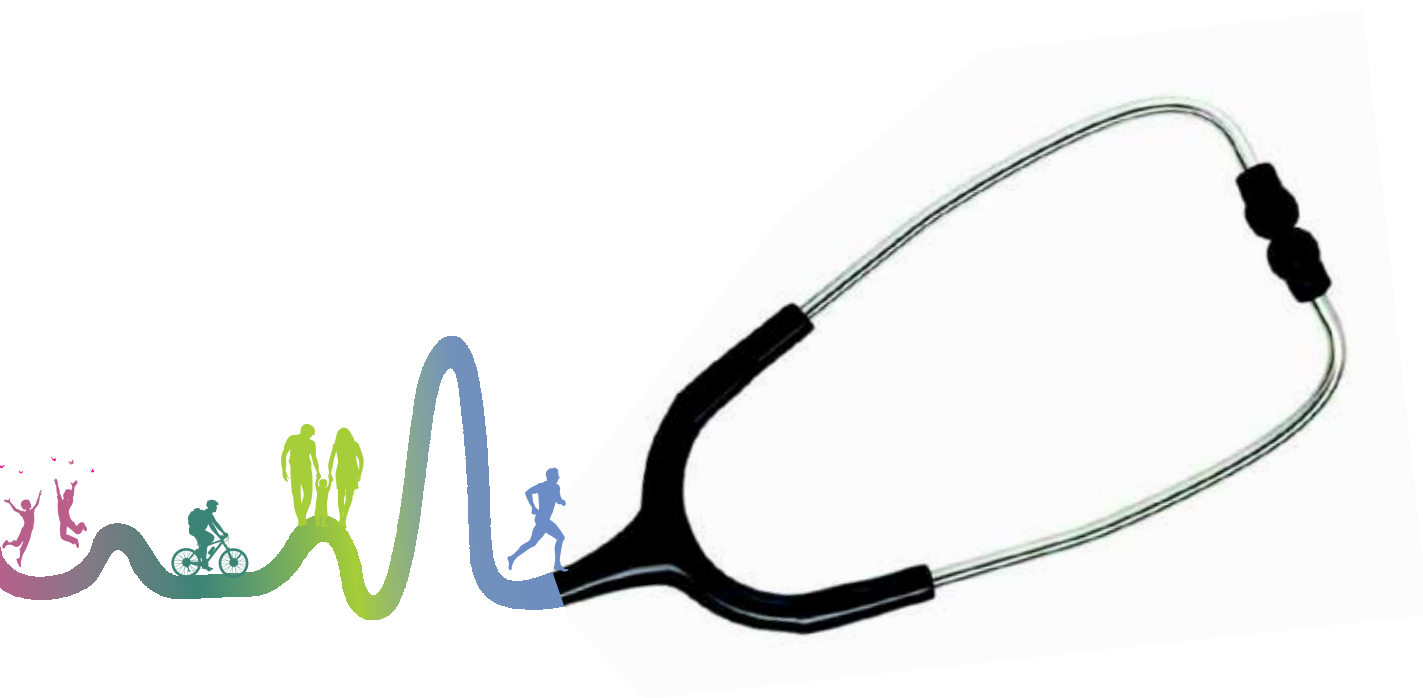
12. Материалы, содержащие специальную информацию о лекарственных препаратах, публикуются на правах рекламы, согласованно с фирмой-производителем.

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

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

ВЫСТАВКА “ЗДРАВООХРАНЕНИЕ”

26-я КАЗАХСТАНСКАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ



15-17 мая 2019

Казахстан, Алматы, КЦДС “Атакент”



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

www.kihe.kz



Abbott Point of Care

Мировой лидер на рынке лабораторной диагностики



Анализатор портативный, клинический, модель i-STAT для in vitro диагностики (газы крови, электролиты, биохимия, кардиомаркеры, коагуляция)

- современный, портативный, автономный, диагностический прибор, позволяющий оперативно получать результаты анализов лабораторного качества непосредственно у постели пациента
- прост в обслуживании
- система автоматического контроля качества
- письменные результаты в течение нескольких минут

Экспресс-тест i-STAT Total β -hCG - первый и единственный портативный тест на беременность - количественное и качественное определение β -hCG в образцах цельной крови или плазмы в считанные минуты

Esco Medical

VIP помощь при культивировании эмбрионов



Miri® TL - инкубатор с постоянным видео мониторингом развития эмбрионов в программах BPT

- 6 полностью независимых, подогреваемых камер для безопасного и бережного обращения с эмбрионами
- общая вместимость до 6-ти культуральных чашек CultureCoin (84 эмбриона – 14 эмбрионов в одной чашке)
- температура одной камеры никак не влияет на температуру другой

Sperm Processor

Комплексное оснащение андрологической лаборатории



Компьютерная система анализа семенной жидкости Sperm Soft CASA

- андрологическая лаборатория по стандартам ВОЗ, 5 редакция
- уникальная, полноценная, автономная система для анализа качества и количества спермы
- широкий диапазон тестов, включая тест на фрагментацию ДНК



Дополнительные опции: интегрированный биохимический анализатор, техподдержка Wi-Fi планшета, отчеты об изображениях и видео, отслеживание с помощью штрих-кода, простота управления сенсорным экраном, новейшие аппаратные технологии





ТОО «ВизаМед Плюс»
РК, г. Алматы, 050057
ул. Тимирязева, дом 42, КЦДС «Атакент»,
пав.15/109, оф. 400
Тел.: +7 (727) 355-05-21
web@vizamed-plus.kz | www.vizamed-plus.kz

Компания ТОО «ВизаМед Плюс»
является эксклюзивным дистрибьютором
компаний Esco Medical и Sperm Processor
на территории Республлик Казахстан,
Кыргызстан, Таджикистан и Узбекистан






МЕДИЦИНСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРЕВОДЫ







Основные услуги:

-  Медицинская документация
-  Фармацевтическая документация
-  Медицинское оборудование
-  Научно-популярная литература

Дополнительно:

-  Перевод технических документов
-  Перевод банковских и финансовых документов
-  Перевод юридической документации

Дополнительные услуги:

-  Редактирование, корректура текста
-  Нотариальное заверение
-  Перевод субтитров
-  Устный синхронный перевод
-  Устный последовательный перевод
-  Аренда оборудования для синхронного перевода



www.karm.kz



14-15 ИЮНЯ | 2019
АКТОБЕ

РЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»

Организатор:



Конгресс-оператор:



Партнер:



Информационный
партнер:



+7 (727) 250 00 11 | +7 (776) 250 05 58 | karm@medexpo.kz | www.repromed.kz

Дюфастон®

дидрогестерон

ПОДДЕРЖКА ЛУТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ)

Дюфастон®
для терапии
прогестероновой
недостаточности



Регистрационное удостоверение МЗ Республики Казахстан РК-ЛС-5№014248 от 16.01.2014, действительно до 16.01.2019 г. **Международное непатентованное название.** Дидрогестерон **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. **Состав.** Одна таблетка содержит активное вещество - дидрогестерон 10 мг; вспомогательные вещества - лактозы моногидрат, титана диоксид (Е-171) и др. **Фармакотерапевтическая группа.** Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены. Производные прегнадиена. Дидрогестерон. **Код АТХ:** G03DB01. **Показания к применению.** Нарушение менструального цикла; эндометриоз; дисменорея; бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности; поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); угрожающий выкидыш по причине недостаточности прогестерона; привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона; предменструальный синдром. При терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой может быть использован в циклическом режиме при следующих состояниях: для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы; дисфункциональные маточные кровотечения; вторичная аменорея. **Предлагаемые режимы приема** можно корректировать в зависимости от тяжести состояния и индивидуального ответа на лечение. **Нерегулярные менструации** – по 1 таблетке (10 мг) в день с 11-го по 25-й день. Возможно достижение регулярного 28-дневного цикла. **Эндометриоз** – по 1-3 таблетки (10-30 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Дозу свыше 1 таблетки в день разделить на несколько приемов в течение дня. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. **Дисменорея** – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла. Дозу свыше 1 таблетки в день разделить на несколько приемов в течение дня. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. Лечение продолжать на протяжении 6 месяцев непрерывно. **Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности** – по 1 таблетке (10 мг) в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение продолжать непрерывно, в течение минимум 6 последовательных циклов. При наступлении беременности лечение рекомендуется продолжать в течение первых месяцев по схеме, рекомендованной при привычном abortе. Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). 1 таблетка Дюфастона 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают с дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, в случае подтвержденной беременности. **Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).** **Угрожающий выкидыш по причине недостаточности прогестерона** – начальная доза: 4 таблетки (40 мг) однократно, затем по 1 таблетке (10 мг) через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. При продолжении или рецидиве симптомов во время лечения дозу следует повышать на 1 таблетку (10 мг) каждые 8 часов. Лечение продолжать в эффективной дозе в течение 1 недели после исчезновения симптомов; затем постепенно снижать. При последующем рецидиве симптомов лечение продолжать приемом эффективной дозы, достигнутой ранее. **Привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона** – по 1 таблетке (10 мг) в день до 20-й недели беременности; затем дозу можно постепенно снижать. Лечение следует начать до зачатия. При возникновении симптомов угрожающего abortа лечение продолжать соответственно данному показанию. **Дисфункциональные маточные кровотечения.** Для прекращения кровотечения – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в течение 5-7 дней. Кровоточивость значительно снижается в течение нескольких дней. Через несколько дней после прекращения лечения возможно интенсивное кровотечение отмены. Пациентка должна быть предупреждена об этом. Последующее интенсивное кровотечение можно предупредить посредством назначения с профилактической целью 1 таблетку (10 мг) в день с 11-го по 25-й дни цикла, при необходимости в комбинации с эстрогенами, на протяжении 2-3 циклов. После этого лечение можно прекратить, чтобы убедиться в восстановлении регулярности циклов. **Вторичная аменорея** – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 11-го по 25-й день цикла для достижения секреторной трансформации эндометрия в результате адекватной стимуляции эндогенными или экзогенными эстрогенами. Для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы – в комбинации с непрерывным приемом эстрогенов – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день в течение 14 последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. **Предменструальный синдром** – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Для перорального применения. При назначении более высоких доз таблетки следует принимать в несколько приемов в течение дня. **Дети и подростки младше 18 лет:** безопасность и эффективность дидрогестерона у подростков в возрасте 12-18 лет не установлена. **Побочные действия.** Нежелательные побочные реакции, о которых сообщалось наиболее часто во время клинических испытаний у пациенток при использовании дидрогестерона по показаниям без применения эстрогена, были следующими: метроррагия, болезненность/чувствительность молочных желез, мигрень/головная боль. *Смотри список побочных реакций с другой частотой в полной Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Дюфастон®. **Противопоказания.** Следует учитывать противопоказания для эстрогенов, когда они используются в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован abort / выкидыш; вагинальные кровотечения неустановленной этиологии; серьезные нарушения функции печени в настоящий момент или в анамнезе до нормализации печеночных тестов; гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата; диагностированные или подозреваемые прогестаген- или эстрогензависимые злокачественные новообразования (например менингиома). **Лекарственные взаимодействия.** Данные исследований in vitro указывают на то, что основной путь метаболизма приводит к образованию основного фармакологически активного метаболита - 20-альфа-дигидродидрогестерона (ДДД), который катализируется альдо-кето редуктазой 1С (AKR 1C) в цитозоле человека. Следующее метаболическое превращение осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYPs), практически исключительно изоферментом CYP3A4, приводя к образованию различных незначительных метаболитов. Главным активным метаболитом ДДД является субстратом для метаболической трансформации изоферментом CYP3A4. Поэтому метаболит дидрогестерона и ДДД может повышаться при одновременном приеме препаратов, которые повышают синтез ферментов системы цитохрома, например, антикоагулянтов (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), некоторых туберкулостатиков и противогрибковых (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), а также растительных препаратов, содержащих экстракты травы зверобоя (*Hypericum perforatum*), шалфей или гинкго билоба. Ритонавир и нелфинавир, известные как мощные ингибиторы энзимов цитохрома, наоборот, проявляют свойства индукторов энзимов при одновременном приеме со стероидами. Клиническое значение повышения метаболизма дидрогестерона заключается в снижении эффективности. Исследования in vivo показали, что дидрогестерон и ДДД в терапевтических концентрациях не подавляют и не индуцируют энзимы цитохрома. **Особые указания.** Перед началом приема Дюфастона для лечения маточного кровотечения необходимо исключить органическую причину его возникновения. **Состояния, требующие прекращения лечения:** исключительная сильная головная боль, мигрень или симптомы, указывающие на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; признаки венозной тромбоэмболии. При угрожающем abortе или привычном невынашивании беременности следует контролировать прогрессирование беременности и жизнеспособность эмбриона или плода. Беременность и лактация. Подсчитано, что около 9 миллионов женщин принимали Дюфастон® во время беременности. На сегодняшний день не существует указаний на то, что использование Дюфастона во время беременности имеет вредные последствия. Дюфастон® можно назначать во время беременности при наличии четких показаний. Неизвестно, выделяется ли дидрогестерон с материнским молоком. Риск для грудного ребенка не известен. Поэтому прием Дюфастона во время грудного вскармливания не рекомендуется. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель.** «Эбботт Байолоджикал Б.В.», Нидерланды. **Владелец регистрационного удостоверения.** «Эбботт Хелска Продактс Б.В.», Нидерланды. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, утвержденной приказом МЗ РК №N011385 от 24.10.2017 г. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей:

ТОО «Абботт Казахстан», Республика Казахстан, 050059, г. Алматы, проспект Достык 117/6, Бизнес Центр «Хан-Тенгри-2».

Тел.: +7 727 2447544, факс: +7 727 2447644.

 **Abbott**
KZ-3KZ-DUST0180151



ХІ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС **КАРМ-2019**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ.

ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

1-2 НОЯБРЬ 2019 | 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:



1 (38) 2019

РЕПРОДУКТИВНА МЕДИЦИНА

корешок