

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

2 (39) 2019

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



■ **М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, А.О. Духин, Л.Р. Токтар, Ю.С. Читанава**
Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с аденомиозом, сопровождающимся синдромом тазовой боли

■ **Л.И. Астафьева, В.Н. Локшин, Ю.Г. Сиднева, Ш.К. Карibaева**
Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. Обзор современных данных литературы

Т.К. Кудайбергенов, Д.В. Джакупов, Ж.У. Султанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Кусаинова, Н.Б. Карабеков, Б.С. Садыкова, З.Е. Барманашева, И.Н. Каримжанов
Эффективность органосохраняющих операций у женщин с бесплодием



Казахстанская Ассоциация
репродуктивной медицины

10 лет
2009 - 2019

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В.Н. Локшин, Ш.К. Сармулдаева, Н.Н. Кобзарь

Предназначены для специалистов, владеющих в той или иной мере вспомогательными репродуктивными технологиями, врачей акушеров-гинекологов, ведущих беременность и роды у пациенток после ВРТ, а также специалистов смежных областей медицинской практики и науки, интересующихся этими проблемами, резидентов и студентов медицинских ВУЗов.



Рекомендовано
Республиканским
центром развития
здравоохранения

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Казахский медицинский университет непрерывного образования
Международная Академия репродуктологии



В.Н. Локшин, Ш.К. Сармулдаева

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
НАСТУПИВШЕЙ В ПРОГРАММАХ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ. ПРИНЦИПЫ
ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И
РОДОВ. МЕТОДИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ

Методические

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Казахский медицинский университет непрерывного образования
Международная Академия репродуктологии



В.Н. Локшин, Ш.К. Сармулдаева, Н.Н. Кобзарь

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
НАСТУПИВШЕЙ В ПРОГРАММАХ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ. ПРИНЦИПЫ
ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И
РОДОВ. МЕТОДИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Главный редактор

В.Н. Локшин, член-корреспондент НАН РК, профессор

**Заместители
главного редактора**

Т.К. Кудайбергенов, профессор, А.И. Избасаров, профессор

Редакционная коллегия

А.А. Ахметова, Л.М. Актаева, Л.А. Бадельбаева, С.Б. Байкошкарлова, А. А. Байназарова, Х.М. Бикташева, Р.К. Валиев, Т.М. Джусубалиева, Е.Т. Длимбетов, А.М. 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), А. Ellenbogen (Израиль).

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 “ГПК Муравей”, г. Алматы, ул. Толе би, 304, оф. 301

тел.: +7 (727) 238 14 28, 238 14 29

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

Content

From the chief of editor

Management of pregnancy

The impact of a rehabilitation program on psycho-emotional state of women with the risk of prolonged pregnancy

T. Kovalenko, I. Zhabchenko, I. Lishchenko

Comparative characteristics of the features of the course of pregnancy and childbirth in women with infertility and obesity in the last 10 years

I. Zhabchenko, O. Suidmak, T. Kovalenko, O. Butkova

Pregnancy pathology

Results of the analysis of the effectiveness of local protocols for the management of premature rupture of the membranes in preterm pregnancy.

M.M. Asatova, U.J. Djalalov, N.M. Inoyatova, G.A. Hodieva

Women Health

Clinical and anamnestic characteristics of patients with adenomyosis, accompanied by pelvic pain syndrome

M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, A.O. Dukhin, L.R. Toktar, Yu. S.Chitanava

Modern methodological approaches to the definition of ovarian aromatase in polycystic ovary syndrome

D.Sh. Kudratova, D.I. Tuksanova, R.Kh. Khodjaeva

Detection of human papilloma virus by “self sampling”: A new model of screening of cervical cancer

O.O. Kovalyov

Содержание

От главного редактора

Ведение беременности

Влияние программы реабилитации на психоэмоциональное состояние женщин с риском перенашивания беременности

Т.Н. Коваленко, И.А. Жабченко, И.С. Лищенко

Сравнительная характеристика особенностей течения беременности и родов у женщин с бесплодием и ожирением за последние 10 лет

И. А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, О.И. Буткова

Патология беременности

Результаты анализа эффективности местных протоколов по тактике ведения преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности

М.М. Асатова, У.Ж. Джалалов, Н.М. Иноятова, Г.А. Ходиева

Женское здоровье

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с аденомиозом, сопровождающимся синдромом тазовой боли

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, А.О. Духин, Л.Р. Токтар, Ю.С. Читанова

Современные методические подходы к определению овариальной ароматазы при синдроме поликистозных яичников

Д.Ш. Кудратова, Д.И. Туксанова, Р.Х. Ходжаева

Обнаружение вируса папилломы человека методом самозабора (self sampling): Новая модель скрининга рака шейки матки

А.А. Ковалев

Мазмұны

Бас редактордан

7

Жүктілікті басқару

Оңалту бағдарламасының мерзімінен өткен жүктіліктің қаупі бар әйелдердің психоэмоционалды жағдайына әсері.

Т.Н. Коваленко, И.А. Жабченко, И.С. Лищенко

8

Соңғы 10 жылдағы бедеулік пен семіздікке шалдыққан әйелдердегі жүктілік және босану кезіндегі ерекшеліктердің салыстырмалы сипаттамасы

И. А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, О.И. Буткова

15

Жүктілік патологиясы

Мерзімінен бұрын жүктілік кезінде ұрық қабығының ерте жыртылуын басқару әдісі бойынша жергілікті хаттамалардың тиімділігін талдау нәтижесі

М.М. Асатова, У.Ж. Джалалов, Н.М. Иноятова, Г.А. Ходиева

21

Әйелдердің денсаулығы

Жамбас ауруы синдромымен бірге жүретін аденомиозбен ауыратын пациенттердің клиникалық-анамнестикалық сипаттамасы.

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, А.О. Духин, Л.Р. Токтар, Ю.С. Читанова

24

Аналық бездің поликистозды синдромы кезінде овариальді ароматазаны анықтаудың қазіргі заманғы әдістемелік тәсілдері

Д.Ш. Кудратова, Д.И. Туксанова, Р.Х. Ходжаева

29

Адам папилломасы вирусының өздігінен алу әдісімен анықталуы (self sampling): Жатыр мойны обырының скринингінің жаңа үлгісі

А.А. Ковалев

38

*Operative gynecology***Efficiency of organ-preserving operations in women with infertility.**

T.K. Kudaibergenov, D.V. Dzhakupov, Z.U.Sultanova, D.D.Shardarbekova, F.A. Kusainova, N.B.Karabekov, B.S.Sadykova, Z.E. Barmanasheva, I.N. Karimzhanov

*Оперативная гинекология***Эффективность органосохраняющих операций у женщин с бесплодием**

Т.К. Кудайбергенов, Д.В. Джакупов, Ж.У. Султанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Кусаинова, Н.Б. Карабеков, Б.С. Садыкова, З.Е. Барманашева, И.Н. Каримжанов

*Жедел гинекология***Беделігі бар әйелдердегі ағзаларды сақтайтын операциялардың тиімділігі**

Т.К. Кудайбергенов, Д.В. Джакупов, Ж.У. Султанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Кусаинова, Н.Б. Карабеков, Б.С. Садыкова, З.Е. Барманашева, И.Н. Каримжанов

44

*Reproduction problems***Study of the possibilities of improving the results of protocols of ART in patients with poor reproductive prognosis**

G. Strelko, B. Aydin, V. Ulanova, O. Malyuta, T. Peschanaya, N. Korotkevich, M. Korobko

*Проблемы репродукции***Изучение возможностей улучшения результативности протоколов ВРТ у пациенток со сниженным репродуктивным прогнозом**

Г. Стрелко, Б. Айдин, В. Уланова, О. Малюта, Т. Песчаная, Н. Короткевич, М. Коробко

*Тұқым шығару мәселелері***Репродуктивті болжамы төмендеген науқастарда қрт хаттамаларының тиімділігін арттыру мүмкіндіктерін зерттеу**

Г. Стрелко, Б. Айдин, В. Уланова, О. Малюта, Т. Песчаная, Н. Короткевич, М. Коробко

48

Poor responders – outcome opportunities (clinical data).

R.K. Valiyev, Sh.K. Karibayeva, A.N. Rybina, K.A. Urazymbetova

Poor responders – возможности исходов (клинические данные)

Р.К. Валиев, Ш.К. Карибаева, А.Н.Рыбина, К.А. Уразымбетова

Poor responders – нәтиже мүмкіндіктері (клиникалық деректер).

Р.К. Валиев, Ш.К. Карибаева, А.Н.Рыбина, К.А. Уразымбетова

53

*Perinatology***Assessment of clinical safety and effectiveness of prenatal diagnostics methods**

A.I. Korkan, G. Sailaukhankyzy

*Перинатология***Оценка клинической безопасности и эффективности методов пренатальной диагностики**

А.И. Корман, Г. Сайлауханкызы

*Перинатология***Клиникалық қауіпсіздікті бағалау және пренатальдық диагностика әдістерінің тиімділігі**

А.И. Корман, Г. Сайлауханкызы

57

*Endocrine gynecology***Hyperprolactinemia in women and men: clinical relevance, diagnosis and treatment. a review of the literature.**

L.I. Astafeva, V.N. Lokshin, Y.G.Sidneva, Sh.Karibayeva

*Эндокринная гинекология***Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. Обзор современных данных литературы**

Л.И. Астафьева, В.Н. Локишин, Ю.Г.Сиднева, Ш.К.Карибаева

*Эндокриндік гинекология***Гиперпролактинемия: клиникалық көріністер, диагностика және емдеу әдістері, қазіргі заманғы әдебиеттердің мәліметтеріне шолу**

Л.И. Астафьева, В.Н. Локишин, Ю.Г. Сиднева, Ш.К.Карибаева

63

*Anniversary***Anshina Margarita Beniaminovna****Yuzko Alexander Mikhailovich***Юбилей***Аншина Маргарита Бениаминовна****Юзько Александр Михайлович***Мерейтойлық***Аншина Маргарита Бениаминовна****Юзько Александр Михайлович**

70

72

*Developments***Post Release IV Regional conference of Kazakhstan reproductive associations medicine***События***Пост-релиз IV региональной конференции казахстанской ассоциации репродуктивной медицины***Оқиғалар***Шығарылым IV аймақтық Қазақстан конференциясы репродуктивті бірлестіктер дәрі-дәрмек**

75

<i>International events</i>	<i>Международные события</i>	<i>Халықаралық іс-шаралар</i>	
New chairman of ESHRE	Новый председатель ESHRE	Eshre жаңа төрағасы	77
UK regulator, with the signed support of ESHRE, calls for clear patient information on adjuvant treatment safety and effectiveness.	Регуляторные государственные органы Великобритании при официальной поддержке европейского общества репродукции человека и эмбриологии, запрашивают открытую информацию о безопасности и эффективности адъювантного лечения	Ұлыбританияның реттеушісі, ESHRE-нің қол қойылған қолдауымен емделушінің адъювантты емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы нақты ақпарат алуға шақырады	77
35th Annual International ESHRE forum	35-й ежегодный Международный форум ESHRE	35-ші Халықаралық жыл сайынғы ESHRE форумы	79
<i>Reproductive Medicine</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	<i>Репродуктивна медицина</i>	
Statement of formalities	Правила оформления статей	Ережені рәсімдеу ережесі	81

От главного редактора



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

Дорогие коллеги!

Второй номер журнала «Репродуктивная медицина» будет выпущен к V региональной конференции КАРМ в г. Актобе. Этот университетский город впервые примет участников форума КАРМ. Надеемся, что наше мероприятие станет импульсом для нового этапа развития репродуктивной медицины в Западных областях нашей страны и станет новой профессиональной площадкой для обсуждения актуальных проблем акушерства, гинекологии, репродуктологии, андрологии, эмбриологии и генетики. Медики, работающие в этих направлениях, смогут встретиться со своими коллегами, в том числе и из других стран, обменяться практическим опытом, научными наработками, задать вопросы спикерам, среди которых будут ведущие ученые в этой сфере.

Этот год знаковый для нашего журнала – мы отмечаем 10-летний юбилей.

За этот период были опубликованы сотни статей, авторы которых – ученые и медики-практики из более 20 стран мира. Информация, которую мы публикуем, востребована специалистами в нашей стране – свидетельство этому то, что наш импакт-фактор в Казахстанской базе цитирования существенно вырос за последние три года, то есть журнал стал одним из источников, на который опираются казахстанские репродуктологи.

Становление нашего журнала создало почву для развития репродуктологии не только в Казахстане, но и во всей Центральной Азии, у нас регулярно публикуются статьи коллег из Узбекистана, Киргизстана, Таджикистана.

Репродуктология Казахстана за последние десятилетия существенно изменилась – из небольшого направления она стала большой отраслью, представленной практически во всех крупных городах Казахстана – число клиник, занимающихся проблемами ВРТ с каждым годом увеличивается. Во многих из них представлен весь спектр технологий, которыми владеет репродуктивная медицина на сегодня. Растет число медицинских туристов, уже сегодня их доля в ведущих клиниках ВРТ превышает 10%. Репродуктология – один из лидеров в сфере медицинского туризма. Казахские врачи стали активными участниками многих международных форумов и конференций.

23-26 июня 2019 года в Вене проходил 35-й ежегодный международный форум ESHRE – Европейского общества репродукции человека, где Казахстан был представлен более чем пятьюдесятью делегатами. Отчет о событии вы можете увидеть на страницах этого журнала.

Для научного издания десятилетний возраст – это не так уж много, но этот период был отмечен большой организаторской работой, журнал стал важным объединяющим фактором для репродуктологов Казахстана, завоевал международную известность. В редакционный совет входят ведущие специалисты в области ВРТ. Практически в каждом выпуске есть материалы от коллег из России, Украины, Израиля, Беларуси, США, стран Центральной Азии. Очень надеюсь, что значение научного журнала для развития медицинской науки в области репродуктивной медицины будет возрастать.

Искренне приветствую участников и гостей V региональной конференции КАРМ и желаю профессиональных успехов, крепкого здоровья, счастья и удачи!

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

МРНТИ 76.29.48

ВЛИЯНИЕ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕНЩИН С РИСКОМ ПЕРЕНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.Н. Коваленко, И.А. Жабченко, И.С. Лищенко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. академика Е.М.Лукьяновой НАМН Украины»
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

Акушерская патология, распространенность которой среди беременных постоянно увеличивается, является одним из наиболее существенных препятствий для безопасного материнства. Целью нашей работы было повысить самооценку беременных группы риска по перенашиванию и сформировать у них навыки самоконтроля накануне родов для снижения частоты акушерских осложнений и уменьшения частоты оперативного родоразрешения. Впервые в комплексное лечение женщин с риском перенашивания была включена программа психологической реабилитации для оздоровления, профилактики и подготовки к родам. Применение дыхательной гимнастики, релаксации и аутогенной тренировки с элементами лингвистических утверждений способствуют процессам адаптации к стрессу. Большое количество физиологических родов с более высокой оценкой состояния детей при рождении указывает на то, что при помощи программы психологической реабилитации удастся уменьшить частоту перинатальных исходов перенесенного стресса.

Ключевые слова: *продолжительная беременность, токофобия, психоэмоциональное состояние, реабилитация, профилактика, подготовка к родам.*

Главная цель деятельности отрасли по вопросам охраны материнства и детства заключается в том, чтобы при имеющихся материальных, кадровых и финансовых ресурсах существенно улучшить качество оказания медицинской помощи детям и матерям с целью улучшения показателей их здоровья [6]. Особенно заметно увеличение частоты акушерской патологии в крупных городах с неблагоприятными экологическими условиями. Частота перенесенной беременности колеблется в пределах 3,5-13,5% от общего количества родов, составляя в среднем 10% [1, 11].

Беременность может оказывать как положительное, так и негативное влияние на физическое и психическое состояние женщины. Даже желанная беременность проявляется особым двойственным, противоречивым «бинарным» эффектом, в котором одновременно существуют радость и оптимизм, настороженное ожидание, страх, печаль. Это обусловлено как изменением внешней, социальной ситуации в жизни женщины, так и внутренними эндокринно-соматическими и психофизиологическими изменениями [7]. Переживания будущей матери, прежде всего, связанные с ребенком, анализом факторов, способных вызвать неблагоприятное влияние. Беременность сопровождается значительными изменениями в анатомии и функциях многих органов и систем организма, которые происходят под координирующим влиянием ЦНС женщины (коры головного мозга), где постепенно формируется «доминанта беременности».

Во второй половине беременности (28-30 недель) повышается тонус обоих отделов нервной системы, но

с преобладанием холинергических реакций. На нейрофизиологическом уровне происходит повышение порога болевой чувствительности.

На поздних сроках беременности у женщин имеет место интровертность, пассивная зависимость, депрессивность, отсутствие уверенности в своих силах и страх перед предстоящими родами.

Психологическое состояние беременной существенно влияет на процесс формирования психических функций будущего ребенка. Считается, что во многих случаях состояние беременной определяет будущий жизненный сценарий ребенка, потому что плод чутко реагирует на мысли и поведение матери, кроме того обстоятельства зачатия влияют на становление психических функций и развитие ребенка. Отношение женщины к плоду во время беременности оставляет устойчивые отпечатки на его психике. Эмоциональный стресс статистически коррелирует с частотой преждевременных и запоздалых родов, гипогалактией у матери. Установлена зависимость возникновения депрессии от наличия психологических факторов семейного происхождения и серьезных опасений, связанных с рождением ребенка [4, 13]. Для женщины, которая позитивно относится к материнству, неоспоримым становится осознание того, что изменения, которые с ней происходят с наступлением беременности, - это большое счастье, поскольку она дает начало новой жизни.

Однако, естественным является и беспокойство по поводу физических процессов, наступающих во время беременности и родов. Страх перед болью в родах и возможной необходимостью применения хирургических

методов родоразрешения для рождения ребенка сформирован, в основном, психологической неготовностью к процессу родов [17]. Поскольку чаще всего предиктором для страха у женщин является предыдущий негативный опыт рождения или хирургическое родоразрешение, важно создавать благоприятную среду еще до начала родов. Тогда женщины смогут чувствовать себя свободными и защищенными, с низким риском негативного или травматического опыта родов и, как следствие, страхов [16].

На каждом этапе природа делает все, чтобы включить женщину в материнство. В перинатальной психологии выделяют три основных этапа: до начала движения ребенка, появление ощущения шевеления, период ближе к родам. На сегодняшний день описаны шесть стилей переживания беременности (по Г.Г. Филипповой, 2007) [14].

При адекватном стиле беременность протекает без сильных, длительных и негативных эмоций. В первом триместре возможно снижение настроения без депрессивных эпизодов; во втором - благоприятное эмоциональное состояние; в третьем - повышение тревожности к последним неделям беременности. Активность женщины направлена на подготовку к послеродовому периоду. При адекватном стиле первые движения ребенка беременные испытывают на 16-20 неделе, относятся к ним положительно, они приятны по соматическим ощущениям; движения четко дифференцируют другие соматические ощущения.

При тревожном стиле состояние женщины встревоженное, со страхом и беспокойством, живот слишком большого или малого размера, соматический компонент сильно выраженный по типу болезненного состояния. Во время всей беременности отмечается тревожное или депрессивное состояние, подавленность, уныние и слезы. Это связано со страхом за исход беременности, родов и послеродового периода. Первые движения чувствуются рано, сопровождаются длительными сомнениями. Женщина все время к ним прислушивается, переживает с тревогой или испугом как частые шевеления, так и длительное их отсутствие. При этом возможны различные болезненные ощущения, которые в дальнейшем сопровождаются тревогой по поводу своего здоровья и здоровья ребенка. Такие беременные часто посещают врачей, ходят на множество обследований.

Эйфорический стиль характеризует не критичное отношение к возможным проблемам беременности и материнства. Женщина выискивает нереальные фантазии по поводу беременности и течения родов, не видит реалий послеродового периода. Если до родов не проводится психореабилитация, то в послеродовом периоде очень часто возникают проблемы в отношении матери к ребенку.

Женщина слишком поздно осознает себя беременной при игнорирующем стиле. Изменение состояния интерпретируется как отравление, грипп, нарушения цикла, сопровождается чувством неприятного удивления. Живот слишком мал, соматический компонент даже лучше, чем до беременности. Первые движения испытывают очень поздно, последующие - носят характер физиологических переживаний, а к концу беременности - физическую неудобство. Динамика эмоционального состояния по триместрам беременности или не наблюдается, или

отмечается повышением активности и общего эмоционального тонуса к третьему триместру, но не связано с подготовкой к родам и встречи с ребенком.

Для амбивалентного стиля характерны различные изменения настроения (сегодня беременность желанна, а завтра нет), противоположные по физическим и эмоциональным ощущениям переживания движений ребенка, часто возникают болезненные ощущения. Негативные эмоции интерпретируются женщинами, как страх за ребенка, за течение беременности и родов. Будущие матери склонны искать причины своего неблагополучия во внешних обстоятельствах.

Стиль пренебрежения (отвержения) присущ женщинам, которые идентифицируют беременность с негативными эмоциями, вся симптоматика выражена резко негативно физически и эмоционально. Беременность переживается как наказание, движения ребенка - физиологически неприятные, сопровождаются брезгливостью. К концу беременности возможны всплески депрессивного и аффективного состояний.

Важную роль в становлении материнства играет материнская идентичность. Зрелая материнская идентичность - это особая позиция по отношению к себе и своему ребенку, что имеет следующие аспекты: когнитивный (познавательный) аспект - мать имеет необходимые знания о ребенке, причем это не только внешние знания, но и интуитивные - умение определять потребности ребенка, понимать сигналы, идущие от него, еще в пренатальной стадии; поведенческий аспект - мать компетентно взаимодействует с ребенком. В связи с этими особенностями совершенно очевидна необходимость в психологической помощи на этапе подготовки к родам. Качалина Т.С. [10] пришла к выводу, что формирование и развитие родовой боли зависит от психического состояния женщины в конце беременности, поэтому желательно использовать не фармакологическую терапию, а психологическую.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест отношений беременной по методике В.Н. Мясисичева проводился дважды: в сроке 37 недель и 39 недель беременности у женщин с риском перенашивания и контрольной группе. Личность, по В.Н. Мясисичеву, является динамической системой отношение женщины к блоку «мать-дитя»; отношение беременной к тому, как к ней относятся окружающие и отношение беременной к самой себе. В каждом блоке есть три раздела, в которых отражающие пять различных типов психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД), которая является совокупностью механизмов психической саморегуляции, которые появляются у женщины при наступлении беременности и направлены на сохранение благоприятных условий для развития будущего ребенка, а также на формирование соответствующего отношения женщины к своей беременности. После выполнения задания ответ беременной переносится в таблицу, где отмечается соответствующая цифра. Столбики ПКГД отражают следующие утверждения: «О» - отражает утверждение, характеризуя оптимальный тип, «Г» - гипогестозический, «Е» - эйфорический, «Т» - тревожный, «Д» - депрессивный. Тест позволяет не только опреде-

лить тип ПКГД, но и провести качественный анализ, выявить те отношения, которые нуждаются в коррекции. Изучение ПКГД проводилось нами по подсчету баллов, которые отмечались по каждому блоку: блок «А» - отношение женщины к себе беременной, блок «Б» - отношение женщины к формирующей системе «мать-ребенок», блок «В» - отношение беременной к тому, как к ней относятся окружающие. После выполнения задания ответ беременной переносили в таблицу, где отмечалась соответствующая цифра. Если в результате тестирования набрано 7-9 баллов, полученных и принадлежащих одному из типов ПКГД, он учитывается как определен.

В результате проведенных исследований и ретроспективного анализа течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с пролонгированной беременностью установлено, что эти женщины составляют группу риска осложнений как во время беременности, так и родов. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о распространенности нарушений психоэмоциональной сферы у женщин с пролонгированной беременностью накануне родов, и о важности обязательного определения необходимости в психологической реабилитации перед родами. Следует отметить, что в предыдущих исследованиях нашей работы доказано, что у этих женщин формируется тревожное отношение к беременности и предстоящим родам, что сопровождается следующими чертами: наличие пролонгированной беременности сопровождается эмоциями тревоги, страхом, чувством беспокойства; соматический компонент оказывается по типу выраженного болезненного состояния; поведенческая активность в третьем триместре беременности определяется страхами за последствия беременности, родов и послеродового периода.

Выявленные изменения в психоэмоциональном состоянии женщин, которые относятся к группе риска по перенашиванию, а именно: беременных с рецидивирующей угрозой выкидыша во время данной беременности, первобеременных, женщин раннего и позднего репродуктивного возраста, беременных, которые имели в анамнезе запоздалые роды, беременных с выявленными при беременности метаболическими нарушениям [9] накануне родов позволили определить методы для эффективного проведения психореабилитационного процесса с целью улучшения этих показателей и состояния плода. Применение психологической реабилитации у женщин с риском пролонгации беременности имеет определенные особенности. Программа психологической реабилитации включала: дыхательную гимнастику, релаксацию и аутогенную тренировку.

Разработанная программа реабилитации входила в комплексное лечение беременных с риском перенашивания и длилась 2 недели, женщины находились в отделении патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Занятия были организованы в 4 направлениях: мотивационном, информационном, коммуникативном и практическом.

В рамках мотивационного направления специалист по физической реабилитации помогал женщине осознать изменения организма во время беременности и ход ро-

дов, их значение, свое отношение к ним. Задача этого направления - сформировать безусловное эмоциональное принятие этого физиологического процесса. Каждое занятие включало информационную часть, которая нужна на этапе подготовки к родам. Это информация о развитии ребенка до рождения, о перинатальном воспитании, родах, уходом за младенцем.

Коммуникативное направление формировало особого типа общение матери с ребенком до рождения. Внимание беременных переключалось с переживаний собственных ощущений на благоприятный психологический климат для развития ребенка. В этом направлении мы применяли лингвистические аспекты, которые влияют на сознательную и подсознательную сферу.

В задачи практического направления входило формирование у женщины программы практических умений. Это умение сохранить своё психоэмоциональное равновесие, а также навык правильного дыхания в разные периоды родов. Дыхательная гимнастика проводилась в первой половине дня, продолжительность от 30 до 60 минут. Дно матки в этот период находится под мечевидным отростком грудины и диафрагмы, там самым затрудняя вентиляцию легких. Дыхательные упражнения были построены на чередовании вдоха небольшого объема воздуха с быстрым выдохом, который выполнялся с помощью короткого прерывистого движения диафрагмы. В результате такого типа дыхания во втором периоде родов увеличивается давление диафрагмы на матку, при этом напряжение брюшного пресса снижалось.

Методика релаксации и аутогенной тренировки проводилась под музыку. Специально подобранные музыкальные произведения активно влияли на слуховую и зрительную системы беременной, на будущее положительное эмоциональное развитие ребенка. Музыкальные произведения подбирались негромкие, без сильных низких звуковых колебаний. Наиболее благоприятной для релаксации была классическая музыка - ее ритм и гармония воспринимались успокаивающе.

Релаксация и аутогенная тренировка - способ реабилитации, который использовался с целью улучшения деятельности нервной системы, на их фоне уменьшалась возбудимость, повышалось настроение и сон. Деятельность сердечно-сосудистой системы улучшалась за счет повышения притока крови к сердцу и его сокращений. Применяемые методики аутотренинга и релаксации отличаются от гипнотерапии, которая представляет собой грубое вторжение в бессознательную сферу индивида. В случае токофобии метод гипнотерапии является малоэффективным. Нецелесообразно лишать женщину контроля над собой и подчинять ее влиянию другого человека, ведь во время родов она должна быть активным участником процесса [3].

Таким образом, влияние психологической реабилитации было направлено так, чтобы, с одной стороны, лишить женщину навязчивого страха, а с другой привести ее к осознанию того факта, что для успешного исхода беременности чрезвычайно важен позитивный настрой.

Таблица 1 – Показатели распределения обследованных беременных по типам ПКГД абс. ч, %

Типы ПКГД	Значение показателей					
	1 группа, (n=44)		2 группа, (n=36)		3 группа, (n=22)	
	37 нед.	39 нед.	37 нед.	39 нед.	37 нед.	39 нед.
Оптимальный	25 (56,8)	35 (79,5)	24 (66,7)	19 (52,7)	16 (72,7)	18 (81,8)
Гипогестогнозический	8 (18,2)	4 (9,2)	3 (8,3)	2 (5,6)	2 (9,1)	1 (4,6)
Эйфорический	5 (11,4)	3 (6,8)	4 (11,1)	4 (11,1)	3 (13,6)	2(9,0)
Тревожный	6 (13,6)	2 (4,5)	4 (11,1)	10 (27,8)	1 (4,5)	1(4,6)
Депрессивный	-	-	1 (2,8)	1 (2,8)	-	-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Психоэмоциональное состояние женщины при наступлении беременности и дальнейшем ее развитии, её отношение к беременности, к ребенку, к предстоящим родам важны как для нормального течения всех процессов гестации, так и для возможности оптимального восприятия новой для себя биологической и социальной роли. Мы проанализировали показатели психологического компонента гестационной доминанты у 102 беременных. В 1 группу (основная группа) вошли 44 женщины с риском перенашивания, которые готовились к родам по разработанной программе психологической реабилитации, во 2 группе (группа сравнения) - 36 беременных с риском перенашивания, которые не получали дородовую подготовку, 3 группа (контрольная)- 22 женщины без риска перенашивания с физиологическим течением беременности.

Подавляющее число беременных было в возрасте 25 до 35 лет. Все женщины были без оперативных родов в анамнезе, паритет беременностей был разный.

Распределение обследованных беременных по типу ПКГД у зависимости от терапии отражен в табл. 1.

Анализируя данные таблицы 1, следует отметить, что у женщин контрольной 3 группы без риска перенашивания были самые хорошие показатели. Количество положительно настроенных женщин с оптимальным типом ПКГД был 72,7% в 37 недель беременности и возросло до 81,8% в 39 недель. Эти беременные были психологически готовы к родам, у них отсутствовала токофобия.

Беременные 1 группы начали положительно относиться к материнству, неоспоримым становится осознание того, что изменения, которые произошли в их организме, вполне естественны, поэтому количество беременных с оптимальным типом было выше, чем у беременных 2 группы, на 26,8%. Так, у женщин 1 группы сформировалось гармоничное отношение к себе и к беременности в целом.

Переживания будущей матери, прежде всего, свя-

занные с процессом родов, боязнью схваток и при этом беспокойство состоянием ребенка, у беременных 2 группы проявились тенденцией к росту патологических типов ПКГД по мере приближения к родам. Особенно характерными переживания являются для тревожных беременных 2 группы. Их количество выросло с 11,1% в 37 недель до 27,8% случаев в 39 недель. Такие беременные прислушивались к разговорам других женщин, с тревогой слушали их рассказы о наследственных болезнях, недостатках детей, читали соответствующую научную и популярную литературу. Количество беременных, которые проходили психологическую реабилитацию, с тревожным типом ПКГД в 1 группе наоборот снизилось с 13,6% до 4,5%.

Таким образом, у беременных 2 группы сформировалось тревожное отношение к возможности пролонгации беременности и предстоящим родам, что может усложнять послеродовой период.

Как крайнее выражение аффективных нарушений, во 2 группе зафиксирован один случай депрессивного проявления, возникший в неблагоприятной семейной ситуации.

Окончание данной беременности проанализировано во всех исследованных группах женщин. Особенности течения родов у обследованных женщин, представлены в таблице 2.

Представленные в таблице 2 данные соответствуют данным литературы [8] и свидетельствуют о значительных перинатальных рисках у женщин с пролонгированием беременности. Так, слабость родовой деятельности во 2 группе наблюдалась в (19,4%), патологические роды состоялись в 41,7% женщин, вакуум-экстракция плода проведена у 3 (8,3%) женщин 2 группы. Более чем в 2 раза выше было значение показателя дистресса плода у женщин 2 группы (25,0%) по сравнению с женщинами 1 группы (13,6%) и 3 группы (9,1%). В 4 случаях (11,1%) у женщин 2 группы было послеродовое гипотоническое кровотечение, в отличие от 1 и 3 группы, где этого осложнения не было.

Таблица 2 - Результаты течения родов у исследуемых женщин абс.ч, (%)

Показатель	Значение показателей		
	1 группа (n=44)	2 группа (n=36)	3 группа (n=22)
Физиологические роды	32 (72,7)	21 (58,3) *	19 (86,4)
Патологические роды	12 (27,3)	15 (41,7) *	3 (13,6)
Кесарево сечение	9 (20,5)	14 (38,9) *	3 (13,6)
Дистресс плода	5 (13,6)	9 (25,0) *	2 (9,1)
Первичная слабость родовой деятельности	4 (9,1)	7 (19,4)	1 (4,6)
Медикаментозная индукция родов	2 (4,5)	4 (11,1)	-
Раннее излитие околоплодных вод	12 (27,3)	5 (13,9)	6 (27,3)
Ручное отделение плаценты и выделение последа/ инструментальная ревизия стенок полости матки	8 (18,2)	5 (13,9)	2 (9,1)
Разрыв шейки матки I-II степени	2 (4,5)	2 (5,6)	2 (9,1)
Эпизиотомия, перинеотомия	10 (22,7)	16 (44,4) *	3 (13,6)
Гипотоническое кровотечение	-	4 (11,1)	-
Вакуум-экстракция плода	-	3 (8,3)	-

Примечание: * - разница достоверная относительно показателей контрольной группы ($P < 0,05$).

У женщин 2 группы, которые не проходили психологическую реабилитацию, достоверно выше была частота оперативного родоразрешения (38,9%) по сравнению с беременными группы контроля (18,2%) и с 1 группой (20,5%). Родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено почти каждой третьей женщине 2 группы, причем основная доля операций проведена по ургентным показаниям (дистресс плода, клинически узкий таз). У женщин 1 группы показаниями для оперативного родоразрешения были: дистресс плода – 6 женщин (13,6%), узкий таз и тазовое предлежание плода - у одной женщины (2,3%), выпадение петель пуповины - у од-

ной женщины (2,3%). В контрольной группе операцию кесарева сечения была проведена в 13,6% женщин, показаниями к которой были дистресс плода и первичная слабость родовой деятельности.

Всего обследованные женщины родили 102 новорожденных: 56 мальчиков и 46 девочек. Случаев перинатальной смертности в обследованных группах не было. Состояние новорожденных оценивали совместно с неонатологом по шкале Апгар. Сумма 7-10 баллов отвечала удовлетворительному состоянию новорожденного, 4-6 баллов - указывала на асфиксию. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар абс.ч, (%)

Баллы	Оценка состояния новорожденных					
	1 группа, (n=44)		2 группа, (n=36)		3 группа, (n=22)	
8-8	18 (40,9)	10 (27,8) *	14 (63,6)	19 (52,7)	16 (72,7)	18 (81,8)
7-8	22 (50,0)	10 (27,8)	6 (27,3)	2 (5,6)	2 (9,1)	1 (4,6)
6-7	4 (9,1)	10 (27,8) *	2 (9,1)	4 (11,1)	3 (13,6)	2(9,0)
6-6	-	4 (11,1)	-	10 (27,8)	1 (4,5)	1(4,6)
5-6	-	2 (5,5)	-	1 (2,8)	-	-

Примечание: * - разница достоверная относительно показателей контрольной группы ($P < 0,05$).

У женщин 1 и 3 групп родились дети с удовлетворительной оценкой по шкале Апгар. У женщин 2 группы родились дети с меньшей оценкой по шкале Апгар по сравнению с новорожденными 1 группы, макросомия плода наблюдалась у 3 (16,6%) случаях. Признаков перзрелости у новорожденных (синдрома Беллентайна-Рунге) не выявлено. Все женщины выписались в удовлетворительном состоянии на 4 сутки после родов, и на

5-6 сутки после операции кесарева сечения, с живыми детьми и с наличием лактации.

Независимо от характера психологического состояния, комплексная программа психологической реабилитации, которая была проведена у беременных 1 группы с целью профилактики перинатальных повреждений, способствовала, как правило, физиологическим родам, их дети получили высокую оценку состояния при рожде-

нии. В частности, применение дыхательной гимнастики, релаксации и аутогенной тренировки с элементами лингвистических утверждений улучшило процессы адаптации к стрессу, уменьшилась частота перинатальных последствий перенесенного стресса.

Обобщая результаты исследований психоэмоциональной сферы женщин с риском перенашивания, мы пришли к выводу, что гипотеза о психосоматическом происхождении акушерских осложнений достаточно обоснованна.

ВЫВОДЫ

Женщинам с риском перенашивания наряду с био-

химическими, эндокринологическими, акушерскими обследованиями необходимо проводить мониторинг психоэмоционального состояния. Беременные с низким уровнем психологического компонента гестационной доминанты и высокой степенью тревожности составляют группу риска по развитию осложнений во время родов. Таким женщинам рекомендовано включать в комплекс дородовой подготовки дыхательную гимнастику, релаксацию и аутогенную тренировку с целью повышения самооценки и формирования навыков самоконтроля, а также с целью снижения частоты акушерских осложнений во время родов и уменьшением показателей оперативного родоразрешения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беньюк В.А. Патологическое акушерство. Киев: «Профессионал». - 2009. - С. 51-54.
2. Брутман В.И. Методики изучения психологического состояния женщин во время беременности. 2002; 3: 110-112.
3. Вдовиченко Ю.П. Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов. Методические рекомендации. 2014. - 64 с.
4. Владимиров А.А., Владимирова Н. И., Марченко А. К. Физическая реабилитация в акушерстве - Одесса: Изд-во Бартенева, 2009. -100 с.
5. Владимиров А. А. Психологическая подготовка беременных к материнству. Методические рекомендации. 2004. - 42 с.
6. Гойда Н.Г. Актуальность создания перинатальных центров в Украине. Здоровье женщины. 2012; 4:14-16.
7. Добряков В.И. Перинатальная психология. СПб.: Питер, 2010. - 272 с.
8. Жарких А. В. Влияние дифференцированной физиопсихопрофилактической подготовки беременных к родам на частоту и структуру акушерских осложнений. Сборник науч. работ. ассоциации акушеров - гинекологов Украины. 2003. - С.110-114.
9. Жабченко И.А., Лищенко И.С. Здоровье женщины. 2019. №2(138) 61-66
10. Качалина Т.С. Психологическая и физическая подготовка беременных к родам. Учеб.-метод. пособие. - Нижний Новгород, 2005. - 100 с.
11. Маркин Л.Б. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011; 2:5-9.
12. Пятикоп - Черняева А.В. Украинский вестник психоневрологии. - 2010. - т.18. - Вып.4. - С. 31-33.
13. Старцева Н.В. Пермский медицинский журнал. 2011; № 4: 98-103.
14. Филлипов Г.Г. Психология материнства. - М.: Изд-во Ин-та психотерапии. 2002. - 240с.
15. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. - СПб.: Питер, 2008. - 256с.
16. A. Denckera and all. Women and Birth. 2019; Volume 32, Issue 2: 99-111
17. K. Stoll and others. Midwifery. 2014; 2: 220-226

REFERENCES

1. Benyuk V.A. Patologicheskoe akusherstvo. Kiev: «Professional». - 2009. - S. 51-54.
2. Brutman V.I. Metodiki izucheniya psihologicheskogo sostoyaniya zhenschin vo vremya beremennosti. 2002; 3: 110-112.
3. Vdovichenko Yu.P. Podderzhka beremennosti i rodov v usloviyah sotsialnykh stressov. Metodicheskie rekomendatsii. 2014. - 64 s.
4. Vladimirov A.A., Vladimirova N. I., Marchenko A. K. Fizicheskaya reabilitatsiya v akusherstve - Odessa: Izd-vo Barteneva, 2009. -100 s.
5. Vladimirov A. A. Psihologicheskaya podgotovka beremennykh k materinstvu. Metodicheskie rekomendatsii. 2004. - 42 s.
6. Goyda N.G. Aktualnost sozdaniya perinatalnykh tse ntrov v Ukraine. Zdorove zhenschiny. 2012; 4:14-16.
7. Dobryakov V.I. Perinatalnaya psihologiya. SPb.: Piter, 2010. - 272 s.
8. Zharkih A. V. Vliyanie differentsirovannoy fiziopsihoprofilakticheskoy podgotovki beremennykh k rodam na chastotu i strukturu akusherski kh oslozhneniy. Sbornik nauch. rabot. assotsiatsii akusherov - ginekologov Ukrainyi. 2003. - S.110-114.
9. Zhabchenko I.A., Lischenko I.S. Zdorove zhenschiny. 2019. #2(138) 61-66
10. Kachalina T.S. Psihologicheskaya i fizicheskaya podgotovka beremennykh k rodam. Ucheb.-metod. posobie. - Nizhniy Novgorod, 2005. - 100 s.
11. Markin L.B. Meditsinski e aspekty i zdorovya zhenschiny. 2011; 2:5-9.

12. Pyatikop - Chernyaeva A.V. Ukrainskiy vestnik psihonevrologii. - 2010. - t.18. - Vyip.4. - S. 31-33.
13. Startseva N.V. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2011; # 4: 98-103.
14. Fillipov G.G. Psihologiya materinstva. - M.: Izd-vo In-ta psihoterapii. 2002. - 240s.
15. Scherbatyih Yu.V. Psihologiya stressa i metodyi korrektsii. - SPb.: Piter, 2008. - 256s.
16. A. Denckera and all. Women and Birth. 2019; Volume 32, Issue 2: 99-111
17. K. Stoll and others. Midwifery. 2014; 2: 220-226

SUMMARY

THE IMPACT OF A REHABILITATION PROGRAM ON PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF WOMEN WITH THE RISK OF PROLONGED PREGNANCY

T. Kovalenko, I. Zhabchenko, I. Lishchenko

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. E. Lukyanova of NAMS of Ukraine"
Ukraine, Kyiv

The prevalence of obstetric pathology, of which among pregnant women is constantly growing, is one of the most significant obstacles to safe motherhood. The aim of our work was to increase the self-esteem of pregnant women at risk of prolonged pregnancy and develop their self-control skills on the eve of labor to reduce the frequency of obstetric complications and reduce the frequency of operative delivery. For the first time, the program of psychological rehabilitation, prevention and preparation for childbirth was included in the comprehensive treatment of women with risk of prolongation. The use of breathing exercises, relaxation and autogenic training with elements of linguistic statements contribute to the processes of adaptation to stress. A greater number of physiological deliveries with a higher assessment of the state of children at birth indicates that the frequency of perinatal outcomes of the transferred stress is reduced with the help of a psychological rehabilitation program.

Key words: *prolonged pregnancy, tocophobia, psycho-emotional state, rehabilitation, prevention, prenatal preparation*

ТҮЙІНДЕМЕ

ОҢАЛТУ БАҒДАРЛАМАСЫНЫҢ МЕРЗІМІНЕН ӨТКЕН ЖҮКТІЛІКТІҢ ҚАУПІ БАР ӘЙЕЛДЕРДІҢ ПСИХОЭМОЦИОНАЛДЫ ЖАҒДАЙЫНА ӘСЕРІ.

Коваленко Т.Н., Жабченко И.А., Лищенко И.С.

«Е.М.Лукьянов атындағы Педиатрия, акушерлік және гинекология институты Украинаның МҒҰА»
мемлекеттік мекемесі.
Украина, Киев қ.

Жүкті әйелдердің арасында үнемі өсіп келе жатқан акушерлік патология - қауіпсіз ана болу үшін басты кедергілердің бірі. Біздің жұмысымыздың мақсаты мерзімінен өткен жүктілік қаупі бар жүкті әйелдердің өзін-өзі бағалауын жоғарылату және босану қарсаңында акушерлік асқынулардың жиілігін азайту және хирургиялық босану жиілігін азайту үшін олардың өзін-өзі бақылау дағдыларын дамыту болды. Алғаш рет мерзімінен өткен жүктілік қаупі бар әйелдерді кешенді емдеу алдын алу және босануға дайындық үшін психологиялық оңалтудың кешенді бағдарламасына енгізілді. Тыныс алу гимнастикасын, релаксацияны және лингвистикалық бекіту элементтері бар аутогендік жаттығулар стресске бейімделу процестеріне ықпал етеді. Туған кездегі балалардың жағдайын неғұрлым жоғары бағалайтын физиологиялық босанулардың көп болуы психологиялық оңалту бағдарламасының көмегімен стресстің перинаталды нәтижелерінің жиілігін көрсетеді.

Түйін сөздер: *жүктіліктің мерзімінен асуы, токофобия, психоэмоционалды жағдай, қалпына келтіру, алдын-алу, босануға дайындық.*

МРНТИ 76.29.48

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ОЖИРЕНИЕМ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

И. А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, О.И. Буткова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

ЦЕЛЬ: сравнительная характеристика и клинический анализ течения беременности и родов у женщин с бесплодием и алиментарно-конституционной формой ожирения за последние 10 лет (2009 г. и 2019 г.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй родов пациенток с ожирением, которые находились на лечении и родоразрешении в отделении патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» в 2009 г. и в 2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество беременных с ожирением за последние 10 лет возросло практически в 2,5 раза. Преимущественное количество беременных с ожирением на фоне бесплодия имеют старший репродуктивный возраст, сочетанную соматическую и гинекологическую патологию, гормональные изменения в виде прогестероновой недостаточности и хронические воспалительные процессы. Беременность у данного контингента женщин сопровождается длительной рецидивирующей угрозой прерывания беременности (в 2009 г. - 33,3%, в 2019 г. – 46,7%), преждевременных родов (27,8% и 40% соответственно), плацентарной дисфункцией (22,2% и 26,7%) и преэклампсией (20% и 26,7%), при этом каждая вторая женщина имеет сочетание нескольких осложнений беременности (52,2% и 62,2%) и нуждается в неоднократном стационарном лечении (44,4% и 55,6%). Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения увеличилась в 1,5 раза (32,2% и 48,9%), наиболее частым осложнением родов остается преждевременное излитие околоплодных вод (11,1 и 15,6%). Таким образом, сочетание ожирения и бесплодия во время беременности требует углубленного изучения и разработки дифференцированных алгоритмов антенатального наблюдения.

Ключевые слова: ожирение, бесплодие, беременность, осложнения, старший репродуктивный возраст.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья беременных женщин в Украине не способствует ожиданию рождения здорового поколения. Частота ожирения среди беременных, преимущественная причина которого – это неправильное питание, увеличилась почти в 2,5 раза за последние годы. Данной патологией страдает почти половина беременных [12]. Ожирение наблюдается у 20-30% населения Украины (среди них в среднем – 26 % у женщин и в 16% у мужчин). За последнее десятилетие количество беременных с ожирением увеличилось от 10-15 % в 2009 г. до 20-29,6 % случаев от общего числа беременных женщин в 2018 г. Женская часть населения более всего поражена этим недугом: частота ожирения у женщин старше 20 лет составляет до 35%; у женщин в возрасте 30-39 лет – в 2 раза чаще [1].

Ожирение – это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. Оно представляет собой процесс чрезмерного отложения жировой ткани и сопровождается нарушением обмена веществ [2, 9]. Современная медицина рассматривает ожирение как самостоятельное многофакторное хроническое рецидивирующее заболевание, которое требует серьезного лечения.

По данным ВОЗ около 12 % взрослого населения земного шара страдает ожирением, особенно настораживает факт «омоложения» данной патологии [4]. Ожирение у женщин часто сопровождается нарушением овуляции, бесплодием, низкой частотой наступления беременности, потерей эмбриона на ранних сроках, врожденными пороками развития плода [11]. У таких пациенток наблюдается низкое количество ооцитов и снижение эффективности лечения оплодотворения *in vitro*. Частота бесплодных браков по данным отечественных и зарубежных исследований составляет от 10% до 20% [5].

По данным МЗ Украины количество циклов ЭКО увеличилось в 23 раза за два десятилетия (в 1999 г. было проведено 1229 циклов, в 2017г. – 27523, из них завершились родами с рождением живых детей в разных сроках гестации у 29,8% женщин (в 1999г. – только у 17% женщин)).

Увеличение количества женщин с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом приводит к тому, что все чаще индукцию суперовуляции в рамках программ ВРТ проводят на фоне метаболических нарушений [10]. Состояние овариального резерва у пациенток с ожирением зависит от его степени, при этом

среднее число фолликулов уменьшается с $13,2 \pm 7,2$ при I ст. до $6,1 \pm 0,8$ при III ст. ожирения и наличия метаболического синдрома [6, 15].

У женщин с ожирением возрастает частота развития плацентарной дисфункции, преэклампсии, многоводия. Роды у данной группы пациенток чаще сопровождаются слабостью родовой деятельности, дистрессом плода, повышенной кровопотерей и родоразрешением путем операции кесарева сечения [3, 11]. Следующим по частоте развития осложнением является перенашивание беременности, а также рождение детей с гипертрофией, асфиксией, детский травматизм (17,9-31,9%) [3, 8, 13]. Достаточно частым осложнением является преждевременное излитие околоплодных вод, которое вызывает необходимость использования хирургических операций (кесарево сечение, наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода) [8, 10].

Следует отметить, что одним из частых осложнений при ожирении также является кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периодах. Недостаточная эластичность мягких тканей у женщин с ожирением влечет большой материнский травматизм: разрывы шейки матки, стенок влагалища, промежности фиксируются чаще, по сравнению с родами у женщин с нормальной массой тела [3, 4]. Все указанное отображается на показателях перинатальной смертности, а при сочетании ожирения с другой патологией количество осложнений во время беременности и родов значительно возрастает [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнительная характеристика и клинический анализ течения беременности и родов у женщин с бесплодием и алиментарно-конституционной формой ожирения за последние 10 лет (2009-2019 гг.)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй родов пациенток с ожирением, которые находились на лечении и родоразрешении в отделении патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» в 2009 г. и в 2019 г.

Женщины были разделены на 3 группы:

- I группа - 90 женщин с алиментарно-конституционным ожирением и бесплодием, которые родили в 2009 г.;
- II группа - 45 женщин с алиментарно-конституционным ожирением и бесплодием, которые родили в 2019 г.;
- III группа – контрольная, включила в себя 30 женщин с нормальной массой тела, которые родили своевременно в 2019 г.

Достоверность измерений вычисляли с помощью критерия Фишера, графики оформляли с помощью программы «Microsoft Excel 7,0»

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате нашего исследования, мы определили, что большинство беременных II группы были женщинами старшего репродуктивного возраста, среди них преобладали беременные в возрасте более 35 лет – 51,1% (8,9% - в I группе и 10% в контрольной ($p < 0,05$)), из них 5 были старше 40 лет (11,1%). Большинство беременных

I и III групп были в возрасте 25-35 лет, который является наиболее благоприятным для рождения ребенка.

Как показывают наши исследования, беременные I и II групп отличались высоким уровнем соматической заболеваемости, при чем обращает на себя внимание именно сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний. Структура соматических заболеваний представлена в табл.2.

Таблица 1 - Распределение беременных с ожирением по возрасту (абс. ч., %)

Показатели возраста	Значения показателей в группах обследованных (n)		
	I группа (n=90)	II группа (n=45)	III группа (n=30)
21-25	19 (21,1)	5 (11,1)*	11 (55,0)
26-30	40 (44,4)▪×	7 (15,6)	2 (10,0)
31-35	23 (25,6)	10 (22,2)	5 (25,0)
Более 36	8 (8,9)×	23 (51,1)*	2 (10,0)

Примечание: ▪ – статистически достоверные отличия, в сравнении I и III групп ($p < 0,05$); * – статистически достоверные отличия, в сравнении II и III групп ($p < 0,05$); × – статистически достоверные отличия, в сравнении I и II групп ($p < 0,05$).

Таблица 2 - Хронические заболевания в анамнезе у обследованных женщин (абс. ч., %)

Показатель	Значение показателя в группах обследованных (n)		
	I группа (n = 60)	II группа (n = 40)	III группа (n = 14)
Заболевания ССС	21 (35)	19 (47,5)	4 (28,6)
Болезни органов зрения	5 (8,3)	9 (22,5)	3 (21,4)
Заболевания щитовидной железы	15 (25) ×	21 (52,5)*	2 (14,3)
Заболевания мочеполовой системы	12 (20)	7 (17,5)	2 (14,3)
Заболевания ЖКТ, печени и ЖВП	32 (53,3)▪	28 (70)*	2 (14,3)
Варикозная болезнь	8 (13,3)	10 (25)	1 (7,1)
Сахарный диабет	2 (3,3)	3 (7,5)	-
Тромбофилия	-	4 (10)	-

Примечание: ▪ – статистически достоверные отличия, в сравнении I и III групп ($p < 0,05$); * – статистически достоверные отличия, в сравнении II и III групп ($p < 0,05$); × – статистически достоверные отличия, в сравнении I и II групп ($p < 0,05$).

В целом отягощенный соматический анамнез был у 40 (88,9%) пациенток II группы (у 60 (66,6%) женщин I группы и 14 (46,6%) женщин контрольной группы ($p < 0,05$)), сочетание нескольких видов соматической патологии наблюдалось у 17 (37,8%) женщин (в I группе – 24,4%, в III группе – 13,3% ($p < 0,05$)).

Наиболее часто у пациенток с отягощенным соматическим анамнезом наблюдались заболевания сердечно-сосудистой системы, а именно гипертоническая болезнь, пролапс клапанов сердца, вегето-сосудистая дистония; болезни пищеварительной системы – аномалии желчного пузыря, хронический панкреатит, холецистит, гастрит; болезни мочевыводящей системы – нефроптоз, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь; болезни органов зрения – миопия. Большинство из выявленных заболеваний укладываются в клинические проявления синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, как и само ожирение. Сочетание соматической заболеваемости у такого количества женщин выступает фактором риска по развитию осложнений течения беременности и родов.

Среди обследованных беременных I и II групп преобладали женщины с отягощенным гинекологическим анамнезом (у 58 (64,4%) и 36 (80%) женщин соответственно, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы – 11 (36,7%) женщин ($p < 0,05$)), сочетанная гинекологическая патология была у 18% женщин I группы и у 42,2% женщин II группы (контрольная – 6,7%) ($p < 0,05$).

В структуре патологии органов репродуктивной системы у женщин I и II групп преобладали лейомиома матки – 18,7% и 38,9%; воспалительные заболевания органов малого таза – 31% и 44,4%; НМЦ – 37,9% и 27,8% и бесплодие – в I группе только 25,9%, во II группе – 52,8% ($p < 0,05$)), при чем у 6 (16,7%) женщин II группы беременность наступила с помощью ВРТ. Согласно нашим данным, среди женщин II группы каждая вторая имела бесплодие в анамнезе, при чем преобладала первичная форма бесплодия (36,1%), тогда как в I группе чаще стоял диагноз вторичное бесплодие (17,2%), преимущественно у женщин, которые имели в анамнезе медикаментозные аборт (у 19 женщин (30%) и у 7 (15,6%) во II группе).

Что касается паритета беременности, преимущественное количество женщин всех групп были первородящими (I группа – 57,8%, II группа – 66,7%), при этом больше трех беременностей было у 18% женщин I группы и у 24,4% женщин II группы (все женщины контрольной группы первородящие и 93,3% имели первую беременность). Таким образом, обращает на себя внимание отягощенный акушерский анамнез: в I группе самопроизвольный выкидыш у 11 (12,2%) и у 13 (28,9%) женщин во II группе; замершая беременность у 12 (13,3%) в I группе и у 9 (20%) женщин II группы. Среди женщин II группы 3 (6,6%) в анамнезе имели преждевременные роды, у 6 (13,3%) родоразрешение путем кесарева сечения.

Таблица 3 - Патология органов репродуктивной системы у обследованных женщин (абс. ч., %)

Показатель	Значение показателя в группах обследованных (n)		
	I группа (n = 58)	II группа (n = 36)	III группа (n = 11)
Доброкачественные заболевания шейки матки	14 (24,1)	7 (19,4)	3 (27,3)
Воспалительные заболевания органов малого таза	18 (31)	16 (44,4)	2 (18,2)
Опухолевидные образования яичников	10 (17,2)	8 (22,2)	2 (18,2)
Бесплодие -первичное	5 (8,6)	13 (36,1)	-
-вторичное	10 (17,2)	6 (16,7)	-
НМЦ	22 (37,9)	10 (27,8)	1 (9,1)
Лейомиома матки	11 (18,7)	14 (38,9)	1 (9,1)

Учитывая повышенный риск развития осложнений беременности у женщин с ожирением, особенно в сочетании с бесплодием, целесообразно проводить тщательное антенатальное наблюдение беременных, особенно по профилактике невынашивания и недонашивания беременности, развития преэклампсии и плацентарной дисфункции, послеродовых осложнений. Среди беременных I и II групп преобладало сочетание нескольких осложнений гестации - у 47 (52,2%) женщин I группы и у 28 (62,2%) женщин II группы, в неоднократном стационарном лечении нуждались 40 (44,4%) женщин I группы и 25 (55,6%) женщин II группы, в то время как сочетание осложнений беременности наблюдалось только у 4 (13,3%) женщин контрольной группы, никто из не был на стационарном лечении более одного раза. Исходя из результатов проведенного анализа, исследуемая беременность чаще всего осложнялась угрозой прерывания беременности (33,3% в I группе и 46,7% во II группе), угрозой преждевременных родов (27,8% у женщин I группы и 40% женщин II группы), плацентарной дисфункцией (22,2% I группа и 26,7% II группа), преэклампсией (20% в I группе и 22,2% во II группе).

Наиболее часто встречаемые осложнения беременности в исследуемых группах представлены в табл.4.

Таблица 4 - Осложнения данной беременности (абс. ч.,%)

Показатель	Значение показателя в группах обследованных (n)		
	I группа (n = 90)	II группа (n = 45)	III группа (n = 30)
Угроза прерывания беременности	30 (33,3) ■	21 (46,7) *	3 (10)
Угроза преждевременных родов	25 (27,8)	18 (40) *	4 (13,3)
Плацентарная дисфункция	20 (22,2) ■	12 (26,7) *	1 (3,3)
Анемия	17 (18,9) ■	8 (17,8)	1 (3,3)
Отеки беременных	14 (15,5)	6 (13,3)	2 (6,7)
Преэклампсия	18 (20)	10 (22,2)	-

Примечание: ■ – статистически достоверные отличия, в сравнении I и III групп ($p < 0,05$); * – статистически достоверные отличия, в сравнении II и III групп ($p < 0,05$).

Среди женщин I группы 31,1% имели физиологические роды (26,7% во II группе), патологические – 36,7% (17,8% во II группе), преждевременные роды были у 7,7% (6,7% во II группе), 32,2% женщин I группы были родоразрешены путем операции кесарева сечения (48,9% женщин II группы).

Чаще всего встречались такие осложнения в родах: преждевременное излитие околоплодных вод (11,1% в I группе и 15,6% во II группе), эпизиотомия (24,4% в I и 20% во II группах), кровотечение в III периоде родов и в раннем послеродовом периоде (10% в I и 13,3% во II группах), дистоция плечиков во втором периоде родов – у 2 (4,4%) женщин II группы. Все женщины контрольной

группы родили физиологично и своевременно. Анализируя показатели массы тела новорожденных, следует отметить, что женщины группы контроля не имели детей весом более 4000 г при рождении, в то время как около 20% новорожденных детей I и II групп были весом более 4000 г. Послеродовой период у женщин исследуемых групп протекал без осложнений, с наличием лактации.

В I группе 7,8% детей (8,9% во II группе) выписаны с диагнозом «гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы»; 4,4% новорожденных II группы имели диагноз «диабетическая фетопатия», 2,2% родились с врожденным пороком развития сердца. Все дети контрольной группы выписаны здоровыми.

ВЫВОДЫ:

1. Ожирение во время беременности остается распространенной патологией, частота которой имеет тенденцию к дальнейшему возрастанию: за последние 10 лет количество таких женщин увеличилось в 2,5 раза.

2. За последние десятилетия возросло количество беременных женщин старшего репродуктивного возраста (в исследуемой в 2019 г. группе каждая вторая женщина была старше 36 лет), что в сочетании с ожирением ведет к увеличению количества осложнений беременности.

3. За прошедшие 10 лет количество беременных с ожирением и наличием сочетанной соматической патологией увеличилось в 1,5 раза; с сочетанной гинекологической патологией в 2 раза (преимущественно за счет увеличения частоты бесплодия, лейомиомы матки).

4. Осложнения беременности и родов остаются на высоком уровне и не имеют тенденции к снижению; они представлены, как и прежде, преимущественно угрозой прерывания беременности, угрозой преждевременных родов, плацентарной дисфункцией и преэклампсией.

5. Сочетание ожирения и бесплодия во время беременности требует более углубленного изучения и разработки дифференцированных алгоритмов антенатального наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артымук Н. В., Крапивина Н. А., Тачкова О. А. Акушерство и гинекология. 2010; 2: 34–38.
2. Ахметов А. С. Терапевт. арх. 2002; 74; 10: 5–7.
3. Байрамова М.А. Оптимизация тактики ведения беременных с ожирением. Дис. канд.м.н.; М. 2012; 132.
4. Беловол А.Н., Князькова И.И. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013; 2 (65): 30-38.
5. Веропотвелян П.Н., Цехмистренко И.С., Веропотвелян Н.П. Жіночий лікар. 2017; 1 (69): 56-59.
6. Вигівська Л.М., Никонюк Т.Р. Здоровье женщины. 2017; 4 (120): 98-101.
7. Диндар О.А., Бенюк В.О., Никонюк Т.Р. Здоровье женщины. 2016; 4 (110): 163-167.
8. Дука Ю.М. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2015; 2(36): 87-91.
9. Коваленко Т.М. Фізична реабілітація при комплексному лікуванні вагітних з ожирінням. Автореф. дис.канд.н.; К. 2012: 36-38, 96-99.
10. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Челябинск. ЗАО «Челябинская межрайонная типография»; 2011: 120.
11. Прилепская В.Н. Акуш. и гин. 2013; 5: 59–61.
12. Хала Ахмед Сабри Кассим Аль-Тавель, Рожковська Н. М. Репродуктивное здоровье женщины. 2006; 1: 85–87.
13. Chu S. Y., Callaghan W. M., Kim S. Y., Schmid C. H. et al. Diabetes Care. 2007; 6.
14. Jevitt C. J. Midwifery Womens Health. 2009; 54(6): 445–451.
15. Jungheim E.S., Travieso J.L., Hopeman M.M. Nutrition Reviews. 2013;71: 3-8.

REFERENCES

1. Artyimuk N. V., Krapivina N. A., Tachkova O. A. Akusherstvo i ginekologiya. 2010; 2: 34–38.
2. Ahmetov A. S. Terapevt. arh. 2002; 74; 10: 5–7.
3. Bayramova M.A. Optimizatsiya taktiki vedeniya beremennyih s ozhireniem. Dis. kand.m.n.; M. 2012; 132.
4. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Meditsinskie aspektyi zdorovya zhenschiny. 2013; 2 (65): 30-38.
5. Veropotvelyan P.N., Tsehmistrenko I.S., Veropotvelyan N.P. ZhInochiy Ilkar. 2017; 1 (69): 56-59.
6. VigIvska L.M., Nikonyuk T.R. Zdorove zhenschiny. 2017; 4 (120): 98-101.
7. Dindar O.A., Benyuk V.O., Nikonyuk T.R. Zdorove zhenschiny. 2016; 4 (110): 163-167.
8. Duka Yu.M. ZbIrnik naukovih prats asotsIatsIYi akusherIv-gInekologIv UkraYini. 2015; 2(36): 87-91.
9. Kovalenko T.M. FIzichna reabIIIItatsIya pri kompleksnomu IlkuvannI vagItnih z ozhirInnyam. Avtoref. dis.kand.n.; K. 2012: 36-38, 96-99.
10. Kuzin A.I., Lenging Yu.A. Chelyabinsk. ZAO «Chelyabinskaya mezhrayonnaya tipografiya»; 2011: 120.
11. Prilepskaya V.N. Akush. i gin. 2013; 5: 59–61.
12. Hala Ahmed Sabri Kassim Al-Tavel, Rozhkovska N. M. Reproduktivnoe zdorove zhenschiny. 2006; 1: 85–87.
13. Chu S. Y., Callaghan W. M., Kim S. Y., Schmid C. H. et al. Diabetes Care. 2007; 6.
14. Jevitt C. J. Midwifery Womens Health. 2009; 54(6): 445–451.
15. Jungheim E.S., Travieso J.L., Hopeman M.M. Nutrition Reviews. 2013;71: 3-8

SUMMARY

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY AND
CHILDBIRTH IN WOMEN WITH INFERTILITY AND OBESITY IN THE LAST 10 YEARS**

I. Zhabchenko, O. Suidmak, T. Kovalenko, O. Butkova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of acad. O.Lukyanova NAMS of Ukraine «
Ukraine, Kyiv

PURPOSE: comparative characteristics and clinical analysis of the course of pregnancy and childbirth in women with infertility and alimentary-constitutional obesity over the past 10 years (2009 and 2019).

MATERIALS AND METHODS: analysis of the history of childbirth of obese patients, which were treated and given delivery in the department of pathology of pregnancy and childbirth of MI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. E. Lukyanova NAMS of Ukraine» in 2009 and in 2019.

RESULTS: The number of pregnant women with obesity over the last 10 years has increased almost 2.5 times. The predominant number of pregnant women with obesity on the background of infertility are older reproductive age, combined somatic and gynecological pathology, hormonal changes in the form of progesterone deficiency and chronic inflammatory processes. Pregnancy in this group of women is accompanied by a prolonged recurrent threat of miscarriage (in 2009 - 33.3%, in 2019 - 46.7%), premature birth (27.8% and 40% respectively), placental dysfunction (22.2 % and 26.7%) and preeclampsia (20% and 26.7%), while every second woman has a combination of several pregnancy complications (52.2% and 62.2%) and needs repeated inpatient treatment (44.4 % and 55.6%). The frequency of delivery by cesarean section increased by 1.5 times (32.2% and 48.9%), the most common complication of labor remains premature rupture of amniotic fluid (11.1 and 15.6%). Thus, the combination of obesity and infertility during pregnancy requires in-depth study and development of differentiated antenatal observation algorithms.

Key words: *obesity, infertility, pregnancy, complications, older reproductive age.*

ТҮЙІНДЕМЕ

СОҢҒЫ 10 ЖЫЛДАҒЫ БЕДЕУЛІК ПЕН СЕМІЗДІККЕ ШАЛДЫҚҚАН ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ЖҮКТІЛІК ЖӘНЕ БОСАНУ КЕЗІНДЕГІ ЕРЕКШЕЛІКТЕРДІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ СИПАТТАМАСЫ

И. А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, О.И. Буткова

«Е.М.Лукьянов атындағы Педиатрия, акушерлік және гинекология институты Украинаның МҒҰА»
мемлекеттік мекемесі.
Украина, Киев

МАҚСАТ: соңғы 10 жылдағы (2009 және 2019 жж.) бедеулігі семіздіктің алименталды-конституциялық формасы бар әйелдердегі жүктілік пен босанудың барысына салыстырмалы сипаттама және клиникалық талдау.

Түйін сөздер: *семіздік, бедеулік, жүктілік, асқынулар, егде репродуктивті жас.*

МРНТИ 76.29.48

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНЫХ ПРОТОКОЛОВ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

М.М. Асатова¹, У.Ж. Джалалов¹, Н.М. Иноятова¹, Г.А. Ходиева²

¹ Ташкентский институт усовершенствования врачей,

² Городской перинатальный центр
Узбекистан, Ташкент

АННОТАЦИЯ

Проведен анализ местного протокола ведения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при сроке 22-36,6 недель. Изучены 160 историй родильниц на предмет длительности выжидательной тактики, антибиотико-профилактики и кортикостероидной терапии.

Проведен сравнительный анализ индекса выживаемости новорожденных до 28 дней, рожденных у данной группы женщин, после самостоятельных родов и оперативного родоразрешения. Перинатальные потери в данной группе роже-ниц можно снизить при сокращении показаний к кесареву сечению до исключительно акушерских.

Ключевые слова: протокол, преждевременный разрыв плодных оболочек, недоношенная беременность, индекс выживаемости новорожденных.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) остается актуальной проблемой акушерства. Актуальность её обусловлена частотой данного осложнения и последствиями. Известно, что основную квоту в структуре перинатальной смертности и заболеваемости составляют глубоко недоношенные новорожденные (18-20% в структуре преждевременных родов). По данным ВОЗ ежегодно 15 миллионов детей рождаются «слишком рано», 1,1 миллиона детей умирают непосредственно от осложнений преждевременных родов [3]. Частота неонатальных осложнений зависит от того, при каком сроке беременности произошёл ПРПО. Излитие околоплодных вод при недоношенной беременности увеличивает перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорожденных (в том числе респираторным дистресс-синдромом) в 3 раза, а в 40–70% случаев выступает причиной гибели новорождённых [2]. В связи с этим практический интерес представляет периодический пересмотр тактики ведения беременных с ПРПО в сроках преждевременных. В Городском перинатальном центре (ГПЦ) в 2016 году на основании рекомендаций ВОЗ, национального стандарта МЗ РУз от 2015 года [1] и клинического руководства был разработан местный протокол. Ключевыми моментами данного протокола явились: приоритет на выжидательную тактику, антибактериальная терапия с момента постановки диагноза, антенатальный курс кортикостероидов в сроке с 22 по 34 недели включительно.

ЦЕЛЮ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ явился анализ эффективности местного протокола по ведению ПРПО при недоношенной беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Дизайн исследования: проведен ретроспективный

анализ историй родов беременных, поступивших в Городской Перинатальный центр за период с января по декабрь 2018 года. Нами были изучены 160 историй беременных с ПРПО в сроке с 22 по 36,6 недели, поступивших в родильный зал центра.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

За 2018 год в ГПЦ г.Ташкента прошло 6371 родов, из них 645 преждевременных в сроке 22-37 неполных недель, что составило 10,1%. Из 645 родов 160 было по причине преждевременного разрыва плодных оболочек, что составило 24,8% от числа преждевременных родов. Каждые четвертые роды при недоношенной беременности произошли по причине дородового излития околоплодных вод.

В структуре всего количества преждевременных родов частота крайне преждевременных родов (ПР) от 22 до 27,6 недель составила 14,4% (23 женщины), очень преждевременных родов от 28 до 31,6 недель – 31,9% (51), умеренно ПР от 32 до 33,6 недель – 35,6% (57), поздних ПР от 34 до 36,6 недель – 18,1% (29). Таким образом, частота умеренных и поздних ПР была выше в данной группе и составила 53,7%.

Для всех беременных, кроме сдачи рутинных анализов, проводилось гемодинамическое наблюдение, включающее контроль температуры тела и пульса матери совместно с частотой сердечных сокращений плода, а также проверка тонуса матки контрольной подкладной каждые 6 часов. Контроль за уровнем лейкоцитов проводился каждые 24 часа в первые двое суток, а далее – по показаниям. Женщина обязательно информировалась о признаках хориоамнионита.

Первый этап консультирования согласно местным протоколам – это принятие решения о тактике ведения

беременности при ПРПО. Согласно протоколу беременной женщине после осмотра предоставляется информация о преимуществах и недостатках как выжидательной, так и активной тактики. По данным Британского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG) при недоношенной беременности и отсутствии противопоказаний для пролонгирования только в 40% происходят преждевременные роды [4], т.е. у 60% женщин при выжидательной тактике беременность пролонгируется. Выжидательная тактика в ГПЦ была предложена всем беременным с излитием вод в данных сроках, длительность её составила от 4 до 14 дней, в среднем 8,3 дней.

Следующим этапом было решение вопроса об антибиотикопрофилактике с целью снижения частоты неонатальной и материнской инфекции, снижения частоты родов в течение 7 дней [5]. Из 160 беременных женщин с ПРПО 159 (99,4%) принимали эритромицин в дозе 250 мг каждые 6 часов, длительность терапии составила 7-10 дней.

Самым основным в протоколе была кортикостероидная терапия, которая точно ассоциировалась со снижением неонатальной заболеваемости и смертности. Новорожденные, матери которых получали в антенатальном периоде кортикостероиды, имеют более низкий риск респираторного дистресс-синдрома (ОР, 0,66; 95% ДИ, 0,59-0,73), внутрижелудочковых кровоизлияний (ОР, 0,54; 95% ДИ, 0,43-0,69), некротизирующего энтероколита (ОР, 0,46; 95% ДИ, 0,29-0,74), и смертности (ОР, 0,69; 95% ДИ, 0,58-0,81) [4]. Согласно местному протоколу ГПЦ всем беременным при сроке 22-34 недели назначается дексаметазон парентерально по 6 мг каждые 12 часов в 4 приема. Из 160 женщин дексаметазон получили 131 беременные с ПРПО, что составило 81,9%.

Из 160 беременных с ПРПО родовая деятельность началась самостоятельно у 109 женщин, что составило 68,5%. Всем 109 беременным в родах назначена интранатальная антибиотикопрофилактика неонатального сепсиса, вызванного стрептококком группы В. В качестве антибиотикопрофилактики было рекомендовано парентеральное введение препаратов пенициллинового ряда, при наличии лекарственной аллергии (на пенициллин) заменяли на препараты цефалоспоринового ряда.

Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар: 7-10 баллов – удовлетворительное состояние, 4-6 – средней тяжести, и менее 4 – тяжелое. Из 109 женщин у 3 (2,8%) родились дети в удовлетворительном состоянии, у 87 (73,3%) родились дети в состоянии средней тяжести. В тяжелом состоянии родилось 26 (23,9%) новорожденных. Индекс выживаемости новорожденных при самостоятельном начале родов и проведенных согласно местному протоколу мероприятиях составил 100% в весовых категориях 500-999 гр и 1500-2499 гр. Однако в весовой категории 1000-1499 гр были 4 случая перинатальной смерти как видно из таблицы 1. Индекс выживаемости новорожденных в течение 28 дней послеродового периода в данной группе составил 86,2%.

Таблица 1 – Индекс выживаемости новорожденных в течение срока до 28 дней после родов, рожденных от самостоятельных родов у беременных с ПРПО (в числителе – живорожденные/в знаменателе – умершие)

Самостоятельные роды (n= 109)	1-36	4-66	7-106	Итого	Выживаемость
500-999г	15	1	0	16/0	100%
1000-1499 г	11/3	18/1	0	29/4	86,2%
1500-2499 г	0	61	3	64/0	100%

Из 160 беременных 51 женщине была рекомендована активная тактика родов. Из них 44 женщинам предложено кесарево сечение. Показаниями для оперативного родоразрешения явилась акушерская тактика: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, НМППК II-III степени, патологический биофизический профиль плода. Как видно из таблицы 2 исход при оперативных родах показал, что индекс выживаемости новорожденных в весовой группе 500-999гр был в три раза ниже, чем в группе самостоятельных родов и составил 33,3%. В группе 1000-1499гр индекс выживаемости при оперативном родоразрешении был ниже на 4,4%, чем при самостоятельном начале родов. В группе с весом 1500-2499гр как при оперативных, так и при самопроизвольных родах индекс выживаемости составил 100%.

Таблица 2 – Индекс выживаемости новорожденных в течение срока до 28 дней после родов, рожденных при помощи кесарева сечения у беременных с ПРПО (в числителе – живорожденные/в знаменателе – умершие)

КС (n=44)	1-36	4-66	7-106	Итого	Выживаемость
500-999г	5/3	1/1	0	6/4	33,3%
1000-1499 г	3/3	17/1	2	22/4	81,8%
1500-2499 г	1	4/0	11	16/0	100%

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты внедрения клинического протокола, утвержденного ГПЦ при недоношенной беременности с ПРПО показывают эффективность выжидательной тактики с применением антибиотикопрофилактики и кортикостероидной терапии. С другой стороны, уменьшая количество показаний к кесареву сечению, оставляя исключительно акушерские (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и неудовлетворительный прогресс родов) может сократить перинатальные потери.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальные стандарты по повышению качества оказания перинатальной помощи в родовспомогательных учреждениях системы здравоохранения Республики Узбекистан. 2015г. стр.74-81
2. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо/ Под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордианца. — М., Медиабюро Status Praesens, 2011. — 20 с
3. Born too soon: the global action report on preterm birth. World Health Organization 2012.
4. Committee opinion. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. October 2016. Number 677. Pages 8.
5. RCOG Preterm Prelabor Rupture of Membranes. Green top Guideline No. 44 2006 (with minor amendments made in October 2010)

REFERENCES

1. Natsionalnyie standartyi po povyisheniyu kachestva okazaniya perinatalnoy pomoschi v rodovspomogatelnyih uchrezhdeniyah sistemyi zdravooohraneniya Respubliki Uzbekistan. 2015g. str.74-81
2. Prezhdevremennyiy razryiv plodnyih obolochek. Informatsionnoe pismo/ Pod red. V.E. Radzinskogo, I.M. Ordilyants. — M., Mediabyuro Status Praesens, 2011. — 20 s
3. Born too soon: the global action report on preterm birth. World Health Organization 2012.
4. Committee opinion. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. October 2016. Number 677. Pages 8.
5. RCOG Preterm Prelabor Rupture of Membranes. Green top Guideline No. 44 2006 (with minor amendments made in October 2010)

SUMMARY

RESULTS OF THE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LOCAL PROTOCOLS FOR THE MANAGEMENT OF PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES IN PRETERM PREGNANCY.

M.M. Asatova¹, U.J. Djalalov¹, N.M. Inoyatova¹, G.A. Hodieva²

¹Tashkent Institute Postgraduate Medical Education

²City Perinatal Center
Uzbekistan, Tashkent

Analysis of the local protocol for the management of pregnant women with premature rupture of the membranes at a period of 22-36,6 weeks. 160 stories of women were studied for expectant management, antibiotic prophylaxis and corticosteroid therapy.

Conducted a comparative analysis of the survival rate of newborns up to 28 days, born in this group of women, after independent delivery and operative delivery. Perinatal losses in this group of women can be reduced by reducing the indications for cesarean section to exclusively obstetric.

Key words: protocol, premature rupture of membranes, premature pregnancy, neonatal survival index.

ТҮЙІНДЕМЕ

МЕРЗІМІНЕН БҰРЫНҒЫ ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕ ҰРЫҚ ҚАБЫҒЫНЫҢ ЕРТЕ ЖАРЫЛУЫН БАСҚАРУ ӘДІСІ БОЙЫНША ЖЕРГІЛІКТІ ХАТТАМАЛАРДЫҢ ТИІМДІЛІГІН ТАЛДАУ НӘТИЖЕСІ

M.M. Asatova¹, U.J. Djalalov¹, N.M. Inoyatova¹, G.A. Hodieva²

¹ Ташкенттік дәрігерлердің біліктілігін арттыру институты,

² Қалалық перинатальды орталық
Өзбекстан, Ташкент

МРНТИ 76.29.48

УДК 618.13-009.7-08:618.14-006.55

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ, СОПРОВОЖДАЮЩИМСЯ СИНДРОМОМ ТАЗОВОЙ БОЛИ

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, А.О. Духин, Л.Р. Токтар, Ю.С. Читанова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

Синдром тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом, является широко распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста. Частота его выявления в популяции варьируется от 10 до 53 %.

Цель исследования: изучить клиничко-анамнестические факторы риска тазовой боли при аденомиозе.

В исследование были включены 120 (n=120) пациенток с диффузным аденомиозом, осложненным тазовой болью, и с безболевогой формой болезни, проходивших обследование и лечение в гинекологическом отделении ЦКБ №6 РЖД г. Москвы. На каждую пациентку была составлена индивидуальная карта, в которой был зашифрован 171 признак. Изучаемые параметры отражали паспортные и антропометрические данные, сведения об образовании, социальном статусе, наличии профессиональных вредностей, жалоб, перенесенных заболеваний.

Результаты настоящего исследования говорят о том, что отягощенный гинекологический и соматический анамнез, проявляющийся как индекс здоровья, наследственная отягощенность опухолевыми заболеваниями являются факторами риска. Перенесенные оперативные вмешательства, хронические, длительно текущие воспалительные процессы органов малого таза создают благоприятный фон для дальнейшего прогрессирования хронического тазового болевого синдрома при аденомиозе.

Ключевые слова: аденомиоз, тазовая боль, эндометриоз.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время аденомиоз дефинируется как «доброкачественная инвазия эндометрия в миометрий, приводящая к диффузному увеличению матки. Следует отметить, что при микроскопическом исследовании выявляется эктопическая неоплазия эндометриальных желез и стромы, окруженных гипертрофированным и гиперпластическим миометрием» [1, 2].

Согласно морфологической дефиниции Vercellini P.(2014) при этой болезни за счет отсутствия границы между базальным слоем эндометрия и миометрием, инициируются проникновение эндометриальных желез в миометрий, а это приводит, в свою очередь, к гипертрофии и гиперплазии прилежащего миометрия [3]. Справедливости ради следует отметить, что распространенность аденомиоза с каждым годом растет и у женщин репродуктивного возраста составляет от 12% до 40% [1, 2, 3].

Одним из доминирующих клинических симптомов аденомиоза является тазовая боль (ТБ). Согласно дефиниции Международной ассоциации по изучению боли (International Association of Study of Pain – IASP), синдром тазовой боли представляет собой самостоятельное заболевание, которое проявляется постоянными болями

в нижних отделах живота и пояснице в течение 6 и более месяцев[4]. Согласно данным Яроцкой Е.Л. (2016), синдром тазовой боли классифицируется следующим образом:

1) синдром тазовой боли, сопутствующей определенным гинекологическим заболеваниям;

2) хроническая тазовая боль в отсутствие таковых [5].

Для упрощения понимания клиницистов, первый вариант дефинируется как «тазовая боль, связанная с конкретным заболеванием», а второй «синдром хронической тазовой боли».

Следует признать то, что ТБ существенно снижает качество жизни женщины, сопровождается нарушениями поведения, когнитивными, психоэмоциональными и сексуальными расстройствами, а также симптомами дисфункции нижних отделов систем мочевого выделения и пищеварения, органов репродуктивной системы. Указанные выше расстройства нередко являются следствием нейробиологических, физиологических, а иногда и анатомических изменений в центральной нервной системе [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить клиничко-анамнестические факторы риска тазовой боли при аденомиозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами изучены клинико-анамнестические особенности у пациенток с аденомиозом. Было обследовано 120 (n=120) пациенток с диффузным аденомиозом, с болевой и безболевой формой болезни, проходивших обследование и лечение в гинекологическом отделении ЦКБ №6 РЖД г. Москвы (зав.отделением д.м.н. профессор Духин А.О.). В зависимости от интенсивности болевого синдрома согласно алгологической шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) пациентки основной группы были стратифицированы на три группы. 30 (n=30) пациенток I группы предъявляли жалобы на ТБ слабой интенсивности, 30 (n=30) больных II группы – на ТБ умеренной интенсивности, 30 (n=30) женщин III группы – на болевой синдром выраженной интенсивности. Контрольную группу составили 30 (n=30) женщин с аденомиозом без болевого синдрома, случайно диагностированным на эхографическом и томографическом исследовании во время профилактического осмотра. Оценка степени тяжести болевого синдрома определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Шкала выглядит как линейка, на которой нанесены цифры от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль), и расстояние между цифрами составляло 1 см, каждый сантиметр соответствует одному баллу. Линейку можно использовать как горизонтально, так и вертикально. Всем пациенткам предлагали сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой ими в данный момент боли. Для определения качественных (эмоциональной и сенсорной) характеристик боли использовали болевой опросник Мак-Гилла. Опросник содержит 20 вопросов, сгруппированных в две шкалы, пациентки сами отмечали по одному слову из 20 строк, наиболее точно совпавших с их болью. Значения вычисляли в баллах, что позволило получить достаточно объективное итоговое представление о болевом синдроме каждой пациентки.

Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН — «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712) в период 2015–2018 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.) Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ректор — академик РАО, д. ф.-м. н., проф. В.М. Филиппов).

КРИТЕРИЯМИ ВКЛЮЧЕНИЯ в исследование явились: репродуктивный возраст,

- аденомиоз (эндометриоз матки) верифицированный на основании сонографического и магнитно-резонансного томографии (МКБ N80.0),

- наличие тазовой боли (МКБ N94.8 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органа-

ми и менструальным циклом»),

- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

КРИТЕРИЯМИ ИСКЛЮЧЕНИЯ СЛУЖИЛИ: беременность, период лактации, наличие тазовой боли нейрогенной или психогенной природы.

На каждую пациентку была составлена индивидуальная карта, в которой был зашифрован 171 признак. Изучаемые параметры отражали паспортные и антропометрические данные, сведения об образовании, социальном статусе, наличии профессиональных вредностей, жалоб, перенесенных заболеваний (инфекционных, соматических, гинекологических).

При сборе анамнеза обращали внимание на возраст менархе, характер менструальной функции, регулярность и продолжительность менструального цикла. Оценивали возраст начала половой жизни, учитывали длительность лечения, течение, исход, перенесенных гинекологических заболеваний; особенности детородной функции, сведения о каждой беременности, особенности их течения, родах, паритете. Анализ соматических заболеваний совершали в соответствии с данными клинических, лабораторных и функциональных исследований по специально разработанной программе, при детальном изучении анамнеза и сведений, полученных из медицинской документации.

Статистический анализ был выполнен с использованием программы StatSoft Inc. Statistica v.10, EpiInfo, MedCalc.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов произведены в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010, каждая из сравниваемых совокупностей количественных данных оценивали на предмет соответствия закону нормального распределения.

Для количественных данных использовали методы параметрической статистики: дисперсионный с LSD test и корреляционный анализ, t-критерий Стьюдента. Различия показателей считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы (ожидаемое явление). Коэффициент корреляции и его достоверность рассчитывали по Брауэ-Пирсон, где 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — значительная и 0,7–0,9 — сильно выраженная связь.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении частоты случаев наблюдения определенного события в исследуемых группах мы использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в другой группе. С целью проецирования

полученных значений ОШ на генеральную 22 совокупность мы рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациенток был от 21 года до 43 лет, средний возраст составил $33,7 \pm 7,0$ лет.

Анализ социального статуса пациенток изучаемой когорты показал, что почти половина (41,67%) обследованных женщин были служащими, треть – домохозяйками (29,17%), около трети (23,33%) — рабочими. Достоверно больше студенток оказалось среди пациенток с ТБ слабой интенсивности ($p < 0,05$).

В ходе антропометрии было установлено, что астенический конституциональный морфотип достоверно чаще определялся среди пациенток I, II, III групп в сравнении с пациентками контрольной группы (в 2,99; 3,99 и 2,99 раза соответственно) ($p < 0,05$) и среди пациенток II групп в сравнении с обследованными III группы (в 1,33 раза соответственно) ($p < 0,05$).

Анализ менструальной функции продемонстрировал, что практически у каждой третьей пациентки (78,33%) с болевой формой аденомиоза менструальный цикл был нерегулярным. Важно подчеркнуть, что у половины обследованных женщин основной группы менструации были умеренными 52,5%, обильными 42,5% или сопровождались перименструальными кровомазаниями (36,67%). Полученные данные демонстрируют неполноценность механизмов регуляции менструального цикла, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

У пациенток контрольной группы не наблюдалось скудных менструальных циклов, также отсутствовали перименструальные и межменструальные кровомазания.

Средний возраст начала половой жизни у пациенток изучаемой когорты достоверно не различался и составил среди пациенток с ТБ – $19,0 \pm 0,1$ лет, у пациенток без болевого синдрома – 18,9 лет.

В ходе исследования установлено, что постоянного полового партнера имели 79,1% пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, однако регулярную половую жизнь вели только 59,17% женщин: 56,67% женщин I группы, 46,67% пациенток II группы.

Было показано, что по мере усиления выраженности болевого синдрома в исследуемых группах определялась тенденция к снижению частоты регулярных половых отношений и, напротив, увеличению полового воздержания. Остальные 49 (40,83%) пациентки связывали нерегулярные половые отношения не только с ТБ, но и диспареунией.

Анализ исходов беременности пациенток изучаемой когорты установил, что распространенность самопроизвольных абортотворений было достоверно больше 56,67% в группе с выраженной интенсивностью ТБ ($p < 0,05$).

Интересно, что у 18,3% пациенток с ТБ в анамнезе были неоднократные выскабливания слизистой полости матки под контролем гистероскопии. Причем пациенткам с ТБ слабой интенсивности выскабливание слизистой полости матки проводилось на 1,1 раза реже, чем пациенткам II группы и на 1,2 раза реже, чем пациенткам

III группы ($p < 0,05$). Следует отметить, что изложенные данные создают благоприятные условия для инвазии и роста эндометриальных клеток в миометрии, что ведет к нейродистрофическим изменениям в зоне гистобиологического барьера, возникающего в результате десмолитических и десмопластических процессов в слизистой оболочке, соединительной и мышечной ткани, нередко формирующихся в результате воспаления [6,7].

Ни одной женщине контрольной группы выскабливание слизистой полости матки не проводилось.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (острый сальпингит и острый эндометрит в анамнезе) которые диагностировались у 38,33% больных.

Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе наблюдались у 22 (18,33%) пациенток с ТБ. Доброкачественные опухоли яичников в анамнезе наблюдались у 25 (17,06%) больных и отсутствовали у пациенток в группе без болевого синдрома. Опухолевидные образования яичника наблюдались среди пациенток со слабой интенсивностью ТБ – 30%, с умеренным болевым синдромом – 26,67% и с выраженной интенсивностью ТБ – 26,67%.

Обследование молочных желез выявило у 21,7% женщин наличие доброкачественных заболеваний молочной железы (фиброзная мастопатия), причем достоверных различий показателей в группах не отмечалось, в том числе и в группе контроля.

Доброкачественные заболевания шейки матки диагностировались у 27 (30%) пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом и у 8 (26,7%) пациенток без болевого синдрома, следует отметить, что данные статистически достоверно не различались в группах.

В ходе исследования было установлено, пациентки с болевой формой аденомиоза преимущественно страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта – 37,5%, желчевыводящих путей – 11,67%, сердечно-сосудистой системы – 10,83%.

Почти у каждой третьей обследованной нами пациентки – 37,5% были обнаружены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, наиболее часто – у 39 (86,67%) пациенток – был диагностирован хронический гастрит, у 6 (13,33%) – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

Установлено, что распространенность заболеваний органов желудочно-кишечного тракта у пациенток с ТБ (46,67%) была достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы (10%) – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Сердечно-сосудистые заболевания отмечались у 13 (10,83%) женщин изучаемой когорты, наиболее часто выявлялась нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу – 2 (11,76%) пациенток.

Эти данные говорят о том, что индекс здоровья обследованных женщин был достоверно низким, с чем было связано ослабление общих и местных защитно-приспособительных механизмов организма, что тоже находит литературное подтверждение [8,9].

Анализ распространенности перенесенных операций в анамнезе показал, что у 17 (68%) пациенток основной

группы была выполнена цистэктомия по поводу эндометриодных кист яичников, у 8 (32%) – по поводу других доброкачественных образований яичников.

Анализ тонзилэктомий выявил достоверно более высокую частоту их у пациенток с ТБ слабой интенсивности в 6,0 раз, с тазовой болью умеренной интенсивности в 5,0 раз, в сравнении с женщинами группы контроля ($p < 0,05$). Сальпингэктомии в анамнезе была произведена у 2-х женщин: у одной из них – в связи с трубной беременностью, у второй – в связи с наличием гидросальпинкса (лапароскопическая сальпингэктомия).

Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что отягощенный гинекологический и соматический анамнез, проявляющийся как низкий индекс здоровья, наследственная отягощенность опухолевыми заболеваниями – факторы риска, а высокая частота перенесенных оперативных вмешательств и оперативные

вмешательства на матке, создают благоприятный фон для дальнейшего прогрессирования хронического болевого синдрома при аденомиозе.

ВЫВОД

На основании проведенных клиничко-анамнестических исследований нами были выявлены определенные факторы риска тазовой боли у пациенток с аденомиозом, такие как: астенический конституциональный морфотип (ОШ=1.33; 95%ДИ:0.14-12.37); нерегулярные менструации (ОШ=1.64; 95%ДИ:0.99-4.62); самопроизвольные аборты (ОШ=2.13; 95%ДИ:0.12-38.48); острый сальпингит и острый эндометрит в анамнезе (ОШ=1.39; 95%ДИ:0.8-24.23); частые выскабливания слизистой стенок полости матки (ОШ=3.13; 95%ДИ:0.12-42.48); гиперпластические процессы эндометрия (ОШ=1.50; 95%ДИ:0.08-28.89);

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013 // www.petrus.ru/Chairs/Midwifery/2.pdf.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006.
3. Vercellini P. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis // *Human reproduction*. – 2014. – May. № 29 (5). – P. 964–977.
4. Неймарк А.И., Шелковикова Н.В. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4:100–103.
5. Яроцкая Е. Л. Тазовые боли в гинекологии: современные подходы к обследованию, лечению и реабилитации больных // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2016. – №. 2 (12).
6. Сорокина. А.В. Патогенез, прогнозирование и постгенотипная диагностика аденомиоза [Текст]: автореферат дис... д-ра мед. наук : 14.01.01; 14.03.03 / А.В. Сорокина. ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». – 2012. – 50 с.
7. Клиничко-анамнестическая характеристика больных с доброкачественными заболеваниями матки / Сидорова И.С., Унанян А.Л., Жолобова М.Н. и др. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. – № 1. – С. 23–26.
8. Оразов М. Р. Современная концепция патогенеза синдрома хронической тазовой боли, индуцированной аденомиозом // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2016. – №. 2. С. 40–46.
9. Оразов, М. Р. Клиничко-анамнестическая характеристика больных с хроническим тазовым болевым синдромом, обусловленным аденомиозом / М. Р. Оразов // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 63-66.

REFERENCES

1. Endometrioz: diagnostika, lechenie, reabilitatsiya. Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnyih. M., 2013 // www.petrus.ru/Chairs/Midwifery/2.pdf.
2. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriozyi. Rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd. M.: Meditsina, 2006.
3. Vercellini P. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis // *Human reproduction*. – 2014. – May. # 29 (5). – P. 964–977.
4. Neymark A.I., Shelkovikova N.V. Hronicheskiy endometrit kak prichina retsidiviruyushchego tsistita, oslozhnennogo sindromom tazovoy boli, u zhenshin reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 4:100–103.
5. Yarotskaya E. L. Tazovyye boli v ginekologii: sovremennyye podhody k obsledovaniyu, lecheniyu i reabilitatsii bolnyih // *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. – 2016. – #. 2 (12).
6. Sorokina. A.V. Patogenez, prognozirovaniye i postgenomnaya diagnostika adenomioza [Tekst]: avtoreferat dis... d-ra med. nauk : 14.01.01; 14.03.03 / A.V. Sorokina. FGBOU VPO «Rossiyskiy universitet druzhby narodov». – 2012. – 50 s.
7. Kliniko-anamnesticheskaya harakteristika bolnyih s dobrokachestvennyimi zabolevaniyami matki / Sidorova I.S., Unanyan A.L., Zholobova M.N. i dr. // *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. – 2012. – # 1. – S. 23–26.
8. Orazov M. R. Sovremennaya kontseptsiya patogeneza sindroma hronicheskoy tazovoy boli, indutsirovannoy adenomiozom // *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. – 2016. – #. 2. S. 40–46.
9. Orazov, M. R. Kliniko-anamnesticheskaya harakteristika bolnyih s hronicheskim tazovym bolevym sindromom, obuslovlennym adenomiozom / M. R. Orazov // *Mediko-sotsialni problemi sim'yi*. – 2014. – T. 19, # 1. – S. 63-66.

SUMMARY

CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ADENOMYOSIS,
ACCOMPANIED BY PELVIC PAIN SYNDROME

M.R. Orazov, V.E. Radzinsky M.B. Khamoshina, A.O. Dukhin, L.R. Toktar, Yu. S.Chitanava

Federal state Autonomous educational institution «Russian peoples friendship RUDN- University

Pelvic pain syndrome associated with adenomyosis is a common disease in women of reproductive age. Frequency of detection in the population varies from 10% to 53%.

The aim of the study: to study the clinical and anamnestic risk factors of pelvic pain, with adenomyosis.

The study included 120 (n=120) patients with diffuse adenomyosis with pain and painless form of the disease who underwent examination and treatment in the gynecological Department of the Central clinical hospital №6 of Russian Railways in Moscow. Each patient was provided with an individual card, which was encrypted 171 sign. The studied parameters reflected the passport and anthropometric data, information about education, social status, presence of occupational hazards, complaints, illness.

The results of this study demonstrate that burdened gynecological and somatic histories, manifested a low health index, a more pronounced hereditary a family history of neoplastic diseases are contributing factors, and high prevalence of postponed surgeries, chronic, long-term ongoing inflammatory processes of the pelvic organs to create a favorable background for the further progression of chronic pelvic pain syndrome in adenomyosis.

Key words: adenomyosis, pelvic pain, endometriosis.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖАМБАС АУРУЫ СИНДРОМЫМЕН БІРГЕ ЖҮРЕТІН АДЕНОМИОЗБЕН АУЫРАТЫН
ПАЦИЕНТТЕРДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-АНАМНЕСТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ.

М. Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, А.О. Духин, Л.Р. Токтар, Ю.С. Читанова

«Ресей халықтар достығы университеті» ЖБ ФМАББМ
Ресей, Мәскеу

Аденомиозбен байланысты жамбас ауруы синдромы репродуктивті жастағы әйелдерде кең таралған ауру болып табылады. Оны анықтау жиілігі популяцияда 10-нан 53% - ға дейін өзгереді.

Зерттеу мақсаты: аденомиоз кезінде жамбас ауруы қаупінің клиникалық-анамнестикалық факторларын зерттеу.

Зерттеуге Мәскеу қ. №6 РЖД ОКА гинекологиялық бөлімшесінде тексеруден және емделуден өткен жамбас ауруы мен аурудың ауырсынусыз түрімен асқынған 120 (n =120) диффузды аденомиозы бар пациенттер енгізілді. Әрбір пациентке жеке карта жасалды, онда 171 белгі шифрленді. Зерттелетін параметрлер паспорттық және антропометриялық деректерді, білімі, әлеуметтік мәртебесі, кәсіби зияндылықтың, шағымдардың, бастан кешкен аурулардың болуы туралы мәліметтерді көрсетті.

Осы зерттеудің нәтижелері денсаулық индексі төмен болатын созылмалы гинекологиялық және соматикалық анамнез, ісік аурулары тұқым қуалайтын ауырлығы ықпал ететін факторлар болып табылатындығын, ал асқынған операциялық араласулардың жоғары таралуы, кіші жамбас органдарының созылмалы, ұзақ ағымдағы қабыну процестері аденомиоз кезінде созылмалы жамбас ауырсыну синдромының одан әрі өршуі үшін қолайлы жағдай туғызатынын көрсетеді.

Түйінді сөздер: аденомиоз, жамбас ауруы, эндометриоз.

МРНТИ 76.29.48
УДК 618.11-006.2-031.14-07

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ОВАРИАЛЬНОЙ АРОМАТАЗЫ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Д.Ш. Кудратова, Д.И.Туксанова, Р.Х. Ходжаева

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино
Узбекистан, Бухара

АННОТАЦИЯ

С целью изучения овариальной ароматазной активности при синдроме поликистозных яичников (СПЯ) обследовано 65 больных СПЯ и 45 здоровых женщин репродуктивного возраста. Ароматазную активность определяли с помощью коэффициента эстрадиол/число антральных фолликулов в обоих яичниках (Э2/п). Значения овариальной ароматазы положительно коррелировали ($p < 0,05$) с результатами ее определения с помощью теста с ингибитором ароматазы летрозолом при СПЯ. Сниженная ароматазная активность антральных фолликулов имела у 59 % больных СПЯ. Полученные данные указывают на то, что коэффициент Э2/п позволяет оценивать овариальную ароматазу и что абсолютный или относительный дефицит овариальной ароматазы лежит в основе патогенеза СПЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; овариальная ароматаза.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой формой овариальной недостаточности является нормогонадотропная ановуляция, которая характеризуется неизменным базальным уровнем гонадотропинов в крови [1]. Распространенность этой патологии среди всех нарушений функции яичников, по данным ВОЗ [2], составляет около 85 % и является одной из самых частых причин нарушения менструального цикла и бесплодия. СПЯ имеется у 5-10 % женщин репродуктивного возраста [3]. Это заболевание характеризуется тремя основными проявлениями: гиперандрогемией, хронической ановуляцией и поликистозной трансформацией яичников. Важную роль в развитии нормогонадотропной недостаточности яичников играют первичноовариальные факторы. К ним следует отнести хронический аднексит, аутоиммунное поражение яичников или повреждение ферментативной системы, ответственной за синтез эстрогенов доминантным фолликулом. Ключевым ферментом в конверсии андрогенов в эстрогены является ароматаза. Ароматаза – уникальный ферментный комплекс, который необходим в организме для завершения синтеза эстрогенов гранулезными клетками яичников. Ароматазная активность в яичниках проявляется в антральных фолликулах 5-го класса, когда начинается третья стадия фолликулогенеза – селекция и созревание доминантного фолликула. В эту стадию фолликулы достигают размеров 2 мм и более в диаметре и их рост становится полностью зависим от фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который стимулирует ароматазу через аденилатциклазную систему [4]. Активность ароматазы определяется также в других тканях и органах, участвующих в периферической продукции эстрогенов, таких как жировая ткань, фибробласты кожи, пе-

чень, строма и паренхима молочных желез, эндометрий, плацента, мышечная и костная ткань и др. [5-9]. Следовательно, имеются достаточные основания полагать, что реакция ароматизации является одним из существенных механизмов поддержания эстроген-андрогенного баланса в соответствующих органах и может влиять на формирование эстрогендефицитных состояний при ановуляции.

Конверсия андрогенов в эстрогены является последней стадией в мультиферментной трансформации холестерина в эстрогены. Известно, что ароматаза участвует в трех последовательных стадиях окисления андрогенов с использованием трех молекул кислорода и НАДФ-Н [10].

В 1980-х годах рядом авторов [8, 11-16] был выделен белок человека – ароматаза цитохрома P450 из плацентарных микросом и продемонстрировано преобразование андростендиона в эстрон с помощью очищенного фермента. Эти исследования доказали, что в процессе ароматизации участвует один фермент, а не несколько, как предполагалось первоначально.

Цитохром P450 кодируется геном CYP19. Ген ароматазы P450 CYP19 человека расположен на коротком плече хромосомы 15q21.2 и состоит из 10 экзонов, причем только 9 из них являются кодирующими (II-X). Некодирующий I экзон, который экспрессируется в зависимости от типа ткани, определяет гистоспецифичность. Благодаря механизму альтернативного тканеспецифического сплайсинга в различных тканях используются свои собственные промотеры, от которых зависит усиление или ослабление тканеспецифического синтеза эстрогенов. Таким образом, несмотря на то, что транскрипты ароматазы имеют различные 5'-концы в различных тканях, сплайсинг экзона I происходит в общем 3'-акцепторном участке. В нем происходит сшивка отдельных вариантов

экзона I с экзоном II, расположенном непосредственно перед началом стартового участка трансляции в кодирующей области [17, 18]. В результате синтезируются идентичные белки. Поэтому использование различных промоторов влияет не на структуру белка, а на уровень его экспрессии [17]. Тканеспецифические промоторы для физиологического биосинтеза эстрадиола имеются в половых железах, костях, головном мозге, сосудах, жировой ткани, коже, печени плода и плаценте [19-21].

Впервые дефицит ароматазы был описан Shozu et al. в 1991 году [22]. Всего описано 19 случаев молекулярных дефектов гена CYP19, которые сопровождаются почти полным дефицитом ароматазы и различной степенью выраженности клинических проявлений. При дефиците ароматазы у беременной женщины признаки вирилизации (гирсутизм, угри, увеличение клитора) проявляются со второго триместра беременности. Известно, что у новорожденной девочки при почти полном дефиците ароматазы выявляются отклонения в развитии наружных половых органов, близкие по клиническим проявлениям к врожденной вирилизующей гиперплазии коры надпочечников, наличие кист яичников.

В исследованиях А. Belgorosky [23] описан эндокринологический статус девочек с дефицитом ароматазы в течение первого года жизни. У новорожденного ребенка с дефицитом ароматазы было выявлено высокое содержание гонадотропинов и андрогенов при низком уровне эстрогенов в сыворотке крови. Имеются сведения [24], что около 1 % активности ароматазы в крови достаточно, чтобы предотвратить появление признаков вирилизации матери во время беременности. Чем ниже активность ароматазы, тем больше степень вирилизации наружных половых органов плода женского пола к моменту рождения. При дефиците ароматазы в пубертатном возрасте наблюдается гипоплазия молочных желез, первичная аменорея, выраженная маскулинизация, снижение минеральной плотности костной ткани, задержка костного возраста [5]. Содержание ФСГ, ЛГ и андрогенов (тестостерона и андростендиона) в сыворотке крови при полном дефиците ароматазной активности повышено, в то время как уровень эстрадиола снижен. При исследовании липидного спектра у людей с дефицитом ароматазы выявляется повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [25]. Увеличение уровня циркулирующих липидов, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у таких больных приводят к развитию ожирения и жировому перерождению печени.

С учетом вышеизложенного можно предположить, что частичный дефицит ароматазы может являться одной из причин нормогонадотропной недостаточности яичников, сопровождающейся гиперандрогемией и гирсутизмом.

В настоящее время активность общей ароматазы в различных тканях определяют радиометрическим методом, основанным на превращении меченного тритием андростендиона в «тяжелую воду» ($3\text{H-H}_2\text{O}$) [10, 26, 27] и меченного тритием андростендиона в эстрон [28-30]. В литературе существуют сведения об определении активности ароматазы косвенным способом по соотноше-

нию эстрогенов и андрогенов в сыворотке крови [31]. Описан метод оценки активности ароматазы, при помощи которого суммарная ароматазная активность может быть измерена путем белкового иммуноблоттинга [32]. На сегодняшний день известен способ определения экспрессии ароматазы в тканях с помощью иммуногистохимического анализа [33]. В исследованиях В.А. Савиной и др. [34] с помощью иммуногистохимического метода была определена экспрессия ароматазы, приходящаяся на одну клетку гранулезы антрального фолликула яичников. Еще одним методом, позволяющим определять экспрессию ароматазы в тканях, является полимеразная цепная реакция (ПЦР) [35]. Часто ПЦР в реальном времени комбинируют с ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) для измерения малых количеств матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Это позволяет получать количественную информацию о содержании искомым мРНК в клетке и судить об уровне экспрессии гена в отдельной клетке или ткани. К недостаткам этих методов можно отнести их инвазивность, трудоемкость, необходимость использования специального оборудования.

В последние годы разработан способ оценки ароматазной активности яичников путем проведения пробы с ингибитором ароматазы летрозолом [36]. Изменение уровня эстрадиола после приема летрозолола отражает активность именно овариальной ароматазы, так как у больных эндометриозом на фоне применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (аГРГ) и у больных с первичной недостаточностью яичников реакция на ингибитор ароматазы практически отсутствует [37].

В 2015 году предложен способ оценки овариальной ароматазной активности [38], в котором на второй день менструального цикла до приема летрозолола определяют в крови уровень эстрадиола и уровень антимюллера гормона (АМГ), отражающий число антральных фолликулов, а через 48 часов после приема летрозолола — вторично уровень эстрадиола. Затем определяют абсолютное значение изменения уровня эстрадиола ($DЭ_2$) и вычисляют коэффициент овариальной ароматазной активности по формуле $K = DЭ_2 / АМГ$,

где K — коэффициент ароматазной активности антральных фолликулов яичников;

$DЭ_2$ — снижение эстрадиола в нмоль/л в сыворотке крови через 48 часов после приема летрозолола;

АМГ — содержание в крови антимюллера гормона в нг/мл.

Оценивают ароматазную активность антральных фолликулов яичников следующим образом: при K меньше 9,1 — низкая ароматазная активность антральных фолликулов яичников, при K от 9,1 до 27,3 — нормальная, при K больше 27,3 — высокая.

Предложен также упрощенный способ оценки активности ароматазы овариальных фолликулов (заявка на патент № 2015145080 от 20.10.2015), включающий определение базального уровня эстрадиола и уровня АМГ в сыворотке крови на второй день менструального цикла, при этом базальный уровень эстрадиола определяют однократно, без применения ингибитора ароматазы летрозолола, и вычисляют коэффициент активности ароматазы овариальных фолликулов по формуле

$$KA = \varepsilon_2 / \text{амг},$$

где КА — коэффициент активности ароматазы овариальных фолликулов;

ε_2 — базальный уровень эстрадиола в крови на второй день менструального цикла в пмоль/л;

АМГ — уровень антимюллера гормона в крови на второй день менструального цикла в нг/мл.

Активность ароматазы овариальных фолликулов оценивают следующим образом: при КА меньше 37,8 — низкая овариальная ароматазная активность, при КА от 37,8 до 90,7 — нормальная, при КА больше 90,7 — высокая.

Необходимо отметить, что уровень АМГ в крови лишь косвенно отражает число антральных фолликулов яичников [37-41]. Кроме того, использование различных тест-систем для определения АМГ затрудняет сравнение результатов, полученных в разных лабораториях.

В этой связи замена АМГ на число антральных фолликулов при расчете ароматазной активности антральных фолликулов представляется вполне оправданной.

С учетом недостатков известных методов определения уровня ароматазной активности антральных фолликулов яичников представляется актуальной разработка более простого способа, без использования ингибитора ароматазы летрозолола и определения уровня АМГ в крови.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ состояла в изучении овариальной ароматазы при СПЯ с помощью различных методов ее определения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 49 женщин с нормогонадотропной ановуляцией, обусловленной СПЯ. Средний возраст больных составил $25,7 \pm 3,3$ года, индекс массы тела в среднем был равен $23,6 \pm 0,7$ кг/м². У 12 больных отмечена избыточная масса тела, у 5 женщин — ожирение I степени, у одной — ожирение II степени. Диагноз СПЯ ставился на основании клинических проявлений (нарушение менструального цикла, андрогензависимая дермопатия (гирсутизм, угревая сыпь)), гормональных нарушений (гиперпродукция лютеинизирующего гормона (ЯГ) гипофизом и андрогенов яичниками) и результатов ультразвукового исследования яичников (увеличение объема, утолщение капсулы, наличие в них большого количества мелких антральных фолликулов).

Контрольную группу составили 33 здоровые женщины в возрасте от 20 до 37 лет (средний возраст — $27,0 \pm 3,5$ года) с полноценным овуляторным менструальным циклом, подтвержденным данными ультразвукового исследования органов малого таза (наличие доминантного фолликула и желтого тела) и уровнем прогестерона на 22-й день менструального цикла (средний уровень прогестерона — $44,3 \pm 6,0$ нмоль/л). Индекс массы тела в среднем составил $21,1 \pm 0,3$ кг/м², у одной женщины имелся умеренный дефицит массы тела ($17,6$ кг/м²). В прошлом у 12 женщин были роды.

Всем женщинам на второй день менструального цикла определяли иммуноферментным методом уровень эстрадиола в крови с помощью наборов фирмы DRG Diagnostics (Германия) и содержание АМГ с помощью

тест-систем фирмы Beckman Coulter (США). Больным СПЯ проведена проба с летрозолом. При проведении пробы взятие крови в количестве 10 мл осуществляли на второй день менструального цикла из локтевой вены в 9 часов утра, в полученной сыворотке крови определяли уровень эстрадиола и АМГ. Далее больная принимала 10 мг ингибитора ароматазы летрозолола перорально. Через 24 часа проводилось повторное взятие крови и определение уровня эстрадиола. На пятый день менструального цикла у женщин обеих групп подсчитывали количество антральных фолликулов яичников с помощью ультразвукового исследования на аппарате SonoAce X4 (Южная Корея) с использованием вагинального датчика с частотой 5,0 МГц.

Коэффициент ароматазной активности антральных фолликулов вычисляли по формуле

$$K = \varepsilon_2 / u,$$

где К — коэффициент ароматазной активности антральных фолликулов яичников в пмоль/л;

ε_2 — уровень эстрадиола в крови на второй день менструального цикла в пмоль/л;

п — количество антральных фолликулов в обоих яичниках.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows 7.0, Microsoft Excel). Анализ зависимости и силу связей между признаками оценивали по величине непараметрического коэффициента корреляции — r_s -критерия Спирмена. Направленность связей оценивали по знаку коэффициента корреляции. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Базальный уровень эстрадиола в крови больных СПЯ практически не отличался от содержания эстрадиола у здоровых женщин, тогда как уровень АМГ в крови был достоверно ($p < 0,05$) выше (табл. 1).

Количество антральных фолликулов в обоих яичниках у больных СПЯ составило 21 (16,0; 30,0), что значительно превышало аналогичный показатель у здоровых женщин 12 (7,0; 18,0). Вероятно, повышение числа фолликулов у больных СПЯ необходимо для компенсации продукции эстрадиола и профилактики развития гипогонадотропной аменореи.

Медиана показателя ароматазной активности антральных фолликулов яичников у здоровых женщин составила 12,1 (8,1; 28,3) пмоль/л. У здоровых женщин границы референтного интервала коэффициента К при $p < 0,05$ составили: нижняя — 8,1 пмоль/л, верхняя — 28,3 пмоль/л. Отсюда следует, что значение $K < 8,1$ пмоль/л указывает на низкую активность ароматазы антральных фолликулов яичников, тогда как значение $K > 28,3$ пмоль/л соответствует высокой ароматазной активности антральных фолликулов яичников.

Ароматазная активность антральных фолликулов яичников женщин с СПЯ варьировала в широких пределах: у 39 % больных находилась в пределах референтного интервала для здоровых женщин, у 59 % больных — сни-

жена и у 2 % больных — повышена. Полученные данные были сопоставлены с предыдущими результатами определения ароматазной активности овариальных фолликулов предложенными выше

Таблица 1- Уровень эстрадиола и АМГ в сыворотке крови больных СПЯ и здоровых женщин на второй день менструального цикла Медиана [5; 95]

Исследуемая группа	Больные СПЯ	Здоровые женщины
Эстрадиол, пмоль/л	171,0 (107,7; 372,9)	158,8 (106,8; 395,9)
АМГ, нг/мл	8,0 (1,96; 21,1)*	3,8 (1,0; 10,9)

* — $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у здоровых женщин

методами. Была выявлена положительная достоверная ($p < 0,05$) корреляция между способом определения ароматазной активности фолликула, рассчитанной по формуле ДЭ2 / АМГ [38], и способом определения ароматазной активности, вычисленной по формуле $КА = Э_2 / АМГ$. Коэффициент корреляции составил 0,9 (рис. 1).

Положительная достоверная ($p < 0,05$) корреляция также отмечалась между результатами определения ароматазной активности фолликула, рассчитанной по формуле ДЭ2 / АМГ [38], и способом определения ароматазной активности с помощью коэффициента $Э_2 / п$. Коэффициент корреляции составил 0,7 (рис. 2).

Предлагаемый способ позволяет ориентировочно оценивать ароматазную активность антральных фолликулов яичников неинвазивным путем без использования ингибитора ароматазы летрозолола и определения АМГ в крови. Метод является простым в использовании и может быть применен в повседневной практике.

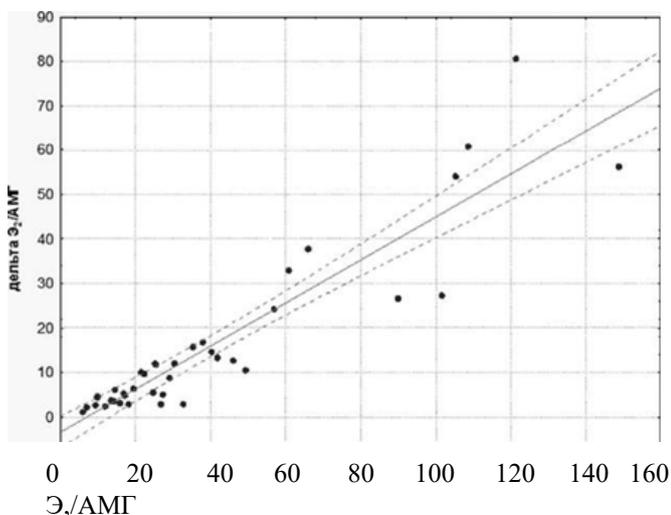


Рисунок 1 - Зависимость между ароматазной активностью фолликула у больных СПЯ, рассчитанной по формуле ДЭ₂ / АМГ, и ароматазной активностью, вычисленной по формуле ДЭ₂ / АМГ ($p < 0,05$)

Данные литературы последних лет свидетельствуют о патогенетической значимости частичного дефицита ароматазы антральных фолликулов в развитии нормогонадотропной ановуляции.

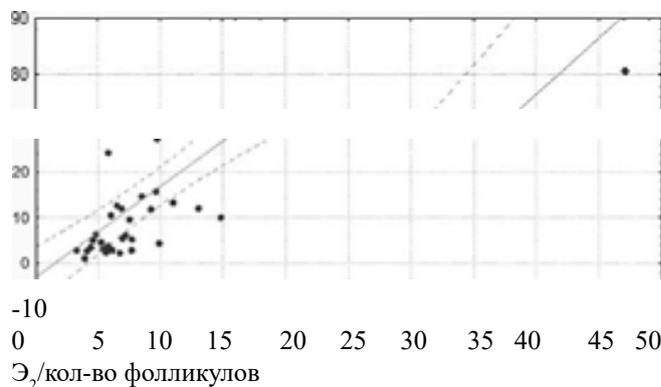


Рисунок 2 - Зависимость между ароматазной активностью фолликула у больных СПЯ, рассчитанной по формуле ДЭ₂ / АМГ, и ароматазной активностью антральных фолликулов, вычисленной по формуле $Э_2 / п$ ($p < 0,05$)

Сниженная ароматазная активность антральных фолликулов по результатам пробы с летрозололом выявляется у 22,8 % больных с нормогонадотропной ановуляцией, причем у 56 % из них имеются клинические, эхографические и гормональные признаки СПЯ [42]. При нормогонадотропной ановуляции, обусловленной СПЯ, низкая ароматазная активность определяется у 48,8 % больных [40], у 82 % больных — по коэффициенту $Э_2 / АМГ$ и у 59 % больных — по коэффициенту $Э_2 / п$.

Результаты указывают на то, что дефицит овариальной ароматазы является частой, но не единственной причиной развития СПЯ. Другим важным звеном патогенеза СПЯ может являться инсулинорезистентность, приводящая к усилению секреции инсулина поджелудочной железой [43-46]. Гиперинсулинемия может быть ответственна за повышенную секрецию ЛГ гипофизом, высокую чувствительность яичников к ЛГ, гиперпродукцию овариальных андрогенов и относительный дефицит овариальной ароматазы. До настоящего времени соотношение дефицита ароматазы и инсулинорезистентности в развитии СПЯ не изучено. Выяснение этого вопроса позволит оптимизировать терапию, направленную на устранение клинических проявлений СПЯ и преодоление бесплодия.

ВЫВОДЫ

1. Коэффициент эстрадиол/число антральных фолликулов позволяет ориентировочно оценивать овариальную ароматазную активность.
2. Дефицит ароматазы овариальных фолликулов выявляется у 59 % больных СПЯ.
3. Абсолютный или относительный дефицит овариальной ароматазы является центральным звеном патогенеза СПЯ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Потин В.В., и др. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность // Пробл. эндо- кринол. - 1990. - № 4. - С. 83-87. [Potin VV, et al. Normogonadotropic primary ovarian failure. Probl. jendokrinol. 1990;4:83-87. (In Russ).]
2. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems / National Collaborating Center for Women's and Children's Health. London: RCOG Press 2004;216.
3. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogen- ism and the polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*. 2004;26(2):251-282. doi: 10.1210/er.2004-0004.
4. Erickson G. Follicle growth and development. *Gynecol Obstet*. 2001;5(12):2061-2071.
5. Merlotti D, Gennari L, Stolakis K, et al. Aromatase activ-ity and bone loss in men. *J Osteoporos*. 2011;2011:1- 11. doi: 10.4061/2011/230671.
6. Matsumine H, Hirato K, Yanaihara T, et al. Aromati- zation by skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(3):717- 720. doi: 10.1210/jcem-63-3-717.
7. Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR, et al. Aroma- tization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. *J Clin Endocnnol Metab*. 1981;53:412-417. doi: 10.1210/jcem-53-2-412.
8. Hall PF, Chen S, Nakajin S, et al. Purification and characterization of aromatase from human placenta. *Steroids*. 1987;50:37- 50. doi: 10.1016/0039- 128X(83)90060-0.
9. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones*. 2004;3(1):9-26. doi: 10.14310/ horm.2002.11109.
10. Thompson EA, Siiteri PK. Utilization of oxygen and reduced nicotinamide adenine dinucltide phosphate by human placental microsomes during aromatization of androstenedione. *J Biol Chem*. 1974;249:5364-5372.
11. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, et al. History of aro- matase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev*. 2009;30(4):343-375. doi: 10.1210/er.2008-0016.
12. Osawa Y, Yoshida N, Fronckowiak M, et al. Immuno- affinity purification of aromatase cytochrome P-450 from human placental microsomes, metabolic switch- ing from aromatization to 1- and 2-monohydroxylation, and recognition of aromatase isozymes. *Steroids*. 1987;50:11-28. doi: 10.1016/0039-128X(83)90058-2.
13. Kellis JT, Vickery LE. Purification and characterization of human placental aromatase cytochrome P-450. *J Biol Chem*. 1987;262:4413-4420.
14. Muto N, Tan L. Purification of oestrogen synthetase by high-performance liquid chromatography. Two membrane-bound enzymes from the human placenta. *J Chromatogr*. 1985;326:137-146. doi: 10.1016/S 0021- 9673(01)87439-2.
15. Pasanen M, Pelkonen O. Solubilization and partial purification of human placental cytochromes P-450. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981;103:1310-1317. doi: 10.1016/0006-291X(81)90265-5.
16. Mendelson CR, Wright EE, Evans CT, et al. Prepara- tion and characterization of polyclonal and monoclonal antibodies against human aromatase cytochrome P-450 (P-450AROM), and their use in its purification. *Arch Biochem Biophys*. 1985;243:480-491. doi: 10.1016/0003-9861(85)90525-9
17. Simpson ER, Mahendroo MS, Mean GD, et al. Aroma- tase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev*. 1994;15:342-355.
18. Toda K, Yang LX, Shizuta SJ. Transcriptional regulation of the human aromatase cytochrome P450 gene expression in human placental cells. *Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;53:181-190. doi: 10.1016/0960- 0760(95)00032-U.
19. Shozu M, Zhao Y, Bulun SE, et al. Multiple splicing events involved in regulation of human aromatase expression by a novel promoter, I.6. *Endocrinology*. 1998;139:1610-1617. doi: 10.1210/en.139.4.1610
20. Sebastian S, Bulun SE. A highly complex organization of the regulatory region of the human CYP19 (aroma- tase) gene revealed by the human genome project. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4600-4602. doi: 10.1210/jcem.86.10.7947.
21. Bulun SE, Sebastian S, Takayama K, et al. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. *J Ste- roid Biochem Mol Biol*. 2003;86(3-5):219-224. doi: 10.1016/S 0960-0760(03)00359-5.
22. Shozu M, Akasofu K, Harada T, Kubota Y. A new cause of female pseudohermaphroditism: placen- tal aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:560-566. doi: 10.1210/jcem-72-3-560.
23. Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, et al. Genetic and Clinical Spectrum of Aromatase Deficiency in Infancy, Childhood and Adolescence. *Horm Res*. 2009;72:321- 330. doi: 10.1159/000249159.
24. Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, et al. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogo- nadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1739- 1745. doi: 10.1210/jc.82.6.1739.
25. Burkhard LH, Saller B, Janssen OE, et al. Impact of Estrogen Replacement Therapy in a Male with Congenital Aromatase Deficiency Caused by a Novel Mutation in the CYP19 Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5476-5484. doi: 10.1210/ jc.2002-020498.
26. Берштейн Л.М., Ларионов А.А., Крюкова О.Г., и др. Исследование ароматазной активности в мышечной ткани чело- века // Вопр. мед. химии. - 1996. - Т. 42. - № 1. - С. 76-82. [Bershtejn LM, Larionov AA, Krju- ko- va OG, et al. Research aromatase activity in human mus- cle tissue. *Vopr. med. himii*. 1996;42(1):76-82. (In Russ).]
27. Tilson-Mallett N, Santner SJ, Feil PD, et al. Biological significance of aromatase activity in human breast tumors. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 1983;57:1125-1128. doi: 10.1210/jcem-57-6-1125.
28. Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Investigat.* 1969;48:2191-2201. doi: 10.1172/JCI106185.
29. MacDonald PC, Rombaut RP, Siiteri PK. Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion of plasma A4-androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27:1103-1111. doi: 10.1210/jcem-27-8-1103.
30. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, et al. Plasma precursors of estrogen II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:476-479. doi: 10.1210/jcem-38-3-476.
31. Айламазян Э.К. Содержание бета-эндорфина, эстро- на и андростендиона в крови женщин с ожирением и недостаточностью яичников // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: материалы XXI научной сессии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. - СПб., 1992. - С. 117-120. [Ajlamazjan JeK. The content of beta-endorphin, androstenedione and estrone in blood of obese women with ovarian failure. Aktual'nye voprosy fiziologii i patologii reproductivnoj funkcii zhenshhiny. [Conference proceedings] Materialy XXI nauchnoj sessii NII akusherstva i ginekologii im. D.O. Otta RAMN. Saint Petersburg; 1992. P. 117-120. (In Russ).]
32. Lin L, Ercan O, Raza J, et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:982-990. doi: 10.1210/jc.2006-1181.
33. Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ, et al. The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem.* 1970;18:315-333. doi: 10.1177/18.5.315.
34. Савина В.А., Потин В.В., Тарасова М.А. Роль ароматазы в патогенезе первично-овариальной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. - Вып. 6. - С. 85-93. [Savina VA, Potin VV, Tarasova MA. The role of aromatase in the pathogenesis of primary ovarian insufficiency. *Zhurnal akusherstva izhenskih boleznej.* 2010;6:85-93. (In Russ).]
35. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, et al. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fer- til Steril.* 1999;72(6):1100-1106. doi: 10.1016/S 0015- 0282(99)00424-0.
36. Потин В.В., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., и др. Способ оценки ароматазной активности Пат. № 2481587; опубл. 10.05.2013, Бюл. № 13. [Potin VV, Tarasova MA, Jarmolinskaja MI, et al. Method for evaluation of aromatase activity. Pat. № 2481587 opubl. 10.05.2013, Bjul. № 13. (In Russ).]
37. Тимофеева Е.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И. Методика определения овариальной ароматазной активности у женщин репродуктивного возраста // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2014. - Т. 2. - № 46. - С. 58-62. [Timofeeva EM, Potin VV, Jarmolinskaja MI. Methods of determining the ovarian aromatase activity in women of reproductive age. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2014;46:58-62. (In Russ).]
38. Потин В.В., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., и др. Способ оценки овариальной ароматазной активности. Пат. № 2549491; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 12. [Potin VV, Tarasova MA, Jarmolinskaja MI, et al. A method of evaluating ovarian aromatase activity. Pat. № 2549491. opubl. 27.04.2015, Bjul. № 12. (In Russ).]
39. Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И., Тимофеева Е.М. Активность овариальной ароматазы при эндометриозе // Журнал акушерства и женских бо-лезней. - 2013. - Вып. 2. - С. 17-22. [Denisova VM, Potin VV, Jarmolinskaja MI, Timofeeva EM. Ovarian aromatase activity in endometriosis. *Zhurnal akusherstva izhenskih boleznej.* 2013;12(2):17-22. (In Russ).]
40. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Активность овариальной ароматазы у больных синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. - 2014. - Вып. 1. - С. 10-16. [Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase activity in patients with polycystic ovary syndrome. *Zhurnal akusherstva izhenskih boleznej.* 2014;1:10-16. (In Russ).]
41. Visser JA, Schipper I, Laven JS, et al. Anti-Mullerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:331-341. doi: 10.1038/nrendo.2011.224.
42. Самойлович Я.А., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Дефицит овариальной ароматазы как причина нормогонадотропной ановуляции // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - № 2. - С. 25-31. [Samojlovich JaA, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase deficiency as the cause of anovulation normogonadotropic. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2015;2:25-31. (In Russ).]
43. Беляков Н.А., Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Инсулинорезистентность и синдром поликистозных яичников. // Эфферентная терапия. 2002

REFERENCES

1. Potin V.V., i dr. Normogonadotropnaya pervichno-yaichnikovaya nedostatochnost // Probl. endo-krinol. - 1990. - # 4. - S. 83-87. [Potin VV, et al. Normogonadotropic primary ovarian failure. *Probl. jendokrinol.* 1990;4:83-87. (In Russ).]
2. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems / National Collaborating Center for Women's and Children's Health. London: RCOG Press 2004;216.
3. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogen-ism and

- the polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*. 2004;26(2):251-282. doi: 10.1210/er.2004-0004.
4. Erickson G. Follicle growth and development. *Gynecol Obstet*. 2001;5(12):2061-2071.
 5. Merlotti D, Gennari L, Stolakis K, et al. Aromatase activity and bone loss in men. *J Osteoporos*. 2011;2011:1- 11. doi: 10.4061/2011/230671.
 6. Matsumine H, Hirato K, Yanaihara T, et al. Aromatization by skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(3):717-720. doi: 10.1210/jcem-63-3-717.
 7. Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR, et al. Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53:412-417. doi: 10.1210/jcem-53-2-412.
 8. Hall PF, Chen S, Nakajin S, et al. Purification and characterization of aromatase from human placenta. *Steroids*. 1987;50:37-50. doi: 10.1016/0039-128X(83)90060-0.
 9. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones*. 2004;3(1):9-26. doi: 10.14310/horm.2002.11109.
 10. Thompson EA, Siiteri PK. Utilization of oxygen and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate by human placental microsomes during aromatization of androstenedione. *J Biol Chem*. 1974;249:5364-5372.
 11. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, et al. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev*. 2009;30(4):343-375. doi: 10.1210/er.2008-0016.
 12. Osawa Y, Yoshida N, Fronckowiak M, et al. Immunoaffinity purification of aromatase cytochrome P-450 from human placental microsomes, metabolic switching from aromatization to 1- and 2-monohydroxylation, and recognition of aromatase isozymes. *Steroids*. 1987;50:11-28. doi: 10.1016/0039-128X(83)90058-2.
 13. Kellis JT, Vickery LE. Purification and characterization of human placental aromatase cytochrome P-450. *J Biol Chem*. 1987;262:4413-4420.
 14. Muto N, Tan L. Purification of oestrogen synthetase by high-performance liquid chromatography. Two membrane-bound enzymes from the human placenta. *J Chromatogr*. 1985;326:137-146. doi: 10.1016/S 0021-9673(01)87439-2.
 15. Pasanen M, Pelkonen O. Solubilization and partial purification of human placental cytochromes P-450. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981;103:1310-1317. doi: 10.1016/0006-291X(81)90265-5.
 16. Mendelson CR, Wright EE, Evans CT, et al. Preparation and characterization of polyclonal and monoclonal antibodies against human aromatase cytochrome P-450 (P-450AROM), and their use in its purification. *Arch Biochem Biophys*. 1985;243:480-491. doi: 10.1016/0003-9861(85)90525-9
 17. Simpson ER, Mahendroo MS, Mean GD, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev*. 1994;15:342-355.
 18. Toda K, Yang LX, Shizuta SJ. Transcriptional regulation of the human aromatase cytochrome P450 gene expression in human placental cells. *Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;53:181-190. doi: 10.1016/0960-0760(95)00032-U.
 19. Shozu M, Zhao Y, Bulun SE, et al. Multiple splicing events involved in regulation of human aromatase expression by a novel promoter, I.6. *Endocrinology*. 1998;139:1610-1617. doi: 10.1210/en.139.4.1610
 20. Sebastian S, Bulun SE. A highly complex organization of the regulatory region of the human CYP19 (aromatase) gene revealed by the human genome project. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4600-4602. doi: 10.1210/jcem.86.10.7947.
 21. Bulun SE, Sebastian S, Takayama K, et al. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86(3-5):219-224. doi: 10.1016/S 0960-0760(03)00359-5.
 22. Shozu M, Akasofu K, Harada T, Kubota Y. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:560-566. doi: 10.1210/jcem-72-3-560.
 23. Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, et al. Genetic and Clinical Spectrum of Aromatase Deficiency in Infancy, Childhood and Adolescence. *Horm Res*. 2009;72:321-330. doi: 10.1159/000249159.
 24. Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, et al. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1739-1745. doi: 10.1210/jc.82.6.1739.
 25. Burkhard LH, Saller B, Janssen OE, et al. Impact of Estrogen Replacement Therapy in a Male with Congenital Aromatase Deficiency Caused by a Novel Mutation in the CYP19 Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5476-5484. doi: 10.1210/jc.2002-020498.
 26. Берштейн Л.М., Ларионов А.А., Крюкова О.Г., и др. Исследование ароматазной активности в мышечной ткани человека // *Вопр. мед. химии*. - 1996. - Т. 42. - № 1. - С. 76-82. [Bershtejn LM, Larionov AA, Krjukova OG, et al. Research aromatase activity in human muscle tissue. *Vopr. med. himii*. 1996;42(1):76-82. (In Russ).]
 27. Tilson-Mallett N, Santner SJ, Feil PD, et al. Biological significance of aromatase activity in human breast tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:1125-1128. doi: 10.1210/jcem-57-6-1125.
 28. Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Investigat*. 1969;48:2191-2201. doi: 10.1172/JCI106185.
 29. MacDonald PC, Rombaut RP, Siiteri PK. Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion of plasma A4-androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized. *J Clin Endocrinol Metab*. 1967;27:1103-1111. doi: 10.1210/jcem-27-8-1103.
 30. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, et al. Plasma precursors of estrogen II. Correlation of the extent of conversion of

- plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:476-479. doi: 10.1210/jcem-38-3-476.
31. Aylamazyan E.K. Soderzhanie beta-endorfina, estro- na i androstendiona v krovi zhenshin s ozhireniem i nedostatochnostyu yaichnikov // Aktualnyie voprosyi fiziologii i patologii reproduktivnoy funktsii zhenschiny: materialyi XXI nauchnoy sessii NII akusherstva i ginekologii im. D.O. Otta RAMN. - SPb., 1992. - S. 117-120. [Aylamazyan E.K. The content of beta-endorphin, androstenedione and estrone in blood of obese women with ovarian failure. Aktual'nye voprosy fiziologii i patologii reproduktivnoy funktsii zhenshhiny. [Conference proceedings] Materialy XXI nauchnoy sessii NII akusherstva i ginekologii im. D.O. Otta RAMN. Saint Petersburg; 1992. P. 117-120. (In Russ).]
 32. Lin L, Ercan O, Raza J, et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:982-990. doi: 10.1210/jc.2006-1181.
 33. Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ, et al. The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem.* 1970;18:315-333. doi: 10.1177/18.5.315.
 34. Savina V.A., Potin V.V., Tarasova M.A. Rol aroma- tazyi v patogeneze pervichno-ovarialnoy nedostatochnosti // Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney. - 2010. - Vyip. 6. - S. 85-93.
 35. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiha H, et al. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fer- til Steril.* 1999;72(6):1100-1106. doi: 10.1016/S 0015- 0282(99)00424-0.
 36. Potin V.V., Tarasova M.A., Yarmolinskaya M.I., i dr. Sposob otsenki aromataznoy aktivnosti Pat. # 2481587; opubl. 10.05.2013, Byul. # 13. [Potin VV, Tarasova MA, Jarmolinskaja MI, et al. Method for evaluation of aromatase activity. Pat. # 2481587 opubl. 10.05.2013, Bjul. # 13. (In Russ).]
 37. Timofeeva E.M., Potin V.V., Yarmolinskaya M.I. Metodika opredeleniya ovarialnoy aromataznoy aktivnosti u zhenshin reproduktivnogo vozrasta // Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. - 2014. - T. 2. - # 46. - S. 58-62. [Timofeeva EM, Potin VV, Jarmolinskaja MI. Methods of determining the ovarian aromatase activity in women of reproductive age. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2014;46:58-62. (In Russ).]
 38. Potin V.V., Tarasova M.A., Yarmolinskaya M.I., i dr. Sposob otsenki ovarialnoy aromataznoy aktivnosti. Pat. # 2549491; opubl. 27.04.2015, Byul. # 12. [Potin VV, Tarasova MA, Jarmolinskaja MI, et al. A method of evaluating ovarian aromatase activity. Pat. # 2549491. opubl. 27.04.2015, Bjul. # 12. (In Russ).]
 39. Denisova V.M., Potin V.V., Yarmolinskaya M.I., Timofeeva E.M. Aktivnost ovarialnoy aromatazyi pri endometrioze // Zhurnal akusherstva i zhenskih bo- lezney. - 2013. - Vyip. 2. - S. 17-22. [Denisova VM, Potin VV, Jarmolinskaja MI, Timofeeva EM. Ovarian aromatase activity in endometriosis. Zhurnal akusherstva izhenskih bolezney. 2013;12(2):17-22. (In Russ).]
 40. Nikolaenkov I.P., Potin V.V., Tarasova M.A., i dr. Aktivnost ovarialnoy aromatazyi u bolnyih sindromom polikistoznyih yaichnikov // Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney. - 2014. - Vyip. 1. - S. 10-16. [Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase activity in patients with polycystic ovary syndrome. Zhurnal akusherstva izhenskih bolezney. 2014;1:10-16. (In Russ).]
 42. Samojlovich Ya.A., Potin V.V., Tarasova M.A., i dr. Defitsit ovarialnoy aromatazyi kak prichina normogonadotropnoy anovulyatsii // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. - 2015. - # 2. - S. 25-31. [Samojlovich JaA, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase deficiency as the cause of anovulation normogonadotropic. Rossijskiy vestnik akushera-ginekologa. 2015;2:25-31. (In Russ).]
 43. Belyakov N.A., Belyakov N.A., Chubrieva S.Yu., Gluhov N.V. Insulinorezistentnost i sindrom polikistoznyih yaichnikov. // Efferentnaya terapiya. 2002

SUMMARY

MODERN METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEFINITION OF OVARIAN AROMATASE IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

D.Sh. Kudratova, D.I. Tuksanova, R.Kh. Khodjaeva
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
Uzbekistan, Bukhara

In order to study ovarian aromatase activity in polycystic ovary syndrome (PCOS) examined 65 patients with PCOS and 45 healthy women of reproductive age. Aromatase activity determined using estradiol/number of antral follicles in both ovaries ratio (E2/п). Values ovarian aromatase positively correlated ($p < 0.05$) with the results of its determination by a test with the aromatase inhibitor letrozole in PCOS. Reduced aromatase activity of antral follicles was present in 59 % of patients with PCOS. These data indicate that E2/п ratio allows to evaluate ovarian aromatase and that an absolute or relative deficiency of ovarian aromatase underlies the pathogenesis of PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome; ovarian aromatase.

ТҮЙІНДЕМЕ

АНАЛЫҚ БЕЗДІҢ ПОЛИКИСТОЗДЫ СИНДРОМЫ КЕЗІНДЕ ОВАРИАЛЬДІ АРОМАТАЗАНЫ АНЫҚТАУДЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ӘДІСТЕМЕЛІК ТӘСІЛДЕРІ

Д. Ш. Қудратова, Д. И. Туксанова, Р. Х. Ходжаева
Әбу Әли ибн Сино атындағы Бұхара мемлекеттік медицина институты
Өзбекстан, Бұхара

Аналық бездің поликистозды синдромы (АБПС) кезінде овариальді ароматазалық белсенділікті зерттеу мақсатында репродуктивті жастағы АБПС-мен ауыратын 65 және дені сау 45 әйел тексерілді. Ароматазалық белсенділікті эстрадиол коэффициентінің /екі аналық бездегі антральды фолликулдар санының (Э2/п) көмегімен анықтайды. Овариальді ароматазаның мәнін АБПС кезінде ароматаза ингибиторы летрозолмен тестісі көмегімен оны анықтау нәтижелерімен оң корреляциялады ($p < 0,05$). Антральді фолликулалардың төмендетілген ароматазалық белсенділігі АБПС-мен ауырғандардың 59 % болды. Алынған деректер Э2/п коэффициенті овариальді ароматазаны бағалауға мүмкіндік беретінін және овариальді ароматазаның абсолюттік немесе салыстырмалы тапшылығы АБПС патогенезінің негізінде жататынын көрсетеді.

Түйінді сөздер: аналық бездің поликистозды синдромы; овариальді ароматаза.

МРНТИ 76.29.48
УДК 614.2

ОБНАРУЖЕНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ САМОЗАБОРА (SELF SAMPLING): НОВАЯ МОДЕЛЬ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.А. Ковалев

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования» МЗ Украины
Украина, Запорожье

АННОТАЦИЯ

В статье представлены преимущества скрининга рака шейки матки на основе выявления онкогенных штаммов вируса папилломы человека перед традиционным цитологическим скринингом методом PAP-теста. Метод самозабора Self sampling с помощью инструмента Qvintip компании Aproxix (Швеция) позволяет увеличить процент женщин, участвующих в национальных программах популяционного скрининга, что приведет к улучшению показателей заболеваемости и смертности женского населения от рака шейки матки.

Ключевые слова: скрининг рака шейки матки, вирус папилломы человека, метод самозабора Self sampling.

Примерно 20% человеческих раков являются вирус-ассоциированными [18].

Сегодня достоверно известно о семи онкогенных РНК и ДНК вирусах, которые являются причиной развития Т- и В-клеточной лимфомы, волосато-клеточного лейкоза, саркомы Капоши, гепатоцеллюлярного рака, а также вызывают рак шейки матки, ано-генитальные карциномы, рак полости рта, рак назо-фаринкса [20].

Двух-цепочечный ДНК папиллома вирус является объектом наиболее активного изучения [5].

Исследование механизмов вирусного канцерогенеза позволило изменить программы профилактики и скрининга рака шейки матки [24, 39].

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Семейство вирусов папилломы человека (ВПЧ) было открыто в 1972 году Stefania Jabłońska [32].

Наиболее важный вклад в изучение этих канцерогенных вирусов внес Harold zur Hausen, лауреат Нобелевской премии 2008 года [40].

Группа вирусов из семейства ВПЧ включает 27 видов, 5 родов и более 170 штаммов.

У человека папилломавирусы могут вызывать появление остроконечных кондилом, бородавок и злокачественных опухолей. Онкогенными являются 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66 штаммы, которые по классификации МАИР относятся к биологическим канцерогенам 1А класса [12,13].

Вирус папилломы человека в 100% ассоциирован с раком шейки матки, в 90% с анальным раком, в 40% с раком вагины и вульвы, в 50% с раком пениса, в 30% с раком орофаринкса и редко (2,5%) с раком полости рта и гортани [30, 31].

Дискутируются вопросы роли ВПЧ в канцерогенезе рака мочевого пузыря, предстательной железы, рака яич-

ника, рака молочной железы, и даже немелкоклеточного рака легкого у молодых женщин, однако эти предположения требуют веских доказательств.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки связан с сексуальной активностью человека.

После внедрения в организм женщины вирус папилломы человека проникает в базальный слой эпителия шейки матки, преимущественно в зоне перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический [4].

Обычно в течение 6-12 месяцев происходит спонтанная элиминация вируса. При злокачественной форме паразитирования развивается латентное течение инфекции с последующей активацией процесса и переходом его в стадию клинических проявлений. Инкубационный период может длиться несколько лет. Возможно одновременное заражение несколькими штаммами папилломавирусов [25].

Взаимодействие между ВПЧ и клетками эпителия шейки матки – стадийный процесс. Острая инфекция переходит в стадию вирусной персистенции, затем в прогрессирование предраковых заболеваний и, наконец, в инвазивный рак.

ВПЧ является исключительно интра-эпителиальной инфекцией. При ней нет виремии, нет цельного вируса в крови, нет вирус-ассоциированного цитолиза и гибели клеток. Репликация и высвобождение вируса не связаны с воспалением и высвобождением провоспалительных цитокинов. При ВПЧ-инфекции нет активации антиген-презентирующих клеток. Противовирусный иммунитет реализуется исключительно на уровне кератиноцитов [8, 9].

Вирусный геном в базальном слое цервикального эпителия может сохраняться длительное время и реак-

тивация ВПЧ возможна через много лет, при депрессии иммунной системы или в старости [21].

В клетках базального эпителия вирус может существовать в двух формах – эписомальной (вне хромосом клетки) и интросомальной (встроенной в геном). Последняя форма существования вируса является агрессивной и предполагает его персистенцию с последующим вероятным развитием клинических проявлений болезни [6].

Ряд ко-факторов поддерживает персистенцию ВПЧ-инфекции в организме хозяина. Выживание вируса зависит от его вирулентности (онкогенные штаммы HPV16, HPV18, HPV51, HPV56 или HPV59) или связана с составом микробиоты (ко-инфекция), которая сильно отличается у различных индивидуумов в шейке матки, во влагалище, вульве, пенисе, анусе, ротоглотке [8].

Персистенции вируса способствует также ослабление иммунной системы хозяина (иммуносупрессия после трансплантации органа, наличие ВИЧ или Chlamydia trachomatis) и факторы, связанные с социальным поведением (курение, бисексуализм, длительное использование гормональных контрацептивов).

ПРЕДРАКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Систематическое цитологическое исследование мазков для диагностики цервикального рака начали одновременно в 1928 году Aurel Babes в Румынии и George Nicolas Papanicolaou в США [16].

Изучение клеточных аномалий в вагинальных мазках было названо “новой диагностикой рака”. В 1954 году George Papanicolaou совместно с гинекологом Herbert Traut издали атлас эксфолиативной цитологии, а окрашенные мазки клеток цервикального канала начали называть PAP-тестом. Позже метод цитологического исследования цервикальных мазков стал простым и удобным инструментом онкологического скрининга.

На основании динамики цитологических изменений в клетках эпителия были изучены стадии канцерогенеза рака шейки матки и создана цитологическая классификация этого состояния.

Для развития инвазивной карциномы требуется время и чередование стадий дисплазии. Дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) характеризуется наличием нетипичных клеток на шейке матки. Для каждой степени дисплазии характерны те или иные изменения – от невыраженных с умеренной пролиферацией клеток базального слоя (CIN 1), до тяжелых изменений с появлением патологических митозов и наличием огромных гиперхромных ядер клеток (CIN 3) – [17].

Наличие дисплазии еще не означает развитие рака шейки матки. Только у 1% женщин с дисплазией CIN 1 состояние переходит в стадию CIN 2 и CIN 3. Только у 16–25% женщин CIN 2 будет прогрессировать до CIN 3. CIN 3 разовьется в инвазивную карциному не чаще, чем у 12–32% женщин [33].

Таким образом, однократная цитологическая картина цервикального мазка не может предсказать будущие изменения в шейке матки и очень условно отражает перспективу развития рака.

К недостаткам цитологического исследования, проводимого у здоровых женщин, следует отнести также большую вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов при оценке клеток цервикального эпителия, высокий процент субъективных ошибок, необходимость проведения обязательных повторных осмотров, проведение уточненной диагностики [1].

Более 80% собранных цитологических проб не отвечают нужным требованиям и не информативны. Чаще всего наблюдаются ошибки во время забора материала (клетки не попали на цитобрашу, неправильно перенесены на стекло или плохо сохранились). Нередки ошибки при оценке материала (клетки присутствуют, но не найдены или клетки правильно не классифицированы) – [26].

Недостатками популяционного цитологического скрининга являются также сложности его организации – ограниченная доступность исследования в отдаленных регионах, нежелание женщин подвергаться многократным исследованиям, необходимость создания сети хорошо оснащенных цитологических лабораторий и высокая стоимость профилактических массовых осмотров в масштабах всей страны, особенно в случае использования современных методов на основе жидкостной цитологии (например, технология BD SurePath™) – [7].

У молодых женщин и у женщин после ВПЧ-вакцинации цитологическое исследование эпителия шейки матки имеет особенно низкую информативность и требует создания отдельного протокола исследования.

СВЯЗ ИНФЕКЦИИ ВПЧ И ЦИТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭПИТЕЛИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки, не связанный с ВПЧ-инфекцией, развивается крайне редко (менее 0,5%). Практически все случаи рака шейки матки являются вирус-ассоциированными [5].

Наличие вирусной инфекции в шейке матки может быть обнаружено клинически, цитологически, гистологически и с помощью методов молекулярной биологии.

Косвенные признаки вирусного поражения эпителия шейки матки («предраковый комплекс») были известны еще в 50-х годах прошлого века. Об этом сообщал Dr. J. Ernest Ayre, создатель шпателя для цервикальной биопсии.

Dr. Leopold G. Koss в 70-х годах описал койлоцитарную атипию, как признак папилломавирусной инфекции (паракератоз, гиперкератоз, двухъядерные клетки, атипичные плоские клетки с ороговением в центре) – [2].

Сегодня хорошо известно, что существует прямая зависимость между вирусным повреждением клетки и ее диспластическими изменениями.

Современный взгляд на связь CIN и ВПЧ заключается в следующем.

CIN1 считается морфологическим отражением ВПЧ-инфекции и не требует никакого лечения.

Поражения на уровне CIN2 следует рассматривать как «тяжелые проявления» инфекции, а не как предрак.

CIN3 считается суррогатным признаком предрака и обычно требует дополнительной уточненной диагностики, а также лечения (хотя только некоторые поражения

на самом деле превратятся в инвазивный рак).

Условно можно говорить, что существует «опасный» и «неопасный» CIN3. Так тяжелая дисплазия CIN3, ассоциированная с ВПЧ штаммом низкого онкогенного риска (например, HPV68) у 20-летней женщины не является опасной в отношении развития инвазивной карциномы. В то же время, наличие CIN3, ассоциированной с HPV16 высокого онкогенного риска у 45 летней женщины свидетельствует о большой вероятности развития у нее рака шейки матки.

В настоящее время разработаны несколько гистологических (CIN, LAST), цитологических (WHO, Bethesda) и молекулярная классификация предраковых изменений шейки матки [22].

Согласно этим классификациям, состояния CIN2 и CIN3 соответствуют в классификациях LAST и Bethesda поражению HSIL (тяжелое плоскоклеточное интраэпителиальное поражение – High grade squamous intraepithelial lesion). Это также соответствует состоянию умеренной и тяжелой атипии по классификации WHO, а на молекулярном уровне (наличие ВПЧ-инфекции) характеризуется как предрак.

Более глубокое изучение молекулярных механизмов канцерогенеза рака шейки матки и признание ведущей роли ВПЧ-инфекции в этом процессе привело к фундаментальным изменениям в организации профилактических и скрининговых онкологических программ [10].

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Первый онкоэпидемиологический анализ по изучению смертности от рака был проведен в 1928 году Janet Lane-Claupon [37].

Эта женщина-врач сделала вывод, что улучшение выживаемости онкологических больных в будущем будет связано не столько с лечением рака, сколько с его ранней диагностикой. Эта идея через 40 лет трансформировалась в концепцию медицинского скрининга, которая была изложена в знаменитой монографии Wilson JM, Jungner YG. (Principles and practice of mass screening for disease) в 1968 году [36].

Критерии популяционного скрининга Вильсона-Джаннера являются основой для внедрения подобного рода программ во всех странах, которые заняты вопросами профилактической онкологии.

Европейские рекомендации для населения по борьбе с раком (3-я версия) предполагают внедрение в систему здравоохранения таких программ, как скрининг коло-ректального рака, скрининг рака молочной железы и скрининг рака шейки матки.

В странах Западной Европы и Северной Америки популяционный скрининг рака шейки матки был начат с конца 80-х годов прошлого столетия. Уже через 3-5 лет, когда охват женского населения скрининговыми программами достиг 70%, отмечено резкое снижение заболеваемости инвазивным раком – с 17,0 до 8,0 на 100 000 населения. Заболеваемость этим видом рака в странах Европейского Союза продолжает снижаться, в то время как в странах, где нет скрининга (Восточная Европа и страны южнее африканской Сахары) продолжает расти [14, 23, 34].

По мере накопления опыта проведения профилактических программ стало ясно, что медицинский эффект от онкологического скрининга входит в некоторые противоречия с вопросами его организации и экономической целесообразности.

Эффект в виде снижения общей заболеваемости на уровне всей популяции может быть достигнут только в случае непрерывной, на протяжении многих лет, реализации программы скрининга, адекватного государственного финансирования и согласия женщин участвовать в скрининге.

Очевидно, что расходы на государственную программу скрининга должны быть приемлемыми и не конкурировать с другими медицинскими программами, особенно в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения. Сам же скрининговый тест должен быть доступным, удобным, неинвазивным, безопасным, недорогим и желателен комфортно.

ВПЧ-СКРИНИНГ: ДАЛЕКО ЗА ПРЕДЕЛАМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЦИТОЛОГИИ

В 2015 году в Европе произошли кардинальные изменения в модели скрининга рака шейки матки. К этому времени были закончены глобальные национальные проекты - POBASCAM trial и NTCC trial, в которых на протяжении нескольких лет принимали участие почти 45 000 женщин в возрасте от 29 до 60 лет [27, 38].

Все женщины участвовали в скрининге рака шейки матки на основе выявления вируса папилломы человека. Полученные результаты были сопоставлены с данными цитологического исследования цервикального эпителия каждой женщины.

Было установлено, что присутствие ВПЧ зависело от возраста. В молодом возрасте (29-33 года) вирус был обнаружен у 12% женщин, в возрасте 59-60 лет – в 2,4% случаев.

Была обнаружена полная корреляция между цитологическими изменениями в эпителии шейки матки и наличием ВПЧ. В клетках без диспластических изменений ВПЧ обнаруживали очень редко (3,6%). При пограничном и мягком дискариозе – ВПЧ обнаружен уже у 34,6% женщин. При умеренном дискариозе – у 88,3%, при тяжелом дискариозе – у 92,5%, при карциноме in situ – у 95,2% и при инвазивном раке – у всех 100,0% женщин.

Результаты исследований NTCC и POBASCAM позволили сделать вывод, что скрининг рака шейки матки на основе выявления ВПЧ является на 60-70% эффективней, чем скрининг на основе PAP-теста, особенно для выявления гистологических повреждений на уровне CIN 2-3.

Чувствительность цитологических тестов заметно снижалась у женщин в постменопаузе. Более того - у большинства женщин с поражениями CIN2-3 на шейке матки имелась нормальная цитологическая картина мазка.

Молекулярный ВПЧ-тест обеспечивал более лучшую защиту от инвазивной карциномы, чем цитологический скрининг [19].

После опубликованных результатов POBASCAM trial и NTCC trial начиная с 2016 года в странах Евросоюза население участвует в скрининге на основе проведения ВПЧ-теста, который заменяет цитологическое исследо-

вание вагинальных мазков. ВПЧ-скрининг начинают у женщин в возрасте до 30 лет с последующими 5-летними интервалами вплоть до 60 лет (в Швеции скрининг продлен до 65 лет).

МЕТОД САМОЗАБОРА SELF SAMPLING

Важной особенностью европейской (шведской) модели скрининга рака шейки матки является метод самозабора, который проводится самой женщиной без участия врача-гинеколога вне медицинского учреждения [11,15].

Для проведения ВПЧ-теста получение клеток цервикального эпителия не требуется - достаточно исследовать только вагинальную слизь, которая может содержать вирусную ДНК.

Для самозабора используют специальный HPV Test Qvintip, который производится шведской компанией Aproxix. Это простой и надежный в обращении набор для самостоятельного взятия небольшого количества влажной отделяемой. В набор входит пластиковая палочка с рабочей намокающей головкой, пластиковая пробирка, инструкция и конверт для пересылки [29].

В удобное время, в уединенной обстановке, без участия врача женщина выполняет самообследование и затем отправляет образец по почте в сертифицированную лабораторию для проведения ПЦР-исследования. Использовать для проведения ВПЧ-теста обычные щеточки, которые применяются при ПАП-цитологическом исследовании цервикального мазка, нельзя, поскольку материал быстро высыхает.

СЕРТИФИЦИРОВАННАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

После выполнения самообследования рабочая часть инструмента Qvintip должна быть помещена в сухую транспортную пробирку и отправлена в сертифицированную лабораторию для проведения ДНК-генотипирования с помощью реакции ПЦР (полимеразная цепная реакция). Принцип метода основан на амплификации (многократном увеличении числа копий) специфичного для данного возбудителя участка ДНК.

ПЦР должна обнаружить и идентифицировать все штаммы Human Papillomavirus высокого канцерогенного риска в исследуемом биоматериале (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы).

Выявление вирусной ДНК во влажной отделяемой свидетельствует о наличии папиллома-вирусной инфекции, которая ассоциирована с риском развития инвазивного рака.

Требования к лаборатории, которая проводит скрининговые исследования в масштабах всей страны, очень велики. Такая лаборатория должна решать вопросы логистики (быстрой доставки материала из любой отдаленной точки), иметь большой опыт проведения массовых исследований ПЦР, иметь сертификаты качества. Очень важен последующий учет и преемственность работы лаборатории с клиницистами для проведения уточняющей диагностики и при необходимости – соответствующего лечения.

МОТИВАЦИЯ ЖЕНЩИН ДЛЯ УЧАСТИЯ В СКРИНИНГЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Организация популяционного скрининга хотя бы для одной локализации рака представляет непростую задачу. До сих пор во многих странах онкологический скрининг проводится на индивидуальной основе и не влияет на общие показатели заболеваемости и смертности.

Главные нерешенные вопросы: кто должен заниматься организацией популяционного скрининга, кто будет платить за проведение скрининговых тестов и как мотивировать здоровых женщин без признаков заболевания проходить регулярные профилактические обследования.

Анализ показал, что есть 4 категории женщин, которые по-разному относятся к идее скрининга: женщины, которые никогда не проходили скрининг, женщины, которые прошли скрининг однократно и в дальнейшем пропускали скрининговые процедуры, женщины, которые проходят обследования с большими многолетними перерывами и женщины, которые полностью придерживаются графика скрининга.

Проанализированы основные причины, почему женщины отказываются от участия в скрининге. Таковыми являются:

- Низкие знания о РШМ и его профилактике
- Негативное отношение женщин к процедуре кольпоскопии и возможной биопсии тканей шейки матки;
- Боязнь боли во время обследования;
- Нарушение конфиденциальности;
- Нежелание, чтобы вторгались в частную жизнь;
- Боязнь раздеться;
- Застенчивость;
- Плохая гигиена;
- Расположение смотрового кабинета рядом с другими медицинскими кабинетами;
- Длинная очередь в ожидании гинеколога;
- Большое расстояние от места жительства (работы) до места проведения скрининга;
- Проблемы с транспортом;
- Некоторые женщины не участвуют в скрининге из-за наличие других (как считают, более опасных) болезней.

По предварительным подсчетам, более 60% женщин не участвуют в скрининге рака шейки матки из-за нежелания посещать кабинеты женской консультации, нехватки времени, религиозных и психологических неудобств во время осмотра. Коллективный международный опыт свидетельствует, что повысить процент участия женщин в цитологическом PAP-скрининге невозможно.

Исследование в Швеции также показало, что большинство женщин (65%) с впоследствии диагностированным раком шейки матки не посещали организованный скрининг на основании проведения PAP-мазка, а около 25% женщин заболели раком, несмотря на регулярное участие в цитологическом скрининге из-за «ложноотрицательных» результатов [3].

Количество «ложноотрицательных» мазков указывает на низкую чувствительность PAP-цитологического скрининга.

Практически все отрицательные моменты, связанные со старой моделью скрининга рака шейки матки можно устранить, если использовать новую модель скрининга –

метод самозабора (Self sampling).

Перед массовым использованием метода самозабора тест Qvintip был исследован в госпитале Университета Упсалы в Швеции. Анкетирование 75000 участниц исследования показало, что все женщины предпочли метод самозабора периодическим осмотрам у врача гинеколога.

Метод самозабора (Self sampling) резко повысил мотивацию европейских женщин к участию в скрининге – 87% участниц программы предпочли бы собирать ва-

гинальную жидкость в домашних условиях, если бы им предложили такую возможность [35].

Кроме того, риск получения «ложноотрицательных» результатов при этом методе оказался минимален [27].

Метод самозабора с помощью теста Qvintip – это лучшая идея, которая появилась в профилактической онкологии за последнее десятилетие. Уровень успеха от массового внедрения этого теста может оказаться огромным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Cervical screening: programme overview». GOV.UK. Public Health England.
2. «Leopold Koss». New York Times. Legacy.com. September 15, 2012. Retrieved 14 October 2012.
3. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:605–606.
4. Arbyn, M. et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann. Oncol.* 22, 2675–2686 (2011).
5. Baseman, J. G. & Koutsky, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 32 (Suppl. 1), S16–S24 (2005).
6. Chow, L. T., Broker, T. R., & Steinberg, B. M. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS* 118, 422–449 (2010).
7. Dhiraj B. Nikumbh, Roopali D. Limitations of cytological cervical cancer screening (Papanicolaou test) regarding technical and cultural aspect in rural India *Asian J Cancer.* 2016 Apr-Jun; 5(2): 79.
8. Doorbar, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin. Sci.* 110, 525–541 (2006).
9. Doorbar, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin. Sci.* 110, 525–541 (2006).
10. Durst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H. & zur Hausen, H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 80, 3812–3815 (1983).
11. I Wikström, M Lindell, K Sanner, and E Wilander. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study *Br J Cancer.* 2011 Jul 26; 105(3): 337–339.
12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. — IARC, 2006.
13. IARC. A review of human carcinogens — PartB: biological agents. 100B, (2011).
14. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
15. Jentschke M, Chen K, Arbyn M. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2016 Sep;82:46-50.
16. M.J. O'Dowd, E.E. Philipp, *The History of Obstetrics & Gynaecology*, London, Parthenon Publishing Group, 1994, p. 547.
17. McCredie, M. R. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 9, 425–434 (2008).
18. McLaughlin-Drubin, M. E. & Munger, K. Viruses associated with human cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1782, 127–150 (2008).
19. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009;124:516–520.
20. Moore, P. S. & Chang, Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat. Rev. Cancer* 10, 878–889 (2010).
21. Nathan A. Krump & Jianxin You Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans *Nature Reviews Microbiology* volume 16, pages684–698 (2018)
22. Nayar R., Wilbur D.C. *The Pap Test and Bethesda* 2014 *Acta Cytologica* 2015; 59:121-132
23. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective
24. Peto, J., Gilham, C., Fletcher, O. & Matthews, F. E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 364, 249–256 (2004).
25. Petry K.U.a · Wörmann B.b · Schneider A. Benefits and Risks of Cervical Cancer Screening *Oncol Res Treat* 2014;37(suppl 3):48-57
26. Petry KU J HPV and cervical cancer. *Clin Lab Invest Suppl.* 2014; 244:59-62;
27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
28. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) *Lancet Oncol.* 2010;11:249–257.
29. Sanner K, Wikström I, Strand A. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer.* 2009;101:871–874

30. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *Cancer Inst.* 2015 Apr 29;107(6):djv086.
31. Snijders, P. J., Steenbergen, R. D., Heideman, D. A. & Meijer, C. J. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J. Pathol.* 208, 152–164 (2006).
32. Jablonska Stefania *BMJ* 2017; 357 Cite this as: *BMJ* 2017; 357;j2891
33. Vink, M. A. et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am. J. Epidemiol.* 178, 1161–1169 (2013)
34. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12.
35. Wikström I, Stenvall H, Wilander E. Attitudes to self-sampling of vaginal smear for human papilloma virus analysis among women not attending organized cytological screening. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007a;86:720–725.
36. Wilson, James Maxwell Glover, Jungner, Gunnar & World Health Organization. (1968). Principles and practice of screening for disease / J. M. G. Wilson, G. Jungner. World Health Organization.
37. Winkelstein, Warren «Vignettes of the History of Epidemiology: Three Firsts by Janet Elizabeth Lane–Claypon». *American Journal of Epidemiology.* 160 (2): 97–101
38. Zucchetto A, Ronco G, Giorgi Rossi P, et al. Screening patterns within organized programs and survival of Italian women with invasive cervical cancer. *Prev Med* 2013; 57: 220–26.
39. zur Hausen, H. & de Villiers, E. M. Cancer “causation” by infections — individual contributions and synergistic networks. *Semin. Oncol.* 41, 860–875 (2014).
40. zur Hausen, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl Cancer Inst.* 92, 690–698 (2000).

SUMMARY

DETECTION OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS BY “SELF SAMPLING”: A NEW MODEL OF SCREENING OF CERVICAL CANCER

O.O. Kovalyov

State institution "Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education" Ministry of Health of Ukraine
Ukraine, Zaporizzia

The article presents the advantages of screening cervical cancer based on the detection of oncogenic strains of human papillomavirus before traditional cytological screening using the PAP test. Self sampling using Aprovix's Qvintip tool (Sweden) allows you to increase the percentage of women participating in national population screening programs, which will lead to an improvement in the incidence and mortality of the female population from cervical cancer.

Key words: *cervical cancer screening, human papillomavirus, Self sampling method.*

ТҮЙІНДЕМЕ

АДАМ ПАПИЛЛОМАСЫ ВИРУСЫНЫҢ ӨЗДІГІНЕН АЛУ ӘДІСІМЕН АНЫҚТАЛУЫ (SELF SAMPLING): ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫНЫҢ СКРИНИНГІНІҢ ЖАҢА ҮЛГІСІ

А.А. Ковалев

Украина ДСМ «Запорожский медицинский дипломный университет» ММ
Украина, Запорожье

Мақалада PAP-тест әдісі арқылы дәстүрлі цитологиялық скрининг алдында адам папилломасы вирусының онкогенді штамдарын анықтау негізінде жатыр мойны обырының скринингінің артықшылықтары ұсынылған. Aprovix (Швеция) компаниясының Qvintip құралы көмегімен Self sampling өздігінен алу әдісі популяциялық скринингтің ұлттық бағдарламаларына қатысатын әйелдердің пайызын арттыруға мүмкіндік береді, бұл әйел халықтың жатыр мойны обырынан аурушандығы мен өлім-жітімінің көрсеткіштерін жақсартуға әкеледі.

Түйін сөздер: *жатыр мойны обырының скринингі, адам папилломасы вирусы, Self sampling өздігінен алу әдісі.*

МРНТИ 76.29.48

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Т.К. Кудайбергенов, Д.В. Джакупов, Ж.У. Султанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Кусаинова, Н.Б. Карабеков,
Б.С. Садыкова, З.Е. Барманашева, И.Н. Каримжанов

Институт репродуктивной медицины
Казахский медицинский университет непрерывного образования
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Проведена оценка эффективности органосохраняющих операций у женщин с бесплодием. Операции были проведены пациенткам с трубно-перитонеальным бесплодием, с бесплодием в сочетании с миомой матки, эндометриозом, внематочной беременностью.

Ключевые слова: органосохраняющие операции, миома матки, эндометриоз, бесплодие, трубно-перитонеальное бесплодие, внематочная беременность.

Регулирование рождаемости – одна из наиболее важных задач каждого государства и основной фактор обеспечения нормальных условий жизни людей. Наряду с угрозой перепроизводства населения на планете существует и другая проблема — увеличение числа бездетных семей. При невысоком уровне рождаемости в высокоразвитых странах рост бесплодия неблагоприятно сказывается на демографических показателях. Средняя частота бесплодия в мире составляет 10-25%, в Казахстане бесплодие находится на уровне 15%[1].

По данным ВОЗ, причины бесплодия подразделяются на трубно-перитонеальные, эндокринные и являются следствием различных гинекологических заболеваний. Трубно-перитонеальный фактор имеет место в 41-85%, поликистозные яичники у 11-16% женщин с бесплодием, в 20% миома матки может быть причиной бесплодия, Сочетание миомы матки с трубно-перитонеальным бесплодием, генитальным эндометриозом, синдромом поликистозных яичников отмечено у 40-60% больных. Пациенткам с бесплодием широко применяют органосохраняющие операции для сохранения детородной и менструальной функции при опухолях матки, придатков и внематочной беременности, а для уменьшения развития спаечного процесса все шире применяется лапароскопия[2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность органосохраняющих операций у пациенток с бесплодием

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ 15.000 операций, выполненных лапароскопическим и лапаротомическим доступом. Операции были проведены в гинекологическом отделении Института репродуктивной медицины (ИРМ) с 2011-2018 годы. В клинике проведены клинико-anamnestические исследования, применены

эндоскопические методы, использованы цитологические, патоморфологические, статистические методики исследования.

Основная задача органосохраняющих операций (ОСО) – сохранение матки и придатков хотя бы с одной стороны. При неэффективности ОСО проводилось экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре женского бесплодия, требующего хирургического вмешательства около 35% составил трубный фактор. Анализ данных показал, что хирургия является эффективным методом лечения пациенток с трубным бесплодием, который позволил достичь беременности естественным путем до 30% случаев. Для устранения трубно-перитонеального фактора бесплодия были проведены эндоскопические реконструктивно-пластические операции (сальпингоовариолизис, фимбриопластика, стоматоластика). Проведение лапароскопии у женщин с бесплодием неустановленного происхождения позволило установить трубно-перитонеальный фактор (спаечный процесс, гидросальпинкс) или эндометриоз.

Реже выявлялась миома матки. Миома матки – наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин репродуктивного возраста. В наших исследованиях большую долю причин бесплодия 60,5% составили сочетанные формы бесплодия с миомой матки – 18%, с эндометриозом различной локализации и форм 32% , с образованиями в яичниках 6% , эндокринные формы - 4,5%. Для повышения эффективности ОСО в 100% у женщин с бесплодием с миомой матки проводилась миомэктомия. При больших размерах миомы в некоторых случаях проводились лапаротомные доступы (1,1%). Размеры матки доходили до 36 недель беременности, максимальное количество удаленных узлов было 95. В 100% удалось выполнить органосохраняющие операции, однако в каждом

втором случае операции сопровождалась кровотечением, что требовало восполнения объема циркулирующей крови, переливанием компонентов крови, эритроцитарной массы. Такие операции возможны при подготовке опытного медицинского персонала, готовности к оказанию необходимой медицинской помощи. Эффективность хирургического лечения бесплодия в сочетании с миомой матки составило около 70%, при неэффективности лечения проводились ЭКО.

За последнее время ежегодно увеличивается доля оперативных вмешательств с удалением очагов глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ). В наших исследованиях эти пациентки составили 14% из 32% всех пациенток с эндометриозом. Эндометриоз относится к группе опухолевидных процессов дисгормональной природы, способных к малигнизации. Многочисленные исследования доказывают наличие рака яичников в 5-10% всех случаев эндометриоза и регистрируют эндометриоз у 4-29% пациенток, больных раком яичников [5-7]. Одним из наиболее тяжелых и агрессивных проявлений эндометриоза является глубокий инфильтративный эндометриоз (Deep infiltrating endometriosis), когда отмечается инвазия эндометриоидных имплантатов более 5 мм в пораженную ткань. Эндометриоз поражает кишечник, крестцово-маточные связки, ректовагинальную перегородку и мочевые пути в 5-40% случаев эндометриоза. ОСО при эндометриозе были показаны при бесплодии, для уменьшения интенсивности боли, для удаления очага эндометриоза, для предотвращения прогрессирования и рецидива заболевания. ОСО желательно проводить однократно. Наличие у пациентки эндометриоза не только снижает частоту успешной имплантации, но и качество получаемых яйцеклеток из-за негативного влияния на них веществ, вырабатываемых эндометриомами. Эндометриоз сам по себе часто является причиной бесплодия и поэтому особенно важно выполнить диагностическую, а иногда и лечебную лапароскопию перед проведением ЭКО, так как это повышает шансы наступления беременности в естественном цикле. При ГИЭ выполняли резекцию яичников с вылушиванием капсулы кисты, были освобождены от спаек маточные трубы, яичников, матки, иссечение эндометриоидных инфильтратов с кишечника, мочевого пузыря, мочеточников. Эти операции считаются одними из сложнейших в эндоскопической

гинекологии. Непременным условием эффективности хирургического лечения эндометриоза, миомы матки является применение гормонотерапии после операции в течение не менее 2-3-х месяцев во избежание рецидивов, поскольку гарантии полного удаления очагов эндометриоза быть не может. Правильное выполнение операций, послеоперационная гормональная терапия позволила в 100% избавить женщину от болей, в 16,9% решить репродуктивную функцию [8]. Хирургический метод эффективен в большинстве случаев (пациентка должна быть прооперирована однократно и в оптимальном объеме, предпочтительный доступ лапароскопический, операцию желательно выполнять в лютеиновую фазу). Хирургическое лечение имеет ограничения: риск снижения овариального резерва и высокая частота рецидивов.

В клинике также проводились операции по поводу внематочных форм беременности у женщин, ранее страдавших бесплодием. К сожалению, у 71% женщин маточную трубу сохранить не удалось, произведена тубэктомия, реже проведена туботомия, эвакуация плодного яйца 21%, выдавливание (extrusion) плодного яйца – 6,5% и в 1,5% выявлена шеечная беременность. В ИРМ разработана и внедрена методика органосохраняющей операции при шеечной форме внематочной беременности. В лечении шеечной беременности в основном преобладает потеря репродуктивной функции, ввиду развития массивного кровотечения в 14-50% случаев, что может привести к неблагоприятному исходу. Риск внематочной беременности повышается с возрастом и наиболее высок у женщин 35-44 лет. Относительный риск летального исхода при внематочной беременности примерно в 10 раз выше, чем при родах, и в 50 раз выше, чем при искусственном аборте [9,10].

Методика органосохраняющей операции в нашей клинике при шеечной беременности состояла из 2 этапов: 1) перевязка маточных артерий лапароскопическим доступом; 2) цервикогистерорезектоскопия. Отдаленные результаты показали, что у 30% женщин беременность наступила самостоятельно, а 20% женщин проводилась программа ВРТ [11].

Таким образом эффективность органосохраняющих операций составила около 50%. Рецидивы имели место в 4-20% случаев. При безэффективности хирургического лечения пациенткам рекомендовалось проведение ЭКО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М. Клиническая практика в репродуктивной медицине.-Алматы: MedMedia Казахстан, 2015.464 с.
2. Т.К.Кудайбергенов Хирургическое лечение и реабилитация у больных с бесплодием — Алматы.2004.226с.
3. Султанова Ж.У., Джакупов Д.В., Шардарбекова Д.Д. Хирургические аспекты в подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям. Акушерство, гинекология и перинатология,2018; 1-2: 196-198.
4. Назаренко Т.А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.176 с.
5. Джакупов Д.В., Кудайбергенов Т.К., Кукубасов Е.К.. Эндометриоз и карцинома яичников. Клинический случай. Репродуктивная медицина 2018; 1(34):.30-34.
6. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, et al (2015). Distinct β -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. Am J Clin Pathol, 2015;144: 452-63.
7. Aline Veras Morais Brilhante¹, Kathiane Lustosa Augusto², Manuela Cavalcante Portela², Luiz Carlos Gabriele Sucupira¹, Luiz Adriano Freitas Oliveira¹, Ana Juariana Magalhães Veríssimo Pouchaim¹, Lívia Rocha Mesquita Nóbrega¹, Thaís Fontes de Magalhães³, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira³ Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer) Endometriosis and Ovarian Cancer C.11-16
8. Джакупов Д.В., Шардарбекова Д.Д., Барманашева З.Е. с соавт. Хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза. Репродуктивная медицина 2018; 1(34):.34-38.
9. Мамедалиева Н.М. Практическое руководство по оказанию неотложной помощи в акушерстве и гинекологии.Алматы; 2006.176с.
10. Кудайбергенов Т.К. Руководство по оказанию неотложной помощи в перинатологии. Алматы; 2010. 233 с.
11. Джакупов Д.В., Шардарбекова Д.Д., Кудайбергенов Т.К. Новые подходы в лечении шеечной беременности, Методические рекомендации. Алматы, 2017, 15 с.

REFERENCES

1. Lokshin V.N. Dzhusubaliyeva T.M. Klinicheskaya praktika v reproduktivnoy meditsine.-Almaty MedMedia Kazakhstan, 2015.464 s.
2. Kudaybergenov T.K. Khirurgicheskoye lecheniye i reabilitatsiya u bol'nykh s besplodiyem.- Almaty, 2004.226 s.
3. Sultanova ZH.U., Dzhakupov D.V, Shardarbekova D.D. Khirurgicheskiye aspekty v podgotovke k vspomogatel'nyim reproduktivnym tekhnologiyam. Akusherstvo, ginekologiya i perinatologiya,2018; 1-2: 196-198.
4. Nazarenko T.A. EKO pri ginekologicheskikh i endokrinnnykh zabolevaniyakh - M.: GEOTAR-Media, 2016.176 s.
5. Dzhakupov D.V.,Kudaybergenov T.K., Kukubasov Ye.K. Endometrioz i kartsinoma yaichnikov. Klinicheskiy sluchay. Reproduktivnaya meditsina 2018; 1(34):.30-34.
6. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, et al (2015). Distinct β -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. Am J Clin Pathol, 2015;144: 452-63.
7. Aline Veras Morais Brilhante¹, Kathiane Lustosa Augusto², Manuela Cavalcante Portela², Luiz Carlos Gabriele Sucupira¹, Luiz Adriano Freitas Oliveira¹, Ana Juariana Magalhães Veríssimo Pouchaim¹, Lívia Rocha Mesquita Nóbrega¹, Thaís Fontes de Magalhães³, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira³ Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer) Endometriosis and Ovarian Cancer C.11-16
8. Dzhakupov D.V., Shardarbekova D.D., Barmanasheva Z.Ye. Khirurgicheskoye lecheniye glubokogo infil'trativnogo endometrioza. Reproduktivnaya meditsina 2018; 1(34):.34-38 .
9. Mamedaliyeva N.M. Prakticheskoye rukovodstvo po okazaniyu neotlozhnoy poimoshchi v akusherstve i ginekologii.- Almaty, 2006.176 s.
10. Kudaybergenov T.K. rukovodstvo pookazaniyu neotlozhnoy pomoshchi v perinatologii.Almaty, 2010. 233 s.
11. Dzhakupov D.V., Shardarbekova D.D., Kudaybergenov T.K. Novyye podkhody v lechenii sheyeychnoy beremennosti. Metodicheskkiye rekomendatsii. Almaty, 2017. 15 s.

ТҮЙІНДЕМЕ

БЕДЕУЛІГІ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕГІ АҒЗАЛАРДЫ САҚТАЙТЫН ОПЕРАЦИЯЛАРДЫҢ ТИІМДІЛІГІ

Т.К. Құдайбергенов, Д.В. Джакупов, Ж.У. Султанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Қусайнова, Н.Б. Карабеков,
Б.С. Садыкова, З.Е. Барманашева, И.Н. Каримжанов

Репродуктивті медицина институты
Қазақ Медициналық Үздіксіз білім беру университеті
Қазақстан, Алматы

Бедеулігі бар әйелдерде ағзаны сақтау операцияларының тиімділігі бағаланды. Операция жатыр миомасымен, эндометриозбен, жатырдан тыс жүктілікпен үйлесетін бедеулігі бар және түтік-перитонеальді бедеулігі бар науқастарға жасалды.

Түйін сөздер: ағзаны сақтайтын операциялар, жатыр миомасы, эндометриоз, бедеулік, түтік-перитонеальді бедеулік, жатырдан тыс жүктілік.

SUMMARY

EFFICIENCY OF ORGAN-PRESERVING OPERATIONS IN WOMEN WITH INFERTILITY.

T.K. Kudaibergenov, D.V. Dzhakupov, Z.U.Sultanova, D.D.Shardarbekova, F.A. Kusainova, N.B.Karabekov,
B.S.Sadykova, Z.E. Barmanasheva, I.N. Karimzhanov

Institute of Reproductive Medicine Kazakh Medical University of Continuing Education
Kazakhstan, Almaty

The effectiveness of organ-preserving operations in women with infertility has been evaluated. The operations were performed in patients with tuboperitoneal infertility, with infertility combined with uterine myoma, endometriosis, and ectopic pregnancy

Key words: organ-sparing operations, uterine myoma, endometriosis, infertility, tuboperitoneal infertility, ectopic pregnancy.

МРНТИ 76.29.48

УДК 618.11-008.64-02-092-06:618.177-08:618.17-089.888.11

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ ВРТ У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ПРОГНОЗОМ

Г. Стрелко, Б. Айдин, В. Уланова, О. Малюта, Т. Песчаная, Н. Короткевич, М. Коробко

Медицинский центр «Айвимед»
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение возможностей улучшения результативности протоколов ВРТ у пациенток со сниженным репродуктивным прогнозом путем применения Са ионофора в работе с ооцитами пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование эффективности методики активации ооцитов в протоколах ЭКО- ICSI у пациенток после как минимум одной неудачной попытки ВРТ. Протоколы КСО были идентичными в исследуемой и контрольной группах. Результативность оценивалась исходя из эмбриологических (частота оплодотворения, дробления эмбрионов, процент бластуляции) и клинических показателей (частота наступления беременности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение кальция ионофора в момент проведения процедуры ICSI позволяет улучшить процент оплодотворения ооцитов, процент дробления, процент бластуляции. Это, в свою очередь, позволило повысить частоту наступления беременности в программах ЭКО- ICSI.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение эмбриологических показателей позволило существенно улучшить результаты по частоте наступления беременности у женщин старшего репродуктивного возраста со сниженным прогнозом по наступлению беременности.

Ключевые слова: контролируемая стимуляция яичников, корифоллитропин-альфа, Са ионофор, ЭКО, ICSI.

В последние десятилетия ситуация с фертильностью людей во всем мире существенно изменяется, она отличается в различных регионах, странах, религиозных общинах, глобальная тенденция – это снижение рождаемости. Так, по данным World Fertility Pattern, 2015, общемировое среднее количество детей на 1 женщину составляет 2,5. Надо отметить, что для Восточной Европы, и для Украины, характерные значительно более низкие показатели – в пределах 1,6 - 1,7. Именно потому проблема бесплодного брака сегодня является актуальной как никогда.

Известно, что наиболее эффективным методом лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение. Успех процедуры зависит от множества факторов, среди которых возраст женщины, определяющий качество ооцитов, количество яйцеклеток, качество сперматозоидов. Большое значение имеют также квалификация эмбриологов и условия культивирования эмбрионов. В соответствии со стандартами работы IVF лаборатории, число успешных случаев оплодотворения должно составлять не менее 70%. В большинстве случаев, оплодотворение осуществляют путем введения одиночного сперматозоида в цитоплазму ооцита (ICSI), при этом число успешных случаев оплодотворения должен со-

ставлять не менее 80-85% [1]. Все еще есть случаи полного отсутствия оплодотворения (в 1-3% всех циклов) или уменьшение их количества (число оплодотворившихся ооцитов составляет менее 50%). При этом существенно уменьшаются шансы на получение эмбрионов, достигших стадии бластоцисты, что может привести к безрезультативному циклу и повторяться в течение последующих циклов резервом [2,3]. Уменьшение случаев оплодотворения или его отсутствие может быть связано с недостаточностью активации ооцитов [3, 4, 5]. Причиной недостаточности активации ооцита после оплодотворения могут быть: нарушение деконденсации хроматина головки сперматозоида, преждевременная конденсация хроматина сперматозоидов, дефекты веретена или дефекты спермы и неправильная техника инъекции сперматозоида [6]. Кроме того, неудача оплодотворения может быть вызвана низкой жизнеспособностью, плохой подвижностью и морфологией (тератозооспермия, в особенности, глобозооспермия) сперматозоидов [7,8,9].

Основным регуляторным механизмом активации ооцитов млекопитающих является повышение концентрации ионов кальция в ооплазме в результате слияния мембраны головки сперматозоида с оолеймой. Такая последовательность событий характерна для классическо-

го ЭКО, в то время как при ICSI внутрицитоплазматическое повышение концентрации кальция происходит непосредственно во время инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита. Источником кальция при этом выступает культуральная [10]. Данный механизм является триггером процесса оплодотворения. Дальнейшие колебания внутрицитоплазматической концентрации кальция являются результатом высвобождения из головки сперматозоида фосфолипазы С дзета (PLCz) в ооплазму и играют ключевую роль в дальнейшем развитии эмбриона [11,12].

Следует отметить, что вышеописанный механизм активации реализуется при условии окончательного созревания ооцитов, результатом которого является зрелость ооплазмы – способность генерировать колебания кальция. Зрелость цитоплазмы ооцита является ключевым фактором для успешного оплодотворения [13]. Таким образом, при оплодотворении активация ооцита реализуется благодаря его способности генерировать колебания внутрицитоплазматического кальция в ответ на PLCz сперматозоида [14].

На данный момент существует несколько описанных в литературе подходов для искусственной стимуляции повышения концентрации кальция в ооплазме, среди которых механические, электрические и химические стимулы. [15, 16, 17]. В данном исследовании в качестве химического стимула мы использовали ионофор кальция – кальцимицин (A23187), механизм действия которого заключается в способности встраиваться в мембрану ооцита, позволяя ионам кальция проникать в ооплазму по градиенту концентрации.

Таким образом, учитывая роль Ca в процессах оплодотворения и развития эмбриона, основной целью данного исследования был сравнительный анализ результативности программ ЭКО у пациентов с одним и более неудачным протоколом в анамнезе при использовании ионофра кальция с их первоначальными результатами. Анализировались такие показатели как количество ооцитов, степень их зрелости, число случаев оплодотворения и дробления, число эмбрионов с наличием фрагментации, число случаев выхода blastocyst и частота наступления беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели было проспективно обследовано 45 женщин, страдающих бесплодием. Показаниями к включению женщин в исследование были неудачные протоколы в анамнезе. Из исследования были

исключены женщины с аномальным кариотипом, острыми воспалительными заболеваниями любой локализации на начало лечебной программы ВРТ, врожденными пороками развития или приобретенными деформациями полости матки, при которых невозможна имплантация эмбриона (ов) и вынашивание беременности, доброкачественными опухолями матки, которые деформируют полость матки и (или) требуют оперативного лечения, злокачественными новообразованиями любой локализации.

Обследование пациенток проводили руководствуясь специально разработанной анкетой. Оно включало детальный сбор анамнестических данных, оценку состояния менструальной и репродуктивной функции, гинекологического и соматического статуса. Прогнозирование ответа яичников на стимуляцию проводили путем определения овариального резерва, а именно с помощью оценки сонографических и эндокринных показателей на 2-й или 3-й день спонтанного менструального цикла до начала контролируемой стимуляции яичников. Ультразвуковое сканирование проводили на аппаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. В процессе стимуляции суперовуляции проводили ультразвуковой мониторинг для динамической оценки роста и созревания фолликулов в яичниках (функционально зрелый фолликул размерами 18-20 мм), прироста эндометрия. Ультразвуковую диагностику беременности выполняли на 21 день после переноса эмбриона, кроме того проводился контроль сердцебиения на сроке 6-7 недель.

Для контролируемой стимуляции яичников использовали новый гормональный препарат для лечения бесплодия - Кориголитропин альфа. Он относится к новому классу рекомбинантных гонадотропинов пролонгированного действия. Особенность этой молекулы - вдвое больший период полувыведения по сравнению со стандартным рекомбинантным ФСГ. Это свойство позволяет инициировать и поддерживать мультифолликулярный рост в течение 7 дней после однократной подкожной инъекции. Согласно данным литературы корифоллитропин альфа в дозе 150 мкг инициирует в среднем чуть более сильный ответ яичников по сравнению с суточной ежедневной дозой ФСГ 200 МЕ, что позволило использовать препарат с целью контролируемой стимуляции яичников при плохих ответчиках в сочетании с дополнительными дозами ФСГ и антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона для упрощения дизайна схемы стимуляции, минимизации количества инъекций и укорочения продолжительности стимуляции.

Таблица 1- Схема назначения корифоллитропина-альфа

Элонва, мкг	Дополнительный ФСГ, МЕ	Антагонист ГнРГ
150	200-300	Стандартно с 6-го дня стимуляции или при наличии фолликула >14 мм

Для подготовки клеток и проведения процедуры ICSI были использованы среды производства Sage, Global, Origio и Irvine Scientific. Клетки получали путем трансвагинальной аспирации фолликулов. Сбор ооцитов проводили в стерильных условиях под ламинарным шкафом при соблюдении соответствующего температурного режима (37С). Ооцит-кумулюсный комплекс помещали в среду для сбора ооцитов (Global Collect). После отмывки, ооцит-кумулюсный комплекс выдерживали 1-2 часа в культивационной среде при концентрации CO₂ в атмосфере 6% и температуре 37% до момента денудации.

Для очистки ооцитов от клеток кумкулюса использовали гиалуронидазу (Irvine Scientific). Для предотвращения повреждения яйцеклетки использовались пипетки с соответствующим размером просвета, избегалось слишком энергичного пипетирования. После денудации, ооциты тщательно промывали, чтобы удалить остатки гиалуронидазы. Стадия зрелости ооцитов протоколировалась. Денудация проводилась через определенное время после введения триггера финального созревания (35-36 часов). Учитывая, что денудированные ооциты более чувствительны к изменениям pH, процедура ICSI производилась сразу после денудации. В качестве среды для проведения процедуры ICSI использовали среду с добавлением NEPES (Sage, "Quinn's Advantage Medium"). Оплодотворялись только ооциты на стадии МII. Морфология ооцитов оценивалась дополнительно. Гигантские ооциты или ооциты с морфологическими аномалиями полярного тела не оплодотворялись. Для оплодотворения использовали морфологически нормальные, подвижные сперматозоиды. Инъекция производилась вдали от полярного тела ооцита.

Чашки с каплями среды, содержащей ионофор кальция, готовились за 3-4 часа до начала процедуры ICSI и помещались в инкубатор для уравнивания при концентрации CO₂ в атмосфере 6%. Непосредственно после завершения процедуры ICSI, клетки выдерживали в среде с добавлением ионофора кальция при концентрации CO₂ в атмосфере 6% и температуре 37% (Gynemed, "GM508 Cult Active") на протяжении 15 минут. По окончании инкубирования клетки тщательно промывали в каплях культивационной среды (Origio, "One step") и

переносили в капли свежей культивационной среды того же производителя для дальнейшего культивирования при концентрации CO₂ в атмосфере 6%, кислорода 5% и температуре 37С. Через 16-18 часов проводили оценку оплодотворения исходя из наличия пронуклеусов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток исследуемой группы составил $38,6 \pm 3,9$ лет. Что касается индекса массы тела, то средний его показатель у исследуемых женщин составил $22,02 \pm 2,9$ кг/м², то есть подавляющее большинство женщин имели нормальные показатели массы тела. Учитывая, что сравнение проводилось у тех же пациенток спустя несколько месяцев, показатели среднего возраста и ИМТ не отличались в группах.

Исследование репродуктивной функции установило, что первичное бесплодие наблюдалось у 32 (71,1%) и вторичное – у 13 (28,9%). Учитывая, что повторно лечение проводилось тем же пациенткам, структура бесплодия в группах была идентичной: в 60% случаев (n=27) был найден мужской фактор бесплодия, в 57,8% – трубно-перитонеальный (n=26), в 20% – сниженный овариальный резерв (n=9), в 13,3% – бесплодие неясного генеза (n=6).

Были проанализированы: результат стимуляции, количество полученных ооцитов, дробление эмбрионов, а также показатели беременности и имплантации.

В таб. 2 представлены данные о результатах стимуляции в группах. Данные в группах идентичны, т.к. протоколы КСО проводились у одних и тех же пациенток по стандартной схеме, описанной выше.

В таб. 3 представлены данные о количестве полученных ооцитов, степени их зрелости, числу случаев оплодотворения и бластуляции после использования Ca ионофора и без его применения. Обращает на себя внимание высокая частота наступления беременности в исследуемой группе.

Таблица 2 - Сравнительная характеристика протоколов стимуляции

Показатели	Группа 1 N=45	Группа 2 Ca ионофор N=45	P
Средний возраст (лет)	$38,6 \pm 3,9$	$38,6 \pm 3,9$	P>0,05
Средний индекс массы тела (кг/м ²)	$22,02 \pm 2,9$	$22,02 \pm 2,9$	P>0,05
Средний АМГ	$1,34 \pm 0,75$	$1,34 \pm 0,75$	P>0,05
Средняя длительность бесплодия	$5,77 \pm 4,21$	$5,77 \pm 4,21$	P>0,05
Средняя длительность стимуляции	$9,5 \pm 0,04$	$9,7 \pm 0,05$	P>0,05
Средняя дополнительная доза ФСГ после 7 дней стимуляции (МЕ)	$1242,86 \pm 119,35$	$1267,93 \pm 125,74$	P>0,05

Таблица 3 - Эффективность использования Са ионофора в протоколах ЭКО.

Показатели	Без применения Са ионофора	С применением Са ионофора	P
Количество ооцитов	11,0 ± 3,8	10,7 ± 4,5	P>0,05
M II	8,5±2,6	8,3±3,1	P>0,05
Оплодотворение 2pn, %	6,9±1,3 (81,3%)	7,9±1,7 (96,54%)	P>0,05
Дробление, %	6,6±1,9 (77,7%)	7,7±2,1 (92,3%)	P>0,05
Количество бластоцист, %	4,2±2,2 (49,2%)	5,9±2,1 (71,3%)	
Количество эмбрионов	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,7	P>0,05
Частота наступления беременности, %	0	26 57,8%	P<0,05

Результаты исследования позволяют сделать вывод о положительном влиянии использования кальция ионофора в протоколах ВРТ. Важную роль в результативности лечения играет качество ооцита и его способность к активации в момент оплодотворения. Учитывая высокий средний возраст пациенток, предыдущие неудачные протоколы ВРТ, предполагаемый прогноз наступления беременности у данной группы пациенток был достаточно низким. Существенное улучшение эмбриологических показателей, а именно, частоты оплодотворения, дробления, получения эмбрионов хорошего качества, а также частоты наступления беременности, позволяет широко рекомендовать данную методику работы с ооцитами.

ВЫВОДЫ

1. Проведение процедуры ICSI с применением кальция ионофора позволяет увеличить вероятность оплодотворения ооцитов, число случаев дробления, число случаев бластуляции.

2. У женщин старшего репродуктивного возраста со сниженным прогнозом по наступлению беременности данная методика позволила существенно улучшить результативность циклов ВРТ.

3. Применение данной методики может быть рекомендовано в повторных попытках ЭКО и у пациенток со сниженным качеством ооцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z. ICSI: where we have been and where we are going. *Semin Reprod Med* 2009;27:191–201.
- Flaherty SP, Payne D, Swann NJ, Matthews CD. Aetiology of failed and abnormal fertilization after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1995;10:2623–2629.
- Flaherty SP, Payne D, Matthews CD. Fertilization failures and abnormal fertilization after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13(Suppl. 1):155–164.
- Liu J, Nagy Z, Joris H, Tournaye H, Smitz J, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Analysis of 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 1995; 10:2630–2636.
- Rawe VY, Olmedo SB, Nodar FN, Doncel GD, Acosta AA, Vitullo AD. Cytoskeletal organization defects and abortive activation in human oocytes after IVF and ICSI failure. *Mol Hum Reprod* 2000;6:510–516.
- Swain JE, Pool TB. ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Hum Reprod Update* 2008;14:431–446.
- Yanagida K. Complete fertilization failure in ICSI. *Hum Cell* 2004; 17:187–193.
- Yanagida K, Katayose H, Yazawa H, Kimura Y, Sato A, Yanagimachi H, Yanagimachi R. Successful fertilization and pregnancy following ICSI and electrical oocyte activation. *Hum Reprod* 1999;14:1307–1311.
- Yanagida K, Morozumi K, Katayose H, Hayashi S, Sato A. Successful pregnancy after ICSI with strontium oocyte activation in low rates of fertilization. *Reprod Biomed Online* 2006;13:801–806.
- Tesarik J, Mendoza C, Greco E. The activity (calcium oscillator?) responsible for human oocyte activation after injection with round spermatids is associated with spermatid nuclei. *Fertil Steril* 2000; 74:1245–1247.
- Parrington J, Davis LC, Galione A, Wessel G. Flipping the switch: how a sperm activates the egg at fertilization. *Dev Dyn* 2007;236:2027–2038.
- Kashir J, Heindryckx B, Jones C, De Sutter P, Parrington J, Coward K. Oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility. *Hum Reprod Update* 2010;16:690–703.
- Ajduk A, Malagocki A, Maleszewski M. Cytoplasmic maturation of mammalian oocytes: development of a mechanism

- responsible for sperm-induced Ca²⁺ oscillations. *Reprod Biol* 2008;8:3–22.
14. Tesarik J, Mendoza C. In vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection. *Bioessays* 1999;21:791–801.
 15. Tesarik J, Rienzi L, Ubaldi F, Mendoza C, Greco E. Use of a modified intracytoplasmic sperm injection technique to overcome sperm-borne and oocyte-borne oocyte activation failures. *Fertil Steril* 2002; 78:619–624.
 16. Borges E Jr, de Almeida Ferreira Braga DP, de Sousa Bonetti TC, Iaconelli A Jr, Franco JG Jr. Artificial oocyte activation using calcium ionophore in ICSI cycles with spermatozoa from different sources. *Reprod Biomed Online* 2009a;18:45–52.
 17. F. Vanden Meerschaut, D. Nikiforaki, S. De Gheselle, V. Dullaerts, E. Van den Abbeel, J. Gerris, B. Heindryckx, and P. De Sutter Assisted oocyte activation is not beneficial for all patients with a suspected oocyte-related activation Deficiency *Human Reproduction*, Vol.27, No.7 pp. 1977–1984, 2012.

SUMMARY

STUDY OF THE POSSIBILITIES OF IMPROVING THE RESULTS OF PROTOCOLS OF ART IN PATIENTS WITH POOR REPRODUCTIVE PROGNOSIS

G. Strelko, B. Aydin, V. Ulanova, O. Malyuta, T. Peschanaya, N. Korotkevich, M. Korobko

Medical Center IVMED

Purpose of the study. Study of the effectiveness of the use of Ca ionophore in IVF - ICSI protocols in patients with a poor reproductive prognosis.

Materials and methods. A study was conducted of the effectiveness of the method of oocyte activation in ECO-ICSI protocols in patients after at least one unsuccessful attempt of ART. The protocols of controlled ovarian stimulation were similar in both groups. Effectiveness was estimated on the basis of embryological (fertilization rate, embryo cleavage, blastulation rate) and clinical indicators (pregnancy rate).

Results. The use of calcium ionophore at the time of the ICSI procedure allows to improve the percentage of oocyte fertilization, the percentage of cleavage, the percentage of blastulation. This, in turn, has increased the pregnancy rate in the IVF-ICSI treatment.

Conclusion Improvement of embryological parameters allowed to significantly improve the results of the frequency of pregnancy in women of older reproductive age with a reduced prognosis for the occurrence of pregnancy.

Key words: *controlled ovarian stimulation, corinollitropin-alpha, Ca ionophore, IVF, ICSI.*

ТҮЙІНДЕМЕ

РЕПРОДУКТИВТІ БОЛЖАМЫ ТӨМЕНДЕГЕН НАУҚАСТАРДА ҚРТ ХАТТАМАЛАРЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІН АРТТЫРУ МҮМКІНДІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Г. Стрелко, Б. Айдин, В. Уланова, О. Малюта, Т. Песчаная, Н. Короткевич, М. Коробко

«Айвимед» медициналық орталығы

ЗЕРТТЕУДІҢ МАҚСАТЫ

Пациенттің жұмыртқа жасушаларымен жұмыс жасауда Са ионофорын қолдану арқылы репродуктивті болжамы төмендеген науқастарда ҚРТ хаттамаларының нәтижелерін жақсарту мүмкіндіктерін зерттеу.

Түйін сөздер: *бақыланатын аналық безді ынталандыру, корифоллитропин-альфа, Са ионофоры, ЭҚҰ, ICSI.*

МРНТИ 76.29.48
УДК 618.177-089.888.11

POOR RESPONDERS – ВОЗМОЖНОСТИ ИСХОДОВ (КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ)

Р.К. Валиев, Ш.К. Карибаева, А.Н.Рыбина, К.А. Уразымбетова

Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Овариальный резерв играет важную роль в адекватном ответе яичника на овариальную стимуляцию и получении полноценных яйцеклеток в программах экстракорпорального оплодотворения. В последнее время установлены новые факторы риска бедного ответа яичников на стимуляцию. Выбор схемы стимуляции при бедном резерве является очень важным, так как от этого зависит исход всей программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, бедный ответ, низкий резерв яичников, ЭКО, частота наступления беременности, частота родов

Сниженный овариальный резерв является одним из самых серьезных препятствий, оказывающих влияние на успех наступления беременности и живорождения в процессе бесплодия. Овариальный резерв играет важную роль в адекватном ответе яичника на овариальную стимуляцию и получении полноценных яйцеклеток в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1].

Состояние овариального резерва в течение жизни женщины претерпевает изменения. У этого явления множество причин – от воздействия физиологических факторов: возрастное уменьшение пула примордиальных фолликулов, до патологических состояний, ведущих к снижению овариального резерва – эндометриоз, операции на яичниках и другие факторы [2].

Овариальный резерв - это функциональный запас яичника, который определяет его способность к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [3]. У пациентов с низким овариальным ответом основная проблема состоит в получении достаточного числа ооцитов. При получении малого числа ооцитов снижается вероятность имплантации, наступления беременности и живорождения [4].

По мнению многих исследователей у пациентов с «бедным ответом» («poor responders» - POR) существуют механизмы преждевременной овариальной недостаточности, которые на сегодняшний день полностью не изучены [5].

В последнее время, были установлены новые факторы риска развития «poor responders»: сахарный диабет I типа [6], трансфузионно-зависимая В-талассемия [7] и эмболизация маточной артерии с целью лечения лейомиомы матки [8]. Было высказано предположение о том, что уменьшенное количество ооцитов может быть связано с

ухудшением их качества, что клинически трансформируется в снижение вероятности имплантации и увеличение показателей ранних выкидышей [10]. Напротив, из-за отсутствия четкой корреляции между «количеством» и «качеством» различные авторы предположили, что «poor responders» сами по себе не представляют группу пациентов с меньшими шансами на успех ВРТ, при этом считают, что возраст женщины является наиболее важным фактором снижения коэффициента рождаемости [10, 11]. В тоже время, другие исследования показали, что в группе пациенток «poor responders» снижаются показатели частоты наступления беременности по сравнению с обычными респондентами независимо от используемого протокола лечения [12] и возраста пациентки [13, 14]. Таким образом, в группе пациентов «poor responders» для оптимизации клинических результатов в ЭКО необходимо не только прогнозировать овариальный резерв, но и, в частности, выбрать наилучший для конкретной пациентки протокол стимуляции с целью максимального использования овариального резерва и оптимизировать число ооцитов, подлежащие восстановлению.

Целью нашего исследования стала оценка различных подходов ведения пациентов с низким овариальным ответом, прошедших лечение в клинике МКЦР PERSONA.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 455 пациенток с бесплодием. Средний возраст 42,43 ± 2,37 лет. Уровень АМГ ниже 1,1 нг/мл. В исследование были включены только протоколы с использованием собственных ооцитов. Длительность бесплодия более 3-х лет. Пациентки были разделены на 5 групп, в зависимости от протокола лечения.

Первую группу составили 46 женщин, которым стимуляция суперовуляции проводилась по «длинному протоколу» с использованием агонистов гонадотропин-

релизинг гормона (ГнРГ) - трипторелина депо (3,75 мг) или ежедневной дозы трипторелина (0,1мг) с середины лютеиновой фазы).

Во вторую группу вошли 133 женщины, которым стимуляция суперовуляции проводилась в протоколе с использованием антагонистов ГнРГ.

В третью группу вошли протоколы переноса размороженных эмбрионов после преимплантационного генетического скрининга (ПГС), $n=39$. В четвертую группу - протоколы переноса размороженных эмбрионов без ПГС ($n=85$). Естественные циклы (без проведения контролируемой овариальной стимуляции) ($n=152$) – составили пятую группу.

Индукцию суперовуляции проводили стандартными схемами стимуляции. Через 36-38 ч после триггера овуляции (ХГЧ 5000 – 10000 ЕД), проводили трансвагинальную пункцию (ТВП) под контролем УЗИ яичников. Оплодотворение ооцитов проводили стандартными методами ЭКО/ИКСИ, через 3 ± 1 ч после получения их на ТВП.

Культивирование эмбрионов проводилось в культуральных средах: Origio Sage; в инкубаторах: Cook MINC™ Benchtop Incubator с газовой смесью в процентном отношении $CO_2 - 6\%$, $N_2 89\%$, $O_2 - 5\%$, при температуре 37,0 – 37,10С.

Оценка качества эмбрионов проводилась на 1, 3 и 5 -7 сутки по системе оценки бластоцист Гарднера [15].

Статистическая обработка проводилась с помощью анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев. С подсчетом « x^2 » и показателя « p ».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности лечения, проведенного для 455 пациенток, включенных в исследование, представлен в таблице 1 – это данные о протоколах лечения пациенток с низким овариальным ответом.

По данным таблицы 1 проведены статистические сравнения эффективности различных групп по ЧНБ. На основании просчета x^2 и значения « p ».

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 1 с группами 2-5. Получены результаты: между 1 и 2 группой $x^2=3,1$ и $p=0,079$; между 1 и 3 группой $x^2=13,920$ и $p<0,001$;

между 1 и 4 группой $x^2=11,796$ и $p<0,001$; между 1 и 5 группой $x^2=0,174$ и $p=0,677$.

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 2 с группами 1,3,4,5. Получены результаты: между 2 и 1 группой $x^2=3,106$ и $p=0,079$; между 2 и 3 группой $x^2=12,591$ и $p<0,001$; между 2 и 4 группой $x^2=7,587$ и $p=0,006$; между 2 и 5 группой $x^2=11,356$ и $p<0,001$.

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 3 с группами 1,2,4,5. Получены результаты: между 3 и 1 группой $x^2=13,920$ и $p<0,001$; между 3 и 2 группой $x^2=12,591$ и $p<0,001$; между 3 и 4 группой $x^2=0,019$ и $p=0,891$; между 3 и 5 группой $x^2=42,630$ и $p<0,001$.

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 4 с группами 1,2,3,5. Получены результаты: между 4 и 1 группой $x^2=11,796$ и $p<0,001$; между 4 и 2 группой $x^2=7,587$ и $p=0,006$; между 4 и 3 группой $x^2=0,019$ и $p=0,891$; между 4 и 5 группой $x^2=35,378$ и $p<0,001$.

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 5 с группами 1-4. Получены результаты: между 5 и 1 группой $x^2=0,174$ и $p=0,677$; между 5 и 2 группой $x^2=11,356$ и $p<0,001$; между 5 и 3 группой $x^2=42,630$ и $p<0,001$; между 5 и 4 группой $x^2=35,378$ и $p<0,001$.

На основе проведенного анализа (таб. 1), установлено, что статистически достоверной разницы в ЧНБ между группами 2,3,4 не было. Имели место статистически значимые различия между результатами лечения пациенток 2, 3 и 4 групп и пациентками первой и пятой групп.

Это говорит о том, что качественный подход к проведению ССО протоколом с ант-ГнРГ сравним по эффективности ЧНБ с протоколом переноса замороженных эмбрионов как с ПГС, так и без. Эффективность (ЧНБ) ведения в группах 1 и 5 признана наихудшей.

Проведя оценку статистической зависимости показателей родов в группе 2-3-4 так же не обнаружена статистически значимая разница между исследуемыми исходами (группа 2:4 $x^2=8,810$ и $p=0,003$; группа 2:3 $x^2=0,762$ и $p=0,383$; группа 4:3 $x^2=3,790$ и $p=0,052$). Показатели групп 1 и 5 отрицательны и не приняты к сравнению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ретроспективное исследование можно считать пилотным проектом по изучению эффективности лечения POR в клинике PERSONA. На этапе проведения обычной статистической обработки получены убе-

Таблица 1 - Характеристика исходов лечения пациенток с низким овариальным ответом.

Протокол	Длинный протокол (1)	С ант-ГнРГ (2)	FET (3)	FET-CGH (4)	Естественные циклы (5)
Средний возраст, лет	42,08	42,41	42,35	41,78	42,4
ЧНБ, абс числа, %	1 (2,1%)	14 (10,5%)	25 (29,4%)	11 (28,2%)	2 (1,3%)
Отрицательный результат	27(58,6%)	64 (48,1%)	60 (70,5%)	19 (48,7%)	20
Отмена протокола	18 (39,1%)	55 (41,3%)	0	9 (23%)	130
Роды	0	7 (5,2%)	7 (8,2%)	8 (20,5%)	0
Количество протоколов	46	133	85	39	152

дательные данные об большей эффективности протоколов после переноса верифицированных эмбрионов (29% и 28%) как без, так и с ПГС по сравнению с другими группами лечения. Частота родов на начатый цикл принят наилучшим – протокол FET+CGH. Однако проведенные статистические выкладки (χ^2 и p) – обнаружено, что нет различия между группами 2,3,4. Возможно имеются ста-

тистические погрешности, связанные с малой выборкой. С уверенностью можно говорить, что «естественные» циклы и «длинный» протокол не являются оптимальными для проведения КОС у POR. Выводом данного исследования можно считать обоснованным использования у пациенток с POR протоколов КОС с ант-ГнРГ с последующей криоконсервацией (с ПГС или без).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lokshin V., Valiev R., A. Rybina, Zaichenko K. “Poor responders” – modern ideas, principles of management in art programs. review. Bulletin of National Academy of Sciences of the republic of Kazakhstan ISSN 1991-3494 Volume 2, Number 378 (2019), 177 – 188 <https://doi.org/10.32014/2019.2518-1467.54>
2. Orazov M.R., Radzinsky V.Y., Khamoshina M.B., Lokshin V.N., Demyashkin G.A., Toktar L.R., Tokayeva E.C., Chitanava Yu. S.. Gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists: influence on neuroangiogenesis and apoptosis in eutopic endometrium in a therapy for recurring endometriosis genitalis externa-associated pelvic pain in patients. Bulletin of National Academy of Sciences of Republic of Kazakhstan. 2018. Vol. 6, Number 376, 19-33. ISSN 1991-3494. <https://doi.org/10.32014/2018.2518-1467>
3. Ben-Rafael Z., D. Bider, U. Dan, M. Zolti, D. Levrán, and S. Mashiach, “Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG,” *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, vol. 8, no. 1, pp. 33–36, 1991. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
4. Rienzi L., A. Cobo, A. Paffoni et al., “Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study,” *Human Reproduction*, vol. 27, no. 6, pp. 1606–1612, 2012. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
5. Vos M. de, P. Devroey, and B. C. J. M. Fauser, “Primary ovarian insufficiency,” *The Lancet*, vol. 376, no. 9744, pp. 911–921, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus .
6. N. Soto, G. Iñiguez, P. López et al., “Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus,” *Human Reproduction*, vol. 24, no. 11, pp. 2838–2844, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
7. H.-H. Chang, M.-J. Chen, M.-Y. Lu et al., “Iron overload is associated with low anti-müllerian hormone in women with transfusion-dependent β -thalassaemia,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 118, no. 7, pp. 825–831, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
8. G. Tropeano, C. Di Stasi, S. Amoroso, M. R. Gualano, L. Bonomo, and G. Scambia, “Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: a prospective cohort study,” *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 6, pp. 2296–2300, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
9. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians, K. Liu, and A. Case, “Advanced reproductive age and fertility,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC*, vol. 33, no. 11, pp. 1165–1175, 2011. View at Google Scholar · View at Scopus.
10. U. Ulug, I. Ben-Shlomo, E. Turan, H. F. Erden, M. Ali Akman, and M. Bahceci, “Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles,” *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 6, no. 4, pp. 439–443, 2003. View at Google Scholar · View at Scopus.
11. Zhen X. M., J. Qiao, R. Li, L. N. Wang, and P. Liu, “The clinical analysis of poor ovarian response in in-vitro-fertilization embryo-transfer among Chinese couples,” *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 25, no. 1, pp. 17–22, 2008. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
12. El-Toukhy T., Y. Khalaf, R. Hart, A. Taylor, and P. Braude, “Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve—an eight year study,” *Human Reproduction*, vol. 17, no. 6, pp. 1519–1524, 2002. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
13. Polyzos N. P., M. Nwoye, R. Corona et al., “Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI,” *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 28, no. 4, pp. 469–474, 2014. View at Publisher · View at Google Scholar.
14. Poor responders: still a problem. (Frydman R. *Fertil Steril*. 2011).
15. Gardner DK1, Lane M. Culture and selection of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF? *Hum Reprod Update*. 1997 Jul-Aug;3(4):367-82.
16. Valiev R.K ., Lokshin V., Karibaeva Sh.K., A.Malik, A.N.Rybina, K.T.Nigmatova, K.A.Urazimbetova Possibilities of pgs in overcoming the influence of age on art results. *Reproductive Medicine* 2017 #4(33).

SUMMARY**POOR RESPONDERS – OUTCOME OPPORTUNITIES (CLINICAL DATA).****R.K. Valiyev, Sh.K. Karibayeva, A.N. Rybina, K.A. Urazymbetova**PERSONA International Clinical Center for Reproductology
Khazakstan, Almaty

Ovarian reserve plays an important role in the adequate response of the ovary to ovarian stimulation and the production of health ovule in vitro fertilization programs. Recently, new risk factors for a poor ovarian response to stimulation have been established. The choice of stimulation scheme for a poor reserve is very important since the outcome of the entire program of auxiliary reproductive technologies depends thereon.

Key words: *infertility, poor response, low ovarian reserve, IVF, pregnancy rate, child-bearing rate*

ТҮЙІНДЕМЕ**POOR RESPONDERS – НӘТИЖЕ МҮМКІНДІКТЕРІ (КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР).****Р.К. Валиев, Ш.К. Каробаева, А.Н. Рыбина, К.А. Уразымбетова**PERSONA - Халықаралық репродукцияның клиникалық орталығы
Қазақстан, Алматы

Аналық бездердің резервтік бөлігі аналық жыныс безінің ынталандырылуға адекватты жауап беруінде және экстракорпоральді ұрықтандыру бағдарламаларында толық жұмыртқа өндірілуінде маңызды рөл атқарады. Соңғы кездері аналық жыныс бездердің ынталандырылуға нашар жауаптары кезіндегі жаңа қауіп факторлары анықталды. Нашар резервті ынталандыру кезінде сызбаны таңдау өте маңызды, өйткені қосалқы репродуктивті технологиялардың бүкіл бағдарламасының нәтижесі осыған байланысты.

Түйін сөздер: *бедеулік, нашар жауап, аналық бездің төмен қоры, ЭКҰ, жүктілік жиілігі, туу жиілігі*

МРНТИ 76.29.48
УДК 618.33-076.5:575.113

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

А.И. Коркан, Г. Сайлауханкызы
Казахский медицинский университет непрерывного образования

АННОТАЦИЯ

В представленном исследовании проведена оценка влияния инвазивных методов пренатальной диагностики на течение и исход беременности и дальнейшую репродуктивность у пациенток, прошедших инвазивную пренатальную диагностику в городе Алматы за период с января по декабрь 2016 год. Ретроспективно и проспективно отслежены результаты пренатальной инвазивной диагностики и дальнейшие исходы текущей беременности у 409 женщин. Согласно результатам проведенной работы, общая оценка инвазивных методов пренатальной диагностики не выявила существенных отрицательных последствий проводимых процедур на течение и завершение беременности, что говорит об относительной безопасности их применения. Показана связь риска осложнений беременности и отягощенного гинекологического анамнеза, в частности влияние наличия миомы тела матки у женщины. Установлена прямая взаимосвязь между риском потери беременности после биопсии хориона и наличием хромосомной патологии у плода.

Ключевые слова: инвазивные методы пренатальной диагностики, биопсия хориона, генетический скрининг, хромосомные нарушения плода.

В Республике Казахстан с 2007 года проводится генетический скрининг беременных [1]. На сегодняшний день эту процедуру прошло 805 тысяч беременных, проведено 19 тысяч инвазивных пренатальных процедур, диагностировано внутриутробно и предупреждено рождение 893 детей с синдромом Дауна, 5600 детей с летальными ВПР [1]. По данным «Национального генетического Регистра Республики Казахстан» за 2018 (НГР РК) ежегодно в РК рождается 3500 - 4500 детей с врожденными пороками развития, из них с хромосомной патологией - 350, дефектами нервной трубки - 130, множественными врожденными пороками развития - 270. Ежегодно в программе генетического скрининга беременных на стадии внутриутробного развития плода выявляется 1000-12000 летальных случаев с врожденными пороками развития плода, из них - 140-150 с хромосомной патологией. В структуре причин перинатальной смертности удельный вес врожденных пороков развития по данным НГР РК составляет 10-15 % и не имеет тенденции к снижению [2,3].

Пренатальная диагностика врожденных пороков развития и наследственных заболеваний является эффективным методом уменьшения детской заболеваемости, ранней смертности и инвалидизации. [4].

Для профилактики рождения детей с различными генетическими нарушениями разработана и внедрена скрининговая программа пренатальной диагностики, которая включает в себя неинвазивные и инвазивные методы исследования. Скрининг неинвазивными методами рекомендован всем беременным женщинам для определения группы риска, и состоит из трехкратного ультразвукового исследования и исследования содержания биохимических маркеров сыворотки крови беременных женщин на

хромосомную патологию плода. В результате скрининга для каждой беременной вычисляется индивидуальный генетический риск развития синдрома Дауна, синдрома Эдвардса и дефекта нервной трубки. Прогноз делается с учетом возраста женщины, срока беременности, данных УЗИ, особенностей течения беременности и ряда других показателей.

Группы риска среди беременных женщин формируются следующим образом [10,11]:

- возрастной фактор (В/Ф) – беременные от 35 лет и старше;
- с выявленными при УЗИ пороками развития плода, то есть УЗИ маркерами. Наличие одного или более видов маркеров может свидетельствовать о наличии хромосомного нарушения у плода;
- с отклонениями содержания сывороточных маркеров крови, то есть биохимических маркеров;
- с наличием в анамнезе беременных женщин рождения ребенка с МВПР, хромосомной патологией и др.;
- с установленным семейным носительством хромосомных аномалий или генных мутаций.

Для подтверждения или опровержения хромосомной патологии беременные группы риска направляются на инвазивную пренатальную диагностику (биопсия хориона, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез). [5].

Процедура биопсии хориона обычно делается между 10 и 12 неделями гестации, когда жизнеспособность эмбриона легко определяется и плацента очерчена ясно. Процедура включает в себя отбор проб ткани из ворсинок области хориона трансцервикально путем введения катетера или трансабдоминально, под непрерывным ультразвуковым контролем [6]. Основным риском, связанным с

биопсией хориона является выкидыш, который составляет примерно 0,1% -0,2% выше фонового риска для потери плода и может быть зависеть от опыта оператора [7,8].

Плацентоцентез производится с 12 недели беременности и обычно имеет продолжительность несколько минут. Данная процедура заключается в заборе небольшого кусочка плаценты путем пункции через переднюю брюшную стенку. Манипуляция проводится под контролем УЗИ и не требует госпитализации. Клетки плаценты не надо культивировать, они имеют одинаковый хромосомный набор с плодом и их анализ позволяет исключить или подтвердить хромосомные патологии у плода. Результат обычно бывает готов в течение 3-5 часов, иногда возникает необходимость в культивировании клеток и сроки анализа удлиняются. Частота прерываний беременности у женщин, прошедших плацентоцентез, составляет около 1-1,5% [4].

Кордоцентез – это диагностическая инвазивная процедура, проводимая во 2 триместре беременности с 20 недель. Заключается он в заборе малого количества пуповинной крови плода путем прокола через переднюю брюшную стенку. Клетки крови плода дают наиболее достоверную информацию о хромосомном наборе плода, но для анализа их необходимо культивировать, поэтому результат выдается не ранее, чем через 1-2 недели. Риск прерывания беременности после кордоцентеза составляет 1,5-2% [9].

Цель данного исследования – обзор результатов проведенных нами инвазивных процедур пренатального скрининга, рассмотрение показаний к пренатальному генетическому скринингу, клинических рисков, преимуществ и ограничений каждого метода инвазивной пренатальной диагностики.

Наше исследование определило различные факторы,

при которых есть относительный риск и которые могут осложнить инвазивную диагностику: возраст матери, наличие миомы, случаи вагинального кровотечения, случаи индуцированного или спонтанного аборта, окрашивание кровью амниотической жидкости, а также различные факторы, связанные с самой процедурой: местоположение и пункции плаценты, количество проколов, кровотечение и кровь в амниотической жидкости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов скрининга 409 женщин после проведенной инвазивной пренатальной диагностики, из них рандомизированно выбраны 100 женщин, у которых проспективно были отслежены результаты беременности и родов. Материалами генетического исследования явились ворсинки хориона и плаценты, а также лимфоциты пуповинной крови плода, которые были получены путем биопсии от 409 женщин при различных сроках беременности в период с января по май 2016 г. Метафазные клетки ворсинок хориона и плаценты были взяты прямым способом, а пробы лимфоцитов пуповинной крови - общепринятыми методами культивирования клеток крови. Окраску препаратов проводили по G-методу [12,13].

Анализ метафазных клеток осуществлялся с помощью микроскопа Aksioskop-40 (Carl Zeiss, Германия) и компьютерного программного обеспечения ВидеоТест-Карио 3.1 (Санкт-Петербург, Россия) [14].

Методом рандомизации выбраны 100 женщин, у которых определен относительный риск по каждой проведенной процедуре.

Таблица 1 – Частота хромосомных нарушений у плода. Результат обследования 409 беременных женщин с различными клиническими и лабораторными показателями

№ п/п	По различным показаниям	Количество беременных женщин		Хромосомные нарушения плода	
		n	%	n	%
1.	Сывороточные маркеры	140	34,2	14	10
2.	Возрастной фактор	53	13,0	3	5,7
3.	УЗИ маркеры	67	16,4	5	7,5
4.	В/Ф и УЗИ маркеры	59	14,4	1	1,7
5.	В/Ф +Сывороточные маркеры	44	10,8	2	4,55
6.	Сывороточные маркеры+УЗИ	16	3,9	1	6,3
7.	В/Ф +Сывороточные маркеры+УЗИ	9	2,2	1	11,11
8.	Хромосомные патология и МВПР в анамнезе	7	0,7	1	33,3
9.	Обследование	14	3,4	1	7,1
10.	Всего	409	100	29	-

Примечание: n – количество беременных женщин

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй болезни 409 женщин, направленных на инвазивную пренатальную диагностику, хромосомные нарушения плода выявлены у 29 беременных женщин, что составило 7,1%. Сбор материала осуществлялся путем выкопировки данных с элементами экспертного анализа из первичной медицинской документации.

Результаты цитогенетического исследования с учетом клинических и лабораторных показателей при инвазивной пренатальной диагностике представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблицы, цитогенетическое исследование с учетом фактора возраста, включая биохимические и УЗИ маркеры, проведено у 165-и (40,34%) беременных

женщин. В этой группе у 7 беременных женщин выявлены хромосомные нарушения плода, что составило 4,24%.

Анализ метафазных клеток проведен у 156 (38,14%) беременных женщин. У 15 (9,6%) из них выявлены хромосомные нарушения плода.

В группе риска только по УЗИ маркерам цитогенетические исследования проведены у 67 беременных женщин. По этим показаниям выявлено 5 (7,5%) хромосомных нарушений плода.

У 7 (0,7%) беременных женщин, имевших в анамнезе детей с хромосомными патологиями, только у 1 пациентки выявлены хромосомные нарушения плода. У 14 (0,6%) беременных женщин, направленных на цитогенетическое исследование в связи с наличием тяжелых заболеваний у родственников, хромосомные нарушения плода выявлены также только у 1 (7,1%) пациентки.

Таблица 1 – Частота хромосомных нарушений у плода. Результат обследования 409 беременных женщин с различными клиническими и лабораторными показателями

№ п/п	По различным показаниям	Количество беременных женщин		Хромосомные нарушения плода	
		n	%	n	%
1.	Сывороточные маркеры	36	36	4	11,1
2.	Возрастной фактор	9	9	-	-
3.	УЗИ маркеры	13	13	1	7,7
4.	В/Ф и УЗИ маркеры	9	9	1	11,1
5.	В/Ф +Сывороточные Маркеры	10	10	2	20
6.	Сывороточные маркеры+УЗИ	8	8	1	12,5
7.	В/Ф +Сывороточные маркеры+УЗИ	4	4	1	25
8.	Хромосомные патология и МВПР в анамнезе	3	3	1	33,3
9.	Обследование	8	8	1	12,5
10.	Всего:	100	100		-

Таблица 3 – Частота и спектр хромосомных нарушений у плода (100 женщин).

Хромосомные нарушения	Кариотип плода	n	Частота, %
численные			
Трисомия по 13 хромосоме (патау)	47,XX+13, 47,XY+13	1	8,3
Трисомия по 18 хромосоме (Эдвардс)	47,XX,+18; 47,XY+18	1	8,3
Трисомия по 21 хромосоме (Даун)	47,XX,+21; 47,XY+21	4	33,3
Трисомия по 21 хромосоме и дополнительная X-хромосома	48,XXY,+21	1	8,3
Моносомия по X-хромосоме	45,X	1	8,3
Полисомия по X-хромосоме у плода с женским кариотипом	47,XXX	1	8,3
Триплоидия	69,XXX	1	8,3
структурные			
Моносомия по X-хромосоме и робертсоновская транслокация между хромосомами 14 и 22	44,X,t(14/22)	1	8,3
Трисомия по хромосоме 21 и дополнительная маркерная хромосома	48,XY,+21,+mar	1	8,3
Всего		12	100

Анализ полученных данных показал, что из 12 выявленных случаев хромосомных нарушений 10 случаев составляет численные нарушения (83,3%), а остальные 2 (16,7%) относятся к различным структурным абберациям. В 4-х случаях обнаружены нарушения в системе половых хромосом, в 6-и - в системе аутосом, что составляет 33,3% и 49,9%, соответственно. Из численных нарушений хромосом высокий удельный вес занимает трисомия по 21 хромосоме, что составляет 33,3%.

Полученные результаты свидетельствует о том, что массовый дородовой скрининг является эффективным способом выявления хромосомных нарушений плода.

Таким образом, цитогенетические методы исследования позволяют подтвердить или исключить наличие хромосомной патологии у плода и являются необходимым диагностическим звеном в дородовой диагностике беременных женщин группы риска.

Среди 409 историй болезни беременных женщин были отобраны в случайном порядке истории болезни 100 женщин для дальнейшего исследования, которое должно обратить внимание на вопрос клинической безопасности инвазивных методов, диагностической точности разных методов и определить уровень ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов диагностических методов пренатальной диагностики, потому что такую точность нужно взвесить против безопасности этих методов для того, чтобы женщина могла сделать выбор на основании полной информации.

По данным анализа рисков осложнений по каждому методу мы выяснили, что при плацентобиопсии у 324 женщин было 7 случаев (1,5%) осложнений, у 1 (0,3%) беременной женщины было кровотечение появившееся сразу после процедуры, у 5 (1,5%) беременных женщин

были боли внизу живота, появившиеся сразу после процедуры, у 1 (0,3%) был случай преждевременного разрыва плодных оболочек через 3 часа после процедуры.

По хориониобиопсии у 1(1,4%) из 73 беременных женщин было осложнение – выкидыш на следующий день после процедуры.

Процедуры кордоцентеза у 2 беременных женщин прошли без осложнений. У 5 женщин после инвазивной процедуры плацентобиопсии были осложнения в виде болей внизу живота, но они были непродолжительны и были купированы лекарственным средством (дротаверин по 1 таблетке 3 раза в день 2 дня) с последующей пролонгацией беременности, которые завершились родами. Был 1 случай осложнения в виде кровотечения, который был связан с подтвержденной патологией - синдромом Дауна у плода (трисомия по 21 хромосоме). 1 случай осложнения в виде кровянистых выделений возможно связан с отягощенным гинекологическим анамнезом женщины (миома тела матки), беременность также пролонгирована и завершена родами без осложнений. В 1 случае, когда был преждевременный разрыв плодных оболочек после плацентобиопсии, беременность протекала на фоне хронического цистита. При нем возможно повышается проницаемость плодных оболочек на фоне восходящей инфекции, что и стало причиной преждевременного разрыва плодных оболочек. Был 1 случай выкидыша после хориониобиопсии в течение следующего дня. Он был связан с подтвержденной патологией у плода, имевшего аномалии, не совместимые с жизнью (моносомия по X-хромосоме и робертсоновская транслокация между хромосомами 14 и 22).

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования указали на

относительный риск, связанный с инвазивной процедурой пренатальной диагностики. Установлена потеря плода при хорионбиопсии в 1,4% случаев. При плацентобиопсии наблюдались осложнения беременности, связанные с наличием у беременных женщин отягощенного гинекологического анамнеза (миома тела матки у 3-х), а также с экстрагенитальной патологией в анамнезе. В девяти случаях проведения инвазивных процедур риск потери плода и осложнений беременности был связан с задним расположением плаценты (2,3%) в матке. Это,

вероятно, связано со сложностью взятия биопсийного материала. При кордоцентезе осложнении беременности не отмечались, что, безусловно, связано с небольшим числом (всего 2 случая) процедур. Общая оценка инвазивных методов пренатальной диагностики не выявила их существенных отрицательных последствий на течение и завершение беременности. Данные показывают относительную безопасность их применения сопоставимую с беременными женщинами в общей популяции г.Алматы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Официальный сайт :Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии МЗСР РК <http://ncagip.kz/press-sluzhba/news/235-utspyv.html>
2. Скрининговая программа дородовой диагностики и профилактики врожденных и наследственных заболеваний у детей. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 28 марта 2006 года № 140.
3. Приказ МЗ РК № 669 от 31.08.2017 года «Об изменениях к Правилам организации скрининга», который законодательно утвердил строгое соблюдение международных стандартов генетического скрининга.
4. What's new in prenatal screening and diagnosis? Jennifer A. Bubb, MS, Anne L. Matthews, RN, PhD. Elsevier Saunders, 2004. DOI: 10.1016/j.pop.2004.04.011
5. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. 2-е изд. - М.: «МЕДпресс-информ», 2007. - 416 с.
6. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin, Number 162, May 2016. PMID: 26938573 DOI: 10.1097/AOG.0000000000001405
7. Invasive Prenatal Diagnosis. Sonja Pop-Trajković¹, Vladimir Antić¹ and Vesna Kopitović². Prenatal Diagnosis - Morphology Scan and Invasive Methods. Edited by Dr. Richard Choy ISBN 978-953-51-0614-2 Publisher InTech June, 2012 p16-18.
8. Aubrey Milunsky, Jeff Milunsky. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment, 6th ed: W-B, 2010, - 1184 p.
9. Dijana Plaseska-Karanfilska. Human Genetic Diseases, Croatia: 2011, - 286 p.
10. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Медицинская цитогенетика – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006, - 299 с.
11. Hong Fong L. Mark. Medical Cytogenetics. New York.: Marcel Dekker, Inc., 2000, - 680 p.
11. ВидеоТест – Карио 3.1. <http://www.videotest.ru/ru/products/9>

REFERENCES

1. Ofitsialnyiy sayt :Nauchnyiy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii MZSR RK <http://ncagip.kz/press-sluzhba/news/235-utspyv.html>
2. Skringingovaya programma dorodovoy diagnostiki i profilaktiki vrozhdennyih i nasledstvennyih zabolevaniy u detey. Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 28 marta 2006 goda # 140.
3. Prikaz MZ RK # 669 ot 31.08.2017 goda «Ob izmeneniyah k Pravilam organizatsii skringinga», kotoryiy zakonodatelno utverdil strogoe soblyudenie mezhdunarodnyih standartov geneticheskogo skringinga.
4. What's new in prenatal screening and diagnosis? Jennifer A. Bubb, MS, Anne L. Matthews, RN, PhD. Elsevier Saunders, 2004. DOI: 10.1016/j.pop.2004.04.011
5. Prenatalnaya diagnostika nasledstvennyih i vrozhdennyih bolezney / Pod red. E.K. Aylamaziyana, V.C. Baranova. 2-e izd. - M.: «MEDpress-inform», 2007. - 416 s.
6. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin, Number 162, May 2016. PMID: 26938573 DOI: 10.1097/AOG.0000000000001405
7. Invasive Prenatal Diagnosis. Sonja Pop-Trajkovi

SUMMARY

ASSESSMENT OF CLINICAL SAFETY AND EFFECTIVENESS OF PRENATAL DIAGNOSTICS METHODS

A.I. Korkan, G. Sailaukhankyzy
Kazakh Medical University of Continuing Education
Kazakhstan, Almaty

In the presented study, “Assessment of clinical safety and effectiveness of invasive prenatal diagnostics methods” the impact of invasive methods of prenatal diagnosis on the course and outcome of pregnancy and further woman’s reproductive performance in patients who underwent invasive prenatal diagnosis in Almaty for the period of January-December 2016 were assessed. The results of prenatal invasive diagnostics in 409 women and further outcomes of the current pregnancy were retrospectively and prospectively monitored. According to the results of the performed work, the general assessment of invasive methods of prenatal diagnosis did not reveal any significant negative consequences of the procedures on the course and completion of pregnancy and it showed the relative safety of the use. The connection between the risk of pregnancy complications and the factor of a burdened gynecological history associated with the presence of woman’s uterine body fibroid was shown. A direct correlation was established between the risk factor for pregnancy loss after a chorion biopsy and the presence of a fetal chromosomal abnormality.

Key words: *invasive methods of prenatal diagnosis, chorion biopsy, genetic screening, fetal chromosomal abnormalities.*

ТҮЙІНДЕМЕ

КЛИНИКАЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІКТІ БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ПРЕНАТАЛЬДЫҚ ДИАГНОСТИКА ӘДІСТЕРІНІҢ ТИІМДІЛІГІ

А.И. Коркан, Г. Сайлауханкызы
Қазақ Медициналық Үздіксіз білім беру университеті
Қазақстан, Алматы

Ұсынылған «Пренатальды диагностиканың инвазивті әдістерінің клиникалық қауіпсіздігін бағалау» атты зерттеуде пренатальды диагностиканың инвазивті әдістердің жүктіліктің барысы мен нәтижесіне әсері, сондай-ақ Алматы қаласында 2016 жылғы қаңтар-желтоқсан аралығындағы инвазивті пренатальды диагностикадан өткен пациенттердегі әйелдердің репродуктивті өнімділігі бағаланды. 409 әйелдегі пренатальды инвазивті диагностика нәтижелері және ағымдағы жүктіліктің нәтижелері ретроспективті және проспективті бақыланды. Жұмыс нәтижелеріне сәйкес, пренатальды диагностиканың инвазивті әдістерінің жалпы бағасы жүктіліктің өтуі мен аяқталу процедураларының маңызды жағымсыз салдарын анықтамады және оларды қолданудың салыстырмалы қауіпсіздігін көрсетті. Жүктіліктің асқыну қаупі мен әйелдің жатыр мойны миомасының болуымен байланысты ауыр гинекологиялық сыртартқы(анамнез) арасындағы байланыс көрсетілген. Хориондық биопсиядан кейін жүктілікті жоғалту қаупі факторымен ұрықта хромосомалық патологияның болуы арасында тікелей байланыс орнатылды.

Түйін сөздер: *пренатальды диагностиканың инвазивті әдістері, хориондық биопсия, генетикалық скрининг, ұрықтың хромосомалық ауытқулары.*

МРНТИ 76.29.48

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Л.И. Астафьева¹, В.Н. Локшин², Ю.Г.Сиднева¹, Ш.К.Кармбаева²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Федерация, Москва

²Международный центр клинической репродуктологии PERSONA, Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышением уровня пролактина в крови. Наиболее часто гиперпролактинемия вызывают пролактиномы - опухоли из лактотрофных клеток аденогипофиза. Прием лекарственных препаратов, в том числе антидепрессантов, механизм действия которых связан с дофаминовой системой, сопровождается лекарственной гиперпролактинемией. Высокий уровень пролактина в крови может приводить к нарушению сексуальной и репродуктивной функций, как у женщин, так и у мужчин. Это одна из наиболее частых причин эндокринного бесплодия у пациентов обоих полов. В настоящее время методом выбора гиперпролактинемии, в общем, и пролактином, в частности, является терапия агонистами дофамина, которая приводит к нормализации уровня пролактина, уменьшению размера пролактином, восстановлению менструального цикла и овуляции у женщин, восстановлению эректильной функции и либидо, улучшению качества спермы у мужчин и репродуктивной функции у пациентов обоих полов. В обзоре представлены данные о патогенезе, эпидемиологии, клинической картине и методах лечения гиперпролактинемии. Представлена тактика введения пациенток с пролактиномой во время беременности, а также способы лечения опухолей, резистентных к медикаментозной терапии.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактиномы, пролактин, аденомы гипофиза, бесплодие, репродуктивные нарушения.

Пролактин (ПРЛ) – гормон, продуцируемый лактотрофными клетками аденогипофиза, и обладающий широким спектром биологического действия в организме, как у женщин, так и у мужчин. Хорошо известно, что в норме ПРЛ поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона, наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию, в период беременности подготавливает молочные железы к лактации, в послеродовом периоде стимулирует образование молока. Влияние ПРЛ на мужской организм долго оставалось неизученным, однако в настоящее время показана его многогранная роль в репродуктивной функции, в том числе поддержании сперматогенеза, регуляции энергетического метаболизма в сперматозоидах, потенцировании действия тестостерона, усиления подвижности сперматозоидов и их таксиса к яйцеклеткам и др. Действие ПРЛ не ограничивается только репродуктивной системой; показана его роль в регуляции водно-электролитного, жирового и углеводного обмена, а также в работе иммунной системы.

Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышением уровня пролактина (ПРЛ) в крови, которое может приводить к нарушению репродуктивной функции у пациентов обоих полов, воздействуя на различные уровни системы гипоталамус – гипофиз – гонады [1,2]. Гиперпролактинемия отмечается у 25-30% бесплодных пар, это одна из наиболее частых причин

эндокринного бесплодия у женщин и первая по частоте встречаемости у мужчин. Повышенный уровень ПРЛ вызывает подавление нормальной пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) у пациентов обоих полов, тем самым ингибируя выработку гонадотропинов в гипофизе, что в свою очередь приводит к нарушению секреции половых гормонов [3].

Кроме того, ПРЛ может воздействовать непосредственно на яичники у женщин и яички у мужчин. Исследования *in vitro* у женщин показали, что ПРЛ подавляет секрецию эстрогена и прогестерона [4]. Снижение уровня эстрадиола, а также ФСГ приводит к подавлению овариальной ароматазной активности [5].

В последних исследованиях показана роль ПРЛ в подавлении секреции киспептинов – недавно открытого класса пептинов, которые являются мощными стимуляторами ГнРГ и гонадотропинов у пациентов обоих полов. ПРЛ, действуя непосредственно на нейроны, экспрессирующие киспептины, подавляет секрецию киспептинов, что приводит к снижению секреции ГнРГ и гонадотропинов. Киспептины, в свою очередь, по-видимому, способствуют контролю продукции ПРЛ, что предполагает двунаправленное взаимодействие между ПРЛ и киспептином [6].

Клинически синдром гиперпролактинемии у женщин проявляется нарушением менструального цикла различной степени от олиго-/ опсоменореи до аменореи (пер-

вичной и вторичной), хронической ановуляцией и бесплодием. К частому проявлению гиперпролактинемии относится синдром поликистозных яичников [7].

Стимуляция ПРЛ молочных желез приводит к появлению лактореи. Однако этот процесс зависит от уровня эстрогенов в крови; при этом у женщин с длительным дефицитом эстрогенов отмечается регресс лактореи.

У мужчин гиперпролактинемия приводит к подавлению продукции тестостерона и нарушению сперматогенеза в результате подавления секреции ГнРГ и гонадотропинов гипофиза, а также прямого ингибирующего влияния на сперматогенный эпителий яичек. В результате блокады 5α -редуктазы происходит редукция конверсии тестостерона в дегидротестостерон. Истощение ДА в дофаминергических нейронах может играть главную роль в копулятивном цикле, особенно ослаблении либидо.

Клиническая картина у мужчин с гиперпролактинемией проявляется снижением либидо, эректильной дисфункцией, нарушением качества спермы (олигозооспермией, астенозооспермией, азооспермией) и бесплодием. Гиперпролактинемия является одной из частых причин мужского бесплодия (до 15 % случаев), в связи с чем у каждого мужчины с бесплодием целесообразно определение ПРЛ.

При длительной гиперпролактинемии из-за часто появляющегося дефицита эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин развивается остеопороз, характеризующийся снижением костеобразования и сопровождающийся снижением уровня остеокальцина в крови. У 40-60% пациентов отмечается ожирение и инсулинорезистентность [1,8].

Выделяют физиологические и патологические причины гиперпролактинемии. К физиологическим относят беременность, лактацию, половой акт у женщин, психологический стресс, хирургические вмешательства, сон, прием белковой пищи и др.

Основными причинами, вызывающими патологическую гиперпролактинемию, являются пролактиномы и лекарственные препараты, механизм действия которых связан с дофаминовой системой [9,10]. К ним относят: противосудорожные препараты, антидепрессанты (амитриптилин и др.), блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин и др.), ингибиторы синтеза дофамина (метилдопа и др.), блокаторы дофаминовых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов (верапамил), блокаторы дофамина (метоклопрамид др.), антагонисты ацетилхолина, различные нейролептики, опиаты и препараты кокаина, а также оральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов. При подозрении на медикаментозную гиперпролактинемию рекомендуется исследование уровня ПРЛ через 3 дня после прекращения приема препарата или его замены на другой. Отмену или замену психотропных препаратов, вызывающих гиперпролактинемию, должен проводить лечащий психиатр.

Пролактиномы - опухоли из лактотрофных клеток гипофиза, продуцирующих ПРЛ в избыточном количестве. Маркером пролактиномы является высокий уровень ПРЛ (обычно выше 2000 мЕд/л (100 нг/л) и наличие опухоли гипофиза по данным МРТ исследования.

Согласно современным публикациям распространенность аденом гипофиза в популяции составляет 680-940 случаев на миллион населения. При этом пролактиномы являются наиболее часто встречаемыми аденомами и выявляются в 51 - 66% случаев всех опухолей гипофиза. [11,12,13,14].

Пролактиномы, преимущественно, встречаются у женщин и мужчин в репродуктивном возрасте. Отмечается значимое гендерное различие в частоте встречаемости этих опухолей. Они в 2,8-4,3 раз чаще выявляются у женщин, однако существуют и возрастные различия [15]. Так, в молодом возрасте - соотношение женщин и мужчин составляет 10 : 1. В среднем возрасте - частота встречаемости у мужчин и женщин примерно одинаковая. У детей пролактиномы встречаются крайне редко и в основном в пубертатном возрасте. Частота встречаемости этих опухолей у пожилых людей также низкая. Среди пациентов с аденомами гипофиза старше 65 лет пролактиномы выявляются только в 4-10% случаев [16,17].

В зависимости от размера выделяют микро- (аденомы размером менее 10 мм в диаметре) и макропролактиномы (более 10 мм в диаметре). ПРЛ-секретирующие макроаденомы гипофиза в клинической практике выявляются значимо реже в сравнении с микропролактиномами.

Микропролактиномы встречаются преимущественно у женщин, тогда как макропролактиномы - у мужчин. Большие и гигантские пролактиномы редки, описаны в основном у мужчин и для лечения представляют самую сложную группу из всех пролактином [18,19].

Как правило, микропролактиномы ассоциированы с уровнем ПРЛ более 2000-3000 мЕд/л (100-150 нг/л), макропролактиномы с уровнем ПРЛ более 10000 мЕд/л (500 нг/л).

Гиперпролактинемия менее 2000 мЕд/л (100 нг/л) можно трактовать как умеренную, и ее причины могут быть различны: нарушение дофаминергической регуляции при компрессии ножки гипофиза гормонально-неактивными опухолями гипоталамо-гипофизарной области, лимфоцитарный гипопизит, первичный гипотиреоз, феномен макропролактинемии и др.

Клиническая картина микропролактином проявляется синдромом гиперпролактинемии. При макропролактиномах помимо синдрома гиперпролактинемии выявляются симптомы «масс-эффекта» опухоли, характер которых определяется преимущественным направлением роста опухоли. Супраселлярный рост опухоли приводит к появлению зрительных нарушений в виде битемпоральной гемианопсии и снижению остроты зрения; инвазия в кавернозный синус - к поражению III и VI черепных нервов и появлению глазодвигательных нарушений; гипопитуитарные нарушения могут возникать в результате непосредственного сдавления аденогипофиза, нарушения гипоталамического контроля вследствие компрессии стебля гипофиза. При пролактиномах больших и гигантских размеров могут возникать эпилептические приступы.

Диагностика гиперпролактинемии заключается, как минимум в двукратном исследовании уровня ПРЛ в крови. При гиперпролактинемии целесообразно исследова-

ние уровня ТТГ для исключения гипотиреоза и проведения теста на беременность у женщин репродуктивного возраста. Частые диагностические ошибки в практике связаны с феноменом макропролактинемии в случаях выявления гиперпролактинемии у пациентов при отсутствии каких-либо клинических проявлений. При макропролактинемии в крови преобладают комплексы молекул ПРЛ с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и низкой биоактивностью. В настоящее время эффективным способом выявления макропролактина является реакция преципитации с этиленгликолем. У пациентов с гиперпролактинемией рекомендуется исключение феномена макропролактинемии во избежание неоправданного назначения агонистов дофамина [1].

У пациентов с аденомой гипофиза необходима оценка других гипофизарных гормонов, включая кортизол, АКТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ и тестостерон/эстрадиол для исключения гипопитуитарных нарушений и смешанной секреции аденом гипофиза.

Для лечения гиперпролактинемии в общем, и пролактином, в частности, применяются препараты из группы агонистов дофамина:

Каберголин – эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю.

Бромокриптин – эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии с начала 70-х годов прошлого столетия [20].

В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Хинаголид – неэрголиновый селективный агонист дофаминовых рецепторов.

В настоящее время препаратом выбора для лечения гиперпролактинемии, в том числе опухолевого генеза, является каберголин. Каберголин зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат в лечении ПРЛ-секретирующих микро- и макроаденом гипофиза [21,22]. В плацебо-контролируемом исследовании лечение каберголином в течение 12-24 месяцев приводило к нормализации уровня ПРЛ у 95% пациентов с микроаденомой гипофиза. Восстановление менструальной функции наблюдалось у 82% женщин с аменореей. В ретроспективном исследовании 455 пациентов, нормализация уровня ПРЛ отмечена у 92% пациентов с идиопатической гиперпролактинемией и микропролактиномой и в 77% пациентов с макропролактиномой [23].

У 80% мужчин с ПРЛ-секретирующими микро- и макроаденомами на фоне лечения агонистами дофамина отмечается нормализация уровня ПРЛ. Было показано, что терапия каберголином восстанавливает эректильную функцию, а также существенно улучшает качество спермы (отмечается увеличение количества и подвижности сперматозоидов) [24].

При лечении каберголином 176 пациентов с макропролактиномой (из которых в 54% случаях опухоли были большого и гигантского размеров), уменьшение размеров опухоли отмечено у 85%, улучшение или вос-

становление зрительных функций у 80% пациентов, нормализация уровня ПРЛ удалось достичь у 87% больных, получавших терапию каберголином не менее двух лет; менструальная функция восстановилась у 45% репродуктивного женщин, а улучшение андрогенного статуса отмечено у 80% мужчин [25].

При проведении мета-анализа было показано, что терапия каберголином у пациентов с ПРЛ-секретирующей аденомой гипофиза приводит к уменьшению размера опухоли (62%), улучшению зрительных функций у пациентов, исходно имевших зрительные нарушения (67%), восстановлению менструального цикла (78%), восстановлению репродуктивной функции (53%), улучшению сексуальной функции (67%), регрессу лакторреи (86%) и нормализация уровня ПРЛ (68%) [26].

Диапазон доз каберголина при лечении гиперпролактинемии обычно колеблется от 0,25 до 3 мг в неделю (79-82).

Как бромокриптин, так и каберголин показали хороший профиль безопасности при продолжении терапии на ранней стадии беременности. При наблюдении более 6000 случаев беременностей на фоне приема бромокриптина и более 900 случаев на фоне приема каберголина не описано увеличения частоты спонтанных выкидышей, преждевременных и множественных родов, а также пороков развития плода. Последующие обследования детей, матери которых получали бромокриптин или каберголин во время беременности, не выявили каких-либо аномалий развития.

Тем не менее, учитывая, что одной из главных целей лечения является индукция беременности, рекомендуется отмена агонистов дофамина у большинства женщин с пролактиномой при подтверждении беременности. Исследование ПРЛ во время беременности неинформативно и не отражает активность опухоли. Риск роста микропролактиномы у беременных женщин низкий и не превышает 2-3% случаев. При макропролактиномах этот риск значительно выше и достигает 20-30% случаев; рекомендуется динамическое наблюдение, осмотр офтальмолога 1 раз в 2-3 мес, МРТ без введения контраста в случае появления зрительных нарушений. При отрицательной динамике роста опухоли рекомендуется возобновление терапии бромокриптином или каберголином. При отсутствии эффекта может рассматриваться вопрос о проведении трансфеноидальной аденомэктомии во время беременности. Грудное вскармливание не оказывает провоцирующего влияния на рост опухоли и не противопоказано женщинам с пролактиномой. Однако, рекомендуется ограничить период кормления до 6-12 мес. В случае отрицательной динамики роста опухоли во время беременности целесообразен отказ от грудного вскармливания [27,28].

Наибольшие трудности в лечении представляют пролактиномы, резистентные к медикаментозной терапии. К ним относят опухоли, размер которых в ходе лечения не уменьшается менее 50% от первоначального объема или отсутствует нормализация уровня ПРЛ на фоне максимально переносимых доз агонистов дофамина.

В настоящее время возможны следующие методы лечения больных с фармакорезистентными опухолями:

- у пациентов, резистентных к бромокриптину, назна-

чение каберголина, может привести к появлению «чувствительности» опухоли.

- большинство пациентов уже на фоне приема низких доз агонистов дофамина «отвечают» быстрым снижением уровня ПРЛ. Однако у 18% больных с макропролактиномой наблюдается «пошаговое» снижение уровня ПРЛ в ответ на каждое повышение дозы препарата. Из них у 30% повышение дозы препарата до 7 мг в неделю приводит к снижению ПРЛ и восстановлению гонадотропной функции [11].

- альтернативным методом медикаментозного лечения может быть трансфеноидальное эндоназальное эндоскопическое удаление пролактином. Результаты радикального удаления эндоселлярных опухолей достигают 80-90%, а риск нейрохирургического лечения крайне низкий. Конечно, эти данные не следует экстраполировать на все нейрохирургические центры. Альтернатива медикаментозному лечению может быть применима в специализированных гипофизарных отделениях нейрохирургами с большим опытом трансфеноидальных операций. Абсолютными показаниями для хирургического метода лечения пролактином, помимо фармако-

зистентных случаев, являются развившиеся осложнения: кровоизлияние в аденому гипофиза и ликворея на фоне приема агонистов дофамина. Спонтанное развитие неврологического дефицита в виде зрительных нарушений на фоне кровоизлияния в опухоль требует срочного хирургического вмешательства.

- лучевое лечение может быть эффективно в контроле роста опухоли, хотя его эффективность в нормализации ПРЛ низкая. Кроме того, этот метод лечения часто сопровождается нарушением функции гипофиза (гипопитуитаризмом). Поэтому лучевое лечение применяется только при неэффективности медикаментозного и хирургических методов лечения.

- женщинам с микроаденомой, которые не планируют беременность, может быть назначена терапия эстрогенами. Если главная цель терапии – возможность иметь беременность, у пациенток с фармакорезистентной микроаденомой, для индукции овуляции могут быть использованы кломифен цитрат, гонадотропины и курсы ГнРГ. В отношении макропролактином, учитывая риск прогрессии опухоли, эти методы практически не применяются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59. № 6. С. 19-26.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
3. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Responses to bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 59:941-8.
4. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. J Clin Endocrinol Metab. 1982;54:1246-50
5. Krasnow JS, Hickey GJ, Richards JS. Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin. Mol Endocrinol. 1990;4:13-12.
6. Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. Arch Endocrinol Metab. 2016 Nov-Dec;60(6):587-595. doi: 10.1590/2359-3997000000230.
7. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 Sep;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008
8. Andersen M, Glinborg D. Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia. Front Horm Res. 2018;49:29-47. doi: 10.1159/000486000.
9. Milano W, Colletti C, Capasso A. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach. 2017;17(1):38-55. doi: 10.2174/1871530317666170424102332. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach.
10. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. Psychopharmacology (Berl). 2017 Sep 9. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6.
11. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocr Metab 2006, 91(12):4769-4775. doi:10.1210/jc.2006-1668
12. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010,72(3):377-382. doi:10.1016/j.ccr.2006.04.024
13. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary 2005, 8:3-6
14. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. Pituitary. 2012 doi:10.1007/s11102-012-0454-0
15. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T (2010) Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. J Clin Endocrinol Metab 95(9):4268-4275. doi:10.1210/jc.2010-0537

16. Benbow SJ, Foy P, Jones B, Shaw D & McFarlane IA. Pituitary tumours presenting in the elderly: management and outcome. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1997 46 657–660.
17. Turner HE, Adams CBT & Wass JAH. Pituitary tumours in the elderly: a 20-year experience. *European Journal of Endocrinology* 1999, 140 383–389
18. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И., Калинин П.Л., Кутин М.А., Тенедиева В.Д., Тропинская О.Ф. Различия в клинической симптоматике и ответе макропролактином на терапию агонистами дофамина у мужчин и женщин. *Проблемы эндокринологии*. 2011. Т. 57. № 3. С. 11–16.
19. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002, 97:299–306
20. Pfeiffer RF, Thorner MO. ANNIVERSARY REVIEW: 50 years since the discovery of bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2018 Aug;179(2):R69-R75. doi: 10.1530/EJE-18-0378
21. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692
22. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5256–5261
23. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A., Beckers A 1999 Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518–2522
24. De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, Lombardi G, Colao A. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):307-13.
25. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И., Калинин П.Л., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Фомичев Д.В, Тенедиева В.Д., Тропинская О.Ф. Сравнительное исследование результатов хирургического и медикаментозного методов лечения макропролактином различной локализации. *Вопросы нейрохирургии* 2001, Т 75, N 4, стр 3-9
26. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, Fernández-Balsells MM, Bagatto A, Coto-Yglesias F, Carey J, Elraiyah TA, Erwin PJ, Gandhi GY, Montori VM, Murad MH. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012 Jul 24;1:33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
27. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Jul 13. doi: 10.1055/s-0043-112861
28. Maiter D. *Ann Endocrinol (Paris)*. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. 2016 Jun;77(2):128-34. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.001

REFERENCES

1. Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Yu., Rozhinskaya L.Ya., Dedov I.I. *Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po klinike, diagnostike i metodam lecheniya giperprolaktinemii*. Problemyi endokrinologii. 2013. Т. 59. # 6. S. 19-26.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
3. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59:941–8.
4. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:1246–50
5. Krasnow JS, Hickey GJ, Richards JS. Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin. *Mol Endocrinol*. 1990;4:13–12.
6. Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Nov-Dec;60(6):587-595. doi: 10.1590/2359-3997000000230.
7. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Sep;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008
8. Andersen M, Glinborg D. Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia. *Front Horm Res*. 2018;49:29-47. doi: 10.1159/000486000.
9. Milano W, Colletti C, Capasso A. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach. 2017;17(1):38-55. doi: 10.2174/1871530317666170424102332. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach.
10. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Sep 9. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6.

11. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocr Metab* 2006, 91(12):4769–4775. doi:10.1210/jc.2006-1668
12. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010,72(3):377–382. doi:10.1016/j.ccr.2006.04.024
13. Ciccarella A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005, 8:3–6
14. Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2012 doi:10.1007/s11102-012-0454-0
15. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T (2010) Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 95(9):4268–4275. doi:10.1210/jc.2010-0537
16. Benbow SJ, Foy P, Jones B, Shaw D & McFarlane IA. Pituitary tumours presenting in the elderly: management and outcome. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1997 46 657–660.
17. Turner HE, Adams CBT & Wass JAH. Pituitary tumours in the elderly: a 20-year experience. *European Journal of Endocrinology* 1999, 140 383–389
18. Astafeva L.I., Kadashev B.A., Dedov I.I., Kalinin P.L., Kutin M.A., Tenedieva V.D., Tropinskaya O.F. Razlichiya v klinicheskoy simptomatike i otvete makroprolaktinom na terapiyu agonistami dofamina u muzhchin i zhenshin. *Problemy endokrinologii*. 2011. T. 57. # 3. S. 11-16.
19. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002, 97:299–306
20. Pfeiffer RF, Thorner MO. ANNIVERSARY REVIEW: 50 years since the discovery of bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2018 Aug;179(2):R69-R75. doi: 10.1530/EJE-18-0378
21. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692
22. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5256–5261
23. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A., Beckers A 1999 Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518–2522
24. De Rosa M, Ciccarella A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, Lombardi G, Colao A. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):307-13.
25. Astafeva L.I., Kadashev B.A., Dedov I.I., Kalinin P.L., Kutin M.A., Shkarubo A.N., Fomichev D.V, Tenedieva V.D., Tropinskaya O.F. Sravnitelnoe issledovanie rezultatov hirurgicheskogo i medikamentoznogo metodov lecheniya makroprolaktinom razlichnoy lokalizatsii. *Voprosy neyrohirurgii* 2001, T 75, N 4, str 3-9
26. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, Fernández-Balsells MM, Bagatto A, Coto-Yglesias F, Carey J, Elraiyah TA, Erwin PJ, Gandhi GY, Montori VM, Murad MH. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012 Jul 24;1:33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
27. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Jul 13. doi: 10.1055/s-0043-112861
28. Maiter D. *Ann Endocrinol (Paris)*. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. 2016 Jun;77(2):128-34. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.001

SUMMARY

HYPERPROLACTINEMIA IN WOMEN AND MEN: CLINICAL RELEVANCE, DIAGNOSIS AND TREATMENT. A REVIEW OF THE LITERATURE.

L.I. Astafeva¹, V.N. Lokshin², Y.G. Sidneva¹, Sh. Karibayeva²¹N.N. Burdenko national medical research center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation
Moscow, Russia²«PERSONA» the International Centre of Clinical Reproduction
Almaty, Kazakhstan

Hyperprolactinemia is a condition characterized by an increase in prolactin levels in the blood. Most often, hyperprolactinemia is caused by prolactinomas - tumors from the lactotrophic cells of the adenohypophysis. Taking medication drugs, including antidepressants, the mechanism of action of which is associated with the dopamine system, is accompanied by drug hyperprolactinemia. High levels of prolactin in the blood can lead to impaired sexual and reproductive functions in both women and men. This is one of the most common causes of endocrine infertility in patients of both sexes. Currently, the method of choice is hyperprolactinemia, in general, and prolactin, in particular, is dopamine agonist therapy, which leads to normalization of prolactin levels, a decrease in prolactin size, restoration of the menstrual cycle and ovulation in women, restoration of erectile function and libido, improving sperm quality in men and reproductive function in patients of both sexes. The review presents data on the pathogenesis, epidemiology, clinical picture and methods of treating hyperprolactinemia. The tactics of introducing patients with prolactinoma during pregnancy, as well as methods for treating tumors, resistant to drug therapy.

Key words: hyperprolactinemia, prolactinomas, prolactin, pituitary adenomas, infertility, reproductive violations

ТҮЙІНДЕМЕ

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСТЕР, ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІ, ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ӘДЕБИЕТТЕРДІҢ МӘЛІМЕТТЕРІНЕ ШОЛУ.

Л.И. Астафьева¹, В.Н. Локшин², Ю.Г. Сиднева¹, Ш.К. Карибаева²¹ТДРФ «Академик Н.Н. Бурденко атындағы Ұлттық нейрохирургия ғылыми-зерттеу орталығы»
Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігі
Ресей Федерациясы, Мәскеу² PERSONA Халықаралық клиникалық репродуктология орталығы
Қазақстан, Алматы

Гиперпролактинемия - қандағы пролактин деңгейінің жоғарылауымен сипатталатын жағдай. Көбінесе гиперпролактинемияны пролактиномалар – яғни аденогипофиздің лактотрофиялық жасушаларынан пайда болатын ісіктер туғызады. Дофамин жүйесімен байланысты депрессияға қарсы препараттарды қоса алғандағы дәрі-дәрмектерді қабылдау дәрілік гиперпролактинемиямен бірге жүреді. Қандағы пролактиннің жоғары деңгейі әйелдерде де, ерлерде де сексуалдық және репродуктивті функциялардың бұзылуына әкелуі мүмкін. Бұл екі жыныстағы пациенттерде эндокриндік бедеуліктің ең көп таралған себептерінің бірі. Қазіргі уақытта гиперпролактинемияны, әсіресе пролактинді таңдау әдісі бұл пролактин деңгейін қалыпқа келтіруге, пролактин мөлшерін төмендетуге, әйелдерде етеккір циклын және аналық жасушаның жетілуін (овуляцияны) қалпына келтіруге, эректильді функцияны және либидоны қалпына келтіруге, ер адамдағы ұрық сапасын және екі жыныстағы пациенттерде де репродуктивті функцияны жақсартуға әкелетін - дофаминнің агонистері терапиясы. Шолуда гиперпролактинемияның даму барысы, эпидемиологиясы, клиникалық көрінісі және емдеу әдістері туралы мәліметтер келтірілген.

Жүктілік кезінде пролактиннома бар пациенттерді басқару әдісі, сондай-ақ дәрілік терапияға төзімді ісіктерді емдеу әдістері ұсынылған.

Түйін сөздер: гиперпролактинемия, пролактиномалар, пролактин, гипофиз аденомалары, бедеулік, репродуктивті бұзылымдар



АНШИНА МАРГАРИТА БЕНИАМИНОВНА

Выдающийся гинеколог-эндокринолог Маргарита Бениаминовна Аншина - уроженка легендарного города Одессы. Ее родители были врачами, что, очевидно и повлияло на выбор ею будущего призвания. Ее alma mater в 1973 г. стал 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова. С 1978 г. она заняла должность сотрудника кафедры акушерства и гинекологии.

В 1982 г. профессор В.М. Здановский приглашает ее как гинеколога-эндокринолога к сотрудничеству в группе, занимающейся проблемой бесплодия. К тому времени она уже опытный врач, ею организована лаборатория гормональной диагностики, в которой применялись самые современные методы определения гормонов: радиоиммунологический, иммунофлюоресцентный, иммуноферментный и др.

В составе группы В. Здановского Маргарита Бениаминовна начала заниматься проведением ЭКО, сначала в естественных, а затем в стимулированных циклах. Она является автором модифицированного протокола ЭКО, при котором после извлечения яйцеклетки фолликулярную жидкость возвращали в брюшную полость пациентки. Это позволило увеличить частоту наступления беременности до 33% при стимуляции кломифеном – результат для того времени очень высокий.

В 1985 г. ею предложен новый, иммунолюминесцентный, способ определения гормонов, усовершенствованы другие методы определения гормонов, которые позволили в несколько раз повысить пропускную способность дорогостоящих импортных реактивов.

Она – автор первой в стране популярной книжки о бесплодии «Если вам нужен ребенок...», в которой подробно описываются современные подходы к решению проблемы бездетного брака, в том числе ЭКО. Книга выдержала 11 изданий и вышла общим тиражом около 200 000 экземпляров.

М.Б. Аншина – автор многих научных и популярных статей. Ей принадлежит ряд патентов, посвященных ле-



чению бесплодия и профилактике генетических заболеваний методами вспомогательной репродукции.

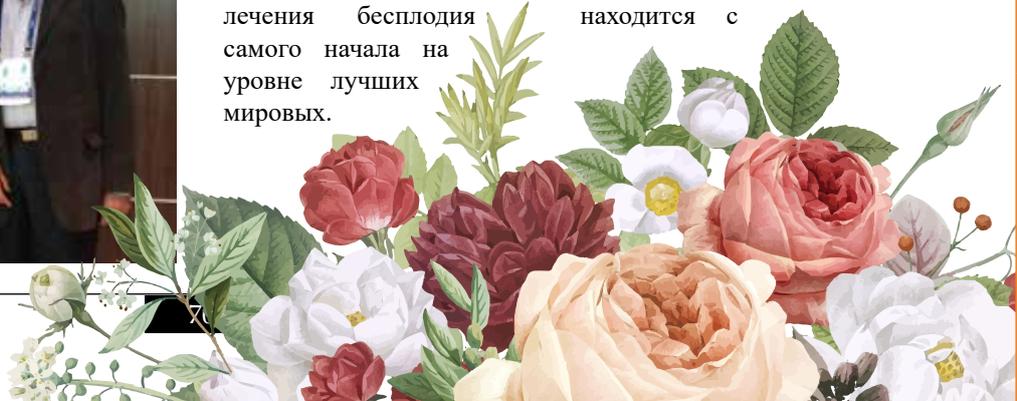
Маргарита Бениаминовна – один из организаторов и самых активных участников семинаров и конференций, посвященных проблеме лечения бесплодия. По ее инициативе и ее усилиями в 1991 году была создана Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ), бессменным вице-президентом которой она была долгие годы. Ежегодно на конференцию РАРЧ собирается более тысячи специалистов из разных городов России, стран СНГ, ближнего и дальнего зарубежья.

В 1995 году М.Б. Аншина основала журнал «Проблемы репродукции» и с тех пор была его главным редактором, а затем с 2005 года зам. главного редактора. Её деятельность способствовала популяризации и внедрению современных способов лечения бесплодия на территории всей России и ее соседей — Беларуси, Украины и других республик.

В 1997 г. за работу «Программа экстракорпорального оплодотворения в лечении бесплодного брака» ей была присуждена премия правительства РФ.

М.Б. Аншина принимала непосредственное участие в создании центров ЭКО в разных городах России и ближнего зарубежья, среди них такие известные клиники, как Международный центр репродуктивной медицины в г. Санкт-Петербурге, Центр репродуктивной медицины в Красноярске, центры ЭКО в Киеве, Минске и др.

В Москве М.Б. Аншина в 2006 году основала и возглавила Центр репродукции и генетики «ФертиМед», в котором используются все известные на сегодняшний день методы вспомогательной репродукции, результаты лечения бесплодия находится с самого начала на уровне лучших мировых.





*Қазақстан Репродуктивті
Медицины Ассоцияциясы*

*Казахстанская Ассоциация
Репродуктивной Медицины*



Алматы, 10 августа 2019 г.

Глубокоуважаемая Маргарита Бениаминовна!

От имени Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины примите наши самые искренние поздравления с Юбилеем !

Вы ознаменовали целую эпоху в развитии современных репродуктивных технологий на всём постсоветском пространстве, стали искренним, добрым наставником и другом для нескольких поколений специалистов репродуктивной медицины в России и за ее пределами. Все, что создано при Вашем участии - РАРЧ, журнал «Проблемы репродукции», клиника «Фертимед» и многие другие центры ВРТ в России и других странах, созданные при Вашем участии, талантливо и вечно.

Нас восхищает Ваша интеллигентность, высочайшая порядочность, глубокие энциклопедические знания, широчайший кругозор, готовность прийти на помощь и поддержать в трудную минуту. Мы с самыми тёплыми чувствами вспоминаем каждую конференцию РАРЧ, подготовленную и проведённую на самом высоком уровне при вашем самом активном участии, Ваши разборы клинических случаев, выступления стали настоящей школой для многих репродуктологов стран СНГ.

Ваш высочайший профессионализм, авторитет учёного и Учителя непререкаемы.

В нашей Памяти многочисленные встречи с Вами, ваше незабываемое участие в форуме KAPM в Алматы, где Вы завоевали признание казахстанских врачей и исследователей.

Мы благодарим Вас за постоянную поддержку и добрую дружбу.

Дорогая Маргарита Бениаминовна!

Мы желаем Вам Крепкого здоровья, только добрых вестей от близких, благополучия, долгих творческих лет жизни и удачи во всем!

*С искренним уважением,
От имени казахстанских репродуктологов
Проф. В.Локшин, президент Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины, член-корр. НАН РК.
Главный редактор журнала "Репродуктивная медицина"*



ЮЗЬКО АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ

Александр Михайлович Юзько родился 10 августа 1954 года в селе Джулинка Винницкой области (Украина).

В 1977 г. закончил Винницкий медицинский институт им. Н.И. Пирогова по специальности «лечебное дело». С 1981 г. работал ассистентом кафедры акушерства и гинекологии ФУЛ Винницкого медицинского института в г. Хмельницком. В 1984 г. защитил кандидатскую диссертацию, доцент с 1990 года.

В 1994 году защитил докторскую диссертацию, профессор с 1996 года. В январе 1995 года был избран на должность заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Черновицкого медицинского института. С 2005 года – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шупика (г.Киев), является проректором по развитию Буковинского государственного медицинского университета.

Он является научным руководителем Буковинского Центра репродуктивной медицины (г. Черновцы).

Александр Михайлович Юзько – президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины.

Он является вице-президентом Украинской ассоциации менопаузы и репродуктивного здоровья женщины, членом Европейской ассоциации менопаузы, Европейской ассоциации иммунологии и репродукции человека, Украинской ассоциации репродукции человека, сопредседатель Черновицкой ассоциации акушеров-гинекологов, неоднократный участник национальных и международных научных форумов. Академик Украинской

академии наук национального прогресса.

Профессор А. М. Юзько – член Европейской ассоциации гинекологов и акушеров, Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии, Нью-йоркской академии, Украинского всемирного врачебного общества.

В 1999 года избран академиком Украинской академии наук национального прогресса по специальности «медицина».

Александр Михайлович Юзько сделал большой вклад в воспитание и обучение молодых врачей. Он инициатор и участник семинаров, лекций по актуальным вопросам в акушерстве и гинекологии. Александр Михайлович ввёл в практическую медицину Украины целый ряд новых гинекологических операций. Впервые в западном регионе ввел методику искусственного оплодотворения при лечении бесплодия.

Под руководством Александра Михайловича Юзько защищено 10 кандидатских диссертаций. Он – автор около 300 печатных работ, в т. ч. 6 монографий, 14 учебников и учебных руководств/пособий, электронной книги и 18 видеофильмов.

Является лауреатом Государственной премии в области науки и техники 2011 года, награждён почетной грамотой и медалью Верховной Рады Украины «За особые заслуги перед украинским народом».



*Қазақстан Репродуктивті
Медицины Ассоциациясы*

*Казахстанская Ассоциация
Репродуктивной Медицины*



Алматы, 10 августа 2019 г.

*Президенту УАРМ,
Профессору
Юзько Александру Михайловичу*

Дорогой Александр Михайлович!

От имени Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины и от себя лично сердечно поздравляю Вас с 65-летием!

Вы один из самых известных акушеров-гинекологов Украины, блестящий хирург и клиницист, внесший неоценимый вклад в развитие акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины. Вас знают все специалисты, работающие в области ВРТ в странах постсоветского пространства и далеко за его пределами как одного из великодушных эндовидеохирургов, талантливого педагога, организатора здравоохранения и высшего медицинского образования, руководителя своей авторской клиники ВРТ. Ваши великолепные выступления и лекции на многочисленных форумах акушеров-гинекологов всегда собирают полные залы.

Вы необыкновенно талантливый исследователь, лектор, успешный замечательный человек широкой души! Вами создана большая школа акушеров-гинекологов, среди которых представители многих стран ближнего и дальнего зарубежья. Ваши филигранно проведенные операции, клинические разборы стали энциклопедией современной гинекологии.

Узы доброй дружбы давно связывают Вас с казахстанскими акушерами-гинекологами. При Вашем активном участии окрепло сотрудничество между украинскими и казахстанскими специалистами репродуктивной медицины. Вы всегда долгожданный гость на всех конгрессах Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины и на других форумах в нашей стране. Дружеское общение во время наших душевных встреч незабываемо. Мы искренне ценим Вас как профессионала, настоящего интеллигента, большого друга, многогранного талантливого человека. Мы восхищаемся Вашей замечательной семьей и искренне дорожим личным общением.

В день Вашего рождения желаем Вам крепкого здоровья, счастья благополучия, удачи, новых творческих свершений, процветания УАРМ и Вашей клинике, а также добрых незабываемых встреч!

*С искренним уважением,
От имени казахстанских репродуктологов
Проф. В.Локишин, президент Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины, член-корр. НАН РК.
Главный редактор журнала "Репродуктивная медицина"*



ПОСТ-РЕЛИЗ IV РЕГИОНАЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ КАЗАХСТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



19-20 апреля 2019 года в г. Шымкент, в конференц-зале гостиницы Rixos Khadisha Shymkent прошла IV региональная конференция «Современные проблемы репродуктивной медицины».

Организатором конференции выступила Казахская ассоциация репродуктивной медицины и конгресс-оператор ТОО «МедМедиа Казахстан».

В мероприятии участвовали ведущие медики из Казахстана, России, Украины, Узбекистана.

Участников приветствовали руководитель управления здравоохранения г. Шымкент Байдувалиев А.М., зам. руководителя управления здравоохранения г. Шымкент Варзилов Т.И., ректор Южно-Казахстанской медицинской академии Рысбеков М.М., президент КАРМ проф. Локшин В.Н.

30 докладов от ведущих казахстанских и зарубежных репродуктологов, эмбриологов, генетиков, андрологов могли услышать участники конференции. Среди выступающих были президент КАРМ, член-корр. НАН РК, проф. В.Н. Локшин, проф., д.м.н. Н.И. Чернова (Москва), д.м.н., проф. Д.Г. Коньков (Винница), президент медико-педагогической ассоциации, PhD, проф. М.Т. Хотамова (Бухара), профессор д.м.н., проф. Н.М. Мамедалиева, научный руководитель клиники «ЭКОМЕД», вице-президент КАРМ С.Б. Байкошкарлова, главный врач МКЦР PERSONA Р.К. Валиев, известные казахстанские репродуктологи к.м.н. Ш.К. Карибаева и Н.С. Тарарака многие другие.

Было заслушано 84 доклада по актуальным вопросам репродуктивной медицины, прошли дискуссии по ключевым проблемам в этой сфере и были рассмотрены перспективы ее развития.

В рамках конгресса прошел мастер-класс «Симуляционная отработка навыков оперативного родоразрешения методом вакуум-экстракции с применением современных вакуум-экстракторов KIWI».

Также был презентован первый номер журнала «Репродуктивная медицина» за 2019 год.

Выставка, посвященная репродуктивной медицине и сопутствующим дисциплинам, прошла в холле отеля. В ней приняли участие около 30 производителей лекарственных средств, медицинской техники, а также наиболее известные в РК клиники ВРТ.

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 развивается 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.



НОВЫЙ ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ESHRE



На ежегодной Ассамблее Европейского общества репродукции человека был избран новый председатель, который будет занимать этот пост следующие два года. Им стала итальянский эмбриолог Кристина Магли.

В своем интервью она рассказала об основных планах и задачах ESHRE.

«В нашей команде работает много специалистов. Но главное для нас – это пациенты. Одной из актуальных целей является привлечение молодых специалистов, а наши опытные сотрудники делятся своими знаниями и опытом. Одна из

целей ESHRE – это помощь нашей работе на европейском уровне. Сейчас члены ESHRE сосредоточились на изучении репродуктивной способности человека на протяжении его жизни.

Я удивлена, когда люди в возрасте 38-39 лет приходят в центр репродуктологии и ожидают от нас чудес. Люди не знают или не хотят знать, что репродуктивный период человека ограничен. Поэтому мы создали рабочие группы, которые работают над осведомленностью людей о периоде, когда мы способны зачать. Мы работаем с докторами и учителями, чтобы те, в свою очередь, информировали пациентов и учеников, как женщин, так и мужчин, уже с подросткового возраста. Нашу ежегодную конференцию в этом году посетило 12 000 человек. В последние годы число посетителей увеличивается, это значит, что мы движемся в правильном направлении».

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ОРГАНЫ ВЕЛИКОБРИТАНИИ ПРИ ОФИЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА И ЭМБРИОЛОГИИ, ЗАПРАШИВАЮТ ОТКРЫТУЮ ИНФОРМАЦИЮ О БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ



Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) одобрило заявление Британского комитета фертильности и эмбриологии

человека об адьювантном лечении и ЭКО тестах. В этом документе, который публикуется в ответ на все увеличивающиеся доказательства того, что многие из дополнительных видов процедур предлагаются без неопровержимых доказательств увеличения вероятности наступления беременности, настоятельно рекомендуется изменить подход к этому вопросу.

Это заявление адресовано британским клиникам, но его одобрение Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии – одной из десяти организаций, имеющих право подписи в отношении профессиональных групп и групп пациентов – говорит об официальной позиции ESHRE по этому спорному вопросу.

Основные положения этого заявления:

* Клиники должны предлагать адьювантное лечение только в случае, если его безопасность и эффективность показывают более, чем одно исследование высокого уровня;

* Клиники не должны предлагать лечение в случае каких-либо сомнений по поводу его безопасности или эффективности;

* Пациенты должны получить четкую информацию об экспериментальном характере любого дополнительного вида лечения в случае отсутствия надежных доказа-

тельств его безопасности и/или эффективности;

* Пациенты не должны оплачивать участие в клинических испытаниях.



Члены Европейского общества репродукции человека и эмбриологии будут ознакомлены со многими из этих принципов.

В 2017 году Джойс Харпер и несколько других ведущих членов Европейского общества репродукции человека и эмбриологии в докладе «О репродукции человека» отметили: «В настоящее время существует множество примеров, когда адьювантное лечение применяется когда данных доказательной медицины нет и часто за дополнительную плату». (1) Европейское общество репродукции человека и эмбриологии, особенно в заявлениях Консорциума PGD, также неоднократно подвергало сомнению доказательства о пользе преимплантационной генетической диагностики (PGT-A) для улучшения показателей рождаемости. (2)

В заявлении Британского комитета фертильности и эмбриологии человека приводится лишь одна ссылка для проведения различий между экспериментальными и новыми, но доказанными разработками в области вспомогательных репродуктивных технологий – это ссылка на модель, предложенную Группой особых интересов (SIG) по этике и праву Европейского общества репродукции человека и эмбриологии в 2014 году. (3)

Данная модель, по сути, предложила новый второй этап развития - инновационный - и, таким образом, описала диапазон от экспериментального до нового, но дока-

занно эффективного, лечения. Эта модель – инструмент, который требуется для облегчения принятия решения о внедрении новых технологий в клинику.

Заявление Британского комитета фертильности и эмбриологии человека вышло в Великобритании после жесточенных двухлетних общественных дебатов о дополнительных процедурах, которые были инициированы ВВС. О них было сообщено в 2017 году в журнале «Focus on Reproduction». (4) Исследование, проведенное по заказу ВВС и опубликованное в BMJ, показало, что у большинства из 27 изученных дополнительных процедур, не так уж много доказательств пользы. (5) Среди них: тестирование овариального резерва, хэтчинг, гистероскопия, PGS V1 и V2 и тестирование ДНК спермы. Адам Бален, который тогда был председателем Британского общества фертильности, а также шестьдесят других ведущих специалистов международного уровня отправили в BMJ письмо с критикой исследования. Основным аргументом было то, что исследование искажило реальное значение дополнительных видов процедур, а также то, что многие из них, такие как тестирование овариального резерва женщины или пункция сперматозоидов, играли «четко определенную роль в конкретных ситуациях». Таким образом, исследование было «исначально некорректным», его научная основа «необоснованна с клинической и научной точки зрения».

Данный внутренний конфликт обрел более широкий масштаб, когда Джойс Харпер – бывший председатель Консорциума PGD, и другие всемирно признанные эксперты, включая тогдашнего председателя Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, высказали свое мнение в журнале «Репродукция человека» о том, что существуют «многочисленные примеры, когда адьювантное лечение применяется не опираясь на доказательную медицину и часто за дополнительную плату». (1) В документе были рассмотрены шесть дополнительных видов процедур – процедура embryo glue, добавление «склеивающих» соединений в среду для переноса эмбрионов (имеются доказательства, указывающие на пользу), тест ДНК сперматозоидов (ограниченное количество доказательств), **timelapse** (ограниченное количество доказательств), PGS (ограниченное количество доказательств), измерение нагрузки митохондриальной ДНК (нет доказательств) и **вспомогательный хэтчинг**

(нет доказательств). Рекомендовано следующее: нововведения всегда должны предваряться исследованиями на животных-моделях, после в качественно проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях наблюдать эмбрионы человека, а далее проводится последующее наблюдение за всеми детьми, рожденными в результате процедуры.

Позиция Британского комитета фертильности и эмбриологии человека такова: лечение должно быть безопасным, этичным, эффективным и проверенным. Британский комитет фертильности и эмбриологии человека в настоящее время использует систему оценки типа «светофор», чтобы указать, достаточно ли эффективно каждое из дополнительных видов исследования для рутинного использования. Зеленым отмечается вид исследования, для которого есть более чем одно качественное рандомизированное контролируемое исследование (RCT), желтый означает – «требуется дальнейшее исследование», красный – «нет доказательств безопасности и/или эффективности». На сегодня красным отмечены: вспомогательный хэтчинг, внутриматочная культура, репродуктивное иммунологическое тестирование, интрацитоплазматическая инъекция. PGT-A остается на красной стадии (на 3-й день) и желтой стадии, а **timelapse** – на желтой. Британский комитет фертильности и эмбриологии человека сообщает, что в последние два года наиболее часто используемыми дополнительными процедурами в клиниках Великобритании были эндометриальный скретчинг (27%), процедура embryo glue (23%) и **timelapse** видео (22%).

Комментируя причастность Европейского общества репродукции человека и эмбриологии к заявлению Британского комитета фертильности и эмбриологии человека, председатель Рой Фаркухарсон ESHRE сказал: «Супружеские пары, страдающие бесплодием, неуверенны в себе, уязвимы и чувствительны в своем стремлении создать семью. Этот документ дает нам возможность объективно подойти к этой проблеме, повысить осведомленность о дорогостоящих медицинских процедурах, имеющих небольшую (если вообще она есть) потенциальную пользу, дать возможность критического анализа».

35-Й ЕЖЕГОДНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ESHRE



23 - 26 июня 2019 года в Вене проходил 35-й ежегодный международный форум ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology. Главная цель события –обсуждение новых клинических и научных идей в области репродуктивной медицины и биологии, информирование ученых, клиницистов, ассоциации пациентов и общественность о результатах новых исследований, клиническом опыте, последних достижениях. Мероприятие посетили более 12 000 гостей.

Казахстан на форуме представляла делегация ведущих ученых и практических врачей акушеров-гинекологов, генетиков и эмбриологов работающих в сфере репродуктологии. Более пятидесяти ведущих репродуктологов нашей страны прибыли на форум.

На ежегодной Генеральной Ассамблее был избран новый совет, который ратифицировали члены организации.

На 35-го ежегодном заседании ESHRE отдала дань признания лучшим ученым в области репродукции человека и эмбриологии.

Победителями премии Eshre Awards за 2019 год стали:

- * Хонг Ма (США) – награда в сфере Basic Science Award за постерный доклад;
- * Саша Стормлунд (Дания) - премия в сфере Clinical Science Award за доклад;
- * Давид Корнет (Испания) - премия в сфере Clinical Science Award за постерный доклад;
- * Саманта Коста (Австралия) - премия медсестер.





Правила оформления статей

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

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

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

Статьи в формате PDF не высылать.

4. Титульное оформление статьи:

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

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

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

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

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

9. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на электронном носителе (CD, USB-накопитель) в любом графическом редакторе (PSD, Tiff, AI, JPEG) и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6x9 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.



I Центральноазиатский конгресс урологии (CACU)

24-26 октября 2019 | Алматы, Казахстан

25 октября 2019г. - г.Алматы, ул. Сейфуллина 506/99, отель Rixos Almaty
26 октября 2019г. - г.Алматы ул. Басенова 2, Научный центр урологии

www.cacu.asia



Основные темы конгресса:

- Развитие урологии в регионе (Центральная Азия).
- Достижения лекарственной терапии в урологии.
- Минимально инвазивные операции в урологии.
- Рациональная фармакотерапия в урологии
- Эндоурология в Центральной Азии
- Развитие лапароскопической урологии в Центральной Азии.
- Основные моменты в уроонкологии. Основные аспекты лечения мочекаменной болезни
- Основные моменты в детской урологии

Страны-участники:



Организаторы:



Министерство
Здравоохранения
Республики
Казахстан



НАУЧНЫЙ
ЦЕНТР
УРОЛОГИИ

имени Б. У. Джарбусынова

При поддержке:



Конгресс-оператор:



MedMedia
в составе MedExpert

+7 (727) 250 00 11 | +7 (776) 250 05 58 | congress@cacu.asia



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:



11-13 СЕНТЯБРЯ 2019

МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

5 лет единства лабораторного сообщества России

- **9000 СЛУШАТЕЛЕЙ**
- **450 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
- **160 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного оборудования и расходных материалов
- **120 МЕРОПРИЯТИЙ** – научные секции, панельные дискуссии, круглые столы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, интерактивные семинары, менторские сессии

ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ

- Ключевые вызовы и направления развития системы здравоохранения России

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- Персонализированная медицина
- Клиническая хромато-масс-спектрометрия
- Молекулярная диагностика
- Клиническая цитология
- Клиническая гемостазиология
- Форум по обращению медицинских изделий
- Экономика и организация лабораторной службы

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

- По онкологии, кардиологии, эндокринологии, инфекционным заболеваниям и другим дисциплинам

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Лабораторная диагностика нарушения функций ЦНС
- Проблемы метаболического синдрома
- Лабораторная диагностика в педиатрии



V МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- Постерная зона
- Галерея art lab – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- Фотовыставка «Лабораторный город и его жители»
- Музыка и искусство



СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- День СНГ
- Премия в области лабораторной медицины им. В. В. Меншикова





4-7 СЕНТЯБРЯ / РОСТОВ-НА-ДОНУ

XXIX ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРЧ

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

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

www.conf.rahr.ru

Организаторы:



Российская ассоциация
репродукции
человека



Министерство
здравоохранения
Ростовской области

Партнер:



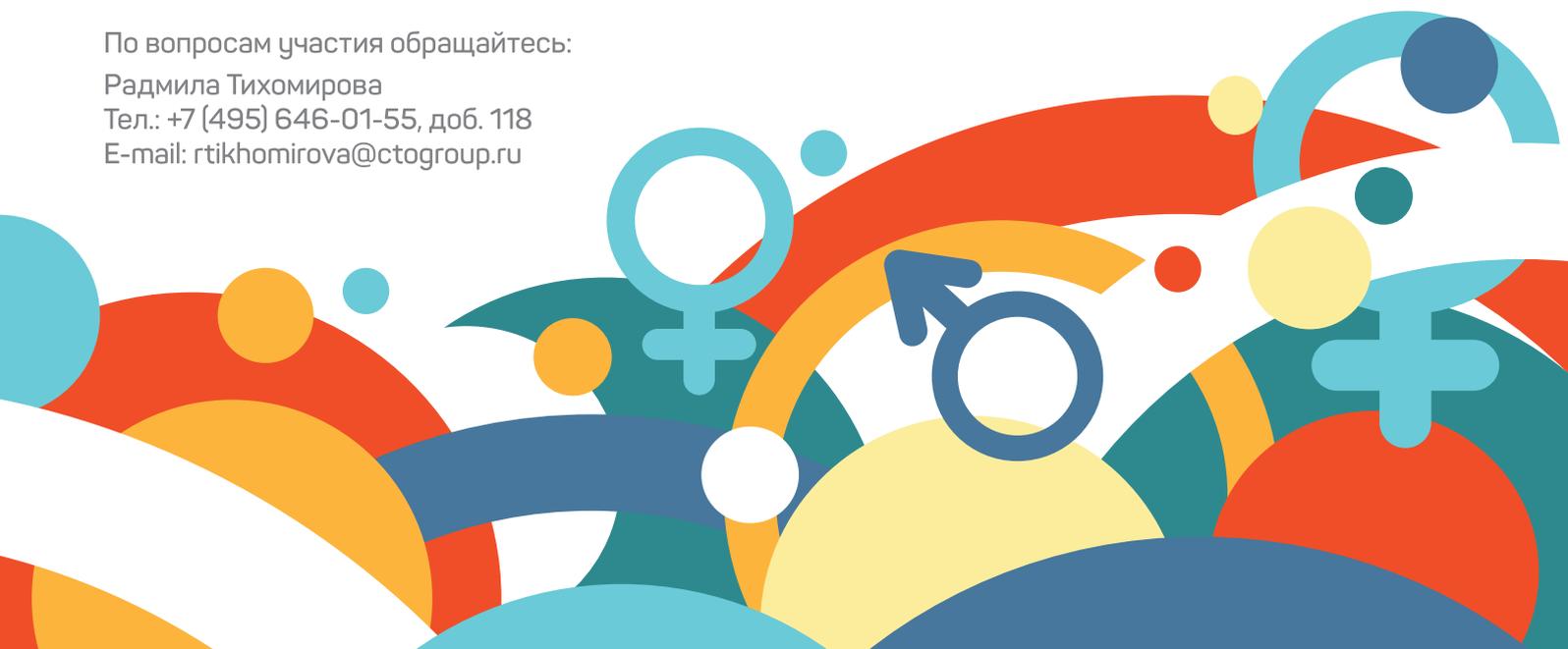
Журнал
«Проблемы
репродукции»

По вопросам участия обращайтесь:

Радмила Тихомирова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 118

E-mail: rtikhomirova@ctogroup.ru



ВЫСТАВКА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

16-я КАЗАХСТАНСКАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ



Astana
ZDOROVIE

30 октября - 1 ноября 2019

Казахстан, Нур-Султан, Выставочный Центр "Корме"



ОРГАНИЗАТОРЫ Тел: +7 (7172) 580255/ 580455; E-mail: zdorovie@iteca.kz

www.astanazdorovie.kz



корешок