

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

3 (40) 2019

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **А.А. Смирнова, Н.А. Зыряева, Д.О. Жорданидзе, С.А. Сергеев, Э.О. Матвеева, С.И. Рижинашвили, А.Р. Торчинов, М.Б. Аншина, Е.Ф. Кира**
ПГТ с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО
- **Н.М. Мамедалиева**
Принципы прегравидарной подготовки при эндокринном генезе невынашивания беременности
- **В.Н. Локшин, Ш.К. Карибаева, М.Д. Омар**
Доступность лечения бесплодия с помощью ВРТ в различных социально-экономических группах. Обзор литературы
- **С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, В.Д. Ким Ж.А. Каргабаева, А.С. Казыбаева, Б.К. Кабыл**
Анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с бесплодием в анамнезе после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)



Казахстанская Ассоциация
репродуктивной медицины

10 лет
2009 - 2019



+7 727 333 55 77

+7 747 333 55 77

+7 700 333 55 77

8 800 080 55 77

Surgicare®

С заботой о бесценном!



г. Алматы, Карасай батыра 152/1

f | @ | 🌐 | www.surgicare.kz



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казхстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь – А.Н. Рыбина

Редакционный совет

М.К Алчинбаев (Казахстан), М.Б.Аншина (Россия), Г.У.Асымбекова (Кыргызстан), В.М. Здановский (Россия), Н.А Каюпова (Казахстан), Е.А.Калинина (Россия), М.В.Киселева (Россия), Н.Н.Мезинова (Казахстан), В.С.Корсак (Россия), M. Dirnfeld (Израиль), В. Lunenfeld (Израиль), Р.С. Кузденбаева (Казахстан), А.А. Попов (Россия), А.М. Юзько (Украина), Т.А. Назаренко (Россия), В.Д. Зукин (Украина), **Ф.В. Дахно** (Украина), Л.А. Левков (Швеция), И.О. Маринкин (Россия), В.Е. Радзинский, (Россия), Т.Ф. Татарчук (Украина), R. Frydman (Франция), Dov Feldberg (Израиль), Б.В. Шалекенов (Казахстан), А.И. Никитин (Россия), Е.Б. Рудакова (Россия), М.А. Шахова (Россия), С.В. Штыров (Россия), А. Хомасуридзе (Грузия), 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.

Отпечатано в типографии Print House Gerona г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3, офис 124,
тел. 8 (7272) 50 47 40

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

Content

From the chief of editor

Public health

Availability of infertility treatment with art in different socio-economic groups. Literature review

TV. N. Lokshin, Sh. K. Karibaeva, M.D. Omar

Women Health

Gender differences among patients come through coronary artery bypass grafting

L.M. Aktayeva, K.B. Abzaliyev, G.A. Aldangarova

Vitamin d3 in breast tumor prevention and therapy

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

Inositol in combination with folic acid application in patients with polycystic ovary syndrome

Rybina A.N., Tyugay Yu.L., Tulepova A.S., Urazymbetova K.A., Abshekenova A.T., Valiev R.K.

Reproduction problems

Features of fecundity for women of senior reproductive age: problems of the set aside procreation and methods of their correction

I.A. Zhabchenko, O.R. Suidmak

Application of autologous platelet-rich plasma Application of autologous platelet-rich plasma (aPRP) for preparation of the endometrium in ART cycles

R.T. Mustafin, S.M. Magarmanova, T.M. Gerdt, G.B. Kaldygulova

Pregnancy management

The transperineal and transabdominal sonographic examination prenatal rupture of the membranes in the full term of a singleton pregnancy

V. Grushevskiy, A. Mireeva, L. Nurseitova

Содержание

От главного редактора

Общественное здравоохранение

Доступность лечения бесплодия с помощью ВРТ в различных социально-экономических группах. обзор литературы

В.Н. Локишин, Ш.К. Карibaева, М.Д. Омар

Женское здоровье

Гендерные различия у больных, перенесших аорто-коронарное шунтирование

Л.М. Актаева, К.Б. Абзалиев, Г.А. Алдангарова

Витамин D3 в профилактике и терапии опухолей молочной железы

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, В.Н. Локишин, Ш.К. Карibaева, Д.Р. Кайдарова, О.В. Шатковская

Применение инозитола в сочетании с фолиевой кислотой у пациенток с поликистозом яичников

А.Н. Рыбина, Ю.Л. Тюгай, А.С. Тулепова, К.А. Уразымбетова, А.Т. Абшекенова, Р.К. Валиев

Проблемы репродукции

Особенности фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста: проблемы отложенного деторождения и методы их коррекции

И.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак

Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (aPRP) для подготовки эндометрия в циклах ВРТ

Р.Т. Мустафин, С.М. Магарманова, Т.М. Гердт, Г.Б. Калдыгулова

Ведение беременности

Применение трансперинеального и трансабдоминального сонографического исследования при дородовом разрыве плодных оболочек в доношенном сроке одноплодной беременности

В. Грушевский, А. Миреева, Л. Нурсейтова

Мазмұны

Бас редактордан

7

Қоғамдық денсаулық

Қрт көмегімен әр түрлі әлеуметтік-экономикалық топтардағы бедеулікті емдеудің қолжетімділігі. Әдебиетті шолу

Әйелдердің денсаулығы

Аорто-коронарлық шунттауды бастан өткерген науқастардағы гендерлік айырмашылықтар

D3 витамині сүт безінің ісігінің терапиясын және профилактикасында

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, В.Н. Локишин, Ш.К. Карibaева, Д.Р. Кайдарова, О.В. Шатковская

Аналық бездің поликистозы бар пациенттерде фолий қышқылы мен инозитолды қолдану

Тұқым шығару мәселелері

Егде репродуктивті жастағы әйелдердегі ұрықтылықтың ерекшеліктері: кешіккен бала туу мәселелері және оларды түзетудің әдістері

И.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак

ҚРТ циклдарында эндометрийді дайындау үшін аутологиялық тромбоциттермен байытылған қан плазмасын қолдану

Р.Т. Мустафин, С.М. Магарманова, Т.М. Гердт, Г.Б. Қалдыгулова

Жүктілікті басқару

Бір ұрықтық жүктілік жетілген мерзімде босану алдын ұрықтың мембраналарын пренатальды жарылу мәселесін трансперинеалды және трансабдоминалды сонографиялық зерттеуін қолдануы

В. Грушевский, А. Миреева, Л. Нурсейтова

8

13

18

25

29

37

40

- Analysis of the features of pregnancy and childbirth in patients with a personal history of infertility after the use of ancillary reproductive technology programs**
S.S. Isenova, G.J. Bodykov, V.D. Kim
Z.A. Kargabayeva, A.S. Kazybayeva, B.K. Kabyl
- Анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с бесплодием в анамнезе после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)**
С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, В.Д. Ким
Ж.А. Каргабаева, А.С. Казыбаева, Б.К. Кабыл
- Қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламасын қолданғаннан кейін анамнезінде бедеулігі бар емделушілерде жүктілік және босану ағымының ерекшеліктерін талдау**
С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, В.Д. Ким
Ж.А. Каргабаева, А.С. Қазыбаева, Б.К. Қабыл 45
- The principles of pregravid preparation in the endocrine genesis of miscarriage.**
N.M. Mamedaliev
- Принципы прегравидарной подготовки при эндокринном генезе невынашивания беременности.**
Н.М. Мамедалиева
- Жүктіліктің эндокринді генезіндегі прегравидті дайындық принциптері.**
Н.М. Мамедалиева 50
- Operative gynecology*
- Office hysteroscopy as the gold standard of the diagnosis and treatment of uterine infertility factor in ART programs.**
Pokotilo L.I., Kamnev S.A., Bulebaeva A.S.
- Офисная гистероскопия как золотой стандарт в диагностике и лечения маточного фактора infertility при программах ВРТ**
Л.И. Покотило, С.А. Камнев, А.С. Булебаева
- Жедел гинекология**
Кеңселік гистероскопия - ҚРТ бағдарламаларында жатырдағы бедеулік факторын диагностикалау мен емдеудегі алтын стандарт.
Л.И. Покотило, С.А. Камнев, А.С. Булебаева 53
- Hysteroscopic treatment of uterine submucous fibroids**
D.V. Dzhabupov, T.K. Kudaibergenov, J.U. Sultanova, D.D. Shardarbekova, F.A. Kusainova, A.R. Onlas, R.A. Zholdasov, N.B. Karabekov, B.S. Sadykova, Z.E. Barmanasheva, J.M. Omarkulova
- Гистерорезектоскопия в лечении субмукозной миомы матки**
Д.В. Джакупов, Т.К. Кудайбергенов, Ж.У. Султанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Кусайнова, А.Р. Онлас, Р.А. Жолдасов, Н.Б. Карабеков, Б.С. Садыкова, З.Е. Барманашева, Ж.М. Омаркулова
- Жатырдың субмукозды миомасын емдеудегі гистероресектоскопия**
Д.В. Жақыпов, Т.Қ. Құдайбергенов, Ж.У. Султанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Құсайынова, А.Р. Онлас, Р.А. Жолдасов, Н.Б. Карабеков, Б.С. Садықова, З.Е. Барманашева, Ж.М. Омарқұлова 56
- Andrology*
- What should be done for men with sperm DNA fragmentation?**
Dr Pramodkumar Bajaj
- Что должно быть предпринято в отношении мужчин с фрагментацией ДНК сперматозоидов?**
Доктор Прамод Кумар Баджадж
- Андрология**
Сперматозоидтардың ДНК фрагментациясы (бөлінуі) бар еркектерге қатысты не істеу керек?
Доктор Прамод Кумар Баджадж 60
- Genetics*
- Preimplantation genetic testing for early pregnancy**
Loss prevention in ivf patients
A.A. Smirnova, N.A. Zyriaeva, D.O. Zhordanidze, S.A. Sergeev, E.O. Matveeva, S.I. Rizhinashvili, A.R. Torchinov, M.B. Anshina, E.F. Kira
- Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после эко**
А.А. Смирнова, Н.А. Зыряева, Д.О. Жорданидзе, С.А. Сергеев, Э.О. Матвеева, С.И. Рижинашвили, А.Р. Торчинов, М.Б. Анишина, Е.Ф. Кира
- Экү кейін жүктілікті көтермеудің алдын алу мақсатында**
Преимплантациялық генетикалық тестілеу
А.А. Смирнова, Н.А. Зыряева, Д.О. Жорданидзе, С.А. Сергеев, Э.О. Матвеева, С.И. Рижинашвили, А.Р. Торчинов, М.Б. Анишина, Е.Ф. Кира 65

Genetic features of factors of innate immunity in the development of premature termination of pregnancy

Tkachenko V.B., Vorobyeva I.I., Skripchenko N.Ya., Tolkach S.N., Zhivetskaya-Denisova A.A., Nakvasyuk T.S.

Генетические особенности факторов врожденного иммунитета в развитии преждевременного прерывания беременности

Ткаченко В.Б., Воробьева И.И., Скрипченко Н.Я., Толкач С.Н., Живецкая-Денисова А.А., Наквасюк Т.С.

Жүктіліктің мерзімінен бұрын тоқтатылуының дамуындағы туа біткен иммунитет факторларының генетикалық ерекшеліктері

В.Б. Ткаченко, И.И. Воробьева, Н.Я. Скрипченко, С.Н. Толкач, А.А. Живецкая-Денисова, Т.С. Наквасюк

72

От главного редактора



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

Дорогие коллеги!

Сердечно приветствую вас на XI Конгрессе Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ». В работе конгресса участвуют специалисты, занимающиеся проблемой бесплодия и другими нарушениями репродуктивной системы, из 15 стран мира. Казахстанский форум стал известной престижной площадкой для обмена мнениями и получения новой профессиональной информации.

Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины, созданная ведущими клиниками нашей страны, объединила акушеров-гинекологов, урологов-андрологов, эмбриологов, молекулярных генетиков, эндокринологов и врачей других специальностей, а наши ежегодные и региональные форумы стали значимым событием для всей медицинской общественности.

Мы гордимся, что среди наших спикеров есть известные в мире профессора, клиницисты и исследователи практически со всех континентов – представители 15 стран мира.

За два последних года конференции Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины с большим успехом прошли в Алматы, Шымкенте (2018-2019), Актау, Усть-Каменогорске и Актобе с участием более 1200 делегатов и почти 100 спикеров из Казахстана, России, Украины, Узбекистана, Израиля.

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

Быть ближе к практическому здравоохранению, способствовать внедрению новейших методов диагностики и лечения – наша главная цель. В условиях широкого внедрения IT технологий наши подходы к диагностике и лечению нарушений репродуктивной системы должны быть унифицированы и соответствовать лучшим международным стандартам.

Одной из нерешённых проблем развития ВРТ в Казахстане является проблема доступности ВРТ для многих граждан страны. Внедрение ОСМС позволит расширить возможности пациентов для проведения диагностики и лечения бесплодия за счет страховых средств или в рамках ГОБМП. В Казахстане медленно внедряется политика открытости клиник ВРТ. Очень важна регулярная отчетность о своих результатах перед профессиональным сообществом, организация этого процесса уже в ближайшее время должна получить законодательную поддержку. В условиях цифровизации и безбумажного здравоохранения клиника не должна получать государственный заказ или иную господдержку, если она не подает достоверные регулярные отчеты о своей профессиональной деятельности или не прошла аккредитацию.

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

Уверен, что XI конгресс КАРМ внесет свой вклад в развитие ВРТ в Казахстане и послужит укреплению наших связей с лидерами современной медицинской науки и практики, с коллегами из многих стран мира.

Искренне желаю вам, дорогие друзья, крепкого здоровья, новых творческих свершений, благополучия и профессиональной удачи!

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

МРНТИ 76.01.05

ДОСТУПНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ С ПОМОЩЬЮ ВРТ В РАЗЛИЧНЫХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ГРУППАХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Н. Локшин, Ш.К. Карибаева, М.Д. Омар

Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В этом обзоре, проведенном по данным мировой литературы, оценивается доступность ВРТ для страдающих бесплодием пациентов – представителей различных социально-экономических групп. Контентному анализу были подвергнуты соответствующие выбранной цели научные статьи, размещенные на MEDLINE, EMBASE, в Кокрановской библиотеке, PubMed и из других источников информации. Мы стремились определить доступность ВРТ в мире и исследовать социальные и экономические характеристики пациентов, нуждающихся в лечении бесплодия. Стратегия поиска объединяла следующие поисковые термины: ‘accessibility’, ‘access’, ‘affordability’, ‘sterility’, ‘ART’, ‘seeking medical help’, ‘childlessness’. Установлено, что во многих странах сохраняется неравенство в сфере лечения бесплодия с помощью ВРТ. В политике общественного здравоохранения необходимы меры, создающие равные возможности лечения этими методами для всех социальных групп.

Ключевые слова: бесплодие, ВРТ, доступность, социально-экономический статус бесплодных пар.

ВВЕДЕНИЕ

В контексте развития государства влияние такого недуга как бесплодие значительно. Он влечет изменение демографических показателей [1], является причиной социальных и экономических последствий [2], оказывает воздействие на психоэмоциональное и физическое состояние людей, страдающих им [3]. Состояние системы охраны репродуктивного здоровья и его уровень в полной мере удовлетворяют общество и государство, поэтому пришло время изменить сложившуюся ситуацию [4].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на мировом уровне признала бесплодие проблемой общественного здравоохранения. В своей вступительной лекции на международном совещании ВОЗ д-р Махмуд Фатхалла акцентировал внимание на доступности лечения как ключевой проблеме тысячелетия для тех, кто занимается проблемами бесплодия и вспомогательными репродуктивными технологиями. [5].

За последние три десятилетия методы лечения бесплодия претерпели революционные изменения, главным образом, благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям. В настоящее время считается, что более 7 миллионов детей родилось во всем мире с момента рождения первого ребенка ЭКО в 1978 году. Европа – мировой лидер в области ВРТ, инициирующий примерно 50% всех зарегистрированных циклов лечения. В 2014 году – последнем, о котором имеются данные – было зарегистрировано почти 800 000 циклов лечения в 39 европейских странах. Это глобально сопоставимо (в 2013) с 150.000 циклами в США и 65.000 циклами в Австралии и Новой Зеландии. Число циклов, выполняемых во многих развитых странах, за последние несколько лет увеличивается на 5-10% в год, но в настоящее время этот рост замедлился [8].

Доступность ВРТ в любой конкретной стране рассчитывается путем деления количества циклов лечения на количество женщин репродуктивного возраста (15-45 лет). Доступность с полным охватом может рассчитываться только в 14 странах. В них наблюдалась огромная вариативность доступности. ВРТ были наиболее доступны в Дании, а наименее доступны на Мальте [6].

По оценкам специалистов, общая потребность в ВРТ составляет не менее 1500 циклов на миллион человек в год. Северные страны и Бельгия имеют самую высокую доступность ВРТ, если оценивать количество циклов на миллион населения. В Бельгии, Чешской Республике, Дании, Эстонии, Греции и Словении более 4,0% всех рожденных детей были зачаты с помощью ВРТ. В отличие от этого, их доля в США, по оценкам специалистов составляет чуть более 1% от общего числа рождений [8]. В Казахстане на 1 млн населения проводится чуть больше 260 программ ВРТ, 380 – в России. [7]. Несмотря на то, что вспомогательные репродуктивные технологии становятся основным медицинским методом решения проблемы бесплодия, у ряда стран существуют существенные различия в доступности лечения [9]. Они также есть среди различных социально-экономических и этнических групп внутри стран [12].

Принцип, согласно которому системы здравоохранения должны обеспечивать равный доступ при равных потребностях, получил широкое признание и стал предметом внимания правительств [10]. Но знание того, как различные социально-экономические характеристики влияют на возможности лечения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, пока неполно. Большая часть ранее проведенных в мире исследований о доступности вспомогательного репродуктивного лечения, была сосредоточена на этнических различиях в

США. Эти данные могут не отражать социально-экономические условия и различия в других странах [11,12].

На рисунке 1 указано число циклов / млн жителей в странах, где все клиники зарегистрированы в Национальном регистре (100% охват) [24].

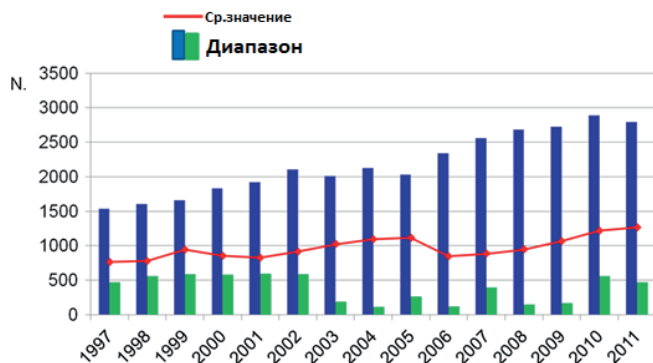


Рисунок 1 - Число циклов / млн жителей в странах, где все клиники зарегистрированы в Национальном регистре.

Женщины из материально неблагополучных социально-экономических групп получают доступ к вспомогательным репродуктивным технологиям реже, чем женщины из более благополучных групп. Тем не менее, женщины из неблагополучных групп, как правило, создают семьи в более молодом возрасте, что делает их менее подверженными возрастному бесплодию и потенциально меньше нуждающимся в лечении бесплодия [13]. Насколько известно, ни в одном исследовании не было выявлено фундаментальных различий в распространенности бесплодия в социально-экономических группах. В большинстве развитых стран, средний возраст, в котором женщина становится матерью, увеличивается во всех странах [14], так же, как и средний возраст женщин, лечившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [15], что указывает на возросшую потребность в лечении вспомогательными репродуктивными технологиями из-за возрастной субфертильности.

Наиболее очевидным объяснением неравенства доступности лечения бесплодия с помощью ВРТ является то, что социально-экономически благополучные женщины имеют возможность, как за счет собственных средств, так и с помощью частного медицинского страхования, оплачивать лечение бесплодия. Однако исследования показали, что диспропорции в лечении бесплодия сохраняются и после решения финансовых проблем, при этом вспомогательные репродуктивные технологии чаще используются более образованными женщинами старшего возраста [16].

Несколько исследований, основанных на использовании национальных данных показали, что, несмотря на то, что более неблагополучные группы по СЭС (социально-экономическому статусу) значительно чаще посещают службы первичной медико-санитарной помощи за счет государственного страхования, но значительно реже, чем более благополучные социально-экономические группы, пользуются вспомогательными репродуктивными технологиями за счет него же. Предыдущий анализ политики

страхования, проведенный в Австралии, показал, что, когда стоимость цикла лечения вспомогательных репродуктивных технологий увеличилась на одну треть, доступ к лечению во всех социально-экономических группах сократился на 21–25% [17].

Все больше фактов свидетельствует о том, что доступность лечения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий для влияет не только на состав пациентов, прибегающих к такому лечению, но и на то, как оно практикуется. Более высокие расходы из собственного бюджета семьи служат стимулом для переноса большего количества эмбрионов за цикл в надежде достичь беременности за минимальное количество циклов [18]. Такая практика приводит к увеличению риска развития ятрогенной многоплодной беременности, что приводит к ухудшению состояния здоровья матерей и детей [19] и значительному увеличению затрат на медицинское обслуживание, связанных с их лечением [18].

Лечение бесплодия при помощи современных репродуктивных технологий является достаточно дорогостоящим, поэтому среди пациенток Центра ЭКО не было женщин, имеющих материальный недостаток ниже среднего и живущих в плохих жилищных условиях. К этому виду лечения бесплодия прибегают относительно обеспеченные женщины: 69,7% имели средний материальный недостаток, 21,2% – недостаток выше среднего, 9,1% – высокий. При этом большая часть – 75,7% – проживали в хороших жилищных условиях и лишь 24,3% – в удовлетворительных. По сравнению с пациентками Центра репродукции человека, лечившимися традиционными способами, уровень материального обеспечения пациенток Центра ЭКО был несколько выше. [4]

Было установлено, что более широкое использование услуг ВРТ в США связано с более высоким уровнем образования [20]. Вполне возможно, что женщины с более высоким уровнем образования лучше осведомлены о том, как долго может длиться период самостоятельного зачатия, и больше информированы о том, что они могут получить доступ к медицинской помощи, и поэтому быстрее обращаются за ней. Эта гипотеза согласуется с результатами недавнего исследования в Великобритании, которое показало, что женщины, которых по определенным критериям можно было назвать бесплодными и которые не обращались за помощью, имели более низкий уровень образования по сравнению с теми, кто обращался за помощью [17].

В странах с высоким и средним доходом один новый цикл ЭКО в среднем составляет 52% от среднего располагаемого дохода человека в государствах без страхования ВРТ, по сравнению с 13% для государств со страхованием ВРТ и <10% во многих других странах с высоким и средним уровнем дохода [21].

Одним из наиболее распространенных объяснений, сделанных национальными службами страхования, о том, почему они не финансируют вспомогательные репродуктивные технологии, является то, что лечение бесплодия считается слишком дорогим [21], хотя затраты на лечение с их помощью сопоставимы со многими другими предоставляемыми медицинскими услугами, а расходы на них составляют менее 0,25% бюджета здравоохранения [22].

Оценка ВРТ с использованием традиционных экономических методов здравоохранения, таких как анализ экономической эффективности и рентабельности, является проблематичной, поскольку ВРТ, в отличие от других медицинских вмешательств, оцениваются по их способности создавать жизнь, а не продлевать ее или улучшать качество. Это создает проблемы при принятии решений о предоставлении средств и ресурсов для экономических служб здравоохранения и политических институций. Альтернативный метод оценки стоимости лечения с помощью ВРТ в экономическом плане заключается в том, чтобы рассматривать лечение ВРТ как инвестицию с точки зрения преимуществ, которые получает государство. Одно исследование, в котором использовался этот подход, показало, что лечение с помощью ВРТ представляет собой 8-кратную отдачу от инвестиций, основанную на чистых будущих налоговых поступлениях от зачатых детей АРТ [22]. Из-за этих методологических проблем и социокультурных норм, связанных с ВРТ, бес-

плодные пары часто становятся жертвами сокращения или увеличения финансирования, о чем свидетельствуют частые изменения в финансировании в Австралии и во всей Европе [23].

ВЫВОДЫ

Проблемы доступности лечения бесплодия актуальны во всех странах, несмотря на то, что методики страхования и финансового обеспечения улучшились. Органы управления должны быть информированы о том, что потребность в лечении бесплодия среди различных социально-экономических групп варьируется и что при снижении уровня субсидирования расходов на лечение ВРТ можно ожидать, что все социально-экономические группы будут затронуты в одинаковой степени. Необходимо исследования для того, чтобы полностью понять различия распространенности бесплодия в различных социальных группах и найти эффективные пути устранения неравенства в доступности медицинской помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lutz W, Skirbekk V. Policies Addressing the Tempo Effect in Low-Fertility Countries. *Population and Development Review*. 2005;31:699–720. doi.org/10.1111/j.1728-4457.2005.00094.x
2. Wolf DA, Lee RD, Miller T, Donehower G, Genest A. Fiscal externalities of becoming a parent. *Popul Dev Rev*. 2011;37(2):241–266. doi:10.1111/j.1728-4457.2011.00410.x
3. Bitler M, Schmidt L. Health disparities and infertility: impacts of state-level insurance mandates. *Fertil Steril*. 2006;85:858–865. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.11.038
4. Локшин В.Н. Научное обоснование современных организационных форм улучшения репродуктивного здоровья женщин (на материале РК). Докт.диссер. С-Пб. 2005. с.3-4.
5. Vayena.E, Rowe PJ, Griffin PD. Medical, ethical & social aspects of assisted reproduction Current practices & controversies in assisted reproduction: Report of a WHO meeting, 2001, Geneva, Switzerland
6. Gryshchenko Mykola & Lokshin Vyacheslav. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction*. 2018. doi: 10.1093/humrep/dey242
7. Локшин В. Н., Ахметова Э. А. Вспомогательные репродуктивные технологии в Республике Казахстан по данным регистра 2011 г. Ж-л «Репродуктивная медицина», Алматы. -2013 -№ 3-4 (16-17). С.5-10
8. European Society of Human Embryology and reproduction (ESHRE). Press Information. 2018 Feb 18.
9. Ferraretti, A.P., Goossens, V., Kupka, M., Bhattacharya, S., de Mouzon, J., Castilla, J.A., Erb, K., Korsak, V., Nyboe Andersen, A., and European IVF-Monitoring, Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod*. 2013; 28: 2318–2331. doi:10.1093/humrep/des023
10. NHMRC. National health and Medical Research Council (NHMRC). Ethical Guidelines in use of assisted reproductive technology in clinical practice and research 2007.
11. Smith, J.F., Eisenberg, M.L., Glidden, D., Millstein, S.G., Cedars, M., Walsh, T.J., Showstack, J., Pasch, L.A., Adler, N., and Katz, P.P. Socioeconomic disparities in the use and success of fertility treatments: analysis of data from a prospective cohort in the United States. *Fertil. Steril*. 2011; 96: 95–101 doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.043.
12. Hammoud, A.O., Gibson, M., Stanford, J., White, G., Carrell, D.T., and Peterson, M. In vitro fertilization availability and utilization in the United States: a study of demographic, social, and economic factors. *Fertil. Steril*. 2009; 91: 1630–1635 doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.038.
13. Räisänen, S., Randell, K., Nielsen, H.S., Gissler, M., Kramer, M.R., Klemetti, R., and Heinonen, S. Socioeconomic status affects the prevalence, but not the perinatal outcomes, of in vitro fertilization pregnancies. *Hum. Reprod*. 2013; 28: 3118–3125 doi: 10.1093/humrep/det307.
14. Hilder, L., Zhichao, Z., Parker, M., Jahan, S., and Chambers, G.M. Australia's mothers and babies 2012. (Perinatal Statistics Series no. 30. Cat. no. PER 69. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare); 2014
15. Macalldowie, A., Lee, E., and Chambers, G.M. Assisted reproduction technology in Australia and New Zealand 2013. (Assisted reproduction technology series no. 18. The University of New South Wales. Sydney); 2015
16. Sari Räisänen, Kaisa Randell, Henriette Svarre Nielsen, Mika Gissler, Michael R. Kramer, Reija Klemetti, Seppo Heinonen, Socioeconomic status affects the prevalence, but not the perinatal outcomes, of in vitro fertilization pregnancies, *Human*

- Reproduction, Volume 28, Issue 11, November 2013, Pages 3118–3125, <https://doi.org/10.1093/humrep/det307>
17. Chambers, G.M., Hoang, V.P., and Illingworth, P. Socioeconomic disparities in access in ART treatment and the differential impact of a policy that increased consumer costs. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 3111–3117
 18. Chambers, G.M., Hoang, V.P., Lee, E., Hansen, M., Bower, C., Sullivan, E.A., and Chapman, M.G. Hospital costs of multiple and singleton birth children during the first five years of life and the role of assisted reproductive technologies. (in press) *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 1045–1053
 19. Helmerhorst, F.M., Perquin, D.A.M., Donker, D., and Keirse, M.J.N.C. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br. Med. J.* 2004; 328: 261
 20. Bitler, M.P. and Schmidt, L. Utilization of infertility treatments: the effects of insurance mandates. *Demography.* 2012; 49: 125–149
 21. Chambers, Georgina M. et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis *Fertility and Sterility*, Volume 101, Issue 1, 191 - 198.e4
 22. Connolly, M.P., Postma, M.J., Crespi, S., Andersen, A.N., and Ziebe, S. The long-term fiscal impact of funding cuts to Danish public fertility clinics. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23: 830–837
 23. International Federation of Fertility Societies (IFFS) IFFS Surveillance 2010. *Fertil Steril.* 2011;95(2):491 doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.011.
 24. A.P. Ferraretti, K. Nygren, A. Nyboe Andersen, J. de Mouzon, M. Kupka, C. Calhaz-Jorge, C. Wyns, L. Gianaroli, V. Goossens, The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles, *Human Reproduction Open*, Volume 2017, Issue 2, 2017, hox012, <https://doi.org/10.1093/hropen/hox012>

REFERENCES

1. Lutz W, Skirbekk V. Policies Addressing the Tempo Effect in Low-Fertility Countries. *Population and Development Review.* 2005;31:699–720. doi:10.1111/j.1728-4457.2005.00094.x
2. Wolf DA, Lee RD, Miller T, Donehower G, Genest A. Fiscal externalities of becoming a parent. *Popul Dev Rev.* 2011;37(2):241–266. doi:10.1111/j.1728-4457.2011.00410.x
3. Bitler M, Schmidt L. Health disparities and infertility: impacts of state-level insurance mandates. *Fertil Steril.* 2006;85:858–865. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.11.038
4. Lokshin V.N. Nauchnoe obosnovanie sovremennyih organizatsionnyih form uluchsheniya reproduktivnogo zdorovya zhenschin (na materiale RK). Dokt.disser. S-Pb. 2005. s.3-4.
5. Vayena.E. Rowe PJ, Griffin PD. Medical, ethical & social aspects of assisted reproduction Current practices & controversies in assisted reproduction: Report of a WHO meeting, 2001, Geneva, Switzerland
6. Gryshchenko Mykola & Lokshin Vyacheslav. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction.* 2018. doi: 10.1093/humrep/dey242
7. Lokshin V. N., Ahmetova E. A. Vspomogatelnyie reproduktivnyie tehnologii v Respublike Kazahstan po dannym registra 2011 g. Zh-l «Reproduktivnaya meditsina», Almatyi. -2013 -# 3-4 (16-17). S.5-10
8. European Society of Human Embryology and reproduction (ESHRE). Press Information. 2018 Feb 18.
9. Ferraretti, A.P., Goossens, V., Kupka, M., Bhattacharya, S., de Mouzon, J., Castilla, J.A., Erb, K., Korsak, V., Nyboe Andersen, A., and European IVF-Monitoring, Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 2318–2331. doi:10.1093/humrep/des023
10. NHMRC. National health and Medical Research Council (NHMRC). Ethical Guidelines in use of assisted reproductive technology in clinical practice and research 2007.
11. Smith, J.F., Eisenberg, M.L., Glidden, D., Millstein, S.G., Cedars, M., Walsh, T.J., Showstack, J., Pasch, L.A., Adler, N., and Katz, P.P. Socioeconomic disparities in the use and success of fertility treatments: analysis of data from a prospective cohort in the United States. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 95–101 doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.043.
12. Hammoud, A.O., Gibson, M., Stanford, J., White, G., Carrell, D.T., and Peterson, M. In vitro fertilization availability and utilization in the United States: a study of demographic, social, and economic factors. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 1630–1635 doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.038.
13. Räisänen, S., Randell, K., Nielsen, H.S., Gissler, M., Kramer, M.R., Klemetti, R., and Heinonen, S. Socioeconomic status affects the prevalence, but not the perinatal outcomes, of in vitro fertilization pregnancies. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 3118–3125 doi: 10.1093/humrep/det307.
14. Hilder, L., Zhichao, Z., Parker, M., Jahan, S., and Chambers, G.M. Australia’s mothers and babies 2012. (Perinatal Statistics Series no. 30. Cat. no. PER 69. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare); 2014
15. Macaldowie, A., Lee, E., and Chambers, G.M. Assisted reproduction technology in Australia and New Zealand 2013. (Assisted reproduction technology series no. 18. The University of New South Wales. Sydney); 2015
16. Sari Räisänen, Kaisa Randell, Henriette Svarre Nielsen, Mika Gissler, Michael R. Kramer, Reija Klemetti, Seppo Heinonen, Socioeconomic status affects the prevalence, but not the perinatal outcomes, of in vitro fertilization pregnancies, *Human Reproduction*, Volume 28, Issue 11, November 2013, Pages 3118–3125, <https://doi.org/10.1093/humrep/det307>

17. Chambers, G.M., Hoang, V.P., and Illingworth, P. Socioeconomic disparities in access in ART treatment and the differential impact of a policy that increased consumer costs. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 3111–3117
18. Chambers, G.M., Hoang, V.P., Lee, E., Hansen, M., Bower, C., Sullivan, E.A., and Chapman, M.G. Hospital costs of multiple and singleton birth children during the first five years of life and the role of assisted reproductive technologies. (in press) *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 1045–1053
19. Helmerhorst, F.M., Perquin, D.A.M., Donker, D., and Keirse, M.J.N.C. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br. Med. J.* 2004; 328: 261
20. Bitler, M.P. and Schmidt, L. Utilization of infertility treatments: the effects of insurance mandates. *Demography.* 2012; 49: 125–149
21. Chambers, Georgina M. et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis *Fertility and Sterility*, Volume 101, Issue 1, 191 - 198.e4
22. Connolly, M.P., Postma, M.J., Crespi, S., Andersen, A.N., and Ziebe, S. The long-term fiscal impact of funding cuts to Danish public fertility clinics. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23: 830–837
23. International Federation of Fertility Societies (IFFS) IFFS Surveillance 2010. *Fertil Steril.* 2011;95(2):491 doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.011.
24. A.P. Ferraretti, K. Nygren, A. Nyboe Andersen, J. de Mouzon, M. Kupka, C. Calhaz-Jorge, C. Wyns, L. Gianaroli, V. Goossens, The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles, *Human Reproduction Open*, Volume 2017, Issue 2, 2017, hox012, <https://doi.org/10.1093/hropen/hox012>

SUMMARY

AVAILABILITY OF INFERTILITY TREATMENT WITH ART IN DIFFERENT SOCIO-ECONOMIC GROUPS. LITERATURE REVIEW

V. N. Lokshin, Sh. K. Karibaeva, M.D. Omar

International Clinical Center for Reproductology PERSONA
Kazakhstan, Almaty

This article assesses access to ART for infertility patients from different socio-economic groups according to the world literature. Content analysis was carried out on scientific articles corresponding to the chosen purpose on MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, PubMed and other sources of information. We sought to determine the availability of ART in the world, including the study of social and economic characteristics in need of infertility treatment. The search strategy combined the following search terms ‘accessibility’ ‘access’, ‘affordability’, ‘sterility’, ‘ART’, ‘seeking medical help’, ‘childlessness’. It was found that in many countries there is still inequality in the availability of infertility treatment with ART. In public health policy, in addition to improving access to health care, measures are needed to create equal opportunities for access to treatment in all social groups.

Key words: *Infertility, ART, accessibility, socio-economic status of infertile couples*

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚРТ КӨМЕГІМЕН ӘР ТҮРЛІ ӘЛЕУМЕТТІК-ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТОПТАРДАҒЫ БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУДІҢ ҚОЛЖЕТІМДІЛІГІ. ӘДЕБИЕТТІ ШОЛУ

В.Н. Локшин, Ш.К. Карибаева, М.Д. Омар

PERSONA Репродуктологияның халықаралық клиникалық орталығы
Қазақстан, Алматы

Әлемдік әдебиеттерге негізделген бұл шолу әр түрлі әлеуметтік-экономикалық топтардың өкілдері - бедеулікке шалдыққан науқастарға ҚРТ қол жетімділігін бағалайды. Таңдалған мақсатқа сәйкес келетін ғылыми мақалалар MEDLINE, EMBASE, Кокран, PubMed кітапханаларында және басқа ақпарат көздерінде жарияланды. Біз әлемде ҚРТ қолжетімділігін анықтауға және бедеулікті емдеуді қажет ететін пациенттердің әлеуметтік-экономикалық сипаттамаларын зерттеуге тырыстық. Іздеу стратегиясы келесі іздеу терминдерін біріктірді: ‘accessibility’, ‘access’, ‘affordability’, ‘sterility’, ‘ART’, ‘seeking medical help’, ‘childlessness’. Көптеген елдерде бедеулікті емдеуде теңсіздіктер ҚРТ көмегімен емдеу саласында сақталатындығы анықталды. Денсаулық сақтау саласындағы саясатта осы әдістермен барлық әлеуметтік топтар үшін тең емделу мүмкіндіктерін құру шаралары қажет.

Түйін сөздер: *бедеулік, ҚРТ, қолжетімділік, бедеу жұптардың әлеуметтік-экономикалық дәрежесі.*

МРНТИ 76.29.30

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Л.М. Актаева, К.Б. Абзалиев, Г.А. Алдангарова

НИИ кардиологии и внутренних болезней
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Для изучения гендерных различий больных, перенесших прямую реваскуляризацию, были изучены истории болезни пациентов получивших стационарное лечение в кардиохирургическом отделении НИИ кардиологии и ВБ за период с 01.01.2015г по 31.12.2017г. В исследовании участвовало 54 женщины (27,7%) и 141 мужчина (72,3%). Средний возраст участников вне зависимости от пола – 63,0 лет; у женщин – 64; у мужчин – 62. Пришли к выводу, что наиболее значимыми факторами развития ишемической болезни сердца у женщин были сахарный диабет (44,4% против 21,3%), болезни щитовидной железы (16,7% против 1,4%). У женщин чаще встречается артериальная гипертония 3 степени – в 92,6% случаев, у мужчин в 68,1 % случаев. У мужчин большое влияние оказывает курение 53,9% против 3,7%, ОНМК в анамнезе у мужчин встречается в 2 раза чаще. Женщин с избыточной массой тела меньше чем мужчин (38,95 против 53,6%). По данным коронароангиографии поражение ствола ЛКА выявлено у 25,9% женщин и у 29,8% мужчин, трехсосудистое поражение коронарных артерий зарегистрировано у 87% женщин и у 85,1% мужчин, среднее количество шунтов для женщин – 2,76(±0,8) и для мужчин – 3,13 (±0,7). Все эти данные указывают на атеросклеротическое поражение гемодинамически значимых коронарных артерий и почти одинаковым количеством наложенных шунтов. Достоверно значимой гендерной разницы по протоколам коронарографии не выявлено.

Ключевые слова: : гендерные различия, факторы развития ишемической болезни сердца, коронароангиография.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По прогнозам Организации Объединённых наций 52 млн. женщин к 2020 г. будут в возрасте 55 лет и старше, а к 2050г. женщин в возрасте 60 лет и старше приблизится к 1 млрд. То есть продолжительность жизни возрастает. С учетом того, что треть жизни женщина проводит в менопаузе, в начале XXI столетия каждая 2-я женщина мира будет старше 45 лет, поэтому улучшение качества продолжительности жизни у женщин пре- и постменопаузального возраста приобретают все большее медицинское и социально-экономическое значение [1,2,3,4].

МАТЕРИАЛ

Для изучения гендерных различий больных перенесших прямую реваскуляризацию миокарда-аортокоронарное шунтирование были изучены истории болезни пациентов получивших стационарное лечение в кардиохирургическом отделении НИИ кардиологии и ВБ за период с 01.01.2015г по 31.12.2017г. В исследовании участвовало 54 женщины (27,7%) и 141 мужчина (72,3%). Средний возраст участников вне зависимости от пола – 63,0[58,0; 67,0] лет; у женщин – 64[58,5;67,5]; у мужчин – 62[57,0;67,0]; $p = 0,5$. Женщин в первой группе было 1,9% (n-1) и мужчин 0,7% (n-1). Во второй группе 31,5% (n-17) женщин; 36,2% (n-51) мужчин. Во второй группе относительно одинаковое количество женщин и мужчин. В третьей группе 61,1% (n-31) женщин и 53,2% (n-75) мужчин. В четвертой группе 5,6% (n-3) женщин; 9,9% (n-14) мужчин. Вне зависимости от пола в Алматы проживало 50,8% (n-99) пациентов, в Алматинской области 40% (n-78), в других регионах – 9,2%(n-18). Это связано с территориальной доступностью клиники.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нормальное артериальное давление зафиксировано у 8,5% (n-12) мужчин и ни у одной (0%) из женщин; артериальная гипертония 1 степени у 1,9% (n-1) женщин и у 5%(n-7) мужчин; артериальная гипертония 2 степени 5,6%(n-3) женщин и у 18,4% (n-24) мужчин. У женщин чаще встречается артериальная гипертония 3 степени (в 92,6% случаев), у мужчин артериальная гипертония 3 степени в 68,1 % случаев, $p=0,05$. По данным анамнеза мужчины курят (53,9%) чаще, чем женщины (3,7%), $p=0,000$. Возможно в связи с курением ХОБЛ встречается у 3,5% мужчин и ни у одной из 0% женщин, $p=0,325$. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям относительно одинакова (42,6% против 37,6%), $p=0,521$. СД 2 типа у женщин встречался в 2 раза чаще, чем у мужчин (44,4% против 21,3%), при этом $p=0,01$, что соответствует мировым данным. ОНМК в анамнезе у мужчин встречается в 2 раза чаще (14,9%) чем у женского пола (7,4%), $p=0,231$. Болезни щитовидной железы намного чаще были выявлены у женщин (16,7%) нежели у мужчин (1,4%), $p=0,00$. Болезни щитовидной железы являются фактором риска развития ИБС у женщин. Поражение брахиоцефальных артерий и периферических артерий у мужчин незначительно превалирует (49,6% против 37,6%), $p=0,114$, что свидетельствует о распространенности атеросклеротического процесса и согласуется с литературой [5,6,7,8].

Средние значения ИМТ: вне зависимости от пола – 27,37 (±3,76); у женщин – 28,5(±4,05); у мужчин – 26,9(±3,54); при этом $p=0,06$. Средние показатели ИМТ у женщин выше чем у мужчин, что соответствует литературным данным [9,10,11].

1 группа – у женщин дефицита веса не обнаружено – 0 (0%); мужчин 2(1,4%); 2 группа – нормальная масса тела у 10 (18,5%) женщин; мужчин 39(27,9%); 3 группа – избыточная масса тела выявлена у 21(38,9%) женщины; у 75 (53,6%) мужчин ; 4 группа – ожирение 1 степени зарегистрировано у 23 (42,6%) женщин и у 24 (17,1%) мужчин ; выраженное ожирение не выявлено ни у одной из групп. Таким образом, женщин с избыточной массой тела меньше чем мужчин из этой же группы (38,95 против 53,6%), но в тоже время женщин с ожирением 1 степени больше чем мужчин (42,6% против 17,1%).

Среди женщин со стенокардией напряжения 79,6%, среди мужчин 75,9%, $p=0,579$. Нестабильная стенокардия у 5,6% женщин, у 3,5% мужчин, $p=0,687$. Инфаркт миокарда в анамнезе у 48,1% женщин и у 63,1% мужчин, $p=0,057$. Острый и подострые стадии инфаркта миокарда зарегистрировано у 16,7% женщин, у 20,6% мужчин, $p=0,538$. Ни у одного пациента не зафиксирован 1 класс сердечной недостаточности по NYHA, 2 класс ХСН обнаружен у 1,9% женщин и у 1,4% мужчин; 3 класс у 98,1% женщин и у 97,2% мужчин; 4 класс у 0% женщин и у 1,4% мужчин. Как видно из вышеуказанных данных существенной разницы в функциональных классах хронической сердечной недостаточности не выявлено. Наиболее часто встречаемым является 3 функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA: у 98,1% женщин и у 97,2% мужчин. Хроническая аневризма левого желудочка обнаружена у 3,7% (n=2) и у 5% (n=7) мужчин. Ранее стентирование проводилось 24,1% (n=13) женщин и 22,7% (n=32) мужчин.

Средние значения общего холестерина в крови $5,26 \pm 1,03$ у женщин; $4,93 \pm 1,42$ у мужчин, $p=0,1$. У 24 женщин (44,4%), у 51 мужчин (37,8%) выявлено повышение уровня общего холестерина, $p=0,397$.

Уровень липопротеида высокой плотности в норме должен быть выше 1,45 ммоль/л. Средние показатели ЛПВП в крови: $1,12 [0,96;1,43]$ у женщин; $1,02 [0,87;1,26]$ у мужчин, $p=0,027$. До 1,44 ммоль/л – у 75,6% женщин, у 85,0% мужчин (недостаточный уровень кардиопротективного – «хорошего» холестерина), $p=0,156$. Уровень липопротеидов низкой плотности в норме до 3,37 ммоль/л. Средние показатели ЛПНП в крови: $3,26 \pm 0,85$ у женщин; $3,24 \pm 1,24$ у мужчин, $p=0,6$. Повышение уровня ЛПНП в крови у 51,1% женщин и у 38,1% мужчин, $p=0,133$. Уровень триглицеридов в норме до 2,3 ммоль/л. Средние показатели ТГ в крови: $1,94 [1,5;2,5]$ у женщин; $1,45 [1,09;2,17]$ у мужчин, $p=0,005$. У 31,9% женщин и у 25 % мужчин уровень ТГ в крови повышен, $p=0,37$. Средние показатели глюкозы в крови у женщин – $5,64 [5,15;6,15]$; у мужчин – $5,4 [4,94;6,0]$, $p=0,07$. Уровень глюкозы более 6,1 ммоль/л выявлено у 38,9% женщин и у 24,1% мужчин, $p=0,106$.

У женщин средние показатели СКФ-80[64,5;91,5]; у мужчин – $86 [72,0;93,0]$, $p=0,025$. Стадия G2 (незначительное снижение СКФ) обнаружена у 48,1% женщин и у 51,4%. Стадия G3a обнаружена (снижение СКФ между умеренным и тяжелым) у 16,7% женщин и у 7,1% мужчин. Стадия G3b (снижение СКФ между умеренным и тяжелым) у 1,9% женщин и у 2,1% мужчин, $p=0,25$.

Нарушение проводимости в виде синоаурикулярной и АВ блокады обнаружено у 7,4% женщин и 3,5% мужчин.

Эктопическая активность в виде наджелудочковой экстрасистолии обнаружено у 7,4% женщин; у 10,6% мужчин, $p=0,186$. Желудочковая экстрасистолия у 9,3% женщин и у 14,2% мужчин. Фибрилляция предсердий чаще диагностирована у мужчин: 12,1 против 1,9% у женщин. Трепетание предсердий у женщин не выявлено, у мужчин – у 1,4%. Жизнеугрожающие аритмии в виде фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии у женщин не были обнаружены, у мужчин обнаружены у 0,7 % мужчин, при этом $p=1,0$; желудочковая тахикардия обнаружена у 1,9 % женщин и у 2,1 % мужчин, $p=1,0$. Электрокардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRT ни у одной женщины не установлены, но установлены у двух мужчин (1,4%). Блокада левой ножки пучка Гиса зарегистрирована у 3 (2,1%) мужчин, но ни у одной женщины. Рубцовые изменения в миокарде выявлены у 37% женщин и у 55,3% мужчин, что соответствует данным анамнеза (48,1% женщин и 63,1% мужчин перенесли инфаркт миокарда) и данным эхокардиографии (у женщин 38,9%; у мужчин 57,4%).

Диаметр корня аорты больше 3,0 см у 57,4% женщин и 83,7% мужчин, $p=0,00$. Средние значения общие – 3,4см [3,1;3,6], у женщин – 3,2 см[3,0;3,35]; у мужчин – 3,5 см[3,3;3,7], $p=9,7$. У мужчин расширение корня аорты намного более выражено по сравнению с женщинами. Дилатация левого предсердия у 14,8% женщин и 29,1% мужчин, $p=0,04$. Средние значения общие – 3,7 см [3,5;4,0], у женщин – 3,7 см[3,5;3,9]; у мужчин – 3,6[3,4;4,2], $p=0,41$. Конечно-диастолический размер левого желудочка. Средние значения КДР – 5,3 см [4,9;5,7]; у женщин – 5,1см[4,75;5,4] и мужчин – 5,3[5,0;5,8]; $p=0,0016$. У 50% женщин (n=27) и у 25,5% (n=36) отмечается дилатация левого желудочка (более 5,2 см у женщин; более 5,8 см у мужчин), что указывает на наличие хронической сердечной недостаточности, чаще всего у женского пола. Конечно-систолический размер ЛЖ . Средние значения КСР – 3,6 см [3,18;4,2]; у женщин – 3,2 см[3,0;3,65]; у мужчин – 3,7 см [3,2;4,3]; при этом $p=0,0003$. У 31,5 % (n=17) женщин; у 44,7% мужчин (n=63) увеличение КСР. Конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ. Средние значения КДО – 134 мл [113,5;155]; у женщин – 121[106,0;140,0]; у мужчин – 137,0[120,0;165,0]; $p=0,000378$. У 72,2% (n=39) женщин увеличение КДО более 106 мл; у 41,8% (n=59) мужчин увеличение КДО более 150 мл. Конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ. Средние значения КСО – 54 мл [40;79,5]; у женщин – 43,0 мл [35,0;60,0]; у мужчин – 56 мл [42,0;84,0]; при этом $p=0,000363$. У 51,9 % (n=28) женщин; у 46,8% (n=66) мужчин выявлено увеличение КСО. Ударный объем левого желудочка: средние значения – 80[67,0;90,0]; у женщин – 72,0[57,0;87,0]; у мужчин – 80,0[70,0;90,0]; $p=0,01024$. Снижение УО менее 70 мл наблюдается 46,3% (n=25) женщин и у 24,1% (n=34) мужчин, $p=0,01$. Насосная функция (сократимость) определяется ФВ и временем изгнания левого желудочка (дельтаS). Средние значения ФВ – 59,5 % [49,0;65,5]; у женщин – 61,0% [54,5;68,0]; у мужчин – 58,0% [48,0;65,0], $p=0,027646$. У 31,5% (n=17) женщин и у 43,9% (n=62) мужчин снижена насосная функция сердца. Дельта S в норме более 30%; средние значения – 30 %[25,5;35]; у женщин – 33,0% [28,0;36,5];

у мужчин – 30% [24,0;34,0], $p=0,030914$. Дельта S менее 30% у 52,5% (n-74) женщин и у 47,5% (n-67), $p=0,07$, что указывает на снижение сократительной функции миокарда левого желудочка. Средние значения ИММЛЖ – 122,0[91,3;141,5]; у женщин –122,0[91,3;141,5]; у мужчин –127,0[106,0;145,0], $p=0,309063$. У 77,8% (n-42) женщин и у 63,6% (n-89) обнаружена гипертрофия левого желудочка. У женщин процесс ремоделирования сердца намного выражено по сравнению с мужчинами.

По данным доплер-эхокардиографии митральная регургитация встречалась у 48,1%(n-26) женщин и у 53,2%(n-75) мужчин, $p=0,528$. Трикуспидальная регургитация чаще встречалась у мужчин 35,5 %(n-50) против 27,8%(n- 15) женщин, $p=0,308$. Аортальная регургитация выявлена у 20,4%(n-11) женщин и у 22,2% (n-31) мужчин. Легочная регургитация у 1,9% (n-1) женщин и у 7,8%(n-11) мужчин. Наличие зон нарушения регионарной (локальной) и глобальной сократимости миокарда выявлено: у женщин 38,9% (n-21); у мужчин 57,4%(n-81), что указывает на перенесенный инфаркт миокарда или наличие инфаркта миокарда на время госпитализации. Тромб в полости левого желудочка обнаружен у 0,7% (n-1) мужчин.

Однососудистое поражение выявлено у 5,6% (n-) женщин и у 2,8%(n-) мужчин, при этом $p=0,398$; двухсосудистое поражение выявлено у 7,4%(n-) женщин и у 12,1%(n-) мужчин , $p=0,349$. Трехсосудистое поражение выявлено у 87% (n-) женщин и у 85,1%(n-) мужчин. При этом стволное поражение (поражение левой коронарной артерии) выявлено у 25,9% (n-) женщин и у 29,8%(n-) мужчин. Как видно из этих данных, у пациентов обоих полов часто встречается трехсосудистое поражение коронарных артерий и стволное поражение. Коэффициент шунтируемости общий-3,04 ($\pm 0,75$); для женщин-2,76($\pm 0,8$) и для мужчин-3,13 ($\pm 0,7$). В основном у женщин (53,7% (n-29)) и у мужчин (56%(n-79)) количество шунтов 3, это говорит о многососудистом поражении коронарных артерий как у женщин, так и у мужчин. 1 шунт установлен у 7,4% (n-4) женщин и у 1,4%(n-2) мужчин; 2 шунта установлены 24,1% (n- 13) женщин и у 13,5%(n- 19) мужчин; 4 шунта установлены у 14,8% (n- 8)женщин и у 28,4%(n-40) мужчин; 5 шунтов установлены у 0% женщин и у 0,7% (n-1) мужчин. стеноз до 25% обнаружен у 3,8%(n-2) женщин и у 1,4%(n-2) мужчин; стеноз до 50% – у 3,8% (n-2) женщин и у 7,8% (n-11) мужчин; стеноз до 75% – у 5,7%(n-3) женщин и у 7,1% (n-10) мужчин; до 99% или субокклюзия – у 11,3%(n-6) женщин и у 12,8%(n-18) мужчин; окклюзия – у 0% женщин и у 0,7%(n-1) мужчин, $p=0,75$. У 3,8% (n-2) женщин и у 1,4%(n-2) мужчин обнаружен стеноз ОА до 25%;

у 5,7%(n-3) женщин ,7,8%(n-11) мужчин стеноз ОА до 50%; у 54,7%(n-29) женщин и у 39,0%(n-55) мужчин субокклюзия ОА; окклюзия ОА у 3,8%(n-2) женщин и у 15,6%(n-22) мужчин, $p=0,141$. Стеноз до 25% ПКА выявлен у 9,4%(n-5) женщин и у 7,1%(n-10) мужчин; стеноз до 50% у 9,4%(n-5) женщин и у 5,0%(n-7) мужчин; субокклюзия у 37,7% (n-20) и у 32,6%(n-46) мужчин; окклюзия у 28,3%(n-15) женщин и у 31,9%(n-45) мужчин. У женщин и у мужчин чаще встречается субокклюзия и окклюзия ПКА, $p=0,52$. Как и у женщин (69,8%(n-37)), так и у мужчин (56,7% (n -80)) идет субокклюзия ПМЖВ ; стеноз до 25% обнаружен у 3,8%(n-2) женщин и у 5,7%(n-8) мужчин ; стеноз до 50% выявлен у 7,5%(n-4) женщин и у 8,5%(n-12) мужчин; окклюзия у 15,1%(n-8) женщин и у 22,0%(n-31) мужчин, $p=0,55$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

1. Факторы развития ишемической болезни сердца, приведшие в дальнейшем к оперативному вмешательству, как у мужчин так и у женщин являются общеизвестными, но с определенной разницей. Наиболее значимыми факторами риска у женщин были сахарный диабет (44,4% против 21,3%), болезни щитовидной железы (16,7% против (1,4%). У женщин чаще встречается артериальная гипертония 3 степени – в 92,6% случаев, у мужчин в 68,1 % случаев. У мужчин значительное влияние оказывает курение 53,9% против 3,7%, ОНМК в анамнезе у мужчин встречается в 2 раза чаще. Женщин с избыточной массой тела меньше чем мужчин (38,95 против 53,6%), но в тоже время ожирение 1 степени чаще встречаются среди женщин (42,6% против 17,1%).

2. По данным лабораторных показателей можно отметить низкий уровень ЛПВП и высокий уровень ТГ в липидограмме у женщин, снижение уровня среднего уровня СКФ у женщин.

3. По данным эхокардиографии наиболее существенными показателями при гендерном различии ложится на диаметр корня аорты, размеры левого предсердия, конечно-диастолический размер ЛЖ и снижение сократительной функции миокарда левого желудочка.

4. По данным коронароангиографии поражение ствола ЛКА выявлено у 25,9% женщин и у 29,8% мужчин, трехсосудистое поражение коронарных артерий зарегистрировано у 87% женщин и у 85,1% мужчин, среднее количество шунтов для женщин – 2,76($\pm 0,8$) и для мужчин-3,13 ($\pm 0,7$). Все эти данные указывают на атеросклеротическое поражение гемодинамически значимых коронарных артерий и почти одинаковым количеством наложенных шунтов. Достоверно значимой гендерной разницы по протоколам КАГ не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E., Zaydieva Ya.Z., Maychuk E.Yu., Mychka V.B., Kirichenko A.A., Podzolkov V.I., Podzolkova N.M., Yureneva S.V. “Management of Women with Cardiovascular Risk In Peri-Postmenopausal: Consensus of Russian Cardiologists and Gynecologists”. Consilium Medicum. 2008; 06: 5-18
2. “The results of the activities of the health system of the Republic of Kazakhstan in 2016 and the tasks of modernization in the light of the message of the head of state”, the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 03.03.2017, Astana,
3. Petrov E. Ye., Kazakov Yu. M., Chekalina N. I., “Some features of risk factors for coronary heart disease in women. Part 2, Bulletin of problems in biology and medicine, 2014, No. 1 (106), pp.23-30.

4. Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Pchelin I.Yu., Ivanov N.V., "Pathogenetic aspects of the cardiovascular effects of estrogens", journal: Arterial Hypertension, St. Petersburg, №: 4, 2015, p.: 349-355.
5. Оганов Р.Г, Масленникова Г.Я. «Гендерные различия кардиоваскулярной патологии». Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4):101-104.
6. Бугаенко В.В., Голикова И.П., Шеремет М.Ю., «Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца», Рациональная фармакотерапия № 1 (34) 2015, стр 5- 19.
7. Curr Pharm Des.2011;17(11):1079-81. The importance of gender differences in the diagnosis and management of cardiovascular disease. Ciambrone G, Kaski JC.
8. Бондарева З.Г., Федорова Е.Л., Кунгурцева О.А., Цыганкова О.В., Рюткин Д.С. Основные факторы риска и особенности клинического течения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у женщин. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017; 16(2):110-115.
9. Petersen.S. EuropeanCardiovascularDiseaseStatistics/S.Petersen, V.Peto, M.Rayneretal.-2nded.-London:BritishHeartFoundation, 2005.
10. AndersonG.D.Sex and racial differences in pharmacological response. Where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics// J Womens Health.2005, 14, 19-29.
11. Mosca, L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women / L. Mosca, C. L. Banka, E. J. Benjamin (et al.) // J. of Amer. College Cardiology. – 2007. –Vol. 49, No 11. – P. 1230–1250.

SUMMARY

GENDER DIFFERENCES AMONG PATIENTS COME THROUGH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

L.M. Aktayeva, K.B.Abzaliyev, G.A. Aldangarova

Research Institute for Cardiology and Internal Diseases
Kazakhstan, Almaty

In order to study the gender differences of the patients with a direct revascularization, clinical records of the patients who got a hospital treatment in Cardiac Surgery Department of the Research Institute for Cardiology and Internal Diseases from 01.01.2015 till 31.12.2017 were studied. The study engaged 54 women (27.7%) and 141 men (72.3%). The average age of the participant, regardless of sex, is 63.0 years old; among women-64; among men -62. It was concluded that diabetes mellitus (44.4% versus 21.3%), thyroid disease (16.7% versus (1.4%) were the most significant factors of atherosclerotic cardiovascular disease progression. Among women arterial hypertension of the 3rd degree is more common - in 92.6% of cases, among men in 68.1% of cases. Among men, smoking has the most important impact, 53.9% compared to 3.7%, acute cerebrovascular disease in a medical history among men is by a two-to-one margin. There are fewer overweight women than men (38.95 versus 53.6%). According to data of coronary angiography, the defeat of left coronary artery trunk is revealed among 25.9% of women and among 29.8% of men, three-vessel disease of coronary arteries is registered among 87% of women and among 85.1% of men, the average number of shunts for female-2.76 (± 0.8) and for male-3.13 (± 0.7). All of these data indicate atherosclerotic damage to hemodynamically significant coronary arteries and almost the same number of applied shunts. The reliable gender difference has been not identified under coronarography protocols.

Key words: *gender differences, factors of atherosclerotic cardiovascular disease progression, coronary angiography.*

ТҮЙІНДЕМЕ

АОРТО-КОРОНАРЛЫҚ ШУНТТАУДЫ БАСТАН ӨТКЕРГЕН НАУҚАСТАРДАҒЫ ГЕНДЕРЛІК АЙЫРМАШЫЛЫҚТАР

Актаева Л.М., Абзалиев К.Б., Алдангарова Г.А.

Кардиология және ішкі ауруларды ҒЗИ
Қазақстан, Алматы

Тікелей ревааскуляризациядан өткен пациенттердің гендерлік айырмашылықтарын зерттеу үшін ДБ және Кардиология ҒЗИ кардиохирургия бөлімінде 01.01.2015 - 12.31.2017 жж. аралығында стационарлық ем қабылдаған пациенттердің медициналық тарихы зерттелді. Зерттеуге 54 әйел (27,7%) және 141 ер адам (72,3%) қатысты. Қатысушылардың орташа жасы жынысына қарамастан-63,0 жас; әйелдерде-64; ерлерде-62. Жүректің ишемиялық ауруының даму факторлары әйелдерде ең маңыздысы қант диабеті (21,3% қарсы 44,4%), қалқанша безінің аурулары (16,7% қарсы (1,4%) болды деген қорытындыға келді. Ер адамдарда темекі шегу өте үлкен әсерін тигізеді 53,9% қарсы 3,7%-ға, ерлерде



анамнезінде ми қан айналымының жіті бұзылуы 2 есе жиі кездеседі. Артық дене салмағы бар әйелдер саны ерлерден аз (53,6% қарсы 38,95). Коронароангиография деректері бойынша СКА діңінің зақымдануы 25,9% әйелдерде және ерлерде 29,8%-да анықталды, коронарлық артериялардың үш тамыр арқылы зақымдануы 87% әйелдерде және ерлерде 85,1% тіркелген, шунттардың орташа саны әйелдер үшін $2,76(\pm 0,8)$ және ерлер үшін $3,13(\pm 0,7)$. Барлық осы деректер гемодинамикалық маңызы бар коронарлық артериялардың атеросклеротикалық зақымдануын және салынған шунттардың бірдей мөлшерін көрсетеді. Айтарлықтай маңызы бар гендерлік айырмашылық коронарографиялық хаттама бойынша анықталған жоқ.

***Түйін сөздер:** гендерлік айырмашылықтар, жүректің ишемиялық ауруының даму факторлары, коронароангиография*

МРНТИ 76.29.49

ВИТАМИН D3 В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫГромова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, В.Н. Локшин³, Ш.К. Каримаева³, Д.Р. Кайдарова⁴, О.В. Шатковская⁴

1 – Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Институт Фармакоинформатики, Москва

2 – Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Москва

3 – Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA» Казахстан, Алматы

4- Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (КазНИИОиР). Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Помимо «костных» эффектов, витамин D3 влияет на пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, а также модулирует активность иммунной системы и регулирует массу тела. Поэтому, недостаточность витамина D3 способствует повышению риска опухолевых заболеваний. И наоборот, дотации витамина D3 способствуют апоптозу опухолевых клеток, снижению риска формирования опухолей молочных желёз и улучшению прогноза у пациенток с уже сформированными опухолями.

Ключевые слова: витамин D, рак молочной железы, дозозависимость, Детрифурс®/Детримакс®

ВВЕДЕНИЕ

Минералы и витамины поступают с пищей и необходимы для поддержания нормального гомеостаза организма человека. В частности, витамин D3 также вызывает смерть раковых клеток, что связано с иммуномодулирующей активностью рецептора витамина D [1,2]. Противоопухолевый эффект витамина D3 основан на прямом влиянии витамина D3 на транскрипцию более 3000 генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток [3]. Апоптоз (программируемая клеточная смерть) важен для элиминации опухолевых клеток.

Взаимосвязь между приёмом витамина D3 и уменьшением риска онкологических заболеваний многоступенчатая и включает ряд дополнительных факторов которые могут повлиять на терапевтическую эффективность препаратов на основе витамина D. Системно-биологический анализ противоопухолевых эффектов витамина D3 показал, что витамин D3 может приводить к изменениям в экспрессии более 700 генов, активность которых чрезвычайно важна для онкопротекции [4]. Данные гены можно условно подразделить на три большие группы: деление и пролиферация клеток, регулирование апоптоза, активация лимфоцитов. На основе систематического анализа мы сформулировали качественную модель взаимосвязь между риском онкологических заболеваний и витамином D (Рис. 1), которая учитывает известные противоопухолевые эффекты витамина D3 (уменьшение риска возникновения заболевания, уменьшение интенсивности заболевания, уменьшение онкологической смертности).

Таким образом, противоопухолевые эффекты витамина D3 обусловлены иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью активированного рецептора витамина D. Рецептор витамина D3 (VDR) экспрессируется во многих клетках иммунной системы: моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, и В-лимфоцитах.

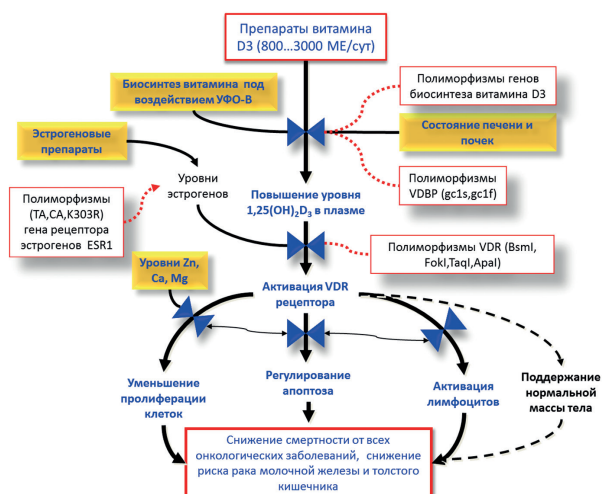


Рисунок 1 – Противоопухолевый эффект витамина D. ESR1, эстрогеновый рецептор; VDBP, витамин D-связывающий транспортный белок; VDR, витамин D-рецептор. Символ «▶◀» отображает зависимость эффекта от дополнительных условий.

Активация транскрипции посредством VDR в этих и других типах клеток имеет анти-пролиферативный, про-дифференцирующий и иммуномодулирующий эффекты [5-7]. VDR индуцирует регулирующие Т-клетки, а также воздействует на секрецию противовоспалительных и антипролиферативных цитокинов [8, 9].

Степень активации вышеупомянутых процессов рецептором витамина D3 зависит от ряда дополнительных факторов – такие, как уровни эстрогенов [10, 11] и приём эстроген-содержащих препаратов. Например, зависимость между увеличением уровней 25(OH)D плазмы с уменьшением риска рака груди была намного более ярко выражена ($P < 0.0001$) у пациенток, никогда не проходивших курс гормональной терапии [12]. У пациенток, не употреблявших эстрогены, наблюдается уменьшение риска

колоректального рака даже при таких небольших дозах витамина D3 как 400 МЕ/сут (ОР 0.7, 95% ДИ 0.5-1.1) [13].

Эстроген-зависимые опухолевые заболевания у женщин (прежде всего, рак молочной железы) характеризуются рядом особенностей, имеющих непосредственное отношение к биологическим ролям витамина D. Например, постановка диагноза опухолей молочной железы в летне-осенний период (когда уровни витамина D3 в крови достоверно выше) ассоциирована со сниженной смертностью пациенток (n=991). Так, у пациенток, диагностированных летом и осенью, риск смертности в течение трех лет снизился на 40% по сравнению с другими периодами года (ОШ 0,53, 95% ДИ: 0,31-0,91) [14].

Также важно отметить, что анализ коморбидности рака и других заболеваний, ассоциированных с повышенным воспалением (атеросклероз, ожирение, ишемическая болезнь сердца, остеоартрит, неспецифический язвенный колит и др.) указывает на тесную связь с недостаточностью витамина D у этих пациентов. Опухолевые заболевания коморбидны таким патологиям, как гипертония (64,3%), гиперлипидемия (56,1%), остеоартрит (34,3%), гипотиреоз (21,8%), сахарный диабет 3-го типа (21,8%) и ишемическая болезнь сердца (21,8%) [15]. Эти же заболевания коморбидны и диагнозу Недостаточность витамина D (код по МКБ-10 E-55) [4].

Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи уровней витамина D3 и риска опухолей молочных желёз

Мета-анализ проспективных исследований взаимосвязи уровней 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке крови и риска рака молочной железы (Рис. 2) включил 14 исследований (9110 случаев рака молочной железы и 16244 контрольных). Более высокие уровни 25(ОН)D были достоверно ассоциированы со снижением риска рака молочной железы (ОР=0.85, 95% ДИ 0.75-0.95) [16].

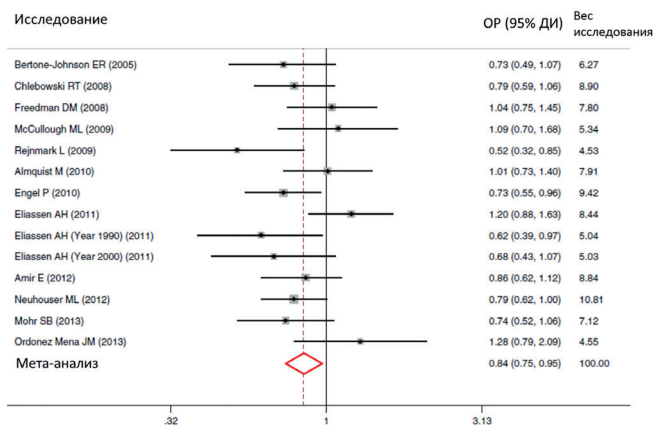


Рисунок 2 - Мета-анализ самого высокого квартиля уровней 25(ОН)D сыворотки по сравнению с самым низким квартилем. «Вес исследования» вычислялся как обратная дисперсия [16].

Мета-анализ 9 исследований включил 5206 пациенток и 6450 контрольных случаев включил влияние моделирования доза-ответ у женщин в постменопаузе на риск рака молочной железы. Оказалось, что риск снижался на 12% при повышении уровней 25(ОН)D в плазме на каждые 5 нг/мл

(ОР 0.88, 95% ДИ 0.79-0.97) (Рис. 4). Дальнейшего снижения риска не наблюдалось при уровнях 25(ОН)D более 35 нг/мл [17]. Мета-анализ эффектов витамина D3 показал, что в квартиле с самым высоким уровнем 25(ОН)D отмечено достоверное снижение риска рака молочной железы на 48% (ОР 0.52, 95% ДИ 0.40-0.68, P<0.00001) [18].

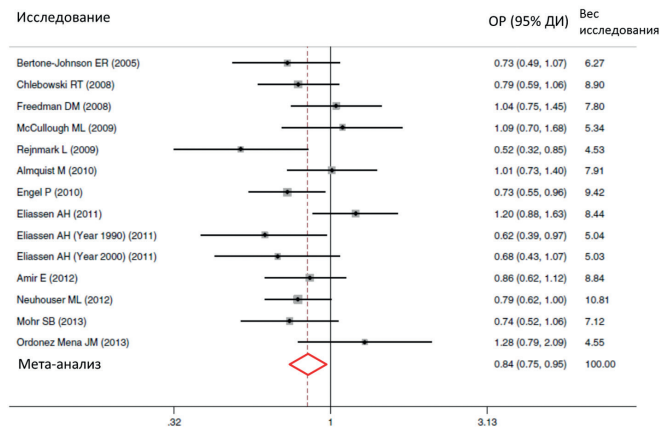


Рисунок 3 - Мета-анализ квартиля самых высоких уровней 25(ОН)D в крови и риска рака молочной железы [18].

Мета-анализ 11 исследований влияния уровней 25-гидроксивитамина D3 сыворотки на профилактику рака молочной железы показал, что уровни 25(ОН)D в самом высоком квартиле соответствовали снижению риска патологии на 39% (ОР 0.61, 95% ДИ 0.47...0.80). Уровни 25(ОН)D в 47 нг/мл и более соответствовали снижению риска рака молочной железы на 50% (Рис. 6) [19].

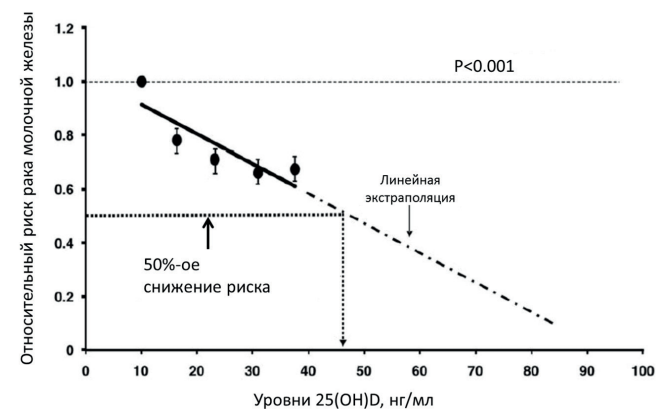


Рисунок 4 – Мета-анализ концентраций 25(ОН)D сыворотки и риска рака молочной железы. Риск рака молочной железы в зависимости от уровней 25-гидроксивитамина D3 сыворотки, исследования 1966-2010, только с участием популяций, проживающих выше 37-ой параллели северной широты (Примечание: Москва находится на 53-ей параллели с.ш., Севастополь – 44-ой, Сочи – 43-ей, Астана – на 51-ой, Актау – на 50-ой, Усть-Каменогорск – на 49-ой, Алматы – на 43-ей.) [19].

Мета-анализ 30 проспективных исследований заболеваемости (24 исследования, n=31867) и смертности (6 исследований; 870 смертей) вследствие рака молочной железы показал, что уровни активной формы витамина 25(ОН)D в самом высоком квартиле достоверно снижали смертность от рака молочной железы на 42%, в среднем

(ОР 0.58, 95% ДИ 0.40-0.85) и, также, снижали смертность от всех причин на 39% (ОР 0.61, 95% ДИ 0.48-0.79) (Рис. 5) [20].

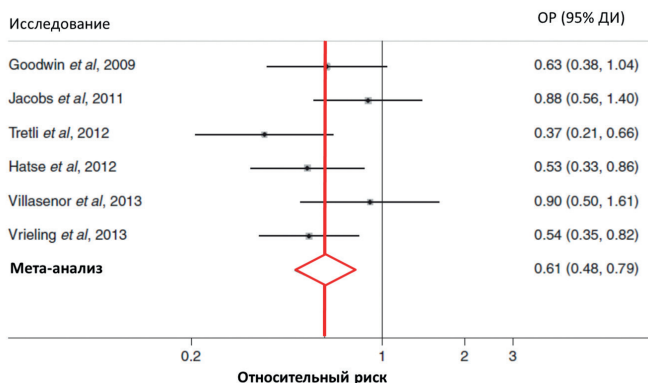


Рисунок 5 – Мета-анализ смертности по отношению к уровням 25(OH)D среди больных раком молочной железы [20].

Дозозависимый мета-анализ 6 когортных исследований (n=5984) подтвердил существование значимой корреляции между повышением уровней 25(OH)D и снижением смертности пациенток с опухолями молочной железы. При сравнении пациентов в самом низком квартиле уровней 25(OH)D с самым высоким, риск снижался на 33% (ОШ 0,67 95% ДИ 0,56-0,79, P<0.001). При увеличении уровней 25-ОН-D на 4, 8, 10 нг/мл риск смертности от рака молочной железы снижался на 6%, 12 % и 14%, соответственно [21].

Сниженные уровни 25(OH)D ассоциированы с повышенным риском и другой разновидности эстроген-зависимых опухолевых заболеваний: *риском рака толстого кишечника*. Мета-анализ 28 наблюдательных исследований показал, что увеличение уровней 25(OH)D в крови на каждые 10 нмоль/л связано с 6% (95% ДИ 3%-9%) снижением риска рака толстого кишечника [22]. Мета-анализ индивидуальных данных пациентов из 17 когорт (5706 участников с колоректальным раком и 7107 контролей) показал, что на каждые 10 нг/мл прироста уровней 25(OH)D риск опухолей у женщин был на 19% ниже (ОР=0,81, 95% ДИ 0,75...0,87, P=0.008) [23].

Недостаточность витамина D3 и риск неблагоприятного прогноза при наличии рака молочных желёз

Витамин D3 усиливает апоптоз опухолевых клеток молочной железы (линия MCF-7), который инициируется омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Совместное противоопухолевое действие омега-3 ПНЖК и витамина D3 связано со снижением уровней Vcl-2, PARP, увеличением активности каспаз и модуляцией сигнального пути Raf-MAPK [24]. Поэтому, дотации витамина D3 пациентам с опухолями может существенно улучшать прогноз состояния пациенток.

Действительно, недостаточность витамина D3 ассоциирована с плохими прогностическими признаками рака молочной железы у женщин в постменопаузе (n=192). После поправок на возраст, время после менопаузы и ИМТ, сниженные уровни 25(OH)D были достоверно ассоциированы с высоким Ki-67 (ОШ 2,50, ДИ 95% 1,35-4,63)

и наличием увеличенного подмышечного лимфатического узла (ОШ 1,59, CI 95% 1,03-2,33) [25].

Низкие уровни 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке ассоциированы с агрессивными вариантами рака молочной железы и ухудшенным прогнозом. Средние уровни 25ОНD были значительно ниже по сравнению с контрольной группой (22,33±8,19 нг/мл, контроль - 37,41±12,9 нг/мл, p=0.0001). У пациентов с хорошим прогнозом по ноттингемскому индексу уровни 25ОНD были достоверно выше [26].

Рандомизированные исследования и мета-анализы потребления витамина D3 и риска опухолей молочных желёз

Приведенные выше данные показывают, что недостаток витамина D увеличивает риск развития опухолевых заболеваний у женщин. Следовательно, дотации витамина D являются весьма экономичным и безопасным способом снижения заболеваемости раком и улучшения прогноза и исходов опухолевых заболеваний [27].

Мета-анализ эффектов высокого потребления витамина D3 (более 800 МЕ/сут) на профилактику рака молочной железы включил 11 исследований по диетарному потреблению витамина, 7 исследований по уровням 25(OH)D и риску рака молочной железы. Самый высокий квартиль значений уровней 25(OH)D в крови был ассоциирован с 45% (ОР 0.55, 95% ДИ 0.38-0.80) снижением риска рака молочной железы (Рис. 6) [43].

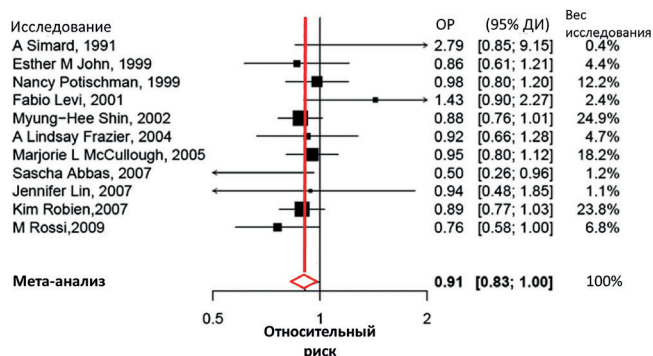


Рисунок 6 – Диетарное потребление витамина D3 и риск рака молочной железы (эффекты квартиля с самым высоким потреблением витамина D).

Мета-анализ эффектов долгосрочного приема витамина D3 (3 года и более) на смертность включил данные 42 рандомизированных исследований. Терапия витамином D достоверно снижала смертность от опухолевых заболеваний, в среднем, на 6% (ОР 0.94, 95% ДИ 0.90-0.98). Короткие периоды приема витамина D3 (менее 3-х лет непрерывного приема) не имели достоверных ассоциаций со снижением смертности (ОР 1.04, 95% ДИ 0.97-1.12, P=0.1) [29].

Также отметим, что уровни 25(OH)D снижаются при химиотерапии (исходный уровень: 20,1±9,3 нг/мл, 6 недель: 16,4±8,3, p=0.05) с ещё более быстрым снижением зимой и осенью (p=0.03) [30]. Поэтому, дотации витамина D просто жизненно необходимы для пациенток, проходящих химиотерапию.

Дотации умеренных физиологических доз витамина D (800...2000 МЕ) необходимы и женщинам, получающим

эстроген-содержащие препараты, с целью проведения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), контрацепции, регуляции менструального цикла. Как показали результаты фундаментальных исследований и сверх-больших доказательных исследований (более 1 млн. участников в каждом), эстрогены, особенно при приеме *per os*, обладают выраженной пролиферативной активностью [31]. В зоне риска гиперпролиферации находятся ткани, в которых плотность рецепторов к эстрогенам повышена (молочные железы, яичники, матка, толстый кишечник). Витамин D увеличивает адгезию клеток эпителия молочных желез, увеличивая синтез вещества е – кадгерина. Если уровень витамина D понижается, клетки эпителия молочной железы не склерозируются, давая возможность стволовым клеткам для быстрого митоза. Быстро делящиеся стволовые клетки рано или поздно превращаются в раковый клон, способный повреждать базальную мембрану, и при продолжающемся дефиците витамина D – эти клетки проникают в лимфатические сосуды, метастазируя в головной мозг, кости и легкие и убивают пациента.

Например, мета-анализ 35 клинических исследований (n=3898376, в т. ч. 87845 случаев рака молочной железы) показал, что приём эстроген-прогестинных препаратов соответствует повышению риска рака молочной железы на 76% (ОР 1.76, 95% ДИ 1.56...1.96), причём с каждым последующим годом приёма эстрогенов риск повышается на 8% (ОР 1.08, 95% ДИ 1.08-1.08). Даже наличие приёма эстрогенов в анамнезе, без приёма эстрогенов в настоящее время, соответствовало повышению риска рака молочной железы на 14% (ОР 1.14, 95% ДИ 1.05...1.22) [32].

Крупномасштабные исследования серии WHI («Инициатива: женское здоровье», США) указали на серьезные осложнения пероральной терапии эстрогенами (см., например, [33]) ещё в начале 2000-х. Публикации результаты исследований серии WHI привели к резкому снижению использования пероральной МГТ в США и в ряде других западных стран. В контексте результатов исследования WHI и результатов других крупномасштабных исследований стало очевидно, что препараты для пероральной МГТ не просто являются устаревшей (можно сказать, архаичной) формой МГТ, но и представляют существенную опасность для здоровья пациенток. Эстроген-содержащие средства и повышают риск не только опухолевых заболеваний, но, также, системного воспаления, атеросклероза, тромбозов, тромбоза глубоких вен, инсулинрезистентности, желчекаменной болезни. Поэтому, в тех же США уже к концу 2002 г. общее число назначений эстрогеновой МГТ *per os* снизилось примерно на 30% по сравнению с весной 2002 года. Эта тенденция сохранилась и в течение следующих 7 лет. Так, к 2009 году общее число назначений МГТ снизилось более чем на 70% по сравнению с 2002 годом [34].

Важно подчеркнуть, что опубликованные результаты рандомизированных исследований витамина D у пациентов с опухолями указывают на поразительно низкую комплаентность. Например, в исследовании эффектов ежедневного приёма витамина D комплаентность пациентов не превышала 70% (!) [35]. Иначе говоря, почти треть пациентов с опухолями не считает нужным принимать вита-

мин D даже при подписании информированного согласия на проведение рандомизированного исследования. Таким образом, помимо собственно дотаций витамина D, требуется вдумчивая психологическая работа врача с пациентами. Такая работа позволит лечащему врачу преодолеть ложную и деструктивную установку, внушаемую западными (и, к сожалению, некоторыми российскими СМИ) о том, что «витамины бесполезны, особенно если рак».

Вариантом врачебного назначения для проведения адьювантной терапии опухолевых заболеваний витамином D является использование фармакологического препарата «Детрифорт®/Детримакс®» по 1000 МЕ/сут. Женщинам с отягощенным онкоанамнезом важно в профилактических целях принимать витамин D в дозах не менее 1000-2000 МЕ/сут (1-2 капс./таб. Детрифорт® 1000/Детримакс® 1000) в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее года). Такой прием обеспечит норму концентрации 25(OH)D в крови 30 - 100 нг/мл, т.е. позволит вылечить авитаминоз (25(OH)D в крови менее 10 нг/мл), гиповитаминоз (25(OH)D в крови менее 20 нг/мл) и недостаточность потребления витамина D (25(OH)D в крови менее 30 нг/мл). Напомним, что женщинам, страдающим глюкозотолерантностью, ожирением, инсулинрезистентностью (состояниями повышающими риск опухолей и в том числе рака молочной железы) - витамин D следует принимать в более высокой дозе 2000-4000 МЕ/сут, при необходимости под контролем анализа 25(OH)D в крови до 7000 МЕ/сут. в течение 3-4 недель, с последующим приемом безопасной дозы 2000-4000 МЕ/сут [36]. Комитетом по контролю медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан рекомендованным лекарственным препаратом для коррекции недостаточности витамина D является препарат Детрифорт®/Детримакс®, 1 капсула/таблетка которого содержит 1000 МЕ хелекальциферола, что эквивалентно 25 мкг колекальциферола. Препарат следует принимать внутрь, во время еды. Длительность курса определяет врач, по клиническим и лабораторным критериям (определение метаболита 25(OH)D в крови проводится через 3 мес от начала лечения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформировавшаяся в начале 20-го века точка зрения на витамин D3 как исключительно «витамин для лечения рахита в раннем возрасте» или для лечения остеопороза у пожилых кардинально устарела. И фундаментальные, и клиничко-эпидемиологические данные свидетельствуют о необходимости срочной просветительской работы среди населения о важной роли витамина D3 в профилактике и лечении онкологических заболеваний, в т.ч. рака молочной железы. С этой целью, витамин D3 следует принимать в дозах 400-800 МЕ/сут в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее трех лет); особенно важен регулярный прием витамина D3 (800-1000 МЕ/сут) в период с октября по май. Мега-мета-анализ 3965 клинических исследований витамина D3 является то, что дозировки витамина D в 2000-4000 МЕ/сут соответствуют пиковым значениям индекса результативности, вне зависимости от диагноза [36].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saez ME, Ramirez-Lorca R, Moron FJ, Ruiz A. The therapeutic potential of the calpain family: new aspects. *Drug Discov Today*. 2006;11(19-20):917-23.
2. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol*. 1980;9(3):227-231.
3. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):139-149.
4. Громова О.А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 568 с. : ил. ; 25 см. — Библиогр. в конце гл. — 3000 (1-й з-д 500) экз. — ISBN 978-5-9704-4058-2.
5. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer*. 2000;82(9):1593-1599.
6. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series, ISBN 1-60692-217-0.
7. Nagpal, S, Songqing N, and Radhakrishnan, R (2005) Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands Full Text *Endocrine Reviews* 26 (5): 662-687.
8. Yee YK, Chintalacharuvu SR, Lu J, Nagpal S. Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer. *Mini Rev Med Chem*. 2005;5(8):761-778.
9. Martin S. New agents in clinical oncology. //IDrugs. — 2007 Feb;10(2): — 99-101
10. Gilad LA, Bresler T. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells. *J Endocrinol*. 2005;185(3):577-592.
11. Gilad LA, Schwartz B. Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor. *J Mol Endocrinol*. 2007;38(6):603.
12. Abbas S, Linseisen J, Slinger T. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer--results of a large case-control study. *Carcinogenesis*. 2008;29(1):93-9.
13. Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer*. 2008;122(8):1690-1694.
14. Kuzmickiene I, Atkocius V, Aleknavicius E, Ostapenko V. Impact of season of diagnosis on mortality among breast cancer survivors. *J Cancer Res Ther*. 2018 Dec;14(Supplement):S1091-S1097. doi: 10.4103/0973-1482.191064. PMID: 30539851
15. Roy S, Vallepu S, Barrios C, Hunter K. Comparison of Comorbid Conditions Between Cancer Survivors and Age-Matched Patients Without Cancer. *J Clin Med Res*. 2018 Dec;10(12):911-919. doi: 10.14740/jocmr3617w. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30425764
16. Wang D, Velez de-la-Paz OI, Zhai JX, Liu DW. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumour Biol*. 2013;34(6):3509-17 doi.
17. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(3):123-31.
18. Chen P, Li M, Gu X, Liu Y, Li X, Li C, Wang Y. Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies. *PLoS One*. 2013;8(1):e49312.
19. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CJ, Macera CA, Parsons JK, Wingard DL, Garland CF. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res*. 2011;31(9):2939-2948.
20. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(11):2772-84.
21. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integr Cancer Ther*. 2018 Jun;17(2):217-225. doi: 10.1177/1534735417712007. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28589744
22. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(12):827-38.
23. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, Eliassen AH, Zeleniuch-Jacquotte A, Agnoli C, Albanes D, Barnett MJ, Buring JE, Campbell PT, Clendenen TV, Freedman ND, Gapstur SM, Giovannucci EL, Goodman GG, Haiman CA, Ho GYF, Horst RL, Hou T, Huang WY, Jenab M, Jones ME, Joshi CE, Krogh V, Lee IM, Lee JE, Mannisto S, Le Marchand L, Mondul AM, Neuhauser ML, Platz EA, Purdue MP, Riboli E, Robsahm TE, Rohan TE, Sasazuki S, Schoemaker MJ, Sieri S, Stampfer MJ, Swerdlow AJ, Thomson CA, Tretli S, Tugane S, Ursin G, Visvanathan K, White KK, Wu K, Yaun SS, Zhang X, Willett WC, Gail MH, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jun 14. pii: 5035027. doi: 10.1093/jnci/djy087. PMID: 29912394
24. Yang J, Zhu S, Lin G, Song C, He Z. Vitamin D enhances omega-3 polyunsaturated fatty acids-induced apoptosis in breast cancer cells. *Cell Biol Int*. 2017 Aug;41(8):890-897. doi: 10.1002/cbin.10806. PMID: 28627723

25. de Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC, Machado M, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Nov;174:284-289. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.009. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29031688
26. Karthikayan A, Sureshkumar S, Kadambari D, Vijayakumar C. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Aug;62(4):452-459. doi: 10.20945/2359-3997000000062. PMID: 30304110
27. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014 May;14(5):342-57. doi: 10.1038/nrc3691. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24705652
28. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):469-77.
29. Zheng Y, Zhu J, Zhou M, Cui L, Yao W, Liu Y. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS One.* 2013;8(12):e8210.
30. Isenring EA, Teleni L, Woodman RJ, Kimlin MG, Walpole E, Karapetis CS, Shawgi S, Kichenadasse G, Marshall S, Koczwara B. Serum vitamin D decreases during chemotherapy: an Australian prospective cohort study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(5):962-967. doi: 10.6133/apjcn.042018.01. PMID: 30272842
31. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Громов А.Н., Керимкулова Н.В. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Проблемы репродукции*, 2013.-N 6.- С.86-96.
32. Wang K, Li F, Chen L, Lai YM, Zhang X, Li HY. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget.* 2017 Aug 11;8(46):81109-81124. doi: 10.18632/oncotarget.20154.
33. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008;299(9):1036-1045.
34. Ettinger B, Wang SM, Leslie RS, Patel BV, Bouliware MJ, Mann ME, McBride M. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. *Menopause.* 2012;19(6):610-5.
35. Jacot W, Firmin N, Roca L, Topart D, Gallet S, Durigova A, Mirr S, Abach L, Poudroux S, D'Hondt V, Bleuse JP, Lamy PJ, Romieu G. Impact of a tailored oral vitamin D supplementation regimen on serum 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer patients: a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1235-41. doi: 10.1093/annonc/mdw145. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27029707
36. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Тетруашвили Н.К. Об эффективных и безопасных дозировках витамина D3: «мега-анализ» клинически результативных исследований как основа доказательности. *Акушерство и гинекология*, 2019, №3.

SUMMARY

VITAMIN D3 IN BREAST TUMOR PREVENTION AND THERAPY

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.YU.^{1,2}, Lokshin V.N.³, Karibaeva Sh.K.³, Kaydarova D.R.⁴, Shatkovskaya O.V.⁴

1 - Federal State Institution "Federal Research Center «Computer Sciences and Management» of the Russian Academy of Sciences «, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow
 2 - Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University, Moscow
 3 - International Clinical Center for Reproduction "PERSONA" Kazakhstan, Almaty
 4- Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (KazRIO&R). Kazakhstan, Almaty

In addition to the «bone» effects of vitamin D3, it affects cell proliferation, differentiation and apoptosis, as well as modulates the immune system activity and regulates body weight. Therefore, vitamin D3 deficiency increases risk of tumors. Conversely, vitamin D3 donations contribute to the apoptosis of tumor cells, decrease of the breast tumor formation risk, and prognosis improvement in patients with preformed tumors.

Key words: *Vitamin D, Breast Cancer, Dose Dependence, Detrifors® / Detrimax®*

ТҮЙІНДЕМЕ

D3 ВИТАМИНИ СҮТ БЕЗІНІҢ ІСІГІНІҢ ТЕРАПИЯСЫН ЖӘНЕ ПРОФИЛАКТИКАСЫНДА

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, В.Н. Локшин³, Ш.К. Карibaева³, Д.Р. Кайдарова⁴, О.В. Шатковская⁴

1 – «Ресей ғылым академиясының «Информатика және басқару» Федералды зерттеу орталығы» Мемлекеттік Федералды мекемесі, Фармакоинформатика Институты, Мәскеу
 2 –Көлемді мәліметтерді талдау және сақтау орталығы, ММУ, Мәскеу
 3 – «PERSONA» Репродуктологияның Халықаралық клиникалық орталығы Қазақстан, Алматы
 4- Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (ҚазОРФЗИ). Қазақстан, Алматы

«Сүйек» әсерінен басқа, D3 дәрумені жасушалардың пролиферациясы, дифференциациясы мен апоптозына әсер етеді, сонымен қатар иммундық жүйенің белсенді жұмысын қалыпқа келтіреді және дене салмағын реттейді. Сондықтан D3 витаминінің жетіспеушілігі ісік ауруларының қаупін арттырады. Керісінше, D3 дәруменінің демеуі ісік жасушаларының апоптозына, сүт бездерінің ісіктерінің пайда болу қаупінің төмендеуіне және қалыптасқан ісіктері бар пациенттерде болжамның жақсаруына ықпал етеді.

Түйін сөздер: *витамин D витамині, сүт безінің қатерлі ісігі, дозаға тәуелділік, Детрифорс®/Детримакс®*

Сведения об авторах:

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, Телефон: +7(916) 108-09-03 e-mail: unesco.gromova@gmail.com, pharmacoinformatics.ru; http://bigdata-mining.ru

РИНЦ SPIN-код: 6317-9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946-2017

Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., с.н.с. Институт Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, Телефон: (499) 135-2489 Scopus Author ID: 7003300274, РИНЦ SPIN-код: 1375-1114, AuthorID: 54104, ORCID iD 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018

МРНТИ 76.29.48

ПРИМЕНЕНИЕ ИНОЗИТОЛА В СОЧЕТАНИИ С ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ У ПАЦИЕНТОК С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ

А.Н. Рыбина, Ю.Л. Тюгай, А.С. Тулепова, К.А. Уразымбетова, А.Т. Абшекенова, Р.К. Валиев

Международный клинический центр PERSONA
Алматы, Казахстан

ВВЕДЕНИЕ

Пациентки с поликистозом яичников являются достаточно сложным контингентом в работе репродуктологов. Сочетание эндокринных и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) требует персонализированного подхода к подготовке каждой пациентки к зачатию. Одним из действенных инструментов в коррекции метаболических расстройств при поликистозе является назначение инозитола в сочетании с фолиевой кислотой.

Цель исследования: определить эффективность стимуляции овуляции у пациенток с поликистозом яичников при подготовке препаратом инозитола и фолиевой кислоты – Фертина, OrionPharma.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование с января 2019 г по июнь 2019 г. 30 пациенток с поликистозом яичников получали лечение комплексным препаратом Фертина, содержащим 1 г инозитола и 100 мкг фолиевой кислоты, в суточной дозе 4 г инозитола и 400 мкг фолиевой кислоты в течение 6 месяцев. Определялись уровни гонадотропинов, инсулина до и после курса лечения, ультразвуковой мониторинг овуляции проводился в течение 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При назначении препарата Фертина за 3 месяца до проведения стимуляции овуляции (СО) у пациенток с поликистозом яичников отмечались нормализация отношения ЛГ/ФСГ и снижение уровня инсулина. У всех 30 пациенток произошла овуляция, в 16,6% из них наступила беременность в течение 3 циклов СО.

Ключевые слова: СПКЯ, инозитол, беременность, стимуляция овуляции, Фертина

ВВЕДЕНИЕ

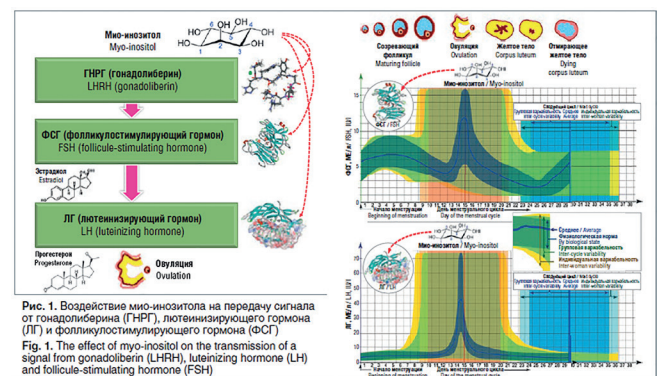
Пациентки с поликистозом яичников являются достаточно сложным контингентом в работе репродуктологов. Сочетание эндокринных и метаболических нарушений при поликистозе яичников требует персонализированного подхода к подготовке каждой пациентки к зачатию. Одним из действенных инструментов в коррекции различных расстройств при поликистозе является назначение инозитола в сочетании с фолиевой кислотой.

Мио-инозитол – эндогенный метаболит, необходимый для синтеза более 50 инозитолфосфатных производных, участвующих в передаче внутриклеточного сигнала от рецепторов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ),

фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), инсулина и др. [1] Мио-инозитол и его производные необходимы для реализации эффектов гонадотропина, ЛГ и ФСГ – тем самым осуществляется значительное влияние на функционирование репродуктивной системы и фертильность (инвазия трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов, плаценты). Следует также отметить, что мио-инозитол, воздействуя на соединительную ткань, не только влияет на состояние костей, кожи и ранозаживление, но и имеет принципиальное значение для физиологического развития эмбриона [2]. Нарушения обмена мио-инозитола приводят к инсулинорезистентности, ГнРГ/ФСГ/ЛГ-резистентности клеток, нарушениям овуляции, торможению вызревания ооцитов (рис. 1) и ускоряют формирование поликистозных яичников [3-5].

У пациентов с поликистозом инсулинорезистентность встречается в 2–3 раза чаще по сравнению с общей популяцией. В свою очередь, гиперинсулинемия приводит к нарушению процесса овуляции. Инсулин участвует в синтезе андрогенов непосредственно, а так же опосредовано через рецепторы ИФР-1 в тека-клетках (J. Сага, 1990). Это объясняет клинически более выраженную гиперандрогению в сочетании с ожирением у пациенток с поликистозом [6].

Назначение инозитола женщинам с СПКЯ приводит к снижению инсулинорезистентности, а значит и к разрыву патологически замкнутого круга патогенеза поликистоза, нормализации функции гонадотропинов, ИМТ, повышению чувствительности яичников к гонадотропинам, следовательно, к снижению дозы препаратов при СО, нормализации овуляции и повышению шанса наступления беременности.



https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mio-inozitol_mi-kronnutrient_dlya_tonkoy_nastroyki_ghenskoy_reproduk-tivnoy_sfery/

Целью нашего исследования было определение эффективности назначения препарата Фертина у пациенток с СПКЯ при подготовке к стимуляции овуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование с января 2019 г по июнь 2019 г. 30 пациенток с поликистозом яичников получали лечение комплексным препаратом Фертина, содержащим 1 г инозитола и 100 мкг фолиевой кислоты, в суточной дозе 4 г инозитола и 400 мкг фолиевой кислоты в течение 6 месяцев. Определялись уровни гонадотропинов, инсулина до и после курса лечения, ультразвуковой мониторинг овуляции проводился в течение 6 месяцев. В течение 1-3 цикла проводилась стимуляция овуляции с использованием кломифена, гонадотропинов, в качестве триггера овуляции использовался хорионический гонадотропин 5000 МЕ. Побочные эффекты при приеме 4 г инозитола и 400 мкг фолиевой кислоты у обследованных пациенток отсутствовали.

Критерии включения: возраст ≤ 35 лет, критерии Роттердамского консенсуса по СПКЯ, ановуляторное бесплодие ≥ 1 года, нормоспермия. Наличие 2 из 3 критериев Роттердамского консенсуса: 1) олиго- или ановуляция; 2) клинические или биохимические признаки гиперандрогении; 3) ультразвуковые признаки поликистоза яичников.

Критерии исключения: возраст >35 лет, отсутствие критериев СПКЯ, патоспермия, другие причины бесплодия, другие причины ановуляции (гиперпролактинемия, гипотиреоз).

Исследование проводилось в 2 этапа: на 1 этапе определялся исходный уровень гормонов. Назначалась Фертина по 2 саше 2 раза в день в виде порошка перорально.

На 2 этапе проводился контроль уровня гормонов, стимуляция овуляция, ультразвуковой мониторинг роста фолликула, контроль овуляции и поддержка лютеиновой фазы.

Конечными точками были: наличие овуляции и наступление беременности.

Статистический анализ. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD). Параметры липидов и гормонов оценивались путем

сравнения изменений исходного уровня и после окончания исследования. Изменения сравнивались с помощью двустороннего непарного t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил $25,3 \pm 4,7$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) составил $27,2 \pm 1,6$. Длительность бесплодия в среднем составила $3,1 \pm 2,1$ лет. Превалярировало первичное бесплодие – 64%, вторичное бесплодие было у 36% пациенток с СПКЯ. В анамнезе 53,3% пациенток были безуспешные попытки стимуляции овуляции, резистентность к кломифену.

Результаты уровней гормонов в плазме крови пациенток с СПКЯ до и после применения Фертина, в суточной дозе 4 г и 400 мкг соответственно, в течение 3 месяцев приведены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

При назначении препарата Фертина за 3 месяца до планируемой беременности и в течение 3 циклов стимуляции овуляции у 95% пациентов удалось добиться овуляции.

У 70% пациентов нормализовалось отношение ЛГ/ФСГ.

Выявлено достоверное снижение уровня ЛГ и инсулина, повышение уровня эстрадиола и прогестерона во вторую фазу цикла. В целом эти изменения свидетельствуют о нормализации гонадотропной функции гипофиза и стероидпродуцирующей функции яичников.

В течение 1-3 циклов СО беременность наступила у 16,7% пациенток.

Таким образом, назначение препарата Фертина пациенткам с СПКЯ является эффективным способом подготовки организма женщины к беременности в целом и способствует нормализации эндокринных процессов, восстановлению репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

Препарат Фертина можно рекомендовать пациенткам с СПКЯ для восстановления репродуктивной функции и достижения желанной беременности.

Таблица 1 – Уровень гормонов до и после применения Фертина

Показатель	До лечения	После лечения	p-value
ЛГ	11,78 \pm 2,56	5,45 \pm 1,23	0,029
ФСГ	3,67 \pm 3,54	6,15 \pm 1,23	0,222
Тестостерон (нг/мл)	1,92 \pm 0,74	0,61 \pm 0,27	0,101
Эстрадиол (нг/мл)	39,09 \pm 7,79	59,23 \pm 6,98	0,05
Прогестерон (нг/мл)	6,78 \pm 2,34	21,23 \pm 5,67	0,021
Инсулин (мкМЕ/мл)	17,29 \pm 3,71	6,86 \pm 1,25	0,010
Среднее значение \pm стандартное отклонение (SD)			

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачёва А.Г., Тетруашвили Н.К., Демидов В.И. Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы. РМЖ. Мать и дитя №2 от 20.12.2018 стр. 148-155/
2. Громова О.А., Гончарова Е.А., Торшин И.Ю. и др. Перспективы использования мио-инозитола в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью. Гинекология. 2014;16(1):58–65/
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачёва А.Г., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в репродуктивном здоровье женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):88–95.
4. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. Montanino Oliva M1, Buonomo G2, Calcagno M2, Unfer V3. J Ovarian Res. 2018 May 10;11(1):38. doi: 10.1186/s13048-018-0411-2.
5. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. Emanuela Raffone, Pietro Rizzo & Vincenzo Benedetto. Journal Gynecological Endocrinology, Volume 26, 2010 - Issue 4
6. Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: клиника, диагностика, лечение. Медицинский научно-практический портал «Лечащий врач» 2005-12-20

REFERENCES

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A., KalachYova A.G., Tetrushvili N.K., Demidov V.I. Mio-inozitol: mikronutrient dlya «tonkoy nastroyki» zhenskoy reproduktivnoy sferyi. RMZh. Mat i ditya #2 ot 20.12.2018 str. 148-155/
2. Gromova O.A., Goncharova E.A., Torshin I.Yu. i dr. Perspektiviyi ispolzovaniya mio-inozitola v predgravidarnoy podgotovke zhenschin s polikistozom yaichnikov i insulinorezistentnostyu. Ginekologiya. 2014;16(1):58–65/
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., KalachYova A.G., Tetrushvili N.K. Roli mio-inozitola v reproduktivnom zdorove zhenschinyi. Povyishenie effektivnosti tehnologiy ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya. RMZh. Mat i ditya. 2018;1(1):88–95.
4. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. Montanino Oliva M1, Buonomo G2, Calcagno M2, Unfer V3. J Ovarian Res. 2018 May 10;11(1):38. doi: 10.1186/s13048-018-0411-2.
5. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. Emanuela Raffone, Pietro Rizzo & Vincenzo Benedetto. Journal Gynecological Endocrinology, Volume 26, 2010 - Issue 4
6. Manusharova R. A., Cherkezova E. I. SINDROM POLIKISTOZNYIH YAICHNIKOV: klinika, diagnostika, lechenie. Meditsinskiy nauchno-prakticheskiy portal «Lechaschiy vrach» 2005-12-20

SUMMARY

INOSITOL IN COMBINATION WITH FOLIC ACID APPLICATION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Rybina A.N., Tyugay Yu.L., Tulepova A.S., Urazymbetova K.A., Abshekenova A.T., Valiev R.K.

International Clinical Center PERSONA
Almaty, Kazakhstan

Introduction. Patients with polycystic ovary syndrome are a rather challenging group for fertility specialists. The combination of endocrine and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome (PCOS) requires a personalized approach to each patient conception preparing. Inositol in combination with folic acid is one of the effective implements for metabolic disorders correction in polycystic ovary syndrome.

Objectives: to determine the effectiveness of ovulation stimulation in patients with polycystic ovary syndrome during preparation with inositol and folic acid - Fertina, OrionPharma.

Materials and methods: A prospective study was conducted from January 2019 to June 2019. 30 patients with polycystic ovary syndrome were treated with Fertina combined drug containing 1 g of inositol and 100 µg of folic acid in a daily dose of 4 g of inositol and 400 µg of folic acid for 6 months. The levels of gonadotropins, insulin before and after the course of treatment were determined, ultrasound monitoring of ovulation was carried out for 6 months.

Results: When Fertina prescribing 3 months before ovulation stimulation (OS), the LH / FSH ratio normalization and decreased insulin levels were observed in patients with polycystic ovary syndrome. All 30 patients experienced ovulation, in 16.6% pregnancy occurred during 3 cycles of OS.

Key words: PCOS, inositol, pregnancy, ovulation stimulation, Fertina.

ТҮЙІНДЕМЕ

АНАЛЫҚ БЕЗДІҢ ПОЛИКИСТОЗЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ ФОЛИЙ ҚЫШҚЫЛЫ МЕН ИНОЗИТОЛДЫ ҚОЛДАНУ

А.Н. Рыбина, Ю.Л. Тюгай, А.С. Тулепова, К.А. Уразымбетова, А.Т. Абшекенова, Р.К. Валиев

PERSONA Халықаралық клиникалық орталығы
Алматы, Қазақстан

Кіріспе

Аналық бездің поликистозы бар пациенттер репродуктологтардың жұмысында өте күрделі контингент болып табылады. Аналық бездің поликистозы синдромында (ПКАС) эндокриндік және метаболикалық бұзылыстардың үйлесуі әр пациентті жүктілікке дайындауда жеке көзқарасты қажет етеді. Поликистоздағы метаболикалық бұзылуларды түзетудің тиімді құралдарының бірі - фолий қышқылымен үйлесетін инозитолды тағайындау.

Зерттеудің мақсаты: Фертин, OrionPharma препараттарын қабылдау кезінде аналық бездің поликистозды бар пациенттерде инозитол дәрісі мен фолий қышқылымен дайындау кезінде аналық жасушаның жетілуін (овуляцияны) ынталандырудың тиімділігін анықтау.

Материалдар мен әдістер: 2019 жылдың қаңтарынан 2019 жылдың маусымына дейін перспективті зерттеу жүргізілді. Поликистозды аналық безі бар 30 пациент 6 ай бойы тәуліктік дозада 4 г инозитол мен 400 мкг фолий қышқылы мөлшерінде 1 г инозитол және 100 мкг фолий қышқылы бар Фертин препаратымен кешенді емделді. Гонадотропиндер мен инсулин деңгейі емдеу курсына дейін және емдеу курсынан кейін анықталды, 6 ай бойы аналық жасушалардың жетілуінің (овуляцияның) ультрадыбыстық бақылауы жүргізілді.

Нәтижелер

Фертинді овуляцияны ынталандырудан (ОБ) 3 ай бұрын тағайындаған кезде, поликистозды аналық безі бар пациенттерде ЛГ / ФБ қатынасының қалыпқа келуі және инсулин деңгейінің төмендеуі байқалды. Барлық 30 пациент овуляцияны бастан өткерді, олардың 16,6% -ында жүктілік ОБ-дың 3-циклінде болған.

Түйін сөздер: ПКАС, инозитол, жүктілік, овуляцияны ынталандыру, Фертин

МРНТИ 76.29.48

ОСОБЕННОСТИ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ПРОБЛЕМЫ ОТЛОЖЕННОГО ДЕТОРОЖДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

И.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак

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

АННОТАЦИЯ

В статье представлены современные данные относительно особенностей овариального резерва, менструальной функции и наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста. Отражены основные факторы риска, которые могут воспрепятствовать как наступлению желанной беременности у данного контингента женщин, так и нормальному ее течению (снижение овариального резерва, ожирение, синдром поликистозных яичников с присущими ему изменениями инсулинорезистентности и гиперандрогенией, гиперпролактинемия, недостаточность лютеиновой фазы и т.п.). Определена роль нутритивных дефицитов, психологических стрессорных факторов, инфекционной составляющей и хронического эндометрита в причинах бесплодия женщин возрастом 35+.

Принимая во внимание выявленные факторы риска, определены основные направления коррекции причин бесплодия и принципы проведения прегравидарной подготовки у женщин с репродуктивными проблемами. Среди основных мероприятий на прегравидарном этапе - коррекция гормональных взаимоотношений в организме женщины и состояния эндометрия, дотация фолатов с учетом генного полиморфизма, нормализация менструального цикла и возобновление овуляции, снижение массы тела, психологическая поддержка супружеской пары.

Ключевые слова: отложенное деторождение, поздний репродуктивный возраст, бесплодие, гормональный дисбаланс, ожирение, коррекция, прегравидарная подготовка.

Наиболее благоприятным для рождения детей является возраст женщин от 18 до 35 лет, хотя общепризнанный репродуктивный возраст – период 15-49 лет. Периодом «физиологической незрелости» считается возраст до 18 лет, когда только формируются образ жизни и стиль поведения, которые в дальнейшем будут определять физическое и психическое здоровье. Другим, не всегда благоприятным для рождения детей, является возраст старше 35 лет, и особенно после 40 лет. Этот период может характеризоваться определенным угасанием гормональной активности, накоплением груза соматической патологии и репродуктивных проблем.

На сегодняшний день в возрастной структуре беременных женщин произошел значительный сдвиг в сторону увеличения доли именно женщин старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет) по сравнению с юными беременными, на фоне уменьшения общего числа родов. Если последний факт можно расценивать как несомненно положительный, то увеличение количества возрастных беременных имеет несколько аспектов.

Положительным можно считать большую психологическую настроенность на материнство, сознательный подход к планированию и вынашиванию беременности, более благоприятный социально-экономический статус женщины. Сознательное откладывание рождения ребенка является общемировой тенденцией, объясняется большей занятостью женщины в общественной жизни, ее желанием состояться как личность, быть специалистом в своем деле,

стремлением создать определенный материальный базис для дальнейшего существования семьи и тому подобное.

В современных условиях тенденция к более позднему рождению ребенка наблюдается все чаще в развитых странах. Естественные процессы старения эндокринной системы и органов, участвующих в оплодотворении и вынашивании беременности, имеют первостепенное значение. В то же время, благодаря успехам современных технологий, у женщин старшего репродуктивного возраста появляется возможность воплотить мечту материнства с помощью экстракорпорального оплодотворения. Помешать этому может наличие соматической и гинекологической патологии, которая на фоне беременности, наступившей с помощью ВРТ, увеличивает риск развития осложнений беременности, родов и послеродового периода. Итак, несмотря на прицельное изучение, проблема обеспечения неосложненного течения беременности после 35 лет далека от понимания и решения.

Если обратиться к мировой статистике по этому вопросу, то в США в период 1978-1998 г.г. рождаемость у женщин возрастной группы 35-39 лет почти удвоилась, а между 1981 и 1997 годами она выросла на 92% среди женщин старше 40 лет. По данным Организации экономического сотрудничества и развития, в 2015 году средний возраст женщин, рожаящих впервые, составлял 29 лет. В странах Европы ранее этого возраста рожают в Болгарии, Румынии, Латвии, Эстонии, Польши, РФ (25-28,5 лет), позднее - в Италии, Испании, Швейцарии, Люксембурге,

Греции (30-31 год).

Фактическая доля матерей, рожающих в *возрасте от 40 лет*, в Украине составляет 1,6% по сравнению с 7,3% в Италии и почти 5% в Испании, Ирландии, Греции. Ощущимо меньше, чем в других европейских странах, в Украине рожают и женщины в *возрасте 45-49 лет* - в среднем 2 женщины на 10 000, тогда как в Греции этот показатель составляет 15, в Ирландии - 13, в Италии - 11.

Последние 30 лет показали тенденцию к отсрочке женщинами деторождения к возрасту 35 лет и позже. Причиной такого развития событий могут быть: успехи медицины в лечении бесплодия, в том числе все большее применение ВРТ, более высокий уровень занятости и образования лиц женского пола; большее количество женщин, работающих на руководящих должностях; более позднее достижение финансовой независимости, временные трудовые контракты, низкие доходы молодых семей на душу населения; ограниченное число неполных рабочих мест и отсутствие гибкого рабочего графика, затрудняющие сочетание работы и семейной жизни. Эти социальные тенденции, в сочетании с большим диапазоном лечения бесплодия, привели к постоянно растущему количеству женщин, которые забеременели после достижения 35 лет [34].

В современном мире много примеров родов после 35 лет, часто именно первых родов, среди известных медийных лиц, что безусловно, вдохновляет и других женщин на откладывание деторождения. Но такое решение, если оно является сознательным, а не следствием медицинских или личных проблем, влечет за собой целый ряд неблагоприятных ситуаций, которые могут помешать счастливому материнству.

Обобщая определенный мировой опыт по вопросам течения и последствий поздней беременности, можно разделить полученные данные на две большие группы: *ЗА* и *ПРОТИВ*.

Итак, прежде всего, что же говорит ЗА отложение деторождения?

- Женщины в возрасте 35+ рискуют потерять ребенка во время беременности только на 2% больше, чем 25-летние будущие мамы;

- женщины 35+ более ответственно подходят к рождению ребенка, чем молодые родители;

- «возрастные мамы» более ответственно следят за своим здоровьем и беременностью;

- малыши появляются на свет более здоровыми и уравновешенными, чем у 20-летних женщин;

- женщины 35+ более склонны к рождению близнецов (вероятность рождения близнецов естественным путем является самой высокой в возрасте 35-39 лет, в дальнейшем она уменьшается)

- женщины, которые рожают детей после 35 лет, могут стать долгожителями: чем дольше сохраняется репродуктивная функция, тем медленнее стареют другие системы организма;

- многие из тех, кто дожил до 95 лет, родили последнего ребенка именно после 35 лет. Такую ситуацию связывают с тем, что у возрастных родителей повышенная мотивация - вырастить детей и помочь им встать на ноги.

А что же говорит *против* рождения детей в более позднем возрасте?

- После 30 лет у женщин наблюдается некоторое снижение способности к зачатию;

- у женщины 35+ увеличивается риск повышения АД (на 60%) и развития диабета (в 4 раза), впервые выявленных именно во время беременности, по сравнению с женщинами в возрасте 20-30 лет;

- с возрастом женщины увеличивается риск рождения ею ребенка с определенными хромосомными нарушениями. Наиболее распространенным из них является синдром Дауна: в возрастной группе 25 лет риск рождения у женщины ребенка с синдромом Дауна составляет 1 случай на 1250 рождений; в 30 лет - 1 на 1000; в 35 лет - 1 на 400, в 40 лет - 1 на 100, а в 45 лет - 1 на 30;

- частота выкидышей среди женщин старшего возраста значительно выше, чем среди младших: для женщин с подтвержденной беременностью риск выкидыша составляет 9% в возрастной группе 20 - 24 лет и достигает 25% у 35-39-летних и более 50% - в 42-летнем возрасте. Рост частоты хромосомных нарушений способствует повышению риска выкидышей, связанных с возрастом матери;

- у женщин в возрасте 35+ растет частота внематочной беременности, предлежания плаценты, мертворождений и рождения детей с малой массой тела и в состоянии асфиксии, возрастает количество родов путем кесарева сечения;

- у женщин 40+ после родов может чаще произойти «обвал» в состоянии здоровья: скоротечный рак, декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), сахарного диабета (СД) и другие [11, 18].

При отложенном деторождении после 35 лет свой негативный отпечаток на состоянии здоровья женщины оставляют высокий уровень стрессовых нагрузок в современном мире (интеллектуальные и эмоциональные нагрузки, экономическая нестабильность, существование в условиях военного конфликта), сокращение овариального резерва, наличие хронического эндометрита и снижение / отсутствие его рецептивности, отсутствие четкой двифазности менструального цикла, наличие abortивного анамнеза, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), эндометриоза, соматической патологии (ожирение, метаболический синдром, СД, гипертензивные расстройства и т.д.).

Остановившись на разновидностях *психологических стрессоров*, дестабилизирующих репродуктивную систему женщины, следует выделить следующие.

Психологические: они обуславливают все виды дисфункциональных нарушений репродуктивной системы (ПМС; гипоталамические формы аменореи) и нарушение основных биоритмов (сна и бодрствования, МЦ, ритма выработки гормонов), на этом фоне формируется *информационная стадия* развития репродуктивной дисфункции. При длительном воздействии стрессоров - переходит к *метаболической стадии* (дистрофия и гибель части клеток), то есть происходит *соматизация* - психоэмоциональные проблемы формируют заболевания физического тела.

Физические: мышечные нагрузки; хирургические вмешательства (в т.ч. аборт, инвазивные методы обследования); физические травмы, темнота, резкие колебания температуры окружающей среды.

Метаболические и нейроэндокринные (сопровождающиеся овариальной дисфункцией): гипер- и гипоглике-

мия; гипер- и гипотиреоз; гипер- и гипокортицизм; гиперандрогенизм [11, 21].

Отдельным вопросом выступает состояние *овариального резерва* (ОР) у женщин старшего репродуктивного возраста. Овариальный резерв - функциональный запас яичников, определяющий их способность к генерации здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой (как и возможность адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах ВРТ).

Физиологические факторы влияния на ОР: примордиальный пул - ПП (количество примордиальных фолликулов в яичниках девочки на момент установления МФ) - около 300 тыс.; скорость сокращения количества примордиальных фолликулов в яичниках - расщедование на овуляцию и атрезию: удваивается при сокращении ПП до 25 тыс. фолликулов (возраст 37,5 лет является критическим возрастом для репродукции).

Итак, возраст пациентки определяет ее ОР. Так, реализация максимального числа яйцеклеток биологически запрограммирована на третье десятилетие жизни женщины. В 20-30 лет зачатие происходит с минимумом проблем, до 40 лет - фертильными остаются лишь 50% женщин, а после 43 лет - резко снижена или отсутствует способность к самостоятельному зачатию [11, 18, 20].

Кроме сугубо возрастных воздействий существует еще ряд патологических состояний и ситуаций, которые могут негативно повлиять на ОР. Одним из таких состояний является синдром преждевременного истощения яичников, который развивается до 33-38 лет и характеризуется низкой концентрацией эстрогенов и высоким содержанием гипофизарных гонадотропинов (ФСГ > 40 мЕд / Лб дважды), а также наличием аменореи > 4 мес. в возрасте до 40 лет.

Негативное влияние на ОР вызывают и разного рода интоксикации (интенсивное курение, употребление токсических веществ, профессиональные факторы). Нельзя не учитывать и ятрогенные факторы (операции, химио- и лучевая терапия), хронические воспалительные заболевания малого таза (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, нарушение кровообращения в яичниках, аутоиммунные повреждения тканей, нарушение гормонорецепции в тканях яичников).

В последнее время приобретают все большее значение субклинические токсические воздействия (промышленные токсичные эстрогеноподобные вещества, которые взаимодействуют с рецепторами и нарушают фолликулогенез: *бисфенол А* - выделяется при малейшем нагревании из пластиковой посуды и провоцирует пролиферативные процессы, включая рак яичников (запрещен в Японии, некоторых штатах США и т.д.) [11, 18].

Хирургические вмешательства на органах малого таза также могут отрицательно повлиять на их состояние, в том числе и на функциональное состояние яичников и их ОР (кистэктомия, лечение при СПКЯ - снижают фертильность; операции на маточных трубах, аппендэктомия - за счет нарушения кровообращения в органах малого таза и возможного развития спаечного процесса).

Обсуждая проблемы отложенного деторождения, нельзя не уделить внимание и роли эндометрия в реализации репродуктивных планов женщин 35+. Следует напомнить,

что рецептивность эндометрия (способность восприятия оплодотворенной яйцеклетки) является максимальной во время «окна имплантации»: на 6-8 день после овуляции. Но даже при физиологических условиях около 40% blastocyst, попавших в матку, не находят необходимых условий и погибают. Здесь ключевым условием зрелости эндометрия является четкая двуфазность МЦ (способность к регулярному обновлению слизистой оболочки матки). В случае развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), эндометрий, выросший и адекватно разросшийся в I фазу МЦ, не может подвергнуться секреторным изменениям, необходимым для имплантации, если имеется *недостаток прогестерона* [11, 21].

Механические травмы слизистой оболочки матки (аборты, выскабливания, диагностические действия) запускают патогенез хронического эндометрита (ХЭ) (редко асептического, чаще ассоциированного с полимикробной инфекцией). В базальном и функциональном слоях эндометрия формируются *инфильтраты* (скопление лейкоцитов и лимфоцитов) вокруг желез и сосудов. В строме прогрессируют фиброзные изменения, в стенках спиральных артерий - склеротические клетки задействованных тканей теряют прогестероновые рецепторы (не реагируют на прогестерон даже при его достаточном количестве), нарушаются тонкие межклеточные контакты и механизм формирования пиноподий (специфических органелл-выростов на поверхности эпителия в виде «ножек», необходимых для успешной имплантации blastocyst), при этом могут формироваться синехии (синдром Ашермана). При длительном течении ХЭ поврежденная слизистая оболочка матки теряет рецептивную способность, становится тонкой, не отвечает на гормональные стимулы, что приводит к бесплодию, или значительному проценту *ранних репродуктивных потерь* [11, 12].

Другими причинами инфертильности могут выступать следующие гормонозависимые состояния матки: гиперплазия эндометрия, полипоз эндометрия, лейомиома матки, внутренний эндометриоз. Все эти гормонозависимые состояния объединяет то, что они связаны с нарушением гормонорецепции на уровне органов-мишеней.

Итак, несмотря на большое разнообразие причин нарушения фертильности у женщин в возрасте 35+, в качестве первичной профилактики нарушений репродукции является предупреждение аборта как средства сохранения способности к деторождению.

Известно, что наличие аборта в анамнезе увеличивает вероятность бесплодия в *1,6 раза*; среди бесплодных пар у 53,4% наблюдений причиной было именно женское бесплодие; 50% этих женщин имели аборты в анамнезе [9]. Итак, *самое эффективное средство профилактики абортов и их последствий* - широкое информирование женского населения о вреде прерывания беременности и современных методах контрацепции (следует информировать женщин, что, кроме КОК, другие методы не останавливают расходование ОР!). При невозможности избежать аборта должна проводиться адекватная *постабортная реабилитация*, целью которой является стабилизация гормонального шторма путем назначения правильно подобранной гормональной контрацепции. Не менее важным средством является мотивация женщин в возрасте 35+ к

скорейшему планированию желаемой беременности и проведение им *прегравидарной подготовки* по современным принципам [11, 21].

Прегравидарная (преконцепционная) подготовка (ПП) - это комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку супружеской пары к зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка. Целью ПП является обеспечение оптимального уровня физической и психологической готовности супружеской пары до наступления беременности на основании оценки факторов риска (медицинских, социально-экономических, культурных и т.д.); обучение и информирование женщин из групп риска; проведение мероприятий по уменьшению или обезвреживанию действия негативных факторов.

Среди особенностей ПП у женщин старшего репродуктивного возраста следует выделить основные направления:

- определение состояния соматического и репродуктивного здоровья и проведение лечения совместно с профильными специалистами (терапевт, эндокринолог, кардиолог, невролог и т.д.);

- определение состояния репродуктивного здоровья и проведение соответствующей коррекции (лечения ВЗОМТ, гормональная контрацепция с лечебным эффектом, снижение массы тела и коррекция инсулиночувствительности при СПКЯ, определение состояния ОР и эндометрия).

И уже на основании результатов обследования и коррекции выявленных нарушений следует проводить решение вопроса о перспективах наступления спонтанной беременности, или необходимости обращения в клиники ВРТ.

Итак, ПП у женщин в возрасте 35+ должна включать:

- нормализацию МЦ с обеспечением его двуфазности (КОК, стандартизированные экстракты Прутьяка обыкновенного);

- лечение НЛФ (микронизированный прогестерон в вагинальной/сублингвальной формах во II фазу МЦ в течение 3-6 мес.)

- проведение реабилитационных мероприятий при ХЭ: определение и элиминация возбудителя, восстановление морфофункционального потенциала эндометрия при аутоиммунном ХЭ - снижение активности воспаления (НПВС); восстановление рецептивности и иммунного ответа эндометрия (эстрогены/гестагены), улучшение кровообращения в органах малого таза (физио- и бальнеотерапия);

- содействие наступлению своевременной овуляции (L-карнитин - алмоба, препараты магния);

- восстановление адекватного фоллатного (в зависимости от наличия / отсутствия полиморфизма генов фоллатного цикла) и микроэлементного статуса (Fe, I, витамины группы B - синергисты ФК, вит. Д);

- психологическая поддержка супружеской пары [12].

Коррекцию НЛФ у женщин в возрасте 35+ проводят путем рутинного назначения препаратов прогестерона во II фазу каждого МЦ до зачатия и в течение гестации для улучшения репродуктивных результатов. Микронизированный прогестерон в вагинальной/сублингвальной

формах не подавляет овуляцию и не препятствует наступлению беременности, поэтому он абсолютно показан для применения у данного контингента женщин. Микронизированный прогестерон во время прегравидарной подготовки у женщин 35+ назначают сублингвально/интравагинально по 200-300 мг/сут. с 13 до 26 дня МЦ. При наступлении беременности препарат продолжают назначать интравагинально в дозе 200-400 мг/сут. до 34 нед. (после 22 нед. - при высоком риске преждевременных родов).

Поскольку среди женщин в возрасте 35+ достаточно высокий процент имеют лишний вес/ожирение, проблемы органов пищеварения, в частности со стороны печени, очень важным является доказанная метаболическая инертность и безвредность для печеночного обмена назначение именно препарата микронизированного прогестерона в вагинальной/сублингвальной формах [1, 12].

Кроме указанных преимуществ именно этого микронизированного прогестерона в контексте наступления беременности очень важен еще один аспект, а именно то, что вагинальная форма препарата разработана с учетом нормального pH влагалища (содержит подкисляющий компонент) и поддерживает pH в норме для развития лактофлоры. Именно кислая среда влагалища (pH 3,5-4,5) выполняет роль «эволюционного фильтра», то есть преодолеть кислотный барьер может только наиболее подвижный и здоровый сперматозоид. Если же происходит защелачивание влагалища, эта функция утрачивается, и яйцеклетку может оплодотворить и неполноценный сперматозоид, что непременно приведет к таким нежелательным репродуктивным потерям.

В последние годы появились новые данные о влиянии на процессы овуляции, оплодотворения, развития плода, плаценты и новорожденного такого биологического регулятора, как карнитин. Именно L-карнитин контролирует энергетический обмен (продукцию митохондриями АТФ), метаболизм липидов и связанные с этим другие виды обмена веществ). С прогрессированием беременности в плаценте возрастает количество митохондрий, что приводит к увеличению вклада электроннотранспортных цепей митохондрий плаценты в процессы генерации АФК (активных форм кислорода).

Одной из проблемных категорий женщин в возрасте 35+ являются женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), у которых наблюдается комплексное нарушение состояния здоровья: сочетание, как правило, ожирения, нарушение инсулиночувствительности, гипертензивные расстройства, нарушение менструального цикла и нарушение/отсутствие овуляции.

При включении L-карнитина в терапию женщинам с СПКЯ, резистентных к кломифену, отмечается повышение качества овуляции и увеличивается частота наступления беременности. Так, по данным Ismail A.M. et al. (2014), включение L-карнитина по 3 г в сутки в терапию пациенток с СПКЯ, резистентных к кломифену, увеличило количество овуляций в 4 раза (64% против 17%) и частоту беременностей в 9 раз (52% против 6%), по сравнению с пациентками контрольной группы; одновременно увеличилась толщина эндометрия ($10,1 \pm 0,1$ мм против $6,8 \pm 0,4$ мм, $p < 0,0001$) отмечено достоверно большую ($p < 0,001$) концентрацию прогестерона в сыворотке крови в

лютеиновую фазу; улучшился профиль липидов: состоялось достоверное снижение содержания общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП, при достоверном повышении концентрации холестерина и ЛПВП; также зафиксировано снижение инсулинорезистентности и уровня гликированного гемоглобина [22].

Следует также отметить роль L-карнитина при оплодотворении: проникнув при оплодотворении от сперматозоида к яйцеклетке, карнитин активирует в ней генетические механизмы синтеза собственного карнитина, по мере накопления которого начинают работать ферментные системы жизнеобеспечения зародыша, запуская процесс его роста. В ходе развития плода новообразованные клетки, в том числе и нервные, имеют возможность синтезировать свой карнитин, который они производят (под генетическим контролем) в течение всей своей жизни, в количествах, необходимых для выполнения своих функций, поддержки метаболических процессов на данном уровне развития ткани и ее сохранения.

Таким образом, несмотря на многочисленные нарушения состояния общего и репродуктивного здоровья у женщин в возрасте 35+, добавление L-карнитина в комплекс прегравидарной подготовки и в течение беременности является обоснованным и целесообразным.

Как известно, частота врожденных пороков развития плода возрастает пропорционально возрасту беременной женщины, и одним из провоцирующих факторов является наличие фолиевого дефицита. Во время беременности ФК защищает материнский организм от воздействия тератогенных факторов. Недостаточное ее поступление сопровождается снижением количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, увеличением количества незрелых клеток крови, развитием анемии. Также известно, что дефицит ФК приводит к развитию врожденных пороков сердца и магистральных сосудов, дефектов нервной трубки, гипотрофии плода, синдрома Дауна. Увеличить потребление ФК рекомендуется еще на этапе преемплантационной подготовки и в первом триместре беременности [4, 5, 13, 14].

Кроме этого, недостаток фолиевой кислоты (ФК) в прегравидарный период и в течение беременности вызывает и другие негативные воздействия как на состояние плода, так и на здоровье самой женщины [2, 5, 13, 16]. При выборе препаратов ФК следует учитывать их дозу и возможный полиморфизм генов фолатного цикла, что делает невозможным нормальное усвоение действующего вещества. Так, известно, что этот вид генного полиморфизма в 4 раза чаще встречается у женщин с СПКЯ [19]. Именно поэтому предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим уже завершённый продукт метаболизма ФК (5-метилтетрагидрофолат, левомефолиевая кислота), который будет 100% усвоен организмом, несмотря на наличие / отсутствие фермента МТГФР, необходимого для превращения неактивной формы ФК в активную [5, 13, 14].

Еще одним современным направлением коррекции репродуктивной функции у женщин в возрасте 35+, имеющих лишний вес в сочетании с СПКЯ и бесплодием, является использование таких витаминоподобных веществ, как инозитол. Интересно, что у женщин с СПКЯ резистентность к инсулину развивается независимо от индекса массы тела (ИМТ). Систематический анализ эффектов

мио-инозитола (МИ) у пациенток с СПКЯ показал, что его пероральный прием в дозе 4 г в сутки способствует преодолению индекса инсулинорезистентности, нормализации липидного профиля, артериального давления и снижению избыточной секреции андрогенов [26]. Действие МИ при СПКЯ может быть связано с повышением чувствительности к инсулину и последующим увеличением поглощения внутриклеточной глюкозы [8].

Восстановление реакции яичников на эндогенные гонадотропины уменьшает гиперандрогению, восстанавливает менструальную цикличность и овуляцию, увеличивая вероятность спонтанной беременности. Исследования последних лет показали, что именно мио-инозитол в терапевтической дозировке 4 г в сутки способен восстанавливать спонтанную активность яичников, а, соответственно, и фертильность у большинства пациенток с СПКЯ [26]. Кроме благотворного влияния мио-инозитола на резистентность к инсулину и другие метаболические аспекты, улучшается созревание ооцитов, фолликулярная среда и результаты ВРТ у женщин с СПКЯ [24 ... 26]. Было установлено, что повышение концентрации мио-инозитола в фолликулярной жидкости в преовуляторном и овуляторном периодах необходимо для процесса полноценного созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооцитов [10, 11]. Также оказалось, что инозитолзависимые сигналы имеют важное значение на заключительных стадиях созревания яйцеклетки в рамках подготовки к успешной активации клетки в момент оплодотворения [25, 29, 32].

Таким образом, в исследованиях было подтверждено, что у большинства пациенток с бесплодием и наличием СПКЯ прием мио-инозитола восстанавливает спонтанную овуляцию, регулярность МЦ и увеличивает секрецию прогестерона. Влияние мио-инозитола на инсулинорезистентность, избыточную массу тела, гиперандрогению, гирсутизм, акне, олиго- и аменорею, повышенный уровень ЛГ, а также благодаря его антиоксидантному действию, он включен в комплексные программы подготовки к ЭКО в странах Европы, США, Японии, Южной Кореи и т.д. [4, 6, 23, 28, 29].

Таким образом, можно заключить, что мио-инозитол повышает качество работы овариального резерва, что является крайне важным для женщин в возрасте 35+, одновременно улучшая эндокринные и метаболические показатели.

В клинической практике хорошо зарекомендовал себя препарат Миофоллик (Амаха Фарма, Великобритания), в состав которого входят мио-инозитол, активный фолат IV поколения - 5-метилтетрагидрофолат, кальций и витамин В12. При рекомендуемом приеме 2 саше в сутки пациентки получают терапевтически эффективную дозу мио-инозитола и активный фолат со 100% биодоступностью. Преимуществом данного препарата является то, что женщины с репродуктивными проблемами на фоне СПКЯ могут его использовать, начиная с этапа прегравидарной подготовки в течение 3-6 месяцев, в комплексе с другими мерами, и продолжать прием в течение всей беременности. Это является превентивным методом по развитию гипертензивных расстройств и гестационного диабета у данного контингента женщин, достоверно положительно влияет на

восстановление менструального цикла и снижение веса в прегравидарный период и, соответственно, увеличивает их репродуктивные шансы, а также позволяет снизить риск фетальной макросомии плода у первобеременных, относящихся к группе риска по развитию сахарного диабета [24]. В то же время применение Миофолик снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток с СПКЯ при ВРТ [7, 15].

Еще одной проблемой, которая может помешать наступлению беременности у женщин старшего репродуктивного возраста, является гиперпролактинемия. В зависимости от ее формы, возраста женщины, а также от сопутствующей патологии, клиническими проявлениями этого состояния могут быть нарушения полового созревания и менструального цикла (олигоменорея/аменорея, аномальные маточные кровотечения, недостаточность лютеиновой фазы), предменструальный синдром, галакторея, снижение полового влечения, диспареуния, развитие фиброзно-кистозной болезни молочных желез, и как следствие - нарушение качества жизни, развитие бесплодия, онкопатологии. Все это может сопровождаться психоземональными (депрессия, нарушения сна и памяти, эмоциональная лабильность, тревога, раздражительность и т.п.) и метаболическими расстройствами (дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность, остеопороз).

Поэтому в комплексе подготовки к беременности после установления диагноза гиперпролактинемии и исключения ее органической причины (микроаденома гипофиза, требующая хирургического вмешательства) в комплекс мероприятий следует включать медикаментозные препараты согласно Национального консенсуса по ведению пациентов с гиперпролактинемией (2016): бромкриптин, каберголин, стандартизированные экстракты плодов *Vitex agnus castus* [10]. Среди представителей последней группы препаратов интерес представляет Префемин (*Ze 440*) (Amaha Pharma, Великобритания), обладающий сильным агонистическим воздействием на рецепторы дофамина D2. Таким образом он снижает секрецию пролактина, и в то же время имеет агонистическое влияние на μ -опиатные рецепторы.

Известно, что плоды *прутняка обычного* (*Vitex agnus castus*) применяются в качестве лекарственного средства с давних времен при лечении различных нарушений женской гормональной системы. Эффективность растительных лекарственных средств напрямую зависит от качества

растительного сырья, способа экстрагирования и технологии производства. *Agnuzell®* - уникальный специально культивируемый вид *прутняка обычного* с максимальным содержанием флавоноидов кастицина.

Масштабные клинические и обсервационные исследования (2000-2015 г.г.) доказали безусловную безопасность и эффективность Префемин (*Ze 440*) в дозе 20 мг в сутки для уменьшения симптомов ПМС, снижения менструальной кровопотери благодаря дофаминергическому эффекту и дополнительному действию через опиоидные рецепторы [27, 30, 36]. В контексте улучшения фертильности у женщин в возрасте 35+, по данным Eltbogen et al. (2015), очень важен факт наступления беременности на фоне приема препарата у 23% женщин, которые ставили перед собой эту цель; что касается коррекции нарушений менструального цикла, общая эффективность (ремиссия или существенное облегчение) составила 79-85% [27].

Таким образом, суммируя все вышеизложенное, можно сделать выводы, что в современной акушерской практике препятствием для наступления и неосложненного течения беременности могут стать:

- Старший возраст беременных 35+, тенденция к увеличению количества родов среди них неуклонно возрастает; контингент таких женщин должен быть под усиленным антенатальным контролем, в связи с увеличением количества акушерских и перинатальных осложнений;
- Нарушение нутритивного статуса (ожирение, голодание, анемия, полидефицит основных витаминов и микро/макроэлементов - Ca, Mg, I, фолатов, вит. Д, L-карнитин и т.д.);
- Существование женщин в условиях длительного хронического стресса (социально-экономические проблемы, военные конфликты, статус перемещенного лица);
- Сочетание всех факторов в различных их комбинациях;
- Обязательной является прегравидарная подготовка с индивидуализированным междисциплинарным подходом, учитывая проблемы, связанные с отложенным деторождением (СПКЯ, снижение овариального резерва, ожирение, нарушение менструального цикла и т.д.);
- Проведение адекватной прегравидарной подготовки с медикаментозной, нутритивной и психологической поддержкой в течение беременности в соответствии с индивидуальными проблемами беременной - гарантия минимизации у нее акушерских рисков и обеспечение благоприятного исхода беременности!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булавенко О.В., Дзись Н.П., Фурман О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2015. — № 3 (39). — С. 121-127.
2. Булавенко О.В. Сучасний погляд акушера-гінеколога на полівітамінні комплекси для вагітних // Репродуктивна ендокринологія. — 2019. - № 3 (47). — С. 64-66.
3. Громова О.А. Витамины и минералы у беременных и кормящих женщин. Методическое письмо для врачей. — М.: РЦС Международного института микроэлементов ЮНЕСКО, 2007. — 140 с.
4. Громова, О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. — 2013. — № 5 (51).
5. Жабченко І.А. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем // Репродуктивна ендокринологія. — 2019. - № 2 (46). — С. 57-61.

6. Калугина Л.В., Юско Т.И. Мио-инозитол: Терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников // Репродуктивная эндокринология. – 2018. - № 4 (42). – С. 40-45.
7. Дефіцитні стани в жінок під час прегравідарної підготовки до вагітності і їх корекція. Огляд міжнародних досліджень / Сіліна Н.К., Коваль Г.М., Сіліна Т.Н. та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Випуск 19. Акушерство. <https://ozdorovvvvie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk>.
8. Кроче М.Л., Сулаж С.О. Потенциальная роль и терапевтический интерес мио-инозитола при метаболических заболеваниях // Biochimie. – 2013. – Т. 95, № 10. – С. 1811.
9. Машина М.А. Оптимизация специализированной медицинской помощи бесплодной паре: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015. – 172 с.
10. Національний Консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією (2016).
11. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Инф. письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
12. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с.
13. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложненной беременности // Здоровье женщины. – 2017. - № 1 (117). - С. 56-61.
14. Радзинский В.Е., Рябинкина Т.С., Раевская О.А. Техногенный отбор // StatusPraesens. – 2017. - № 5 (42), 11. – С. 103-110.
15. Результати міжнародної консенсусної конференції із застосування міо-інозитулу та Д-хіро-інозитулу в акушерстві й гінекології й, зокрема, у ДРТ / Бевілакуа А., Карломанью Дж., Герлі С. та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Випуск 19. – Акушерство (<https://ozdorovie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk/>).
16. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень / И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 24 с.
18. Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и не контрацептивные аспекты. Информационный бюллетень / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. — 16 с.
19. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжий, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5 (13). – С.19–21.
20. Шатковська А.С., Шиманська О.Г. Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2010. - № 8 (37). – С. 35-40.
21. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень / М.Б.Хамошина, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 24 с.
22. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate / Ismail A.M., Hamed A.H., Saso S., Thabet H.H. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. - № 180. – P. 148-152.
23. Bart C.J.M. Fausser Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group Fertil. & Steril. – 2012.
24. D'Anna R., Di Benedetto V., Rizzo P. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // Gynecol. Endocrinol. – 2012. - № 28, V. 6. – P. 440-442.
25. Contribution of myo-inositol to reproduction / Papaleo E., Unfer, V., Baillargeon, J.P. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – № 147.2. – P. 120-123.
26. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials / Unfer V., Carlomagno G., Dante G. et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2012. - № 28, V. 7. – P. 509-515.
27. Eltbogen et al. Обсерваційне дослідження ефективності екстракту Ze 440 в зменшенні ПМЦ // Journal fur Gynakologische Endokrinologie. – 2015. - № 25.2.- P.10-15.
28. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature / Thomson R.L., Buckley J.D., Brinkworth G.D. // Obes. Rev. – 2011. - № 12. – P. 202-210.
29. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP(3) are blocked by a specific antibody to the type I receptor / Goud, P.T., Goud, A.P., Leybaert, L. et al. // Mol. Hum. Reprod. – 2002. - № 8, V.10. – P. 912-918.
30. Meier B., Berger D., Hoberg E. et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro // Phytomedicine. – 2000. - № 7; V.5. – P. 373-381.
31. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction / Papaleo T., Unfer V., Baillargeon J.R. et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2007. - № 23. – P. 700-703.
32. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial / Papaleo T., Unfer V., Baillargeon J.R. et al. // Fertil. Steril. – 2009. - № 91. – P. 1750-1754.
33. Pietrzik K. et al. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate Compression of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinetic. – 2010. – № 49. – P. 8.

34. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age Schwangerschaft und Geburt bei Frauen über 40 / Jahre A., Dietl S., Cupisti M. et al. // Zolner Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. - № 75 (08). – P. 827-832.
35. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women // Gynecol. Endocrinol. – 2010. – № 26, V. 8. - P. 275–280.
36. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus // Biochem. Pharmacol. – 2011. - № 81 (1). – P. 170-177.

SUMMARY

FEATURES OF FECUNDITY FOR WOMEN OF SENIOR REPRODUCTIVE AGE: PROBLEMS OF THE SET ASIDE PROCREATION AND METHODS OF THEIR CORRECTION

I.A. Zhabchenko, Ph.D.Med., professor, leader of department of pathology of pregnancy and delivery

O.R. Suidmak, junior scientist of department of pathology of pregnancy and delivery

P.I. “Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology
the named of acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine”
Ukraine, Kyiv

In the article modern data are presented in relation to the features of ovarian reserve, menstrual function and offensive of pregnancy for the women of late reproductive age. Basic risk factors, that can prevent both offensive of desirable pregnancy at this contingent of women and normal motion (decline of ovarian reserve, obesity, syndrome of polycystic ovaries with the inherent to him changes of insulin resistance and hyperandrogenia, hyperprolactinemia, insufficiency of lutein phase and others like that), are reflected. The role of nutricional deficits, psychological stress factors is certain infectious constituent and chronic endometritis in reasons of sterility of women by age 35+.

Having regard to the educed risk factors, basic directions of correction of reasons of sterility and principles of realization of preconception preparation are certain for women with reproductive confusions. Among basic events on the preconception y stage there is a correction of hormonal mutual relations in the organism of woman and endometrium state, grant of folates taking into account genic polymorphism, normalization of menstrual cycle and proceeding in ovulation, decline of body weight, psychological support of the married couple.

Keywords: *the set aside procreation, late reproductive age, sterility, hormonal disbalance, obesity, correction, preconception preparation.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ЕГДЕ РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ҰРЫҚТЫЛЫҚТЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: КЕШІККЕН БАЛА ТУУ МӘСЕЛЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТҮЗЕТУДІҢ ӘДІСТЕРІ

И.А. Жабченко, м.ғ.д., профессор, жүктілік және босану патологиясы кафедрасының меңгерушісі

О.Р. Сюдмак, мл құрайды ғылыми қызметкер. Жүктілік және босану патологиясы бөлімі.

«Педиатрия, акушерлік және гинекология институты» МУ, Академик Е.М. Лұкьянов атындағы Украинаның МҒҰА академиясы
Украина, Киев

Мақалада егде репродуктивті жастағы әйелдердегі аналық бездің резервтік сипаттамасы, етеккір функциясы және жүктілік туралы қазіргі заманғы мәліметтер келтірілген. Әйелдердің осы контингентінде жүктілікке және жүктіліктің қалыпты өтуіне кедергі келтіретін қауіптің алдын алуға болатын негізгі қауіп факторлары (аналық жасушалар резервінің азаюы, семіздік, инсулинге тәуелділік пен гиперандрогениямен өзгеретін поликистозды аналық без синдромы, гиперпролактинемия, лютеинді фазаның жетіспеушілігі және т.б.) 35 жастан асқан әйелдердегі бедеулік себептеріндегі нурицивті жетіспеушілік, психологиялық стресс факторларының, инфекциялық құрылымның және созылмалы эндометриттің рөлі анықталды.

Анықталған қауіп факторларын ескере отырып, бедеуліктің себептерін түзетудің негізгі бағыттары және репродуктивті проблемалары бар әйелдерде жүктілікке дайындық принциптері анықталған. Жүктілікке дайындық кезеңіндегі негізгі іс-шаралар қатарына әйелдің ағзасындағы гормондық қатынастарды және эндометрияның күйін түзету, гендік полиморфизмін ескере отырып фолий демеуі, етеккір циклын қалыпқа келтіру және овуляцияны қалпына келтіру, салмақты төмендету, жұпқа психологиялық қолдау жатады.

Түйін сөздер: *кешіккен бала туу, кеш репродуктивтік жас, бедеулік, гормональды дисбаланс, семіздік, түзету, жүктілікке дайындық.*

МРНТИ 76.29.48

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ (APRP) ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ В ЦИКЛАХ ВРТ

Р.Т. Мустафин, С.М. Магарманова, Т.М. Гердт, Г.Б. Калдыгулова

Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ»
Казахстан, Астана

АННОТАЦИЯ

Несмотря на то, что PRP-терапия зарекомендовала себя во многих отраслях медицины как безопасная, воспроизводимая, эффективная методика лечения, вопрос о целесообразности её использования в репродуктологии возник относительно недавно. Анализ эффективности переносов эмбрионов (ПЭ) с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы показал, что использование данного метода способствует улучшению имплантации и может положительно сказываться на эффективности проведения программ ВРТ.

Ключевые слова: аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма, тонкий эндометрий, экстракорпоральное оплодотворение

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее важных этапов успешного ЭКО является процесс имплантации эмбриона, для которого необходим адекватный рост и рецептивность эндометрия. Тонкий эндометрий, устойчивый к стандартным методам лечения все еще остается наиболее значимой причиной неудач вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для улучшения качества эндометрия, были разработаны различные методы, в том числе использование экзогенного эстрогена, применение низких доз аспирина, антиоксидантная терапия и вагинальный силденафил цитрат, физиотерапевтические методы и применение культуральных сред, содержащих гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [2-7]. Однако, данные об эффективности таких подходов противоречивы, и ряд пациенток с тонким эндометрием остаются невосприимчивыми к данным методам лечения.

В последние годы появились публикации, в которых рассматривается положительное влияние внутриматочной перфузии, обогащенной тромбоцитами плазмой (Platelet-rich plasma, PRP) на имплантацию эмбриона [8-9]. В плотных гранулах тромбоцитов содержатся биологически активные вещества, различные факторы роста, включая фибробластный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста I, II, соединительнотканый фактор роста и интерлейкин-8 [9]. PRP усиливает активность лейкоцитов и подавляет воспалительные цитокины, тем самым, оказывая противовоспалительное и антибактериальное действие. Имеет обезболивающее свойство за счет подавления продукции простагландина E₂, циклооксигеназы 1, 2. Факторы роста могут регулировать миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток и способствуют накоплению внеклеточного матрикса. Стимуляция дифференцировки клеток-предшественниц тканей разного типа усиливают клеточный

метаболизм, стимулируют митоз. В настоящее время регенерирующие свойства PRP широко применяется в ортопедии, травматологии, офтальмологии, дерматологии и др. [10]. Однако мало научных данных о применении PRP при лечении бесплодия и в программах ВРТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить перспективы применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в циклах ВРТ и определить оптимальный период проведения процедуры внутриматочной перфузии PRP до переноса эмбрионов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 98 пациенток. Процедура проведения PRP осуществлялась за 36 часов до переноса эмбрионов у 20 пациенток и за 48 часов до переноса у 78 пациенток.

Распределение по возрасту: 1 группа 26-29 лет – 17 пациенток (17%), 2 группа 30-39 лет – 54 пациентки (55%), 3 группа 40-47 лет – 27 пациенток (28%)

Распределение по программе ВРТ: свежие программы ЭКО – 4, программы с донорскими ооцитами – 11, криопротокol – 83.

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании, репродуктивный возраст (15–49 лет), толщина эндометрия более 5 мм, наличие в анамнезе неудачных или незавершенных программ ВРТ.

Критерии исключения: наличие острых инфекционных заболеваний, тромбоцитопения ниже 160*10⁹/л.

Исследование имеет дизайн одномоментного нерандомизированного проспективного.

Аутологичную, обогащенную тромбоцитами плазму получали путем забора крови из вены в количестве 20-40 мл. Центрифугированием осуществляли забор плазмы при отделении от эритроцитов. Проводили повторное центрифугирование плазмы до получения не-

обходимой тромбоцитарной концентрации. За 36 часов или 48 часов до переноса эмбрионов, после оценки толщины эндометрия ультразвуковым исследованием, проводилась перфузия PRP в полость матки инсеминационным катетером в количестве 1,0 мл (в течение 30 минут после приготовления). Процедура проводилась под контролем УЗИ аппарата. Покой пациента в лежачем положении не менее 1 часа.

Таблица 1 – Результаты программ ВРТ с проведением PRP-метода за 36 часов до ПЭ

	ЭКО		ЭКО с ДО		Криопротокол		Всего	
	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ%
1 группа	1	1(100)	0	0	5	3 (60)	6	4(66,7)
2 группа	2	1 (50)	1	0	4	1(25)	7	2(28,6)
3 группа	0	0	2	0	4	1(25)	6	1(16,7)
Общее	3	2 (66,7)	3	0 (0)	13	5 (38,5)	19	7(36,8)

В одном случае перенос не произведен ввиду низкого качества эндометрия.

В ходе исследования тенденции роста общей частоты наступления клинической беременности после проведения PRP-метода за 36 часов до ПЭ не наблюдалось. (Таблица 1)

По научным данным, при разрушении тромбоцитов происходит активное выделение факторов роста, уси-

Индикаторы качества процедуры: рост и качество эндометрия на момент переноса, эффективная имплантация эмбрионов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первоначально разработанный алгоритм проводился в группе пациенток с проведением PRP до 36 часов до переноса, всего 20 пациенток.

ливающих миграцию и пролиферацию эпителия эндометрия[10]. С целью определить влияние времени декомпозиции тромбоцитов на качество эндометрия нами было пересмотрено время внутриматочной перфузии PRP.

Пересмотр времени проведения процедуры с 36 часов на 48 часов перед переносом эмбрионов, всего 78 пациенток. Методика приготовления PRP не менялась.

Таблица 2 – Результаты ПЭ с проведением PRP-метода за 48 часов до переноса

	ЭКО		ЭКО+ДО		Криопротокол		Всего	
	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ%
1 группа	0	0	0	0	15	12(80)	15	12(80)
2 группа	1	1(100)	2	1(50)	21	16(76,2)	24	18(75)
3 группа	0	0	5	2(40)	27	20(74,1)	32	22(68,7)
Общее	1	1(100)	7	3(42,8)	63	48(76,2)	71	52(73,2)

В 7 случаях перенос не произведен ввиду низкого качества эндометрия 6 пациенток, 1 отсутствие морфологически качественных эмбрионов.

В результате проведенного исследования выяснилось, что общая частота наступления клинической беременности на перенос после проведения PRP-метода за 48 часов до ПЭ была 73,2 % – от 68,7% до 80 % в разных возрастных группах. Частота наступления клинической беременности в криопотоколах составила 76,2% (таб. 2).

Толщина эндометрия до PRP была 5,2-7,0 мм, на момент переноса эмбрионов – 7,2-10,6 мм. Это говорит о том, что подобранные условия проведения PRP-терапии позволяют улучшить качество эндометрия в циклах ВРТ.

ВЫВОДЫ

Анализ эффективности циклов ВРТ с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы показал тенденцию увеличения частоты наступления клинической беременности. Так же нами было отмечено, что частота наступления клинической беременности была выше в группе с использованием PRP за 48 часов до переноса эмбрионов по сравнению с изначальным методом за 36 часов и составила 73,2% против 36,8% соответственно.

Таким образом, применение PRP перфузии в полость матки за 48 часов до переноса эмбрионов для улучшения имплантации в программах ВРТ является целесообразным методом лечения. Однако данный метод требует дальнейшего исследования и разработки стандартного протокола процедуры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khalifa E, Brzyski RG, Oehninger S, Acosta AA and Muasher SJ. Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. Human Reproduction 1992; 7: 677-680.
2. Chen MJ, Yang JH, Peng FH, Chen SU, Ho HN and Yang YS. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. Journal of assisted reproduction and genetics 2006; 23: 337-342.
3. Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A and Khalaf Y. Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility 2007; 88: 822-831.
4. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K and Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. Fertil Steril 2010; 93: 1851-1858.
5. Sher G and Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. Fertility and Sterility 2002; 78: 1073-1076.
6. Ho M, Huang LC, Chang YY, Chen HY, Chang WC, Yang TC and Tsai HD. Electroacupuncture reduces uterine artery blood flow impedance in infertile women. Taiwan J Obstet Gynecol 2009; 48: 148-151.
7. Scarpellini F., Sbraia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. Human Reproduction, 2009; 24:703-708.
8. Yajie Chang, Jingjie Li, Yuqing Chen, Lina Wei, Xing Yang, Yanan Shi, Xiaoyan Liang. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. Int J Clin Exp Med 2015;8(1):1286-1290
9. D.M. Obidnyak, A.M. Gzgzyan, D.A. Niauri, I.Z. Chhaidze. Perspektivy primeneniya autologichnoy obogaschennoy trombotsitami plazmyi krovi u patsientok s povtornymi neeffektivnyimi popyitkami implantatsii. Problemyi reproduktsii, 5, 2017, 84-88.
10. Aghajanova L., Houshdaran S., Balayan S., Manvelyan E., Irwin JC., Huddleston HG., Giudice LC. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. Journal of assisted reproduction and genetics 2018 May; 35(5):757-770.
11. Dhillon RS, Schwarz EM and Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? Arthritis Res Ther 2012; 14: 219.
12. Honinov B.V., Sergunin O.N., Skoroglyadov P.A., Begaliev A.A. Primenenie vnutrisustavnyih in'ektsiy v lechenii osteoartrozov i perspektivy ispolzovaniya obogaschennoy trombotsitami plazmyi. Vestnik RGMU 2014; 3: 36-40

SUMMARY

APPLICATION OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA (APRP)
FOR PREPARATION OF THE ENDOMETRIUM IN ART CYCLES

R.T.Mustafin, S.M. Magarmanova, T.M.Gerd, G.B.Kaldyigulova

Kazakhstan, Astana

Despite the fact that PRP-therapy has established itself in many branches of medicine as a safe, reproducible, effective method of treatment, attempts to use it in reproductology have appeared relatively recently. Analysis of the effectiveness of IVF cycles using autologous platelet-rich plasma showed that the use of this method helps to improve implantation and can have a positive effect on the effectiveness of ART programs.

Key words: autologous platelet-rich plasma, thin endometrium, in vitro fertilization

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚРТ ЦИКЛДАРЫНДА ЭНДОМЕТРИЙДІ ДАЙЫНДАУ ҮШІН АУТОЛОГИЯЛЫҚ ТРОМБОЦИТТЕР-
МЕН БАЙЫТЫЛҒАН ҚАН ПЛАЗМАСЫН ҚОЛДАНУ

Р.Т.Мустафин, С.М. Магарманова, Т.М. Гердт, Г.Б. Қалдығұлова

«Астана ЭКОЛайф» адамның репродукциялық медициналық орталығы
Қазақстан, Астана

PRP-терапия өзін медицинаның көптеген салаларында қауіпсіз, оңай және тиімді әдіс ретінде белгілегеніне қарамастан, оны репродуктологияда қолданудың орындылығы туралы мәселе жақында пайда болды. Аутологиялық тромбоциттерге бай плазманы қолданумен өткен эмбрион тасымалдаудың тиімділігін талдау бұл әдісті қолдану имплантацияны жақсартады және қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ) бағдарламаларының тиімділігіне оң әсер етуі мүмкін екенін көрсетті.

Түйін сөздер: тромбоциттерге бай аутологиялық плазма, жұқа эндометрий, жасанды ұрықтандыру

УДК 618.2-055.25:618.346-007.251-078
МРНТИ 76.29.48

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАСПЕРИНЕАЛЬНОГО И ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОГО СОНОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДОРОДОВОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В ДОНОШЕННОМ СРОКЕ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

¹В.Грушевский, ¹А Миреева, ¹Л.Нурсейтова
¹НАО «КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова»

Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования является разработка и внедрение научно-обоснованных диагностических мероприятий для увеличения частоты естественного родоразрешения у женщин с дородовым разрывом плодных оболочек в доношенном сроке одноплодной беременности без противопоказаний к естественному родоразрешению.

Основные результаты

В ходе исследования у 52 беременных с изучаемой патологией было проведено трансперинеальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование для определения биофизических и анатомических параметров нижнего сегмента и шейки матки.

Родильницы поделены на 2 основные группы: те, у кого была спонтанно начавшаяся родовая деятельность и те, у кого была индукция родов Окситоцином.

Анализ результатов сонографического исследования показал достоверные различия при измерении биофизических параметров при трансабдоминальном и трансперинеальном доступе, и при определении анатомических параметров трансперинеальным доступом ($p < 0,05$).

Ключевые слова: : дородовый разрыв плодных оболочек, трансперинеальное, трансабдоминальное, ультразвуковое исследование, индукция родов, Окситоцин.

ВВЕДЕНИЕ

По разным источникам, дородовый разрыв плодных оболочек бывает в 2,7-17% случаев от всех родов и не имеет тенденции к снижению [0, 2, 3, 4]. Отхождение вод при отсутствии родовой деятельности приводит к увеличению частоты кесарева сечения, дистресса плода и инфекционных осложнений (хориоамнионита, эндометрита, неонатального и материнского сепсиса) [0]. При этом, доля абдоминальных родов при данной патологии достигает до 28% [2, 3], что значительно превышает рекомендованные ВОЗ 15%.

Для родоразрешения беременных с этой патологией применяют различные методы индукции родов, выбор которых зависит от степени состояния шейки матки, которая является достоверным показателем готовности организма беременной женщины к родам. При плохо или недостаточно выраженной степени зрелости шейки матки самопроизвольное начало родов в ближайшее время маловероятно. Однако при нарушенной целостности плодных оболочек, по результатам рандомизированных исследований и рекомендациям ВОЗ, индукцию родов нужно начинать в течение 24 часов без вагинального осмотра ввиду повышенного риска инфицирования за счет инвазивности этого метода (ОР 0.56, 95% ДИ 0.37 - 0.84) [6, 7, 8]. В связи с этим, на современном этапе врачи лишены возможности ранней диагностики состояния шейки матки при дородовом разрыве плодных оболочек, что вызывает трудности при уточнении показаний и выбора времени для родовозбуждения.

Цель исследования: разработка и внедрение научно-обоснованных диагностических мероприятий для увеличения частоты естественного родоразрешения у женщин с дородовым разрывом плодных оболочек в доношенном сроке одноплодной беременности без противопоказаний к естественному родоразрешению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в родильном доме №1, в г. Алматы, Республика Казахстан, с 12 июня 2018 по 12 июня 2019.

Критерии для включения: дородовый разрыв плодных оболочек, срок гестации от 37 недель + 0 дней до 40 недель + 6 дней, головное предлежание плода, одноплодная беременность, нормальное КТГ.

Критерии для исключения: многоплодная беременность, тазовое и неправильное положение плода, наличие рубца на матке, наличие противопоказаний к естественным родам, наличие противопоказаний к выжидательной тактике.

В исследование вошли 70 беременных. По критериям включения и исключения было отобрано 55 пациенток, из них дали свое согласие на участие в исследовании 52.

При поступлении в стационар всех беременных с изучаемой патологией, мы использовали трансперинеальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование для определения биофизических и анатомических параметров нижнего сегмента и шейки матки. Для проведения исследования использовался аппарат УЗИ с конвексным датчиком частотой 3.5 МГц.

При трансперинеальном исследовании среди анатомических параметров шейки матки мы определяли длину цервикального канала, расстояние от внутреннего зева до предлежащей части плода, а также ширину шейки матки и диаметр цервикального канала в проксимальном и дистальном ее отделах (рис. 1).

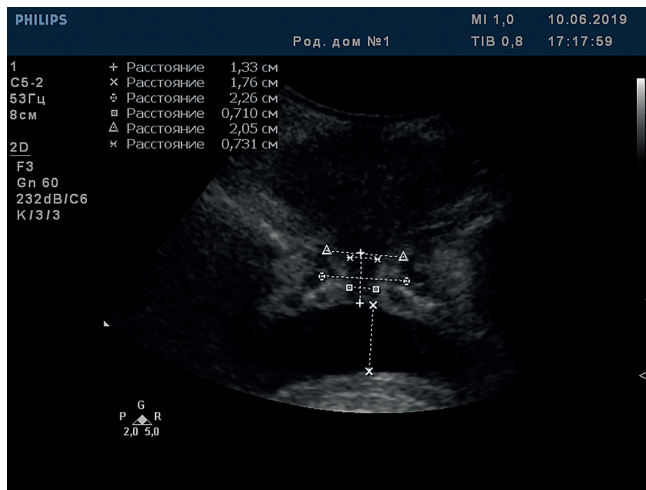


Рисунок 1 - Определение анатомических параметров при трансперинеальном исследовании

При доплерометрическом трансперинеальном исследовании определялись параметры кровотока в артериях шейки матки справа и слева на уровне середины шейки матки. Исследовались углонезависимые параметры: систоло-диастолическое соотношение (S/D), пульсаторный индекс (PI) и индекс резистентности (RI).

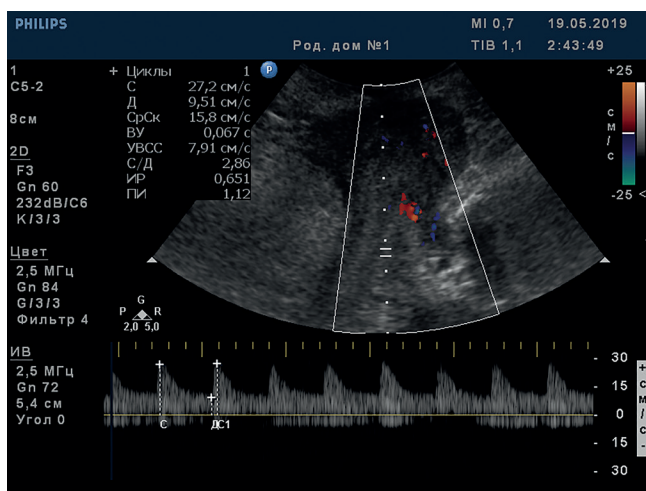


Рисунок 2 - Определение параметров кровотока в артериях шейки матки.

При трансабдоминальном исследовании мы измеряем передне-задний размер и толщину передней стенки матки. Оба исследования проводятся в сагитальной плоскости.

При доплерометрическом трансабдоминальном исследовании определялись параметры кровотока в маточных артериях справа и слева в местах их деления на восходящие и нисходящие ветви. Исследовались такие углонезависимые параметры как: систоло-диастолическое соотношение (S/D), пульсаторный индекс (PI) и индекс резистентности (RI).

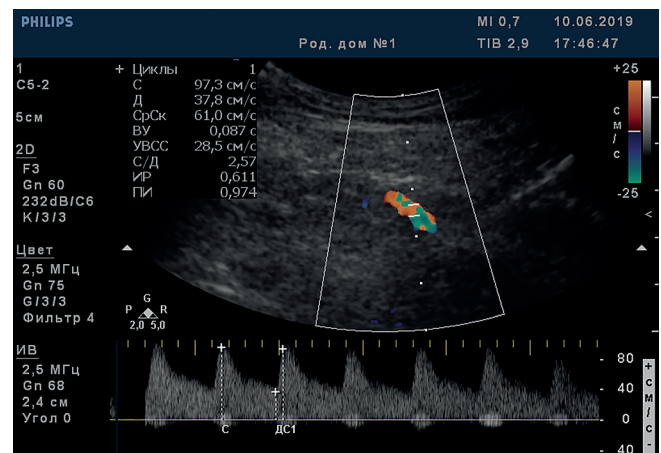


Рисунок 3 - Определение параметров кровотока в маточных артериях

Все беременные наблюдались в стационаре в отделении патологии беременности в течение 24 часов безводного периода. При начале спонтанных схваток во время наблюдения, пациент переводился в родильное отделение для завершения родов.

При отсутствии регулярной родовой деятельности после истечения 24 часов от момента излития околоплодных вод, беременная переводилась в родильное отделение для проведения индукции родов Окситоцином, согласно протоколу диагностики и лечения №36 от 27 декабря 2017 года «Индукция родов». Все роды велись под постоянным кардиомониторным наблюдением состояния матери и плода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Родильницы поделились на 2 основные группы: спонтанно начавшаяся родовая деятельность и индукция родов Окситоцином. 17 из 52 женщин проводилась индукция родов Окситоцином - основная группа, у 35 беременных родивших вагинальным путем родовая деятельность началась спонтанно, они составили группу контроля. Данные отражены на рисунке 4.

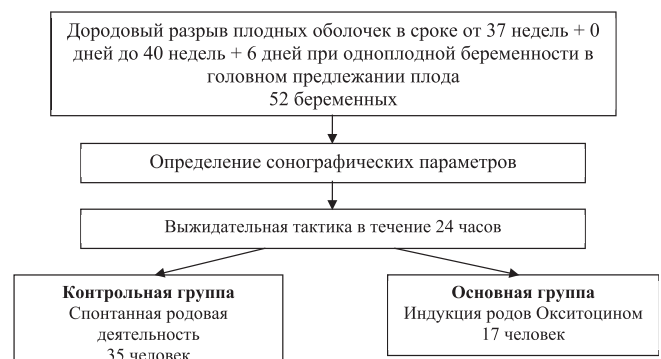


Рисунок 4 - Логистика распределения беременных

Нами проанализированы следующие параметры: возраст матери, паритет беременности и родов, гестационный срок, осложнения беременности, патология, осложнения родового процесса, вес плода.

Для анализа данных использовались статистические критерии Стьюдента. Расчет производился в программе Microsoft Excel с применением пакета для статистической обработки.

По возрасту, экстарегенитальной патологии, весу плода, сроку беременности – достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

При анализе паритета беременности и родов выявлено, что в контрольной группе достоверно чаще преобладали повторнороберенные, повторнородящие ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Паритет беременности и родов (n=52)

Паритет беременностей	Контрольная группа (n=35)		Основная группа (n=17)	
	n	M±m, %	n	M±m, %
1	15	42,86±8,49	14	82,35±9,25*
2	8	22,86±7,20	3	17,65±9,53
3	9	25,71±7,50	0	-
4 и более	3	8,57±4,80	0	-
всего женщин	35	100,00	17	100,00
Паритет родов				
1	13	37,17±8,29	12	70,59±11,05*
2	8	22,86±7,20	5	29,41±11,39
3	12	34,29±8,14	0	-
4 и более	2	5,71±3,98	0	-
всего женщин	35	100,00	17	100,0

* - достоверность различий между группами при $p < 0,05$

Результаты анализа данных ультразвукографического исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2- Результаты ультразвукографического исследования (n=52)

Параметры УЗИ	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=17)
	M±m, %	M±m, %
УЗИ картина нижнего сегмента матки трансабдоминально		
Переднезадний размер	10,88±0,25	10,70±0,39
Толщина передней стенки	0,53±9,52	0,38±0,03
Бипариетальный размер головки плода	9,52±0,17	9,50±0,23
Систолю-диастолическое соотношение (S/D)	1,92±0,10	2,07±0,13
Индекс резистентности (RI)	0,46±0,03	0,59±0,07*
Пульсаторный индекс (PI)	1,29±1,23	0,6±0,09
УЗИ картина шейки матки трансперинеально		
Длина цервикального канала	1,97±0,22	2,53±0,31*
Расстояние между в/зевом и головкой плода	1,38±0,27	2,01±0,61
Ширина шейки матки проксимально	2,57±0,14	2,57±0,15
Диаметр цервикального канала проксимально	0,78±0,06	0,65±0,09*
Ширина шейки матки дистально	2,07±0,15	1,77±0,17*
Диаметр цервикального канала дистально	0,69±0,04	0,52±0,11*
Систолю-диастолическое соотношение (S/D)	2,84±0,27	3,06±0,55
Индекс резистентности (RI)	0,62±0,03	0,75±0,06*

* - достоверность различий между группами при $p < 0,05$

Анализ результатов трансабдоминального исследования показал достоверные различия при измерении индекса резистентности (RI) в маточных артериях справа и слева в местах их деления на восходящие и нисходящие ветви ($p < 0,05$).

При анализе данных ультрасонографического исследования выявлены достоверные различия при определении длины цервикального канала, ширины шейки матки в дистальной части и диаметра цервикального канала в проксимальной и дистальной частях, а также при измерении индекса резистентности (RI) в артериях шейки матки трансперинеальным доступом ($p < 0,05$).

Вышеописанные данные указывают на то, что на исход индукции родов при родовом разрыве плодных оболочек могут указывать как антропометрические

так и гемодинамические параметры нижнего сегмента и шейки матки.

Мы вычислили операционные характеристики диагностического метода трансперинеальной сонографии: диагностическая чувствительность – 88,9%, диагностическая специфичность – 56,0%, прогностическая ценность положительного результата – 68,9% и отрицательного результата – 82,4%.

ВЫВОД

Трансперинеальное и трансабдоминальное сонографическое исследование как неинвазивный метод диагностики при родовом разрыве плодных оболочек в доношенном сроке беременности имеет прогностическую значимость для планирования способа родоразрешения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 1. Art. No.: CD005302; DOI: 10.1002/14651858.CD005302.pub2
2. Gunn GC, Mishell DR Jr, Morton DG. Am J ObstetGynecol 1970;106:469–83.
3. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. N Engl J Med. 1996;334(16):1005-10. CD002865.
4. Keirse MJ, Ottervanger HP, Smit W. J Perinat Med. 1996;24(6):563-72.
5. Vlora A.I., Rozalinda D.I., Maced J Med Sci. 2015 Jun 15; 3(2): 237–240.
6. Ayaz A, Saeed S, Farooq MU, Ahmad F, Bahoo LA, Amad I. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2008;47(2): 192–6.
7. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 4;1:CD005302. doi: 10.1002/14651858.CD005302.pub3. Review. PubMed PMID: 28050900.
8. NICE clinical guideline 190 «Intrapartum care for healthy women and babies» 2014 NICE, London

SUMMARY

THE TRANSPERINEAL AND TRANSABDOMINAL SONOGRAPHIC EXAMINATION PRENATAL RUPTURE OF THE MEMBRANES IN THE FULL TERM OF A SINGLETON PREGNANCY

¹V.Grushchinskiy, ¹A Mireeva, ¹L.Nurseitova

INJC «Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov»
Kazakhstan, Almaty

The purpose of this study is the development and implementation of evidence-based diagnostic measures to increase the frequency of vaginal delivery in women with prelabour rupture of the membranes at term with a singleton pregnancy without contraindications to vaginal delivery.

Main results

During the study, 52 pregnant women with the observable pathology underwent transperineal and transabdominal ultrasound to determine the biophysical and anatomical parameters of the lower segment and cervix of uterus.

The puerperas were divided into 2 main groups: spontaneous labor and the induction of labor by Oxytocin.

The analysis of the results of sonographic study showed significant differences in the measurement of biophysical parameters with transabdominal and transperineal ultrasound, and in determining the anatomical parameters with transperineal ultrasound ($p < 0.05$).

Keywords: prelabour rupture of membranes, transperineal, transabdominal, ultrasound, labour induction, Oxytocin

ТҮЙІНДЕМЕ

**БІР ҰРЫҚТЫҚ ЖҮКТІЛІК ЖЕТІЛГЕН МЕРЗІМДЕ БОСАНУ АЛДЫН ҰРЫҚТЫҢ
МЕМБРАНАЛАРЫН ПРЕНАТАЛЬДЫ ЖАРЫЛУ МӘСЕЛЕСІҢ ТРАСПЕРИНЕАЛДЫ ЖӘНЕ
ТРАНСАБДОМИНАЛДЫ СОНОГРАФИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУІҢ ҚОЛДАНУЫ**

¹В.Грушевский, ¹А Миреева, ¹Л.Нурсейтова
¹КЕАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ»
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

Зерттеудің мақсаты табиғи жүктілікке қарсы көрсетілімдерсіз бір ұрықтық жүктіліктің толық мерзімінде мембраналардың пренатальды жыртылуы бар әйелдерде табиғи босану жиілігін арттыру үшін дәлелді диагностикалық шараларды әзірлеу және жүзеге асыру болып табылады.

Негізгі нәтижелер: Зерттеу барысында зерттелген патологиясы бар 52 жүкті әйел төменгі сегменттің және жатыр мойнының биофизикалық және анатомиялық параметрлерін анықтау үшін трансперинальды және трансабдоминальды ультрадыбысты жасалды.

Босанушылар екі негізгі топқа бөлінді: өздігінен туылған босану және окситоцинді көмегімен индукция жасалған.

Сонографиялық зерттеулердің нәтижелерін талдау биофизикалық параметрлерді трансабдоминальды және транперинальды зерттеу кезінде және транперинеальды қол жетімділігі бар анатомиялық параметрлерді анықтауда айтарлықтай айырмашылықтарды көрсетті ($p < 0.05$)

Түйінді сөздер: мембраналардың пренатальды жарылуы, трансперинальды, трансабдоминальды, ультрадыбыстық зерттеу, туу индукциясы, Окситоцин.

МРНТИ 76.01.05

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ В АНАМНЕЗЕ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ)

С.Ш. Исенова,¹ Г.Ж. Бодыков², В.Д. Ким¹
Ж.А. Каргабаева¹, А.С. Казыбаева, Б.К. Кабыл¹

¹НАО НМУ имени С.Д.Асфендиярова, кафедра акушерства и гинекологии

²Центр перинатологии и детской кардиохирургии

Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Проведенное проспективное исследование 63 пациенток после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), поступивших в родовспомогательное учреждение третьего уровня на родоразрешение, показывает, что беременные с бесплодием эндокринного генеза в анамнезе и применением ВРТ относятся к группе высокого риска по развитию серьезных акушерских осложнений и требуют более тщательного наблюдения в антенатальном периоде.

Ключевые слова: трубный фактор бесплодия, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов (ПЭ), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), эндокринное бесплодие, беременность, роды.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время проблема нарушения репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста актуальна не только в акушерско-гинекологической практике, но и приобретает социально-демографическое и экономическое значение во всем мире. Ведущими причинами бесплодия в мире являются трубно-перитонеальный фактор (40–50%), эндокринные формы (15–30%), эндометриоз (20–30%), мужской фактор (20–40%) и бесплодие неясного генеза (5–10%) [1,2]. Частота бесплодного брака в Казахстане варьирует в пределах 15%, то есть каждая шестая семья – бесплодна [3]. Внедрение метода ЭКО позволило добиться наступления беременности у многих супружеских пар [4,5,6]. За 20 лет существования программы ЭКО в Казахстане на свет появилось более 10000 детей, программа ЭКО включена в гарантированный объем бесплатной медицинской помощи (ГОБМП). Согласно данным многочисленных исследований, средняя частота наступления беременности после ВРТ составляет во всем мире около 30–40%, в Казахстане – 38%.

Программа ЭКО и ПЭ обеспечивает лишь эффективное зачатие, но при этом порождает проблему поиска оптимальных подходов в тактике ведения беременности и родоразрешения пациенток с индуцированной беременностью, обеспечивающих минимизацию перинатальных потерь, а также способствующих рождению здорового ребенка и сохранению здоровья матери.

В рамках данной проблемы нами было проведено настоящее исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей течения беременности и родов у пациенток после ВРТ с различным генезом бесплодия в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы. Проведен проспективный анализ 63 историй родов беременных после ЭКО и ПЭ, поступивших на родоразрешение. Исследование проведено в 2-х группах: 1 группа (n=31) – пациентки с трубно-перитонеальным фактором и 2 группа (n=32) – пациентки с эндокринным генезом бесплодия. Группу пациенток с эндокринным генезом бесплодия составили пациентки, имеющие нарушение функции щитовидной железы, дефицит эстрогенов и прогестерона (при недостаточности лютеиновой фазы), ожирение или недостаток жировой ткани, синдром поликистоза яичников и гипоталамический синдром.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Изучение возрастного фактора показало, что во 2 группе в сравнении с 1 группой достоверно чаще встречались первородящие старшего возраста (63,5% и 36,5%, соответственно, $p < 0,05$).

Детальное изучение анамнеза женщин показало наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток 1 группы такие, как наличие предыдущей внематочной беременности (60,5%), выскабливание полости матки (15,7%), эктопия шейки матки (10,5%) и другие (13,3%), в то время, как у 1 группы в анамнезе были миома матки (30,7%), поликистоз яичников (31,7%), эндометриоз (33,4%) и другие (4,2%).

Изучение сопутствующей патологии показало, что доминирующими экстрагенитальными заболеваниями в 1 группе оказались анемия (40%), болезни мочевыводящих путей (32,6%), пиелонефрит (10,7%), миопия (7,8%), болезни щитовидной железы (5,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (4,0%), в

то время, как во 2 группе чаще были сахарный диабет (50%), гипотиреоз (48,7%), гипоталамический синдром (5,6%), ожирение (5,3%), заболевания ЖКТ (1,0%). У пациенток 1 группы беременность протекала на фоне умеренной анемии и хронических заболеваний мочевыводящих путей, а во 2 группе каждая вторая пациентка состояла на диспансерном учете у эндокринолога по

поводу сахарного диабета II типа и заболеваний щитовидной железы, при этом в 50% наблюдений отмечалось сочетание вышеперечисленных заболеваний у одного пациента.

Нами изучены особенности и осложнения течения данной беременности у пациенток после ВРТ, результаты исследований представлены на рисунке 1.

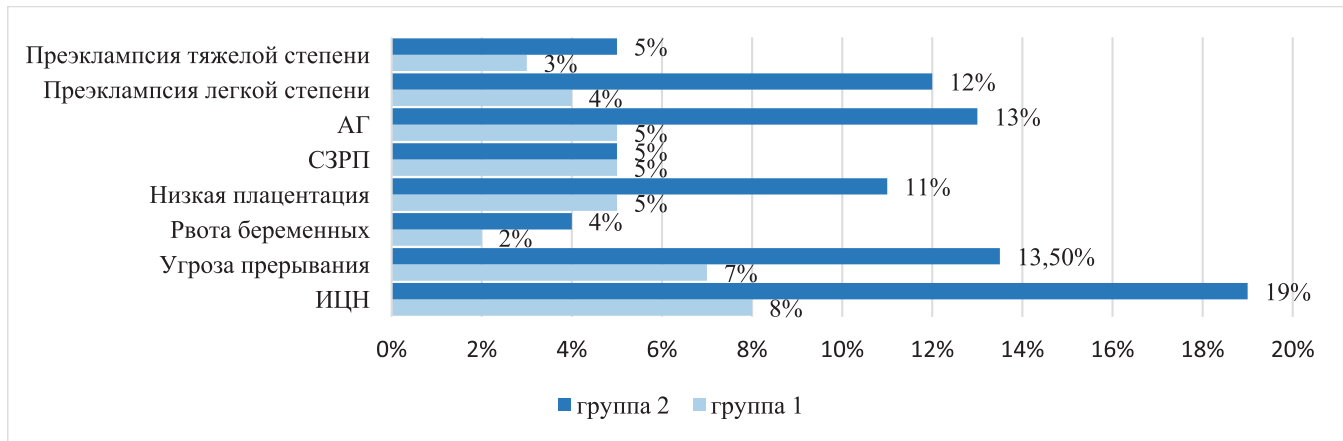


Рисунок 1 - Особенности и осложнения гестационного процесса.

Среди осложнений гестационного процесса наиболее часто встречались гипертензивные состояния (44%), ИЦН (27%), угроза прерывания беременности (21%), низкая плацентация (16%). При этом достоверно чаще осложнения беременности регистрировались среди пациенток 2 группы - ИЦН (19,1%), угроза прерывания беременности (13,5%), гипертензивные состояния (27%). Таким образом, течение гестационного процесса у всех пациенток 2 группы протекало на фоне осложнений беременности, в то время, как у пациенток 1 группы беременность протекала более физиологично на фоне умеренной анемии, характерной для пациенток нашей

страны. Полученные результаты согласуются с данными литературы, указывающие на высокий процент осложнений беременности у пациенток с нарушениями эндокринной системы как, например, снижение уровня тиреоидных гормонов, влияющих на физиологические функции и метаболические процессы в организме, приводит к увеличению числа осложнений течения беременности и родов, а также ухудшению перинатальных исходов.

Принимая во внимание высокую частоту осложнений гестационного процесса проанализирована частота перинатальных инфекций (рисунок 2).

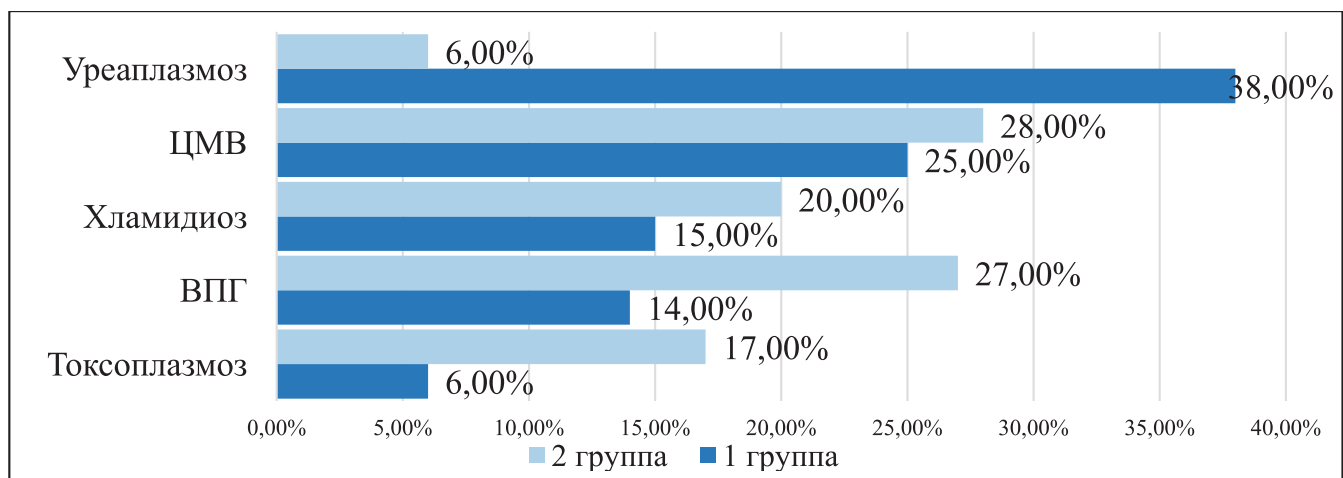


Рисунок 2 - Частота перинатальных инфекций

По данным рисунка 1, несмотря на предгравидарную подготовку перед проведением ВРТ, при исследовании на перинатальные инфекции в период гестации выявлена высокая частота уреаплазменной инфекции (44%), при этом достоверно чаще уреаплазмоз наблюдался у пациенток 1 группы. Хламидийная инфекция встречалась

у каждой третьей пациентки после ВРТ (35%), при этом с одинаковой частотой у пациенток обеих групп (20% и 15%).

Несомненный вред инфекций во время беременности как для женщины, так и для плода сделал вопрос высоко значимым и особенно притягательным для глубокого из-

учения, когда выяснилось частое сочетание инфекционного поражения плода с формированием у него пороков развития. Нарушения нормального развития эмбриона более резко выражены при малом гестационном возрасте. Особенно четко проявляется эта особенность при вирусных инфекциях, в частности при краснухе, цитомегалии, токсоплазмозе. Также вызывает повышенный интерес к так называемому тератогенному действию токсоплазм вирусов краснухи, цитомегалии, герпеса [7,8].

Токсоплазменная инфекция диагностирована в 23% случаев и достоверно чаще наблюдалась во 2 группе (17%) исследования. Обращает внимание высокая частота носительства ЦМВ инфекции (54%) и вируса простого герпеса (42%).

В связи с этим, можно полагать, что персистирующая уреоплазменная инфекция может оказывать прямое и опосредованное влияние на состояние эндометрия и процессы развития трофобласта, приводя к осложнениям в период беременности и в родах. Важным моментом является наличие латентно протекающей (персистирующей) перинатально значимой инфекции в данной категории пациенток, являющиеся неблагоприятным фоном, так

как хламидийная, уреоплазменная инфекция относятся к инфекционным агентам, приводящим к бесплодию, невынашиванию, патологии плодного яйца, синдрому задержки развития плода, инфекционным поражениям внутриутробного плода. Персистентная инфекция у беременных, действуя опосредованно через систему гемостаза и иммунные факторы (а не напрямую воздействуя на эмбрион, как это бывает в случае с острой вирусной инфекцией) может приводить к формированию и поддержанию патологических состояний в период гестации.

Персистирующая уреоплазменная инфекция способна влиять на процессы микроциркуляции в системе мать-плацента-плод. По-видимому, длительная персистирующая инфекция в мочеполовом тракте в сочетании с пиелонефритом влияет на высокую частоту гестозов.

После применения ВРТ все 46 пациенток доносили беременность до сроков рождения жизнеспособного плода. Однако, необходимо подчеркнуть, о высокой частоте преждевременных родов в исследуемых группах пациенток после ЭКО и ПЭ (97,1% и 97,4%, соответственно), как видно на рисунке 3.

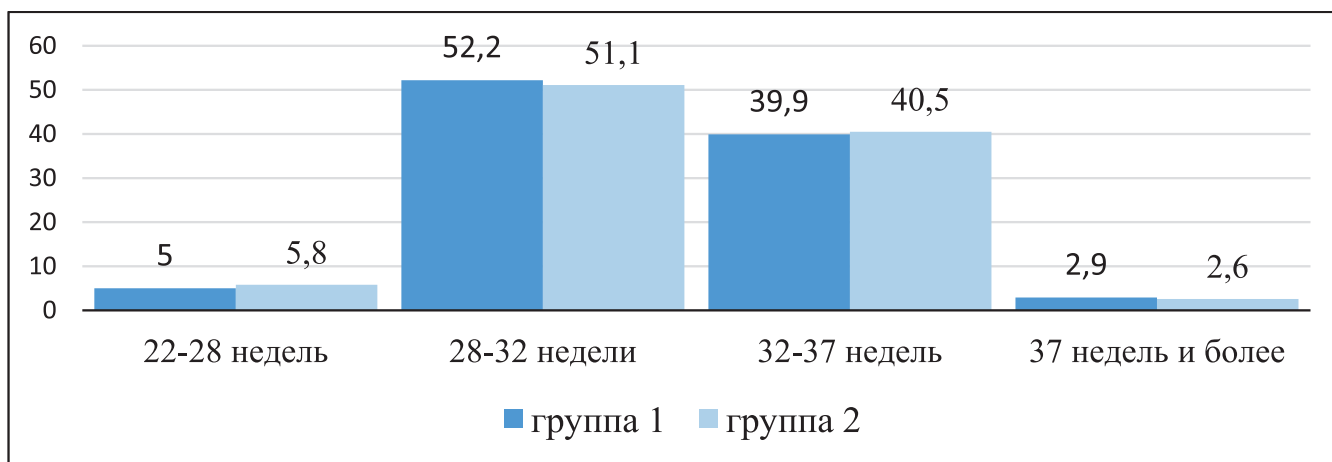


Рисунок 3 - Сроки гестации.

Наиболее часто роды в обеих группах были в сроках 28-32 недели беременности (51,1% и 52,2%, соответственно) и 32-37 недель (40,5% и 39,9%, соответственно). В одном случае были преждевременные роды при сроке 25-26 недель беременности в 1 группе исследования. Ребенок родился путем кесарева сечения, имел массу 800 грамм с оценкой по шкале Апгар 4-5 баллов. В 1 группе частота преждевременных родов составила 55,8%, в то время как во 2 группе – 45,8% в сроке беременности 34-36 недель, то есть достоверных отличий в зависимости от причины бесплодия не обнаружено. Во 2 группе 1 преждевременные роды в сроке 27-28 недель. Ребенок родился массой 1210 грамм, оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов. Своевременные роды у пациенток обеих групп встречались в единичных случаях (2,6% и 2,9%). Таким образом, частота преждевременных родов была одинаковой в обеих группах (97,1% и 97,4%) и не зависела от причины бесплодия. Кроме того, изучение сроков преждевременных родов также не выявило различий в исследуемых группах.

В обеих группах методом выбора родоразрешения было кесарево сечение (73,8% и 80,8% соответственно).

Высокий процент применения кесарева сечения связан с высокой частотой преждевременных родов в сочетании с сугубоотягощенным акушерским анамнезом, угрожающего состояния плода, возрастом первородящих.

Осложнения в родах в виде массивного акушерского кровотечения встречались только во 2 группе, что составило 8,7% в объеме 1200 мл.

При оценке состояния новорожденных в двух группах не было выявлено существенных различий в состоянии новорожденных при рождении, оцениваемом по шкале Апгар. Из 78 новорожденных 50,8% детей было оценено на 8-9 баллов по шкале Апгар.

ВЫВОДЫ:

1. Выявлена высокая частота преждевременных родов (97,1% и 97,2%) у беременных с различным генезом бесплодия после применения ВРТ;
2. Частота преждевременных родов не зависела от генеза бесплодия;
3. В период гестации выявлена высокая частота перинатальных инфекций у пациенток после ВРТ - уреоплаз-

менной (44%), хламидийной (35%), ЦМВ (54%), ВПГ (42%), токсоплазменной 23%;

4. Беременность у женщин после применения ВРТ с эндокринной формой бесплодия достоверно чаще осложнялась: ИЦН – 19,1%, угрозой прерывания беременности – 13,5%, гипертензивными состояниями – 12,9%;

5. Полученные результаты диктуют необходимость более тщательного мониторинга беременных после применения ВРТ с различным генезом бесплодия на персистирующие перинатальные инфекции с последующей этиотропной терапией, что позволит снизить число пре-

ждевременных родов в данной категории пациенток.

6. Проведенное исследование позволяет выделить группу женщин с бесплодием эндокринного генеза после применения ВРТ в группу высокого риска по развитию акушерских осложнений с более тщательным наблюдением в антенатальном периоде.

7. Учитывая вышеизложенное, беременные группы ЭКО должны быть отнесены в отдельную диспансерную группу в связи с высоким риском невынашивания, развития осложнений гестационного процесса, послеродового кровотечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буранова Ф.Б., Федорова Т.А., Кирющенко П.А. Оценка показателей гемореологии у беременных с плацентарной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения при применении плазмафереза // Акушерство и гинекология. – 2012. - №3. – С. 37-44.
2. Левиашвили М.М., Демура Т.А., Мишиева Н.Г. и др. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2012. - №4. - С. 65-70.
3. Cobo A., Romero JL., Perez S. de los Santos M.J., M. Meseguer, J. Remohi // Storage of human oocytes in the vapor phase of nitrogen.- Fertil Steril.- 2010
4. Павлова Т.В. и соавт. Особенности течения беременности и родов у женщин с одноплодной и многоплодной беременностью после экстракорпорального оплодотворения // Охрана репродуктивного здоровья – будущее России: материалы Всероссийской конференции с международным участием. – 2010. – С. 70-73.
5. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 г.»
6. «Аналитический материал расширенной коллегии министерства здравоохранения республики Казахстан».- Астана.- 2017
7. Investigation of systemic inflammatory in first trimester pregnancy failure/ J. Calleja-Agius, E. Jauniaux, A.R. Pizzey, S. Muttukrishna// Human Reproduct. – 2012. - Vol. 27. – P. 349-358.
8. Исенова С.Ш., Б.К. Кабыл, Кукембай У.К. Умирова Р.У. // Реализации внутриутробной герпесвирусной инфекции в раннем неонатальном периоде (клинический случай). - Фармация Казахстана - №5, (202) 2018. С.30-35.

REFERENCES

1. Buranova F.B., Fedorova T.A., Kiryuschenkov P.A. Otsenka pokazateley gemoreologii u beremennyih s platsentarnoy nedostatochnostyu posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya pri primenenii plazmafereza // Akusherstvo i ginekologiya. – 2012. - #3. – S. 37-44.
2. Leviashvili M.M., Demura T.A., Mishieva N.G. i dr. Otsenka retseptivnosti endometriya u patsientok s bezuspeshnyimi programmami ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya v anamneze // Akusherstvo i ginekologiya. – 2012. - #4. - S. 65-70.
3. Cobo A., Romero JL., Perez S. de los Santos M.J., M. Meseguer, J. Remohi // Storage of human oocytes in the vapor phase of nitrogen.- Fertil Steril.- 2010
4. Pavlova T.V. i soavt. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenshin s odnoplodnoy i mnogoplodnoy beremennostyu posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya // Ohrana reproduktivnogo zdorovya – budushee Rossii: materialyi Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnyim uchastiem. – 2010. – S. 70-73.
5. Statisticheskiy sbornik «Zdorove naseleniya Respubliki Kazahstan i deyatelnost organizatsiy zdavoohraneniya v 2017 g.»
6. «Analiticheskiy material rasshirennoy kollegii ministerstva zdavoohraneniya respubliki Kazahstan».- Astana.- 2017
7. Investigation of systemic inflammatory in first trimester pregnancy failure/ J. Calleja-Agius, E. Jauniaux, A.R. Pizzey, S. Muttukrishna// Human Reproduct. – 2012. - Vol. 27. – P. 349-358.
8. Isenova S.Sh., B.K. Kabyil, Kukembay U.K. Umirova R.U. // Realizatsii vnutriutrobnoy herpesvirusnoy infektsii v rannem neonatalnom periode (klinicheskiy sluchay). - Farmatsiya Kazahstana - #5, (202) 2018. S.30-35.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE FEATURES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN PATIENTS WITH A PERSONAL HISTORY OF INFERTILITY AFTER THE USE OF ANCILLARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

**S.S. Isenova,¹ G.J. Bodykov², V.D. Kim¹
Z.A. Kargabayeva¹, A.S. Kazybayeva, B.K. Kaby¹**

Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov Non-profit joint-stock company,
Department of Obstetrics and Gynecology
Center for Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery
Kazakhstan, Almaty

A prospective study of 63 patients after extracorporeal fertilization and embryo transfer to a third-level obstetric institution for delivery shows that women with a history of endocrine infertility and the use of Ancillary Reproductive Technology are at high risk for developing serious obstetric complications and require more careful observation in the prenatal period.

Key words: tubal factor of infertility, extracorporeal fertilization and embryo transfer, ancillary reproductive technologies, endocrines infertility, pregnancy, childbearing.

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАР (ҚРТ) БАҒДАРЛАМАСЫН ҚОЛДАНҒАННАН КЕЙІН АНАМНЕЗІНДЕ БЕДЕУЛІГІ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ ЖҮКТІЛІК ЖӘНЕ БОСАНУ АҒЫМЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІН ТАЛДАУ

**С.Ш. Исенова,¹ Г.Ж. Бодыков², В.Д. Ким¹
Ж.А. Қаргабаева¹, А.С. Қазыбаева, Б.К. Қабыл¹**

¹ЖАҚ С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Акушерлік және гинекология кафедрасы
²Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы
Қазақстан, Алматы

Үшінші деңгейдегі босандыру мекемесіне түскен экстракорпоралдық ұрықтандырудан (ДТҰ) және эмбриондарды (ӨЭ) босандыру мекемесіне босанудан кейінгі 63 пациентке жүргізілген проспективті зерттеу анамнезінде эндокриндік генезді бедеулікпен және ҚРТ қолданумен жүкті әйелдердің ауыр акушерлік асқинуларды дамыту бойынша жоғары тәуекел тобына жататынын және антенаталдық кезеңде неғұрлым мұқият бақылауды талап ететінін көрсетеді.

Түйінді сөздер: бедеуліктің құбырлық факторы, экстракорпоралдық ұрықтандыру (ЭКҰ) және эмбриондарды тасымалдау (ПЭ), қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ), эндокриндік бедеулік, жүктілік, босану.

МРНТИ 76.29.48

ПРИНЦИПЫ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРИ ЭНДОКРИННОМ ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ.

Н.М. Мамедалиева

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье представлен алгоритм прегравидарной подготовки у пациенток с привычным невынашиванием при НЛФ, который включает 3 важных раздела

- нормализацию психо-эмоционального статуса женщин с привычным невынашиванием;
- рациональную гормонотерапию;
- восстановление морфо-функционального потенциала, гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

Ключевые слова: невынашивание беременности, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), прегравидарная подготовка

Проблема невынашивания беременности остается одной из важных и актуальных проблем современного акушерства. Частота НБ колеблется в пределах от 10-25% и не имеет выраженной тенденции к снижению. Кроме того, в связи с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий значительно возрастает контингент беременных после ЭКО, которые представляют группу высокого риска по НБ.

Этиологические факторы ПНБ сложны и многообразны и среди всех причинных факторов на первое место выходят эндокринные и инфекционные факторы НБ. Среди эндокринных факторов невынашивания – это прежде всего НЛФ, гиперандрогения, гипо-гипертиреоз, гиперпролактинемия.

Синдром лютеиновой недостаточности (НЛФ) встречается у 70% женщин, страдающих НБ или как перво-причина или как следствие привычного невынашивания. Гиперандрогению сегодня считают болезнью века, так как она тесно связана со стрессовыми ситуациями, а сегодня женщина занимает активные позиции как в общественной жизни, так и в политике и в бизнесе – все это возможно и обуславливает рост частоты ГА, которая сегодня выросла и достигает 40% и более, в то время как в 90-ые годы составляла 28-30%.

Гипо и гипертиреоз являются актуальными для Казахстана, многие территории которого находятся в зоне зубной эндемии.

Таким образом, наиболее частая из эндокринных факторов невынашивания – это НЛФ. Недостаточность лютеиновой фазы – это недостаточная продукция прогестерона желтым телом и эти два понятия НЛФ и недостаточность прогестерона неразрывно связаны между собой. Как известно патогенез НБ при НЛФ реализуется 2 путями: не запускаются иммунные механизмы защиты

трофобласта (за счет снижения синтеза ПИБФ) и снижается рецептивность эндометрия, происходит неадекватная секреторная трансформация эндометрия, что приводит и к бесплодию и к невынашиванию.

Недостаточная продукция прогестерона может привести к подавлению прогестероновых рецепторов в эпителиальных клетках эндометрия в результате чего отмечается снижение и полная потеря его рецептивности к моменту имплантации, не формируется «окно имплантации» (на 20-24 д/ц или 6-10 день после овуляции), не происходит имплантация плодного яйца, что ведет к бесплодию, а если имплантация происходит, но неэффективная то развивается невынашивание беременности. Поэтому так важна синхронность между процессами созревания эндометрия и имплантацией.

Причины НЛФ можно условно разделить на 2 группы: **первая** – это нарушение центральных механизмов регуляции репродуктивной системы (патология щитовидной железы и надпочечников, гиперпролактинемия, психогенные факторы) **вторая** группа причин – это нарушение периферических механизмов регуляции: инфекции, пороки развития матки, поражения рецепторного аппарата эндометрия.

Диагноз НЛФ ставится на основании тестов функциональной диагностики, прежде всего это определение базальной температуры, оценка продолжительности лютеиновой фазы, оценка концентрации прогестерона в крови, биопсия эндометрия с проведением гистологического, иммунологического и бактериологического исследования биоптата.

Алгоритм прегравидарной подготовки при НЛФ включает первым пунктом – нормализацию психо-эмоционального статуса, поскольку привычное невынашивание приводит к возникновению у женщин отри-

кательных эмоциональных реакций, которые усиливаются с каждым неблагоприятным исходом беременности, вплоть до развития «синдрома неудачи» сопровождается невротическими реакциями, депрессией, тревожностью. Женщины находятся в состоянии хронического стресса вследствие нереализованной мотивации материнства.

Наравне с мировой практикой в республике Казахстан разрабатываются вопросы выявления личностного преморбиды, влияния индивидуально-типологических особенностей личности на процесс течения и исхода беременности.

Наши исследования с использованием международных тестов (Айзенка, Шмишека, ММРІ) позволили определить индивидуально-типологические особенности личности у пациенток страдающих привычным невынашиванием. При этом выделены 2 типа личности: с высоким уровнем экстравертированности и нейротизма с демонстративными акцентуациями характера и второй тип – с высоким уровнем интравертированности с тревожно-депрессивными акцентуациями характера. С учетом этого в комплексе прегравидарной подготовки проводился дифференцированный подбор психо-терапевтических методов лечения. Так для I типа личности подбирались терапия, направленная на коррекцию вегетативных нарушений, нарушений сна, седативное воздействие с использованием гипносуггестивного внушения с обучением релаксации по методу аутогенной тренировки; для II типа личности использовались методы рациональной, позитивной психотерапии. В комплексе лечения обеим группам назначалась дифференцированная музыкотерапия.

Необходимость и эффективность такой дифференцированной психотерапии подтверждалась данными исходов беременности в 2-х репрезентативных группах: где в основной группе пациентки вне и во время беременности получали дифф.психотерапию, и в сравнительной группе – репрезентативной группе пациенток, не получавших данную терапию. И как видно, результаты налицо: частота с/в и преждевременных родов была 6-7 раз ниже в основной группе, что убеждает в важности и необходимости нормализации психо-эмоционального статуса женщин страдающих НБ.

Следующий важный аспект прегравидарной подготовки при НЛФ – это рациональная гормональная терапия, которая включает проведение ЦГТ или гестагенов во II фазе м/ц.

Необходимость назначения гестагенов при НЛФ очевидна. Сегодня спектр препаратов прогестеронового ряда достаточно широк. Если обратиться к истории эволюции создания прогестерона и гестагенов, то следует отметить что впервые в 1933г. Корнер и Аллен получили в кристаллическом виде гормон желтого тела животных и назвали его прогестинном, а в 1934г. Бутенандт и его группа первые синтезировала прогестерон за что они были удостоены Нобелевской премии. Далее с 1938г. начинается эра синтетических гестагенов, 50-е годы синтезирован **дидрогестерон (дюофастон)**. Далее 1981г. создана пероральная форма микронизированного прогестерона, а 1993г. она же разрешена для вагинального применения – это **утрожестан**.

В 2000г. создана специальная инновационная форма микронизированного прогестерона – сублингвальные и вагинальные таблетки **Лютеина**.

И таким образом **лютеина** – это гестаген последнего поколения, который полностью биоидентичен эндогенному прогестерону: идентичен по формуле, идентичен по механизму действия в организме и идентичен по эффекту.

При выборе любого препарата нам важна его **биодоступность** – это параметр фармакокинетики показывающий, какая часть лекарства достигла системного кровотока. **Биодоступность** во многом зависит от абсорбции (всасывания лекарства) и его метаболизма в организме. В этом аспекте говоря о **лютеине** следует отметить, что лютеина прошла высокие технологии производства с тщательной микронизацией и это намного повысило ее биодоступность, за счет увеличения степени растворимости и повышения площади всасывания препарата.

Кроме того в плане биодоступности наиболее оптимальным считаются сублингвальный и вагинальный пути введения лекарств. Если при пероральном пути препарат подвергается метаболизму в печени, а при инъекционном введении пациент испытывает болезненность (кроме того необходим медперсонал для введения инъекции, опять же в месте инъекции возможно развитие абсцесса). В то время как сублингвальная лютеина повторяет физиологические эффекты эндогенного прогестерона, кроме того достигается быстрый эффект и прямой транспорт в матку, исключая печеночный метаболизм.

При вагинальном пути введения лютеины достигается адресная доставка к матке, стабильный гормональный фон, отсутствие первичного прохождения через печень и возможность применения при патологии ЖКТ. Кроме того научные исследования показали, что при вагинальном пути введения концентрация прогестерона в эндометрии достоверно выше чем при в/м введении.

Таким образом, на сегодняшний день **лютеина** является гестагеном последнего поколения, инновационным, высокотехнологичным продуктом, 100% идентичным натуральному эндогенному прогестерону, безопасным, с отсутствием гепатотоксичного эффекта, эффективным – создающим высокие концентрации в органах-мишенях. И в настоящее время он зарегистрирован и в Казахстане.

Наиболее оптимальные схемы его применения: интравагинально по 50-100мг 2 раза в день во II фазе м/ц в течении 3-6 месяцев или сублингвально по 50мг 3 раза в день во 2 фазе м/ц в течении 3-6 месяцев.

Помимо НЛФ к эндокринным факторам невынашивания относится гиперандрогения. При этом в программе прегравидарной подготовки лечение проводится с учетом генеза ГА. При ГА надпочечникового генеза патогенетически обосновано назначение глюкокортикоидов (дексаметозона) в адекватной дозировке под контролем 17-КС, с последующей стимуляцией овуляции клостилбегитом.

При ГА смешанного и яичникового генеза лечение более длительное, начинается с нормализации обменно-метаболических процессов, включая снижение веса (диета, физ.нагрузки), с учетом гиперинсулинемии показано назначение метформина. При сочетании с НЛФ – лютеин-

на во II фазе м/ц; при повышенных уровнях 17-КС – дексаметазон в адекватных дозировках; при гиперпролактинемии парлодел или достинекс.

Важным этапом прегравидарной подготовки является восстановление морфо-функционального потенциала эндометрия и устранение последствий вторичных повреждений, коррекция метаболических нарушений, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

С этих позиций в комплексе прегравидарной подготовки показаны физиотерапевтические методы (с 5-16 день м/ц): электроимпульсная терапия, интерференционные токи, магнитное поле низкой частоты, лазеротерапия, а также ИРТ.

Кроме того с целью коррекции метаболических нарушений показаны МТ, АО, омега-3 ПНЖК, вобэнзим; а также для восстановления гемодинамики НМГ, дезагреганты (кардиомагнил, тромбоасс, фраксипарин).

Таким образом алгоритм прегравидарной подготовки при эндокринном генезе невынашивания включает:

I. Нормализацию психо-эмоционального статуса с учетом индивидуально-типологических особенностей личности.

II. Гормональную терапию, с учетом генеза гормональных нарушений

III. Восстановление морфофункционального потенциала, гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Сидельникова В.М. -Эндокринология беременности в норме и при патологии. - М. 2007. 350 с.

REFERENCES

SUMMARY

THE PRINCIPLES OF PREGRAVID PREPARATION IN THE ENDOCRINE GENESIS OF MISCARRIAGE.

N.M. Mamedalieva

Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
KazNMU named after S. D. Asfendiyarova
Kazakhstan, Almaty

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖҮҚТІЛІКТІҢ ЭНДОКРИНДІ ГЕНЕЗІНДЕГІ ПРЕГРАВИДТІ ДАЙЫНДЫҚ ПРИНЦИПТЕРІ.

Н.М. Мамедалиева

Акушерия, гинекология және перинатология ғылыми орталығы
Атындағы ҚазҰМУ С.Д.Асфендиярова
Қазақстан, Алматы

МРНТИ 76.29.48

ОФИСНАЯ ГИСТЕРОСКОПИЯ КАК ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МАТОЧНОГО ФАКТОРА ИНФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ПРОГРАММАХ ВРТ

Л.И. Покотило, С.А. Камнев, А.С. Булебаева

Клиника «Семейный врач и Со», отделение эндоскопии
Казахстан, Актобе

АННОТАЦИЯ

Офисная гистероскопия в клинике «Семейный врач и Со» применяется с апреля 2015 года. Используется гистероскоп Sopro Comeg, оборудованный 30% оптикой Hopkins 11, диаметром 2,4 мм фирмы Karl Storz, максимально адаптирован для проведения малоинвазивных диагностических процедур и устранения внутриматочной патологии оперативным путем. По литературным данным (Е.Н. Головина, г.Москва, 2011г, Л.И. Мальцева г.Казань, 2012год,) офисная гистероскопия является золотым стандартом лечения женского бесплодия.

Ключевые слова: офисная гистероскопия; бесплодие; внутриматочная патология.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Оценить лечебно-диагностические возможности офисной гистероскопии у пациенток с бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении ОГ соблюдалась общепринятая для данной методики последовательность действий: после обработки промежности и влагалища без применения влагалищных зеркал и пулевых щипцов вводили гистероскоп Sopro Comeg. Последовательно осматривали стенки влагалища, цервикальный канал, проводили обзорную гистероскопию, лечебную гистероскопию с коррекцией выявленных нарушений. Отсутствие общего наркоза избавляет пациентку от осложнений с ним связанных. Пациентка имеет возможность контролировать ход гистероскопического исследования на экране монитора и получать от специалиста ответы на интересующие вопросы. Прямой контакт с пациенткой, позволяет врачу более точно контролировать свои действия в ходе манипуляции.

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения клиники «Семейный врач и Со» отделения ВРТ г.Актобе.

Пациентки были поделены на две группы. В первой группе 40 пациенток, готовились на ЭКО программу, согласно протокола обследования по приказу № 627 МЗ РК. Во второй группе 40 пациенток на этапе восстановления естественной фертильности.

Полученные данные позволяют считать офисную гистероскопию методом выбора для пациенток с бесплодием: в амбулаторных условиях могут быть выполнены диагностика и некоторые малоинвазивные операции, что позволит улучшить репродуктивные исходы.

Методы исследования: гистероскопическое, патоморфологическое исследования (аспираты и биоптаты из цервикального канала и полости матки). Статистические данные полученных результатов производили с помощью статистических программ Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе внутриматочная патология выявлена в 92,5 %, во II группе — в 85 % . Структура внутриматочной патологии представлена в таблице 1.

Так в I группе выявлены: полипы эндометрия 10,81 % случаев, миома матки в 8,1 %, гиперплазия эндометрия в 18,91% , синехии цервикального канала в 5,4 % случаев.

Во II группе наиболее часто встречались такие патологии: полипы эндометрия в 8,83 % случаев, миома матки в 5,88 %, гиперплазия эндометрия в 23,52 %, внутриматочные синехии в 8,82 % случаев.

Средний балл при оценке болевых ощущений по 10-балльной шкале составил 1,85. При выявлении синехий цервикального канала и полости матки производили их рассечение. Так же эффективно произведена полипэктомия при размерах полипов до 4 мм.

При бактериологическом исследовании эндометрия в 20 % (n=4) случаев выявлена патогенная флора, а именно



Enterococcus sp., Escherichia coli, Streptococcus agalactiae. Надо отметить, что несмотря на бактериальную обсемененность эндометрия, его морфологической структуре

во всех выявленных случаях не было изменений и структура соответствовала средней стадии пролиферации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Методика офисной гистероскопии позволяет провести процедуру без использования влагалищных зеркал, пулевых щипцов и анестезии, при этом минимизировать болевые ощущения у пациенток. К основным преимуществам офисной гистероскопии следует отнести и отсутствие необходимости в расширении цервикального канала, что особенно важно у нерожавших пациенток, дилатация цервикального канала у которых сопровождается травматизацией тканей шейки матки.

Автором метода (Bettocchi S., 1997) была показана возможность выполнения жидкостной гистероскопии при давлении среды до 40 мм рт. ст., что также уменьшает болевые ощущения [9, 5, 10]. Средний бал при оценке болевых ощущений составил 2,58 (по 10-балльной шкале).

Наличие в арсенале офисной гистероскопии операционного канала и микроинструментов (щипцы, ножницы, биполярный электрод) позволяет проводить не только прицельную «щипковую» биопсию, но и такие внутриматочные вмешательства как удаление полипов, рассечение синехий [6, 8]. То есть офисная гистероскопия позволяет не только диагностировать внутриматочную патологию, но и провести ее немедленное лечение (see-and-treat).

При сравнении структуры внутриматочной патологии в I и II группе обнаружено, что достоверно чаще внутриматочные синехии встречаются в группе пациенток, планирующих восстановление естественной фертильности (19,4%), этот феномен пока не нашел своего объяснения. В отношении частоты выявления гиперпластического процесса эндометрия различий нет.

Открытым остается вопрос в отношении диагностики хронического эндометрита. Напомним, что для гистологической верификации диагноза необходимы следующие маркеры: наличие очаговой лимфолейко-

цитарной инфильтрации; очагового фиброза стромы; наличие плазматических клеток и склеротических изменений стенок спиральных артерий, из которых наличие плазматических клеток является обязательным [1, 2]. Кроме того, трудности диагностики так же связаны с отсутствием четкой гистероскопической и клинической картины заболеваний. Многими авторами отмечается высокая частота хронического эндометрита при бесплодии 17,2-67,7% и невынашивании 34-73,1% [1, 3, 4]. Однако в нашем исследовании мы не нашли ни одного гистологически подтвержденного диагноза «хронический эндометрит». Более того, морфологическая структура эндометрия с выявленной бактериальной обсемененностью не была изменена и соответствовала средней стадии пролиферации. Таким образом, можно предположить, что значение микробного фактора в возникновении хронического эндометрита преувеличено.

ВЫВОДЫ

1. Офисная гистероскопия — малоинвазивная технически простая и высокоинформативная процедура, выполняемая на амбулаторном этапе обследования. К преимуществам офисной гистероскопии нужно отнести отсутствие необходимости в анестезии и госпитализации, что неизбежно ведет к снижению стоимости самой процедуры.

2. Офисная гистероскопия — метод выбора при исследовании полости матки на амбулаторном этапе обследования, позволяющем при необходимости произвести некоторые лечебные манипуляции.

3. Включение офисной гистероскопии в обследование пациенток с бесплодием на этапе восстановления естественной фертильности и на этапе подготовки к ЭКО, позволяет своевременно диагностировать и, в ряде случаев устранять внутриматочную патологию, что дает возможность улучшить состояние эндометрия и повысить эффективность преодоления женского бесплодия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия / Корсак В. С. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2005. — вып. 3. — С. 50-53.
2. Корнеева И. Е. Состояние концепции диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
3. Кузнецова А. В. Иммунология хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
4. Серова О. Ф. Профилактика нарушений репродуктивной функции у подростков после аборта // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 15. — С. 984-986.
5. Хмельницкий О. ^ Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. — СПб.: Сотис., 1994. — С. 136-144.

REFERENCES

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A., KalachYova A.G., Tetrushvili N.K., Demidov V.I. Mio-inozitol: mikronutrient dlya «tonkoy nastroyki» zhenskoy reproduktivnoy sferyi. RMZh. Mat i ditya #2 ot 20.12.2018 str. 148-155/
2. Gromova O.A., Goncharova E.A., Torshin I.Yu. i dr. Perspektiviyi ispolzovaniya mio-inozitola v predgravidarnoy podgotovke zhenshin s polikistozom yaichnikov i insulinorezistentnostyu. Ginekologiya. 2014;16(1):58–65/
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., KalachYova A.G., Tetrushvili N.K. Roli mio-inozitola v reproduktivnom zdorove zhenschinyi. Povyishenie effektivnosti tekhnologiy ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya. RMZh. Mat i ditya. 2018;1(1):88–95.
4. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. Montanino Oliva M1, Buonomo G2, Calcagno M2, Unfer V3. J Ovarian Res. 2018 May 10;11(1):38. doi: 10.1186/s13048-018-0411-2.
5. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. Emanuela Raffone, Pietro Rizzo & Vincenzo Benedetto. Journal Gynecological Endocrinology, Volume 26, 2010 - Issue 4
6. Manusharova R. A., Cherkezova E. I. SINDROM POLIKISTOZNYIH YaChNIKOV: klinika, diagnostika, lechenie. Meditsinskiy nauchno-prakticheskiy portal «Lechaschiy vrach» 2005-12-20.

SUMMARY

OFFICE HYSTEROSCOPY AS THE GOLD STANDARD OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UTERINE INFERTILITY FACTOR IN ART PROGRAMS.

Pokotilo L.I., Kamnev S.A., Bulebaeva A.S.

Clinic “Semeiny vrach i Co”, endoscopy department
Kazakhstan, Aktobe

Office hysteroscopy has been used at the clinic “Semeiny vrach i Co” since April 2015. A Sopro Comeg hysteroscope is used, equipped with 30% Hopkins 11 optics, with diameter 2.4 mm by Karl Storz, as adapted as possible for minimally invasive diagnostic procedures and surgical removal of intrauterine pathology. According to literature (E.N. Golovina, Moscow, 2011; L.I. Maltseva, Kazan, 2012), office hysteroscopy is the gold standard of the female infertility treatment.

Key words: office hysteroscopy; infertility; intrauterine pathology.

ТҮЙІНДЕМЕ

КЕҢСЕЛІК ГИСТЕРОСКОПИЯ - ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДА ЖАТЫРДАҒЫ БЕДЕУЛІК ФАКТОРЫН ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДЕГІ АЛТЫН СТАНДАРТ.

Л.И. Покотило, С.А. Камнев, А.С. Булебаева

«Отбасылық дәрігер және Со» клиникасы, эндоскопия бөлімі
Қазақстан, Ақтөбе

«Отбасылық дәрігер және Со» клиникасындағы кеңселік гистероскопия 2015 жылдың сәуір айынан бастап қолданылады. Sopro Comeg гистероскопы пайдаланылады, ол Karl Storz фирмасының диаметрі 2,4 мм болатын, 30% Hopkins оптикасымен жабдықталған, аз инвазивті диагностикалық процедуралар мен жатыр ішлік патологияны хирургиялық жолмен жоюға максималды бейімделген. Әдебиет деректері бойынша (Е.Н. Головина, Мәскеу қ., 2011; Л.И. Мальцева, Қазан қ., 2012 ж.) Кеңселік гистероскопия әйелдердің бедеулігін емдеудегі алтын стандарт болып табылады.

Түйінді сөздер: кеңселік гистероскопия; бедеулік; жатыр ішлік патология.

МРНТИ 76.29.48

ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СУБМУКОЗНОЙ МИОМЫ МАТКИ

Д.В. Джакупов, Т.К. Кудайбергенов, Ж.У. Султанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Кусаинова, А.Р. Онлас, Р.А. Жолдасов, Н.Б. Карабеков, Б.С. Садыкова, З.Е. Барманашева, Ж.М. Омаркулова

Институт репродуктивной медицины
Казахский медицинский университет непрерывного образования
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье показана эффективность проведения гистерорезектоскопии у женщин репродуктивного возраста, страдающих различными нарушениями менструальной функции, бесплодием.

Ключевые слова: миома матки, гистерорезектоскопия, бесплодие

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки (ММ) — доброкачественная опухоль, как правило множественная (84%), растущая из незрелых миоцитов сосудистой стенки матки [1]. ММ развивается из мышечной ткани, которая в своей структуре содержит соединительно-тканевые компоненты, кровеносные сосуды, поэтому в зависимости от соотношения паренхимы (мышечная ткань) и стромы (соединительная ткань) эта опухоль имела различные названия: миома, фиброма, фибромиома, лейомиома. ММ самая распространенная опухоль у женщин, особенно позднего репродуктивного возраста (35-45 лет) и пременопаузального возраста (46-55 лет). Частота ММ у женщин репродуктивного возраста, по данным различных авторов, колеблется от 20 до 80% [2,3] Проблема приобретает все большую актуальность в связи с омоложением контингента больных с ММ, поздней реализацией женщиной репродуктивной функции.

Миому матки довольно часто рассматривают как причину бесплодия. Анализ литературы показывает, что ММ матки редко выступает как самостоятельный фактор бесплодия [4]. Предложен ряд механизмов, объясняющих развитие бесплодия на фоне ММ. Субмукозное расположение миоматозного узла может препятствовать нормальной имплантации. Миоматозный узел, расположенный в области маточного угла, приводит к обструкции устья маточной трубы. Большие миоматозные узлы могут нарушить анатомическое взаиморасположение яичников и маточных труб [5,6]. Следовательно, размер и локализация миом являются ключевыми факторами, определяющими вероятность развития бесплодия. Очевидно, что роль ММ в развитии бесплодия должна приниматься во внимание только после исключения других причин.

Наиболее распространенной является интерстициальная миома матки. По данным разных авторов её частота колеблется от 50 до 61% и более. Частота субсерозной миомы от 26 до 35%, субмукозной не более 13% [7]. В 50% случаев миома матки протекает бессимптомно [8]. Бессимптомное течение более характерно для небольшой

одиночной или множественной миомы с межмышечным и подбрюшинным расположением. Определенную проблему составляют субмукозные миомы матки, которые проявляются обычно нарушением менструального цикла по типу менометрорагии или гиперполименореи. Чаще всего в этих случаях для постановки диагноза применяют гистероскопию. Гистероскопия (ГСК) сочетает в себе не только диагностические возможности по выявлению любой внутриматочной патологии, но и оперативное пособие (внутриматочная хирургия, прицельная биопсия).

Цель исследования — определить значимость проводимой гистерорезектоскопии у женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки.

Материалом исследования послужило лечение 230 женщин с субмукозной миомой матки с 2011 по 2018 годы в гинекологическом отделении Института репродуктивной медицины.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании применены клинические, диагностические, эндоскопические и патоморфологические методики исследования. ГРСК производили после расширения цервикального канала до 10,5р. Гегара и использовали жесткий эндоскоп с наружным диаметром дистальной части 10,0 мм фирмы KARL STORZ. Для введения жидкости с целью регуляции скорости потока жидкости и давления использовали электрическую помпу HAMOU ENDOMAT, фирмы KARL STORZ. На операции использовалась стойка для проведения ГРСК фирмы KARL STORZ. Для проведения резекции субмукозных узлов использовались электрохирургические аппараты Autocon 400 и ARC 400-Bowa (Германия)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток составил 36 лет. Из 230 женщин бесплодием страдали 127 пациенток (55,2%), причем вторичным бесплодием чаще — 59%, реже первичным — 41%, невынашиванием — 27 (11,7%). Остальные обследованные страдали различными нару-

шениями менструального цикла, чаще гиперполименореей, менометрагией, по поводу чего пациенткам ранее проводились диагностические выскабливания полости матки, почти каждой второй, у каждой третьей выполнялась ранее гистероскопия, в 16% – гистерорезектоскопия, в 12% – лапароскопическая миомэктомия, в 26,5% имела место ранее перенесенная операция – кесарево сечение.

Проведение ГРСК потребовало проведение анестезиологического пособия: в 56,7% имела место внутривенная анестезия, в 30% спинальная анестезия и реже 13,3% ИВЛ с внутривенной анестезией.

Гистерорезектоскопия (ГРСК) – это современная органосохраняющая технология, позволяющая проводить трансцервикальные операции на матке без нарушения целостности ее стенки. ГРСК проводилась в 1 фазу цикла, на 5-10 день менструального цикла, когда эндометрий достаточной тонкий и не мешает осмотру или проводилась через 4-6 недель после последней инъекции аГнРГ. Во время проведения ГРСК использовали инфляторы эндомат (ирригация и аспирация) жидких сред в полость матки. Оптимальная скорость подачи жидкости была 200 мл/мин, внутриматочное давление не более 100 мм.рт.ст. В качестве жидких сред применялся 0,9% физиологический раствор, обычно его используют при применении биполярной энергии. За время проведения операции использовалось от 4 до 10 литров физиологического раствора.

Электрохирургическая резекция ММ проводилась петлевым электродом с использованием программы – Гинекология, Saline-Vi-гистероскопия. Большая петля. В режиме резание – Эффект 5 и в режиме коагуляция – Эффект 6 (Autosop 400). При использовании электрохирургического аппарата ARC 400-Vova выбирался режим резектоскопия и использовался эффект резание 2, коагуляция 2. При достижении миометрия возникало кровотечение из сосудов, которые коагулировались шаровым электродом в режиме «коагуляция». Кровопотеря обычно была минимальная.

При проведении операции обязательно контролировался ход электрохирургической петли и зона работы при активизации электрода. Резецирование производилось небольшими фрагментами, шаг за шагом. Движения петель резектоскопа осуществляли только по направлению от дна матки к цервикальному каналу. Узел резецировали петлей в продольном направлении, удаляли ткань узла как стружку. Процесс продолжался до полного иссечения подслизистого узла и достижения мышечного слоя матки. При проведении резектоскопии не обязательно было удерживать весь узел в поле зрения в ходе фрагментации. При локализации узла на передней или задней стенках матки фрагменты узла удалялись не сразу из полости матки. С помощью потока расширяющего раствора и петли фрагменты узла перемещались и извлекались

по мере накопления. Эта тактика была неприемлема при локализации узла в дне матки. При затруднении видимости проводилось промывание полости матки и удаление фрагментов миоматозного узла. Лапароскопический контроль обычно не проводился. Чаще ГРСК проводилась на 2 этапе, после предварительной гистероскопии. Однако, ГРСК проводилась в виде исключения и на 1 этапе: - как дополнение к кюретажу при невозможности полного удаления полипа и/или участков гиперплазированного эндометрия; при впервые выявленной одиночной субмукозной миоме матки; когда была необходимость взять прицельную биопсию.

В гистероскопии общепринятой классификацией выделяются три типа узлов: тип 0 – узел полностью находится в полости матки; тип 1 – большая часть узла находится в полости матки (более 50%); и тип 2 – меньшая часть узла находится в полости матки (менее 50%), а большая часть находится в толще стенки матки. Типы узлов 0 и 1 являются показанием для гистерорезекции, а 2 тип узла требует учета сопутствующих факторов.

В наших исследованиях у каждой пятой женщины субмукозные узлы удалены во время одного вмешательства при 0 степени, при 1 степени во время одного вмешательства узлы удалены в 78,6%, в 2 этапа 21,4%, и при 2 степени удаление узлов было во всех случаях в 2 этапа, обычно 2 этап был через 2-3 месяца после первой ГРСК.

При проведении ГСК установлено, что в среднем размер узла был около 2 см, среднее количество узлов 2. Максимально было удалено 11 субмукозных миоматозных узлов и максимальный размер узла был 6 см. Во всех случаях диагноз был подтвержден патоморфологическим методом, в 100% был подтвержден диагноз «миома матки».

Обычно беременность разрешалась через 1 мес. при удалении узла 0 типа, при удалении узла 1 типа через 3 месяца, 2 типа через 6 месяцев. При удалении узлов 0 типа и 1 типа роды возможны через естественные родовые пути, при 2 типе – кесарево сечение.

Отдаленные результаты нам удалось проследить у 147 пациенток из 230 (64,0%). Беременность наступила в 53 случаях (41,7%), причем в 10 наблюдениях беременность наступила самостоятельно, в 43 наблюдениях с помощью ЭКО. В большинстве случаев беременность наступила при 0 и 1 типе рождаемости.

Рецидивы имели место в 34 случаях (14,8%), что потребовало повторных хирургических вмешательств (ГРСК, лапароскопии, экстирпации матки). Осложнения имели место в 1,5% случаев.

Таким образом, выполнение гистерорезектоскопии является обоснованным при субмукозной миоме матки, у женщин с бесплодием и нарушением менструальной функции. Эффективность проведения гистерорезектоскопии составило 85,2%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидорова И.С.. Миома матки. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002. 256 с.
2. Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М. Клиническая практика в репродуктивной медицине.- Алматы: MedMedia Казахстан, 2015.-464 с.
3. Кудайбергенов Т.К. Хирургическое лечение и реабилитация у больных с бесплодием.-Алматы. 2004.- 226 с.
4. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Юдаев В.Н. Репродуктивные аспекты гинекологической практике. 2002г, 222с.
5. Можейко Л.Ф., Гузей И.А. Гистероскопия. Гистерорезектоскопия. Учебно-методическое пособие. Минск. БГМУ, 2017г, с.33.
6. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология- хирургические энергии. Москва «Антидор», 2000г, 863 с.
7. Медведев М. В., Лютая Е. Д. Миома матки //Допплерография в гинекологии: Энциклопедия ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии./Под ред. Зыкина БИ, Медведева МВМ; Реальное время. – 2000. – С. 45-58.
8. Srividhya Sankaran, Isaac T. Manyonda. Medical management of fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Vol. 22, No. 4, pp.655–676, 2008 doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.03.001

REFERENCES

1. Sidorova I.S. Uterine fibroids .- М.: Medical News Agency, 2002. 256 p.
2. Lokshin V.N., Dzhusubalieva T.M. Clinical practice in reproductive medicine. - Almaty: MedMediaKazakhstan,2015.-464p.
3. Kudaibergenov TK Surgical treatment and rehabilitation in patients with infertility.-Almaty. 2004.- 226 p.
4. Tikhomirov A.L., Lubnin D.M., Yudaev V.N. Reproductive aspects of gynecological practice. 2002,222p.
5. Mozheiko L.F., Guzey I.A. Hysteroscopy. Hysteroresectoscopy. Teaching aid. Minsk. BSMU, 2017,33p.
6. Kulakov V.I., Adamyan L.V., Mynbaev O.A. Operative gynecology - surgical energy. Moscow "Antidor",2000,863p.
7. Medvedev M.V., Lyutaya E. D. Uterine fibroids // Dopplerography in gynecology: Encyclopedia of ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology./ Ed. Zykina BI, Medvedev MVM; Real time. - 2000 .-- S. 45-58.
8. Srividhya Sankaran, Isaac T. Manyonda. Medical management of fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Vol. 22, No. 4, pp.655–676, 2008 doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.03.001

SUMMARY

HYSTERORESECTOSCOPY IN THE TREATMENT OF UTERINE SUBMUCOUS FIBROIDS

**D.V. Dzhakupov, T.K. Kudaibergenov, J.U. Sultanova, D.D. Shardarbekova, F.A. Kusainova,
A.R. Onlas, R.A. Zholdasov, N.B. Karabekov, B.S. Sadykova, Z.E. Barmanasheva, J.M. Omarkulova**

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

The article presents the effectiveness of hysteroresectoscopy in women of reproductive age, suffering from various disorders of menstrual function, infertility.

Keywords: *uterine fibroids, hysteroresectoscopy, infertility*

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖАТЫРДЫҢ СУБМУКОЗДЫ МИОМАСЫН ЕМДЕУДЕГІ ГИСТЕРОРЕСЕКТОСКОПИЯ

**Д.В. Жақыпов, Т.Қ. Құдайбергенов, Ж.У. Сұлтанова, Д.Д. Шардарбекова, Ф.А. Құсайынова, А.Р. Онлас,
Р.А. Жолдасов, Н.Б. Қарабеков, Б.С. Садықова, З.Е. Барманашева, Ж.М. Омарқұлова**

Репродуктивті медицина институты, Алматы Акушерия және гинекология кафедрасы,
Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті,
Қазақстан, Алматы

Мақалада репродуктивті жастағы, етеккір функциясының әр түрлі бұзылуынан, бедеуліктен зардап шегетін әйелдерде гистероресектоскопияның тиімділігі көрсетілген.

Түйін сөздер: *жатыр миомасы, гистероресектоскопия, бедеулік*

МРПТИ 76.29.43

WHAT SHOULD BE DONE FOR MEN WITH SPERM DNA FRAGMENTATION?

Dr Pramodkumar Bajaj

Sperm Processor Pvt. Ltd.
India, Aurangabad

ARTICLE SUMMARY

In an age when a small number of sperm can lead to pregnancy through in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection, selecting healthy sperm is important. Sperm DNA fragmentation (SDF) is known to be higher in infertile men.

Sperm DNA damage testing methods do not have clearly standardized cut-off levels and each method has its advantages and disadvantages, making it difficult to proclaim one as a universally preferable method. It is best to select a testing method based on a patient's clinical characteristics and goals.

Physicians and researchers working with ART must continue to make efforts to obtain healthy sperm with nuclear DNA integrity to minimize the adverse effects that may arise in offspring conceived from sperm with DNA damage.

Key word: sperm DNA damage testing methods, sperm DNA fragmentation, infertile men.

In an age when a small number of sperm can lead to pregnancy through in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection, selecting healthy sperm is important. Sperm DNA fragmentation (SDF) is known to be higher in infertile men. The male partner has a high level of SDF, he should aim to decrease SDF through lifestyle modifications, antioxidant treatment, and ensuring an appropriate duration of abstinence, and physicians need to treat the underlying diseases of such patients. If sperm DNA damage continues despite the patient's and physician's efforts, other methods, such as micromanipulation-based sperm selection or testicular sperm extraction, should be used to select healthy sperm with nuclear DNA integrity.

INTRODUCTION

Over 15% of married couples worldwide experience fertility problems, and 50% of these cases are caused by male factor infertility [1]. Semen analysis is the most important test for evaluating male infertility, but it does not provide information regarding all functions of sperm, nor is it sufficient for predicting male fertility potential and the likelihood of success of assisted reproductive technology (ART) [2]. Furthermore, the standards for normal values in semen analysis do not reflect average values, but are instead determined using the bottom 5% as a cut-off point. In other words, it is the minimum standard for pregnancy. In fact, 15% of patients with male infertility were found to have normal semen analysis results [3]. Therefore, additional tests should be performed due to the limitations of using semen analysis results alone to evaluate male fertility potential. Research on new testing methods to evaluate sperm abnormalities has been conducted in the past 30 years, and sperm DNA integrity has emerged as an area of interest. Sperm DNA fragmentation (SDF) testing measures the quality of sperm as a DNA package carrier, and it therefore is more significant than the parameters analyzed in previous semen analyses [4]. DNA damage, such as fragmentation and denaturation, can have adverse effects on fertilization and

embryo development and can cause infertility [5]. Infertile men have a greater extent of sperm DNA damage and poorer sperm DNA integrity than fertile men, and the fertilization of DNA-damaged spermatozoa can increase the risk of genetic diseases in the offspring [6]. SDF can be observed even in men with normal semen analysis results [7]. The value of SDF as an independent index for the evaluation of semen quality has led it to be incorporated into semen analysis procedures [8]. However, as intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has become more common worldwide, cases of successful fertilization after ICSI despite poor semen analysis results or sperm DNA damage have led to questions regarding the clinical value of SDF testing [9]. We are living in the age of ICSI, which overcomes many of the barriers of natural selection. The selection of sperm with damaged DNA when using ART can result in undesirable results, such as lower pregnancy success rates, increased rates of miscarriage, chromosomal abnormalities, and other genetic or birth defects in the offspring. Therefore, it is important in the age of ART to accurately understand and manage sperm nuclear DNA integrity. This review will discuss the clinical utility of current tests of sperm DNA damage, the effects of sperm DNA damage on offspring conceived through natural pregnancy and as a result of ART, and examine possible treatment strategies for extensive sperm DNA damage.

SDF test

Various techniques have been used to measure damage to human sperm DNA. Currently, the most widely used testing methods are sperm nuclear DNA integrity assessment and abnormal sperm chromatin packaging assessment. Direct sperm DNA integrity assessments include the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick end labeling (TUNEL) assay and in situ nick translation (ISNT), which use reagents that attach directly to the damaged area. Indirect types of sperm DNA integrity assessments include the sperm chromatin structure assay (SCSA) and the sperm chromatin dispersion (SCD)

assay, which indirectly measure the damaged area through protein denaturation in an acidic solution, as well as the comet assay. Sperm chromatin packaging assessment is a staining method that uses methyl green, aniline blue, toluidine blue, and chromomycin A3. This review will explain the currently most widely used DNA fragmentation assessments: the TUNEL assay, ISNT, SCSA, the comet assay, and the SCD assay.

SCD assay The SCD assay is a testing method based on the characteristic halo that is formed when nuclear proteins are removed after acid denaturation [36]. In other words, sperm nuclei with severe DNA damage will form a very small halo or no halo at all, while sperm with less DNA damage will disperse DNA loops and form a large halo. This is an economically feasible method that is commonly used in male infertility laboratories since it is simple, quick, has high reproducibility, and does not require complex instruments; furthermore, quality management is also straightforward [18]. However, the peripheral border of the halo with low chromatin density may sometimes not be distinguishable from the background, not all halos are on the same focal plane, which can cause errors, and since the sperm tail is not preserved, the sperm needs to be distinguished from other contaminant cells.

Clinical significance of sperm DNA damage for pregnancy In the following section, the importance of SDF testing in assessments of couples struggling with fertility issues and counseling strategies for patients with high SDF will be reviewed, on the basis of observations regarding the relationship between sperm DNA integrity and pregnancy outcomes.

1. **Natural conception:** Many studies have demonstrated that sperm DNA damage affects natural conception. Zini [37] reported that based on an SCSA analysis, high SDF made natural conception difficult. Evenson et al. [21] and Spano et al. [22] also stated that natural conception was almost impossible if SCSA found SDF of more than 30%. Furthermore, it has been reported that a higher extent of sperm DNA damage in couples planning a pregnancy without prior knowledge of their fertility could cause them to take longer to conceive naturally and reduce the likelihood of a successful pregnancy [22]. Therefore, SDF testing is relevant for male fertility through natural conception and can be applied to couples struggling with infertility with an unknown cause and used when counseling such couples regarding future methods of becoming pregnant.

2. **Intrauterine insemination** Bungum et al. [38] reported that the possibility of pregnancy using intrauterine insemination (IUI) was close to zero when the DFI was higher than 30% in SCSA and that elevated DFI levels (>30%) were a predictor of decreased pregnancy and delivery rates after IUI. Duran et al. [15] reported in another study that pregnancy was difficult when the TUNEL method indicated a proportion of sperm DNA damage of 12% or higher. On the contrary, Murie et al. [39] suggested that there was no correlation between sperm DNA damage and clinical pregnancy rates after IUI when samples were analyzed using the SCD test. Measuring sperm DNA damage is beneficial in predicting IUI results ahead of time, and when sperm DNA damage is extensive, other methods such as IVF or IVF/ICSI

should be considered.

3. **In vitro fertilization:** Much research has been conducted into the influence of SDF on the results of IVF and IVF/ICSI, but the results of these studies are complex and varied. This is due to the challenges of interpreting results from studies with heterogeneous designs and mixed protocols. Most studies reported that SDF did not affect fertilization or embryo quality, most likely because maternal regulation plays a predominant role during blastocyst development, while the effects of paternal genes are seen after the four-cell stage [40,41]. Recent studies confirmed that paternal factors and sperm DNA damage affect embryo development and early pregnancy [31,42]. Zini [37] conducted a meta-analysis of 11 studies and found a correlation between abnormal sperm DNA damage test results and low pregnancy rates. Zhang et al. [43] observed, in a meta-analysis of nine studies on IVF research, that a DFI lower than 27% was associated with higher clinical pregnancy rates.

4. **Intracytoplasmic sperm injection:** Collins et al. [44] conducted a meta-analysis of 13 studies on IVF and ICSI and found that sperm DNA damage had a significant influence on pregnancy rates. A meta-analysis of 14 studies conducted by Zini [37] showed that the difference in the pregnancy rate between a group with high sperm DNA damage and a group with low sperm DNA damage was 11%, but the result was not statistically significant. However, a meta-analysis of five studies conducted by Zhang et al. [43] suggested that sperm DNA damage did not lead to a difference in the clinical pregnancy rate after ICSI. Anifandis et al. [45], in a prospective cohort study, suggested that when clinical and ongoing pregnancy rates and cleavage-stage embryo quality were measured by SCD, there was no correlation with the degree of sperm DNA damage. Wdowiak et al. [46] discovered through continuous timelapse monitoring that the degree of sperm DNA damage was related to the clinical pregnancy rate after elective single blastocyst transfer and an assessment of embryo development dynamics. The greater the extent of sperm DNA damage, the longer it took for the embryo to reach the blastocyst stage and lower the possibility of pregnancy through ICSI. However, the live birth rate is more important than the clinical and ongoing pregnancy rates. Osman et al. [47] reported that couples with low levels of male sperm DNA damage had high live birth rates after IVF and/or ICSI. However, most studies did not include the actual live birth rate after ICSI in their research, so care should be taken in interpreting their results appropriately, without overestimation or underestimation of their clinical significance.

5. **Effect on assisted reproduction results:** An analysis of the previous literature showed conflicting results regarding the correlation between sperm DNA damage and ART outcomes. According to some studies, sperm DNA damage has a major impact on pregnancy, meaning that sperm DNA testing should be included in routine clinical examinations [48]. In contrast, some other clinical reviews did not support the clinical use of sperm DNA damage tests [44,49]. In a recent study, Simon et al. [50] conducted a meta-analysis of 120 studies that analyzed ART results and sperm DNA damage. Of the 92 studies that analyzed the relationship between SDF and ART, 35 observed a significant inverse relationship

between SDF and the fertilization rate, but the other 57 studies did not find significant relationships. The inverse relationship between sperm DNA damage and the fertilization rate for each procedure was stronger in IVF (59% or 19 of 32) than in ICSI (24% or 10 of 42) or IVF and ICSI (33% or 6 of 18). An adverse effect of DNA damage on the fertilization rate was more commonly observed in IVF procedures; in contrast to ICSI, in which the most morphologically normal and motile spermatozoon is injected into the egg, the sperm that fertilizes the egg in IVF is randomly selected by sperm-oocyte interactions [51]. Of the 80 studies that analyzed SDF and embryo quality, 27 indicated that SDF had a significant effect on embryo DNA, while the other 53 studies did not show a significant relationship between these parameters. Reviewing these studies by the type of analysis, 64% of the studies that used the comet assay stated that sperm DNA damage had an adverse effect on embryo quality, and similar results were shown for 25% of the TUNEL studies, 24% of the SCSA studies, and 40% of the SCD studies. When classified by ART type, 36% of the IVF studies, 24% of the ICSI studies, and 50% of the mixed IVF and ICSI studies observed adverse effects of DNA damage. Therefore, if the studies are divided based on the type of analysis, we can see a differential association between sperm DNA damage and embryo quality. In particular, the degree of sperm DNA damage detected by the alkaline comet assay was higher than that detected using other methods, which may have been due to the sensitivity of the comet assay, which measures both single- and double-strand DNA damage through complete decondensation of sperm chromatin [31]. In an analysis of 70 studies, the odds ratio (OR) for the effect of sperm DNA damage on clinical pregnancy after ART in all studies was 1.15 (95% confidence interval [CI], 1.08–1.54; $p < 0.0001$), while the corresponding OR for IVF studies was 1.15 (95% CI, 1.05–1.27; $p = 0.0033$), that for ICSI studies was 0.89 (95% CI, 0.80–0.99; $p = 0.0254$), and that for mixed IVF and ICSI studies was 2.00 (95% CI, 1.66–2.41; $p < 0.0001$), indicating that sperm DNA damage is related to clinical pregnancy after ART. The ORs for the studies classified by testing method were as follows: TUNEL, 1.85 (95% CI, 1.52–2.26; $p < 0.0001$); SCD, 1.16 (95% CI, 1.02–1.32; $p = 0.0233$); comet, 4.15 (95% CI, 3.04–5.68; $p < 0.0001$); and SCSA, 0.88 (95% CI, 0.80–0.96; $p = 0.0041$), indicating that the TUNEL and alkaline comet tests, which directly measure DNA damage, showed a closer correlation with pregnancy outcomes than SCSA and SCD, which measure DNA damage indirectly [50].

6. Pregnancy loss: Current research on the effects of SDF on miscarriage after ART is limited; however, a recent meta-analysis investigated the correlation between high levels of DNA damage and an increased risk of miscarriage. Zini et al. [52] reported that regardless of the ART type (IVF or ICSI), sperm DNA damage was a predictive factor for pregnancy loss after ART. Robinson et al. [53] reported that IVF or ICSI using sperm with high levels of DNA damage had a 2.16 times higher risk of early pregnancy loss. Carrell et al. [54] suggested that when using the TUNEL assay, sperm DNA damage was higher in the male partners of couples that had experienced recurrent miscarriages (35%) than in the general population (22%) or normal fertile men (12%).

In a study researching 106 men in couples struggling with fertility issues who had miscarriages in the past, Check et al. [55] found that a DFI of 30% or higher was related to high miscarriage rates and low ongoing pregnancy rates. Khadem et al. [56] also reported that recurrent miscarriages and high levels of sperm DNA damage had a positive correlation. In conclusion, SDF measurements can be seen as a useful tool in predicting miscarriages related to paternal factors.

Treatment strategies for patients with high levels of SDF

Low pregnancy success rates and high miscarriage rates are predicted even with IVF or IVF and ICSI when SDF is high in men; therefore, methods for improving sperm DNA damage prior to ART procedures and techniques for selecting sperm with better chromatin are reviewed below.

1. Lifestyle modifications: Physical agents such as radiation and heat, cigarette smoke, airborne pollutants, chemical agents such as anticancer drugs, sexually transmitted infections, and biological factors such as increasing male age, elevated body mass index, and diabetes are environmental and lifestyle factors known to affect sperm DNA integrity [57]. Lifestyle modification is the most fundamental, important, simple, and easy way to improve sperm quality. Men with impaired sperm quality should quit smoking and drinking; engage in exercise and manage their weight; wear loose underwear; avoid environments with high temperatures such as saunas, lower-body bathing, and high temperature workspaces; and abstain from ejaculation for an appropriate duration.

2. Infection control: Studies have observed male genital tract infection and inflammation in 8%–35% of cases of male infertility [58], and infections of the male genital organ are known to cause sperm DNA damage. Inflammatory cells produce reactive oxygen species, which are known to cause DNA base modifications and DNA damage [59]. White blood cells detected in semen originate from the epididymis, and male genital tract, and antioxidants in the seminal plasma scavenge the reactive oxygen species produced by the white blood cells. However, when a large quantity of reactive oxygen species is produced, the sperm DNA is damaged by oxidative stress. Such patients can be treated with medication for 2–12 weeks to decrease the amount of reactive oxygen species produced by the white blood cells in order to improve the fertility of sperm.

3. Oral antioxidant therapy: Fifteen percent of reproductive-age couples experience fertility issues, and 50% of those cases involve issues associated with the male partner [1]. However, many male patients do not know the causes of oligoasthenoteratozoospermia. Oxidative stress is known to be an important factor that causes male infertility by damaging sperm DNA [60–62]. Greco et al. [63] found that patients who took antioxidants before an ICSI procedure did not show differences in the fertility rate, cleavage rate, or embryo morphology, but had higher clinical pregnancy and implantation rates. However, Tremellen et al. [64] argued that the positive effects of antioxidant therapy on SDF caused by reactive oxygen species are limited and that sperm DNA damage remains high in many patients even after treatment. Imamovic Kumalic and Pinter [60] conducted a meta-analysis of 32 studies published between 2000 and 2013

related to male infertility and antioxidants and found vitamin E, vitamin C, selenium, coenzyme Q10, N-acetylcysteine, zinc, and L-carnitine to be effective. Among these, vitamin C and vitamin E were most effective in reducing DNA fragmentation, and zinc and selenium had similar effects as well. However, additional research is needed since there are no standardized treatment guidelines for male infertility patients with high levels of oxidative damage.

4. **Varicocele repair:** Varicocele is caused by abnormal dilatation of the pampiniform plexus veins and occurs in 15% of men. This is one of the most common causes of male infertility that can be repaired through surgical procedures. It is found in 35% of patients with male infertility and in 70% of secondary infertility patients [65]. Higher levels of SDF were observed in patients with varicocele [66]. Elevated levels of reactive oxygen species damage both the nuclear and mitochondrial DNA, causing base modifications, strand breaks, and chromatin cross-links, as well as increasing sperm DNA damage [67]. Surgical repair improved semen parameters and was more cost-effective than IVF/ICSI [65]. Among the surgical methods, microsurgical varicocelectomy through the subinguinal approach was the most effective method [65].

5. **Micromanipulation-based sperm selection:** Many studies have investigated techniques for selecting sperm with less DNA damage when performing ART. Some such methods include density gradient centrifugation, electrophoretic sperm isolation using a cell sorter, a hyaluronic acid-binding method, sperm magnetic sorting, and high-magnification microscopy. Sperm and embryo treatment and selection are known to decrease adverse ICSI reproductive outcomes caused by sperm DNA damage, and many fertility clinics currently perform these methods. However, there is no definitive clinical evidence that any of these methods can avoid the potentially harmful effects of abnormal sperm on ART outcomes. Sperm selection technologies face limitations because none of the current techniques can completely prevent the selection of sperm with DNA damage or aneuploidy [68].

6. **Testicular sperm:** Testicular sperm tend to have less DNA damage and better DNA integrity than ejaculated sperm. However, due to some genetic and epigenetic risks, doubts have been raised regarding the use of testicular sperm [69]. A retrospective analysis of neonatal data on births by sperm injection from obstructive and nonobstructive azoospermic men showed no significant differences in short-term neonatal outcomes; likewise, there were no significant differences in

the congenital malformation rate in offspring of ICSI from testicular sperm [70]. Esteves et al. [71] found testicular sperm to have a three to five times lower proportion of DNA fragmentation than ejaculated sperm. In a recent prospective comparative study on the use of testicular sperm for ICSI in 172 patients with high levels of sperm DNA damage, it was found that the proportion of testicular sperm DNA damage (8.3%) was five times lower than that of ejaculated sperm DNA damage (40.9%). Better reproductive outcomes were shown when testicular sperm was used for ICSI in the patient group that continued to show oligozoospermia and high levels of sperm DNA damage even after antioxidant treatment. The birth rate in the ICSI group that used testicular sperm was 46.7%, while the birth rate in the ICSI group that used ejaculated sperm was 26.4%; moreover, the relative risks for miscarriage and birth were 0.29 and 1.76, respectively, suggesting that testicular sperm had better outcomes [71]. Furthermore, based on several recent meta-analyses, clinical pregnancy rates were low and miscarriage risks were high when IVF/ICSI was performed with ejaculated sperm with high levels of DNA damage; therefore, using testicular sperm for the next ICSI cycle may be more effective for couples that have high levels of SDF and a history of failed IVF/ICSI [72].

CONCLUSION

Sperm DNA damage testing methods do not have clearly standardized cut-off levels and each method has its advantages and disadvantages, making it difficult to proclaim one as a universally preferable method. The human reproductive system is complex, which makes it impossible to define a clear and universal cut-off level for various testing methods, and it is difficult to predict the outcome of dynamic interactions among several factors that may disturb fertility using a single test. Thus, it is best to select a testing method based on a patient's clinical characteristics and goals. Since sperm DNA damage tests provide genetic information from male reproductive cells, in contrast to the simple information that previous semen analysis parameters provide, more research on methods for selecting sperm with undamaged DNA in ART should be conducted in the future. Furthermore, physicians and researchers working with ART must continue to make efforts to obtain healthy sperm with nuclear DNA integrity to minimize the adverse effects that may arise in offspring conceived from sperm with DNA damage.

РЕЗЮМЕ

**ЧТО ДОЛЖНО БЫТЬ ПРЕДПРИНЯТО В ОТНОШЕНИИ МУЖЧИН
С ФРАГМЕНТАЦИЕЙ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ?****Доктор Прамод Кумар Баджадж (Pramod Kumar Bajaj)**Sperm Processor Pvt. Ltd.
Индия, Аурангабад

В возрасте, когда небольшое количество сперматозоидов может привести к беременности через оплодотворение *in vitro* или внутрицитоплазматическую инъекцию сперматозоидов, отбор здоровой спермы играет важную роль. Известно, что у бесплодных мужчин фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДС) выше.

Методы исследования повреждения ДНК сперматозоидов не имеют четко стандартизированных уровней отсечки. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, поэтому невозможно использовать какой-то один универсально предпочтительный метод. Лучше всего выбрать метод исследования, основанный на клинических характеристиках и целях пациента.

Врачи и исследователи, работающие с ВРТ, должны использовать сперму с целостной цепочкой ДНК в целях снижения побочных воздействий, которые могут возникнуть у потомства, зачатого с использованием спермы с повреждением ДНК.

Ключевые слова: методы исследования повреждения ДНК сперматозоидов, фрагментация ДНК сперматозоидов, бесплодные мужчины.

ТҮЙІНДЕМЕ

**СПЕРМАТОЗОИДТАРДЫҢ ДНҚ ФРАГМЕНТАЦИЯСЫ (БӨЛІНУ)
БАР ЕРКЕКТЕРГЕ ҚАТЫСТЫ НЕ ІСТЕУ КЕРЕК?****Доктор Прамод Кумар Баджай (Pramod Kumar Bajaj)**Sperm Processor Pvt. Ltd.
Үндістан, Аурангабад

Сперматозоидтың аз мөлшері *in vitro* ұрықтандыру немесе сперматозоидты цитоплазма ішілік енгізу арқылы жүктілікке әкелетін жаста, сау сперманы таңдау маңызды рөл атқарады. Бедеулігі бар еркектерде сперматозоидтың ДНҚ фрагментациясы (СДФ) жоғары екендігі белгілі.

Сперматозоидтың ДНҚ зақымдануын зерттеу әдістері нақты кесілген стандарттық деңгейге ие емес. Әрбір әдіс өзінің артықшылықтары мен кемшіліктеріне ие, сондықтан қандай да бір әмбебап қолайлы әдісті қолдану мүмкін емес. Науқастың клиникалық сипаттамалары мен мақсаттарына негізделген зерттеу әдісін таңдаған дұрыс.

ҚРТ-мен жұмыс істейтін дәрігерлер мен зерттеушілер ДНҚ-сы зақымданған ұрықтан туындаған ұрпақтарда пайда болатын жанама әсерлерді азайту үшін ДНҚ-ның толық тізбегі бар сперманы қолдануы керек.

Түйін сөздер: сперматозоидтың ДНҚ зақымдануын зерттеу әдістері, сперматозоидтың ДНҚ фрагментациясы, бедеу еркектер.

МРНТИ 76.03.39

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО

А.А. Смирнова^{1,2}, Н.А. Зыряева¹, Д.О. Жорданидзе¹, С.А. Сергеев¹, Э.О. Матвеева¹, С.И. Рижинашвили¹,
А.Р. Торчинов¹, М.Б. Аншина¹, Е.Ф. Кира^{1,2}

¹Центр репродукции и генетики «ФертиМед»

²Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ

Поздний репродуктивный возраст является фактором риска неудачного исхода ЭКО и самопроизвольного выкидыша. Основной причиной потерь беременности, особенно в первом триместре, считаются хромосомные aberrации эмбриона. Благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) сегодня появилась возможность получать биоптаты эмбрионов для последующего генетического тестирования и отказа от их переноса в случае выявления хромосомной аномалии.

Целью настоящего исследования явилось изучение целесообразности преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) для повышения частоты наступления и вынашивания беременности после применения ВРТ у пациенток разных возрастных групп с бесплодием и невынашиванием беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование исходов ЭКО с ПГТ и ЭКО без ПГТ у 70 пациенток в возрасте до 39 лет с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе (группа 1), а также у 284 пациенток старше 39 лет с высоким возрастным риском потери беременности (группа 2). ПГТ проводили методом аCGH или NGS на биоптатах трофэктодермы эмбрионов на 5-6 сутки развития.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациенток до 39 лет частота анеуплоидии эмбрионов составила 45%. Частота наступления беременности на перенос не отличалась в подгруппах пациенток после ЭКО с и без ПГТ (64% и 62% соответственно). Частота прерывания беременности оказалась ниже в подгруппе пациенток после ЭКО с ПГТ (7% и 15% соответственно, $p < 0,05$).

В группе пациенток 39 лет и старше частота анеуплоидии составила 68%. В 116 циклах (62%) все полученные эмбрионы оказались анеуплоидными, т.е. переносы были отменены. Частота наступления беременности на перенос оказалась выше в подгруппе ЭКО с ПГТ по сравнению со стандартным ЭКО (56% против 30%, $p < 0,05$), а частота прерывания беременности – ниже (9% против 30%, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Проведение ПГТ можно рекомендовать молодым женщинам с потерями беременности в анамнезе для снижения риска невынашивания последующей беременности, а также пациенткам старшего репродуктивного возраста для повышения вероятности наступления и благополучного вынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, бесплодие, преимплантационное генетическое тестирование, экстракорпоральное оплодотворение, анеуплоидии.

ВВЕДЕНИЕ

Примерно 10-15% клинических беременностей заканчиваются самопроизвольными выкидышами. Эта цифра может быть в несколько раз больше, если учитывать биохимические беременности, прерывающиеся в срок от зачатия до наступления менструации [1, 2, 3].

Согласно определению ВОЗ, невынашиванием беременности считают самопроизвольное прерывание беременности в сроки до 37 недель включительно. Самопроизвольный выкидыш – прерывание беременности до 22 недель (ранний - до 12 недель, поздний – после 12

недель).

Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) считает привычной потерей беременности два и более выкидыша в анамнезе, неважно, были между ними роды или нет. К потерям беременности не относят эктопические беременности и пузырный занос [4]. Выделяют также привычные потери беременности ранних сроков при потере 2 и более беременностей в сроке до 10 акушерских недель [5].

По данным проспективного когортного исследования, основанного на регистре известных исходов 1 221

546 беременностей у 634 272 женщин, проживавших в Дании в период с 1978 по 1992 гг., потерей плода завершились 13,5% желанных беременностей. Самопроизвольные выкидыши составили 80% от всех потерь плода [6].

Результаты многочисленных исследований подтверждают тот факт, что поздний репродуктивный возраст является достоверным фактором риска самопроизвольного выкидыша независимо от числа предшествующих выкидышей и родов [5]. Риск эктопической беременности и мертворождения также повышается с увеличением возраста матери.

Хромосомные аберрации – главная причина выкидышей в первом триместре беременности, особенно до 10 недель, их частота у абортусов в первом триместре при естественном зачатии составляет 50-85% [2, 3].

При спорадических выкидышах хромосомные аномалии выявлены в 70% случаев, а при привычном невынашивании – в 30-50% [2]. В исследовании К. Marquard и соавт. (2010) частота хромосомных аномалий у абортусов в группе женщин 35 лет и старше не отличалась среди пациенток с привычным невынашиванием беременности и спорадическими потерями (78% и 70% соответственно) [7].

Частота привычного невынашивания беременности в популяции репродуктивного возраста составляет от 1 до 5% [2, 4, 7]. При этом риск последующего выкидыша достигает 45% после трех последовательных потерь беременности [2].

Ретроспективное исследование когорты женщин 35 лет и старше с привычным невынашиванием беременности выявило, что хромосомные аномалии плода являются причиной большинства выкидышей, другие причины (тромбофилии, аномалии матки) отмечены лишь в 20% случаев [7].

В последние десятилетия широкое распространение в клинической практике получили вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Современные ВРТ – это не только эффективный метод лечения бесплодия, но и способ получения эмбрионов с целью их исследования на возможные наследственные заболевания и хромосомные дефекты. На сегодняшний день в Российской Федерации, по данным Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), ежегодно выполняется более 100 000 циклов ВРТ в год. В 2016 году всего было выполнено 113 976 циклов ВРТ, из них 5222 циклов ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием [8].

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) включает в себя целый спектр методов и подходов для получения генетического материала и высокоточной диагностики.

Установлено, что риск невынашивания беременности, наступившей с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в том числе с использованием метода интрацитоплазматического введения сперматозоида в ооцит (ИКСИ), не отличается от такового при естественном зачатии.

T. Wu и соавт. (2016) провели хромосомный микроматричный анализ 560 образцов ворсин хориона после

самопроизвольного выкидыша, который не выявил достоверных различий в частоте анеуплоидий по отдельным хромосомам в группах естественного зачатия, ЭКО и ИКСИ. Частота хромосомных аномалий и частота анеуплоидии по одной хромосоме увеличивались с возрастом матери [3]. То есть основной причиной авторы посчитали возраст, а не ВРТ и генетические нарушения.

В исследовании факторов риска потери беременности после ЭКО, выполненном китайскими авторами на основании ретроспективного анализа 5485 беременностей, полученных в программе ЭКО в период до 2015 года, было показано, что общая частота невынашивания после ЭКО составляет 12,5%, при этом 67% потерь пришлось на первый триместр беременности. Риск невынашивания беременности существенно повышался с возрастом (в 1,6 раз в группе женщин 36-40 лет и в 4,1 раза в группе женщин после 40 лет по сравнению с женщинами до 35 лет), был выше у женщин с избыточным весом, при стимуляции яичников с использованием антагонистов ГнРГ, минимальной стимуляции и при переносе размороженных эмбрионов [9].

С другой стороны, в 2018 году было опубликовано исследование J. Kort и соавт., которые изучали частоту анеуплоидии среди blastocyst, полученных у фертильных и бесплодных супружеских пар. Биопсия трофобласта была выполнена 18 387 эмбрионам в 3378 циклах ЭКО/ПГТ. Среди женщин одного возраста риск анеуплоидии оказался выше у пациенток с невынашиванием беременности, пациенток с анеуплоидной беременностью в анамнезе и женщин с неудачной попыткой ЭКО в анамнезе по сравнению с фертильными женщинами. Авторы сделали вывод о том, что у женщин с невынашиванием беременности независимо от возраста повышен риск формирования анеуплоидных эмбрионов [10].

Таким образом, результаты исследования разных авторов противоречивы в отношении роли хромосомных нарушений в невынашивании беременности, особенно на ранних сроках. Установлено, что в естественных условиях с помощью данного механизма (прерывания беременности) элиминируются эмбрионы с аномальным хромосомным набором. Аналогичный механизм работает и при беременностях, полученных с помощью ЭКО. Логично предположить, что тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) эмбрионов, полученных в программе ЭКО, позволит повысить частоту успешных исходов ЭКО, а также снизить частоту неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша.

Целью настоящего исследования явилось изучение целесообразности проведения ПГТ с целью улучшения репродуктивных исходов у пациенток разных возрастных групп с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января 2012 по декабрь 2018 года в Центре репродукции и генетики «ФертиМед» было проведено 4140 программ ЭКО/ИКСИ, из них в 450 циклах проведено ПГТ эмбрионов. Мы провели ретроспективное исследование исходов стандартного ЭКО и ЭКО с ПГТ у 70

пациенток в возрасте до 39 лет с бесплодием и невынашиванием беременности (как минимум один эпизод невынашивания беременности в сроке до 12 недель в анамнезе), а также у 284 пациенток старше 39 лет с высоким возрастным риском потери беременности.

Группа молодых женщин была разделена на 2 подгруппы: подгруппу 1А составили 22 женщины, которым было выполнено 34 цикла ЭКО с ПГТ-А и 22 переноса зуплоидных эмбрионов, в подгруппу 1В вошли 48 женщин, продолжившие лечение методом ЭКО без ПГТ. В общей сложности им проведено 63 переноса размороженных и «свежих» эмбрионов.

В группе женщин старше 39 лет также были выделены 2 подгруппы: в подгруппу 2А вошли 129 пациенток, которым было выполнено 187 циклов ЭКО с ПГТ, в подгруппу 2В включили 155 пациенток, которым проводили перенос размороженных эмбрионов, полученных в программе ЭКО без ПГТ.

Все пациентки и их партнеры перед началом программы ЭКО прошли обследование согласно Приказу Минздрава РФ № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Противопо-

казаний к участию в программах ВРТ не выявлено.

Группы не отличались между собой по частоте встречаемости разных факторов бесплодия.

Стимуляцию яичников проводили препаратами рекомбинантного ФСГ, мочевыми гонадотропинами или комбинацией рекомбинантного ФСГ и рекомбинантного ЛГ по длинному протоколу с агонистом ГнРГ или протоколу с антагонистом ГнРГ.

Пункцию яичников выполняли под внутривенной анестезией по общепринятой методике. Все полученные после аспирации зрелые ооциты оплодотворяли с помощью техники интрацитоплазматического введения сперматозоида (ИКСИ).

Материал для анализа получали на 5-е или 6-е сутки развития эмбрионов путем лазерной биопсии трофодермы эмбрионов хорошего и отличного качества на стадии бластоцисты. После биопсии все эмбрионы витрифицировали до получения результатов ПГТ. Хромосомный статус определяли с помощью сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах (aCGH) или секвенирования нового поколения (NGS).

Перенос размороженных эмбрионов в полость матки осуществляли в следующем после ЭКО менструальном

Таблица 1 - Исходы лечения в группе женщин до 39 лет.

Анализируемые показатели	1А подгруппа ЭКО с ПГТ-А (n=22)	1В подгруппа ЭКО без ПГТ-А (n=48)	P
Средний возраст ± стандартное отклонение	33,4±4,1	31,7±3,6	>0,05
Среднее количество выкидышей в анамнезе	2	1	>0,05
Количество попыток ЭКО (медиана)	1	2	>0,05
Частота анеуплоидии у эмбрионов	45% (44/97)	Нет данных	
Общее количество переносов эмбрионов	22	63	
Частота наступления беременности на перенос	64% (14/22)	62% (39/63)	>0,05
Частота многоплодной беременности	0*	13% (5/39)*	<0,05
Частота прерывания беременности	7% (1/14)*	15% (6/39)*	<0,05
Частота прогрессирующей беременности на перенос	59% (13/22)	52% (33/63)	>0,05
Частота прогрессирующей беременности на пациентку	72% (13/18)	69% (33/48)	>0,05

* - различия достоверны ($p < 0,05$)

цикле на 5-6-е сутки после овуляции, диагностированной по УЗИ, или на фоне заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов и прогестерона.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows v. 10.0 и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ исходов ЭКО с ПГТ и без ПГТ в группе пациенток до 39 лет с бесплодием и невынашиванием беременности. Средний возраст пациенток, паритет, среднее число прерываний беременности в анамнезе не отличались между подгруппами.

В подгруппе 1А 22 пациенткам было выполнено 34 цикла ЭКО с ПГТ (от 1 до 5 циклов) в «свежем» протоколе или на замороженных и оттаянных эмбрионах.

Всего протестировано 97 эмбрионов, из них 55% имели нормальный хромосомный набор и 45% оказались анеуплоидными.

Две пациентки забеременели самостоятельно до переноса эмбрионов, обе беременности прогрессируют, у двух пациенток по результатам трех попыток ЭКО зуплоидные эмбрионы не обнаружены, и перенос не проводился.

Остальным 18 пациенткам выполнено 22 переноса эмбрионов, наступило 14 беременностей, из них одна

остановилась в развитии в сроке 9 недель. Из остальных беременностей 6 прогрессируют и 7 завершились родами в срок.

В подгруппе 1В 48 пациенткам проведено ЭКО без ПГТ. Перенос размороженных эмбрионов выполнен 40 женщинам в 45 циклах, наступило 26 беременностей, из них 24 одноплодные и две двойни. Четыре одноплодных беременности остановились в развитии в сроках 5-9 недель. Еще 14 пациенткам (оставшимся восьми и шести из тех, у кого не наступила беременность после криопереноса) проведены от 1 до 3 повторных попыток ЭКО и 18 переносов свежих и размороженных эмбрионов, из них 1 ЭКО с донорскими ооцитами. Наступило 12 беременностей, из них 3 двойни и 9 одноплодных; 2 беременности (одна одноплодная и одна двойня) остановились в развитии в сроках 7 и 8 недель соответственно.

В общей сложности в результате 63 переносов свежих и размороженных эмбрионов наступило 38 беременностей, из них 6 остановились в развитии в сроках 6-9 недель.

Статистический анализ данных показал, что исследуемые подгруппы не отличались по таким параметрам, как частота наступления клинической и прогрессирующей беременности, при этом частота прерывания беременности в сроке до 12 недель и частота многоплодия были достоверно ниже в подгруппе с ПГТ по сравнению с подгруппой без ПГТ (см. Таблицу 1).

Таблица 2 - Исходы лечения в группе женщин 39 лет и старше

Анализируемые показатели	2А подгруппа ЭКО с ПГТ-А (n=129)	2В подгруппа ЭКО без ПГТ-А (n=155)	P
Средний возраст ± стандартное отклонение	41,6±2,2	41,1±1,8	>0,05
Количество попыток ЭКО	187 (1,5)	191 (1,2)	>0,05
Частота анеуплоидии у эмбрионов	68% (223/326)	Нет данных	
Общее количество переносов эмбрионов	59	191	
Частота наступления беременности на перенос	56% (33/59)*	30% (57/191)*	<0,05
Частота многоплодной беременности	3% (1/33)	5% (3/57)	>0,05
Частота прерывания беременности	9% (3/33)*	30% (17/57)*	<0,05
Частота прогрессирующей беременности на перенос	51% (30/59)*	21% (40/191)*	<0,05
Частота прогрессирующей беременности на пациентку	58% (30/52)*	26% (40/155)*	<0,05

* - различия достоверны ($p < 0,05$)

В группе пациенток 39 лет и старше у 129 женщин было выполнено 187 циклов ЭКО с ПГТ (подгруппа 2А). В 116 программах все протестированные эмбрионы оказались анеуплоидными. Общая частота анеуплоидии эмбрионов в этой группе составила 68%. Всего проведено 59 переносов размороженных эмбрионов после ПГТ у 52 женщин. Наступило 33 беременности, из них одна двойня и 33 одноплодные. Три одноплодные беременности остановились в развитии в сроках 5, 7 и 8 недель. Частота наступления беременности на перенос составила 56%, на пациентку – 63%, на начатый цикл – 18%. Кумулятивная частота прогрессирующей беременности на пациентку составила 58%.

В подгруппу 2В вошли 155 женщин, которым в общей сложности был выполнен 191 перенос размороженных эмбрионов, полученных в стандартных программах ЭКО. Наступило 57 беременностей, из них 3 двойни и 54 одноплодные. Остановились в развитии в сроках от 5 до 10 недель 15 одноплодных беременностей и 2 одноплодные беременности завершили самопроизвольным выкидышем в сроках 5 и 8 недель. Частота наступления беременности на перенос составила 30%, на пациентку – 37%, на начатый цикл – 37%. Кумулятивная частота прогрессирующей беременности на пациентку составила 26%.

Таким образом, исследуемые подгруппы достоверно отличались по таким параметрам, как частота наступления клинической и прогрессирующей беременности и частота прерывания беременности в сроке до 12 недель. Частота многоплодия не отличалась между подгруппами (3% в группе 2А и 5% в группе 2В) (см. Таблицу 2).

К сожалению, более высокие показатели частоты наступления беременности в группе с ПГТ достигнуты за счет высокой частоты отмены переносов в циклах, где все полученные эмбрионы оказались анеуплоидными.

У части пациенток, несмотря на проведение нескольких программ ЭКО с ПГТ, все полученные эмбрионы

несут хромосомные нарушения. В такой ситуации единственным выходом для пары может служить программа донорства гамет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в научной литературе и на международных конференциях широко обсуждается проблема определения показаний к ПГТ, в том числе у женщин с невынашиванием беременности. Известно, что основной причиной потерь беременности в сроки до 12 недель являются хромосомные нарушения у эмбрионов. Подробно описаны механизмы формирования анеуплоидии в ооцитах женщин старшего репродуктивного возраста.

Следует отметить, что затраты времени на восстановление организма в случае неразвивающейся беременности у женщин старшего репродуктивного возраста могут существенно снизить шансы на ее наступление в будущем в связи с ограниченным временем реализации репродуктивной функции. Это придает профилактике потери беременности у женщин этой возрастной группы особую актуальность.

Результаты проведенного исследования показали, что ЭКО с ПГТ не повышает вероятность наступления беременности у молодых женщин с потерей беременности в анамнезе, но существенно снижает риск её самопроизвольного прерывания. В тоже время у женщин старшего репродуктивного возраста ПГТ достоверно увеличивает вероятность наступления беременности и ее успешного прогрессирования до срока родов.

Полученные данные позволяют рекомендовать ЭКО с ПГТ молодым женщинам с потерями беременности в анамнезе для снижения риска невынашивания последующей беременности, а также всем пациенткам старшего репродуктивного возраста для повышения вероятности наступления и благополучного вынашивания беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. van den Berg M.M., van Maarle M.C., van Wely M., Goddijn M. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1822(12):1951-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.07.001. Epub 2012 Jul 13.
2. Tur-Torres M.H., Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jul;42:11-25. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007. Epub 2017 Mar 27.
3. Wu T., Yin B., Zhu Y., Li G., Ye L., Chen C., Zeng Y., Liang D. *Mol Cytogenet*. 2016 Oct 12;9:79. doi: 10.1186/s13039-016-0284-2. eCollection 2016.
4. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology; November 2017; ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group, 153 p.
5. Kolte A.M., Bernardi L.A., Christiansen O.B., Quenby S., Farquharson R.G., Goddijn M., Stephenson M.D.; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. *Hum Reprod*. 2015 Mar;30(3):495-8. doi:10.1093/humrep/deu299.
6. Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. *BMJ*. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
7. Marquard K., Westphal L.M., Milki A.A., Lathi R.B. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1473-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.041. Epub 2009 Jul 30.
8. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Проблемы репродукции. 2018;24(6):8-21. <https://doi.org/10.17116/repro2018240618>. Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. *Problemy reprodukcii* 2018;24(6):8-21. <https://doi.org/10.17116/repro2018240618>
9. Hu L., Du J., Lv H., et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):74. doi:10.1186/s12958-018-0390-6.
10. Kort J.D., McCoy R.C., Demko Z., Lathi R.B. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Mar;35(3):403-408. doi: 10.1007/s10815-017-1060-x.

SUMMARY

PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR EARLY PREGNANCY
LOSS PREVENTION IN IVF PATIENTSA.A. Smirnova^{1,2}, N.A. Zyriaeva¹, D.O. Zhordanidze¹, S.A. Sergeev¹, E.O. Matveeva¹,
S.I. Rizhinashvili¹, A.R. Torchinov¹, M.B. Anshina¹, E.F. Kira^{1,2}¹ IVF&Genetics Center «FertiMed», Moscow, Russia² Department of women's diseases and reproductive health of Institute of advanced medical training at Federal state budgetary institution "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Smirnova Anna Anatolievna; Moscow, 3 Parkovaya str., 8/19, 105043; tel. 8-916-165-20-64; e-mail: a-smirnova@mail.ru

Background: Advanced maternal age is a reliable risk factor of failed IVF and pregnancy loss. It's considered that chromosomal anomalies are the main cause of such outcomes. Embryo testing for chromosomal aberrations as a part of assisted reproductive technologies gives us good opportunities, including IVF results improvement and pregnancy loss prevention.The **aim** of our study was to assess the usefulness of preimplantation genetic testing (PGT) for increasing pregnancy rate and prevention of miscarriages after IVF in different age groups of patients.**Material and methods**

A retrospective study of IVF results with and without PGT was performed in 70 patients aged under 39 years with infertility and miscarriages (group 1) and in 284 patients over 39 years (group 2). Trophectoderm biopsy was performed at all good quality blastocysts, the samples were tested by microarray-based comparative genomic hybridization (aCGH) or next-generation sequencing (NGS).

ResultsIn group 1 aneuploidy rate was 45%. The pregnancy rate per embryo transfer was similar after IVF/PGT and conventional IVF (64% vs 62%), the pregnancy loss rate was lower after IVF/PGT (7% vs 15%, $p < 0,05$).In group 2 aneuploidy rate was 68%. The pregnancy rate per embryo transfer was higher (56% vs 30%, $p < 0,05$) and the pregnancy loss rate was lower (9% vs 30%, $p < 0,05$) after IVF/PGT in compare with conventional IVF.**Conclusion**

PGT may be recommended to patients of advanced maternal age for successful achieving and carrying the pregnancy as well as to young women with previous pregnancy loss.

Key words: spontaneous abortion, infertility, preimplantation genetic testing, in vitro fertilization, aneuploidy.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЭҚҰ КЕЙІН ЖҮКТІЛІКТІ КӨТЕРМЕУДІҢ АЛДЫН АЛУ МАҚСАТЫНДА
ПРЕИМПЛАНТАЦИЯЛЫҚ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУA.A. Смирнова^{1,2}, Н.А. Зыряева¹, Д.О. Жорданидзе¹, С.А. Сергеев¹, Э.О. Матвеева¹, С.И. Рижинашвили¹, А.Р.
Торчинов¹, М.Б. Аншина¹, Е.Ф. Кира^{1,2}¹«ФертиМед» репродукция және генетика орталығы²Ресей Денсаулық сақтау министрлігі «Н.И. Пирогов атындағы Ұлттық медициналық-хирургиялық орталығы»
ФМБМ Дәрігерлерді жетілдіру институтының әйелдер аурулары және репродуктивті денсаулық кафедрасы**Негіздеме:** Кеш репродуктивті жас ЭҚҰ сәтсіз шығу және өздігінен түсік тастау тәуекелінің факторы болып табылады. Жүктілік жоғалтудың негізгі себебі, әсіресе бірінші триместрде эмбрионның хромосомдық аберрациясы болып саналады. Қосалқы репродуктивті технологиялардың (ҚРТ) арқасында бүгін кейіннен генетикалық тестілеу және хромосомдық ауытқулар анықталған жағдайда оларды көшіруден бас тарту үшін эмбриондардың биоптаттарын алу мүмкіндігі пайда болды.Осы зерттеудің **мақсаты** бедеулігі және жүктілікті көтере алмауы бар әртүрлі жастағы пациенттерде ҚРТ қолданғаннан кейін жүктілікті көтеру және көтеру жиілігін арттыру үшін имплантация алдындағы генетикалық тестілеудің (ПГТ) мақсаттылығын зерттеу болып табылады.

Материал және әдістер: 39 жасқа дейінгі бедеулігі және анамнезде жүктілікті көтере алмауы бар (1-топ) 70 пациентте, сондай-ақ 39 жастан асқан, жүктілікті жоғалту қаупі жоғары (2-топ) 284 пациентте ПГТ және ПГТ жоқ ПГТ нәтижелеріне ретроспективті зерттеу жүргізілді. ПГТ aCGH немесе NGS әдісімен 5-6 тәулігіне даму үшін эмбриондар трофэктодермасының биоптаттарында жүргізілді.

Нәтижелер мен талқылау: 39 жасқа дейінгі пациенттер тобында эмбриондар анеуплоидиясының жиілігі 45% құрады. Жүкті болу жиілігі ЭКҰ кейін ПГТ-мен және ПГТ-сыз пациенттердің кіші тобында ерекшеленбеген (тиісінше 64% және 62%). Жүктілікті ұзу жиілігі ПГТ-сыз (тиісінше 7% және 15%, p0,05) ЭКҰ кейін пациенттердің кіші тобында төмен болды.

39 және одан жоғары жастағы пациенттер тобында анеуплодия жиілігі 68% құрады. 116 циклда (62%) барлық алынған эмбриондар анеуплоидты болып шықты, яғни тасымалдау тоқтатылды. Жүкті болу жиілігі стандартты ЭКҰ-мен (56% қарсы 30%, p0,05) салыстырғанда ЭКҰ кіші тобында жоғары, ал жүктілікті тоқтату жиілігі-төмен (9% қарсы 30%, p0,05).

Қорытынды: ПГТ жүргізуді анамнезінде жүктіліктің жоғалуы бар жас әйелдерге келесі жүктілікті көтермеу қаупін төмендету үшін, сондай-ақ жүктіліктің басталуы мен сәтті көтерілу мүмкіндігін арттыру үшін ересек репродуктивті жастағы пациенттерге ұсынуға болады.

Түйін сөздер: жүктілікті көтермеу, бедеулік, преимплантациялық генетикалық тестілеу, экстракорпоралдық ұрықтандыру, анеуплодиялар.

Контакты

Центр репродукции и генетики «ФертиМед» (генеральный директор – М.Б. Аншина),
Москва, ул. 3-я Парковая, д. 8/19, 105043;

Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (зав. кафедрой - проф.
Е.Ф. Кира), Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, 105203.

Смирнова Анна Анатольевна; Москва, ул. 3-я Парковая, д. 8/19, 105043;
тел. +7-916-165-20-64;
e-mail: a-smirnova@mail.ru

МРНТИ 76.03.39

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В.Б.Ткаченко, И.И. Воробьева, Н.Я. Скрипченко, С.Н.Толкач,
А.А. Живецкая-Денисова, Т.С. Наквасюк

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

АННОТАЦИЯ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Изучение механизмов регуляции врожденного иммунитета играет решающую роль в понимании патогенеза преждевременного прерывания беременности.

Цель исследования: изучить роль функциональных полиморфизмов G753A в гене TLR2, C399T в гене TLR4 и G2848A в гене TLR9 в развитии невынашивания беременности у женщин украинской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ образцов ДНК проведен у 139 женщин украинской нации: 39 беременных с невынашиванием беременности и 100 с физиологическим течением беременности. Проводилось генотипирование по полиморфным маркерам: TLR2 (G753A), TLR4 (C399T), TLR9 (G2848A). Использованы мультипликативная и общая модели наследования.

Результаты: Показано, что при невынашивании аллель А гена TLR 2 повышает шанс на развитие прерывания беременности в 10,76 раз, генотип GA в 11,31; для аллели Т гена TLR4 это значение составляет 1,75, для генотипа СТ – 2,74; для аллели А гена TLR9 показатель отношения шансов составляет 2,44, для генотипа GA – 2,20. Выводы. Исследование генетических особенностей факторов врожденного иммунитета у женщин украинской нации показало, что носительство аллели А генов TLR2 и TLR9 и аллели Т гена TLR4 увеличивает риск преждевременного прерывания беременности.

Ключевые слова: НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА, АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ, ГЕНОТИП.

Актуальность исследования. В период беременности происходит выраженная перестройка иммунной системы матери на уровне всего организма, в том числе и в зоне развития зародыша [1]. В последние годы уделяется большое внимание изучению роли провоспалительных и противовоспалительных реакций в патогенезе преждевременного прерывания беременности и реализации внутриутробного инфицирования [2].

Факторы врожденного иммунитета распознают присутствующие микроорганизмам молекулярные структуры, которые обозначаются термином патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. Примерами таких структур могут быть компоненты бактериальных клеток: липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевая кислота грамположительных бактерий и др. Эти структуры распознаются специальными клеточными рецепторами [3].

Доказано, что нарушение механизмов регуляции врожденного иммунитета играет решающую роль в развитии патологических процессов, при которых воспаление является ключевым фактором патогенеза, в том числе, и при преждевременном прерывании беременности [4]. Известно, что угнетение специфических иммунных реакций компенсируется усилением факторов врожденного

иммунитета. Эта система является первой линией иммунологической защиты от патогенов и реализует защитную функцию путем дифференцировки собственных молекул. Патогенные факторы могут проникать в матку вследствие несостоятельности защитных механизмов, которые в норме защищают плод от инфицирования. Первичный воспалительный ответ при этом, опосредован специфическими Toll-подобными рецепторами (TLRs), которые являются связующими между врожденной и адаптивной звеньями иммунной системы [5]. Поддерживая чрезмерную активацию (Th1)-профиля цитокинов, эта система стимулирует преимущество провоспалительные цитокины и инициирует хронизацию воспалительного процесса. Каждый конкретный Toll-подобный рецептор играет важную роль в быстром распознавании специфических микробных компонентов, включая бактерии, грибы, вирусы и некоторые простейшие [6].

Роль Toll-подобных рецепторов в период беременности изучена недостаточно. Установлено, что в норме при беременности TLR2 и TLR4 экспрессируются клетками синцитиотрофобласта и промежуточного трофобласта, которые взаимодействуют с микроорганизмами в зоне имплантации и способны к запуску иммунного ответа [7]. Таким образом, патогенные микроорганизмы, ко-

торые достигли децидуальной оболочки, представляют угрозу для плода. Установлено, что TLR2 и TLR4 экспрессируются как на клеточной поверхности, так и внутри клетки и располагаются преимущественно на материнской поверхности трофобласта, что обеспечивает более быстрый иммунный ответ в случае микробной агрессии матери [8]. Активация TLR4 липополисахаридами бактерий в I триместре приводит к активации противовоспалительных цитокинов в клетках трофобласта. При активации TLR2 увеличивается содержание интерлейкина (ИЛ)- 6 и ИЛ- 8. В целом стимуляция Toll-подобных рецепторов в клетках трофобласта, по данным некоторых исследований, приводит к увеличению продукции цитокинов, миграции иммунных клеток, что вызывает активацию провоспалительных реакций, приводящих к преждевременному прерыванию беременности [9].

С одной стороны, TLRs в трофобласте позволяет координировать местный иммунный ответ и способствовать формированию плаценты, с другой стороны - TLRs опосредует распознавание плацентой "сигналов опасности" и изменения иммунного ответа, результатом чего могут быть негативные последствия для беременности и ее преждевременное прерывание в разные сроки [10].

Цель исследования: изучить роль функциональных полиморфизмов G753A в гене TLR2, C399T в гене TLR4 и G2848A в гене TLR9 в развитии невынашивания беременности у женщин украинской популяции.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ образцов ДНК от 39 беременных женщин с невынашиванием (первая, основная группа) и 100 женщин с

физиологическим течением беременности (второй группа, контрольная), проживающих в центральном регионе Украины. Для установления влияния воспалительных реакций в патогенезе невынашивания беременности проводилось генотипирование промоторных участков по следующим полиморфным маркерам: G753A - для TLR 2, C399T - для TLR 4, G2848A - для TLR 9. Генетические исследования проведены в ГУ «Референс центр молекулярной диагностики МЗ Украины». Вероятность различия абсолютных величин признаков устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента, степень согласованности измерений в двух иерархиях и выявление различий в распределении признаков проводили с помощью критерия Пирсона. Достоверной признавали разницу при $p < 0,05$. Использовали мультипликативную и общую математические модели наследования.

Результаты исследования. Анализ исследований генотипа и аллельного полиморфизма G753A гена TLR2 среди обследованных женщин 1-й (основная) и 2-й (контрольной) группы представлены в таблице 1. Распределение частот генотипов TLR2 в контрольной группе составил: GG - 99%, GA - 1% AA - 0%. В группе женщин с невынашиванием беременности (случай) - GG - 89,7%, GA - 10,3%, AA - 0%. То есть, носителей гетерозигот в гене TLR2 в группе женщин с преждевременным прерыванием беременности больше, чем в контроле, ($p < 0,05$).

Данные о распределении частот аллелей и генотипов, согласно мультипликативной и общей модели наследования представлены в таблице 2 и таблице 3.

Таблица 1. - Общая характеристика генотипов и аллелей гена TLR2

Аллель и генотип		Случай	Контроль	Итого
Аллель	G	74	199	
Аллель	A	4	1	
Генотип	G/G	35	99	134
Генотип	G/A	4	1	5
Генотип	AA	0	0	0
Итого		39	100	

Таблица 2. - Мультипликативная модель наследования аллельного полиморфизма гена TLR2 (тест χ^2 , $df = 2$)

Аллель	Случай n = 39	Контроль n = 100	χ^2	p	OR	
					значение	95% CI
Аллель G	0.949	0.995	6.81	0,009	0.09	0.01 -85.03
Аллель A	0.051	0.005			10.76	1.18 - 97.81

Таблица 3. - Общая модель наследования генотипов гена TLR2 (тест χ^2 , $df = 2$)

Генотипы	Случай n = 39	Контроль n = 24	χ^2	p	OR	
					значение	95% CI
Генотип G/G	0.897	0.990	6.93	0,03	0.09	0.01 - 0.82
Генотип G/A	0.103	0.010			11.31	1.22 - 104.70
Генотип A/A	0.000	0.000			2.54	0.05 - 130.46

Согласно полученным данным относительный риск (OR) развития угрозы преждевременного прерывания у носителей аллели А увеличивает OR до 10,76; у носителей генотипа АА составляет 2,54; у носителей генотипа GА - 11,31, а для GG респондентов - 0,09.

Таким образом, носительство мутантной аллели обладает предиктор привычного невынашивания беременности. Замена аминокислоты (G) на (A) в положении 753 (G / A) приводит к нарушению функции проведения сигнала TLR2 от пептидогликана, липопротеинов, линолейковой кислоты и других структур инфекционного фактора, способствующего распространению инфекции при недостаточной активности местного иммунитета.

Исследование распределения аллельных вариантов полиморфизма гена TLR4 (C399T) показало, что частота

генотипа C/C в контрольной группе составило 95% C/T - 4% и T/T -1%. В группе беременных с невынашиванием - соответственно 89,7%, 10,3 и 0% (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, дикий генотип встречался в 95% случаев у здоровых беременных, частота гетерозиготного генотипа составляла 4%, а гомозиготный генотип по мутантным аллелям наблюдался лишь у 1% женщин контрольной группы. В группе женщин с невынашиванием частота генотипа C/C составляла 89,7% C/T-10,3%, а T/T 0%.

Исходя из полученных данных о распределении частот, относительный риск (OR) развития угрозы преждевременного прерывания у носителей генотипа C/C равна - 0,46, у носителей генотипа C/T - 2,74, а для генотипа T/T - 0,09, (таблица 5 и 6).

Таблица 4. - Общая характеристика генотипов и аллелей гена TLR2

Аллель и генотип		Случай	Контроль	Итого
Аллель	С	74	194	
Аллель	Т	4	6	
Генотип	С/С	35	95	130
Генотип	С/Т	4	4	8
Генотип	Т/Т	0	1	1
	Итого	39	100	

Таблица 5. - Мультипликативная модель наследования аллельного полиморфизма гена TLR-4 (тест χ^2 , $df = 2$)

Аллель	Случай n = 39	Контроль n = 100	χ^2	p	OR	
					значение	95 % CI
С	0.949	0.970	0,73	0.39	0.57	0.16 – 2.09
Т	0.051	0.030			1.75	0.48 – 6.37

Таблица 6. - Общая модель наследования генотипов гена TLR-4 (тест χ^2 , $df = 2$)

Генотип	Случай n = 39	Контроль n = 100	χ^2	p	OR	
					значение	95 % CI
С/С	0.897	0.950	2,38	0.30	0.46	0.12 – 1.81
С/Т	0.103	0.040			2.74	0.65 – 11.56
Т/Т	0.000	0.010			0.84	2.03 – 21.05

При сравнении частот генотипов полиморфизма TLR4 (C399T) у обследованных женщин выявлены достоверная связь наличия мутантной аллели Т и самопроизвольных выкидышей в анамнезе. Так относительный риск развития преждевременного прерывания беременности при наличии аллели Т - составляет 1,75. А у носителей гетерозиготного генотипа СТ - относительный риск повышается почти в три раза и составляет 1,74.

Распространенность и вклад полиморфных вариантов гена TLR9 (G2848A) в развитии преждевременного прерывания беременности была следующей: у здоровых женщин гомозиготный G/G полиморфизм составил 60%, G/A-26%, A/A - 14%. У беременных с невынашиванием генотип G/G - имел место у 30,8% G/A - 43,6%, A/A - 25,6%, (таблица 7).

Исследование распределения аллельных вариантов полиморфизма гена TLR9 (G2848A) показало, что у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе преобладают гетерозиготные и гомозиготные варианты генотипа: G/A и A/A. Относительный риск для носительниц аллели А составляет 2,44, что достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Исходя из полученных данных о распределении частот генотипов у обследованных женщин, относительный риск (OR) развития угрозы прерывания беременности у носителей генотипа G/G равен - 0,30, у носителей генотипа G/A - 2,20, а для генотипа A/A - 2.12 (таблица 8 и таблица 9).

Как видно из таблицы 8, носителей мутантной аллели среди женщин основной группы (0,474) было вдвое больше, чем в контрольной (0,270), ($p < 0,05$).

Таблица 7. - Общая характеристика генотипов та аллелей гена TLR9

Аллель и генотип		Случай	Контроль	Итого
Аллель	G	41	146	
Аллель	A	37	54	
Генотип	G/G	12	60	72
Генотип	G/A	17	26	43
Генотип	A/A	10	14	24
	Итого	39	100	

Таблица 8. - Мультипликативная модель наследования аллельного полиморфизма гена TLR9 (тест χ^2 , $df = 2$)

Аллель	Число наблюдений	Контроль	χ^2	p	OR	
	n = 39	n = 100			значение	95 % CI
G	0.526	0.730	10.24	0.001	0.41	0.24 – 0.71
A	0.474	0.270			2.44	1.42 – 4.20

Таблица 9. - Общая модель наследования генотипов гена TLR9 (тест χ^2 , $df = 2$)

Генотип	Число наблюдений	Контроль	χ^2	p	OR	
	n = 39	n = 100			значение	95 % CI
Генотип G/G	0.308	0.600	9.64	0.008	0.30	1.13 – 0.65
Генотип G/A	0.436	0.280			2.20	1.01 – 4.77
Генотип A/A	0.256	0.140			2.12	0.85 – 5.28

Носителей гомозиготного генотипа по мутантным аллелям встречались чаще среди женщин с невынашиванием беременности (25,6%), чем среди здоровых беременных (14%).

Таким образом, можно сделать вывод, что аллель A гена TLR9 (G2848A) увеличивает риск развития невынашивания беременности.

Анализ полученных результатов показал, что относительный риск развития преждевременного прерывания беременности у беременных носителей генотипов A / G и A / A гена TLR9 (G2848A) - увеличивается соответственно в 2,20 и 2,12 раза. Относительный риск у обладателей дикой аллели составил 0,41, для женщин с мутантным геном A этот показатель равен 2,44.

Анализ полученных результатов показал, что относительный риск (OR) развития преждевременного прерывания беременности у носителей аллели G составляет 0,41 (95% CI 0,24-0,71), а при аллели A он увеличивается в два раза и составляет 2,44 (95% CI 1,42-4,20) и у носителей генотипов G / и A / A - OR составляет соответственно - 2,20 и 2,12.

Обсуждение. Как известно развитие инфекционных осложнений является одной из причин преждевременного прерывания беременности. Таким образом, отсутствие адекватного ответа на инфекцию может быть следствием носительства определенной аллели.

Аллель A и генотип G/A гена TLR2 (G753A) можно считать маркерами предрасположенности к развитию преждевременного прерывания беременности

инфекционного генеза у женщин украинской нации.

Наличие хотя бы одной полиморфной аллели T (носители генотипов C/T) гена TLR4 указывает на возможную ассоциацию с преждевременным прерыванием беременности. Мутация в гене TLR4 меняет экстрацеллюлярный домен, который отвечает за связывание молекулярных паттернов патогенов и обуславливает снижение ответа на липополисахаридные комплексы, что приводит к выборочному нарушению защитных реакций организма против грамотрицательных бактерий [90].

Исследование роли гена TLR9 (G2848G) показало, что носительство мутантной аллели A как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии может приводить к преждевременному прерыванию беременности. Аллель A полиморфного маркера TLR9 (G2848G) способствует повышению транскрипционной активности гена и, как следствие, приводит к увеличению продукции цитокинов и хемокинов, задействованных в механизмах невынашивания. В результате проведенного исследования генотипов и аллельного полиморфизма TLR9 в основной группе значение OR для аллели A гена TLR9 составляет 2,44, генотипа GA – 2,20.

Данные исследования генотипов и аллельного полиморфизма генов TLR2, TLR4 и TLR9 у всех беременных украинской нации с невынашиванием и физиологическим течением гестации обнаружены TLRs-рецепторы как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии. При носительстве указанных полиморфизмов генов TLRs-рецепторов риск преждевременного прерывания бе-

ременности в отдельных случаях возрастает от 1,5 до 11,35 раз.

Вероятно, действие рецепторов в условиях патологического процесса обусловлено генетически детерминированной особенностью TLR-рецепторов и изменением передачи сигнала от него в клетку. Вследствие этого цитокиновый дисбаланс запускает воспалительный процесс, который занимает ведущее место среди звеньев патогенеза преждевременного прерывания беременности.

Выводы. Исследование генетических особенностей факторов врожденного иммунитета у женщин украинской нации в развитии преждевременного прерывания беременности показало, что отсутствие адекватного ответа на инфекцию с развитием провоспалительных

реакций является следствием особенностей регуляции полиморфных вариантов G753A в гене TLR2, C399T в гене TLR4 и G2848A в гене TLR9.

Согласно мультипликативной и общей модели наследования относительный риск (OR) развития угрозы преждевременного прерывания у носителей генотипа AA полиморфного маркера TLR2 (G753A) составляет 2,54; у носителей генотипа GA - 11,31,

Аллель T полиморфного маркера TLR4 (C399T) повышает риск развития преждевременного прерывания беременности в 1,75 раз, генотип CT в 2,74 раза.

Аллель A полиморфного маркера TLR9 (G2848G) повышает риск развития преждевременного прерывания беременности в 2,44, генотип GA - 2,20 раза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Well G.J., Daalderop L.A., Wolfs T., Kramer B. Mol Cell Pediatr. - 2017.- № 4.- P. 4.
2. Subramaniam A., Abramovici A., Andrews W.W., Tita A.T. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. - 2012. - p. 157-159.
3. Choi S.J., Jung S.H., Eom M., Han K.H., Chung I.B., Kim S.K. J Obstet Gynaecol Res.- 2012.- №38(1).- p. 108-112.
4. Grimstad F., Krieg S. J Assist Reprod Genet.- 2016.- №33(7):833-847.
5. Lashkari B. S., Shahana S., Anumba D. O. Journal of reproductive immunology.-2015.- Vol. 107.- P. 43-51.
6. Duriez M., Quillay H., Madec Y., El Costa H., Cannou C., Marlin R. Front Microbiol.- 2014.- № 5.- P. 316.
7. Schatz F., Kayisli U.A., Vatandaslar E., Ocak N., Guller S., Abrahams V.M., Krikun G., Lockwood C.J. Am J Reprod Immunol.- 2012.- № 68(2).- P. 146-153.
8. Моço N.P., Martin L.F., Pereira A.C., Polettini J., Peraçoli J.C., Coelho K.I., da Silva M.G. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.- 2013.-№171(1).- p.12-17.
9. Mor G., Kwon J. American Journal of Obstetrics and Gynecology.- 2015.- № 213 (4).- S. 131.
10. Kumar N., Nandula P., Menden H., Jarzembowski J., Sampath V. J Matern Fetal Neonatal Med.- 2017.- №30(13). - P.1588-1595.

SUMMARY

GENETIC FEATURES OF FACTORS OF INNATE IMMUNITY IN THE DEVELOPMENT OF PREMATURE TERMINATION OF PREGNANCY

Tkachenko V.B., Vorobyeva I.I., Skripchenko N.Ya., Tolkach S.N., Zhivetskaya-Denisova A.A., Nakvasnyuk T.S.

National Academy of Medical Sciences of Ukraine State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician E.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
Ukraine, Kyiv

RELEVANCE

Studying the mechanisms of regulation of innate immunity plays a crucial role in understanding the pathogenesis of miscarriage. Objective: to study the role of functional polymorphisms G753A in the TLR2 gene, C399T in the TLR4 gene and G2848A in the TLR9 gene in the development of miscarriage in women of the Ukrainian population.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS

DNA samples were analyzed in 139 women of the Ukrainian nation: 39 pregnant women with miscarriage and 100 pregnant women with physiological pregnancy. Genotyping by polymorphic markers was performed: TLR2 (G753A), TLR4 (C399T), TLR9 (G2848A). The multiplicative and general models of inheritance are used.

RESULTS

It was shown that when miscarriage of the A allele of the TLR 2 gene is shown to increase the chance of developing termination of pregnancy by 10.76 times, the GA genotype by 11.31; for the T allele of the TLR4 gene, this value is 1.75; for the CT genotype, 2.74; for the TLR9 gene A allele, the odds ratio is 2.44; for the GA genotype, 2.20.

FINDINGS

A study of the genetic characteristics of innate immunity factors in women of the Ukrainian nation showed that the carriage of the A allele of the TLR2 and TLR9 genes and the T allele of the TLR4 gene increases the risk of premature termination of pregnancy.

Key words: miscarriage, factors of congenital immunity, allelic polymorphism, genotype.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖҮКТІЛІКТІҢ МЕРЗІМІНЕН БҰРЫН ТОҚТАТЫЛУЫНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ ТУА БІТКЕН ИММУНИТЕТ ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

В.Б. Ткаченко, И.И. Воробьева, Н.Я. Скрипченко, С.Н. Толкач,
А.А. Живецкая-Денисова, Т.С. Наквасюк

«Педиатрия, акушерия және гинекология институты» мемлекеттік мекемесі
Академик Е.М. Лукьянов атындағы Украинаның МҒҰА»

Өзектілік. Туа біткен иммунитетті реттеу механизмін зерттеу жүктіліктің мерзімінен бұрын тоқтатылуының патогенезін түсінуде маңызды рөл атқарады.

Зерттеудің мақсаты: TLR2 геніндегі G753A, TLR4 геніндегі C399T және TLR9 геніндегі G2848A функционалды полиморфизмдердің украин халқының әйелдерінде жүктіліктің соңына дейін жетіспеуінің дамуындағы рөлін зерттеу.

Материалдар мен зерттеу әдістері. Украин ұлтының 139 әйелінде ДНҚ сынамалары алынды: жүктілігі соңына дейін жетпеген 39 әйел және физиологиялық жүктілігі бар 100 жүкті әйел. Полиморфты маркерлермен генотиптеу жүргізілді: TLR2 (G753A), TLR4 (C399T), TLR9 (G2848A). Мұрагерліктің мультипликативті және жалпы модельдері қолданылады.

Нәтижелер: Жүктіліктің болмауы кезінде TLR 2 аллелі жүктіліктің тоқтатылуын 10,76 есеге, GA генотипін 11,31-ге арттыратынын көрсетті. TLR4 генінің T аллелі үшін бұл мән 1,75 құрайды; CT генотипі үшін - 2,74; TLR9 генінің A алласы үшін, коэффициенттер коэффициенті - 2,44; GA генотипі үшін - 2.20.

Қорытындылар. Украин ұлтындағы әйелдерде туа біткен иммунитет факторларының генетикалық сипаттамаларын зерттеу TLR2 және TLR9 гендерінің A аллелін және TLR4 генінің T аллелін тасымалдау жүктіліктің мерзімінен бұрын тоқтатылу қаупін арттыратынын көрсетті.

Түйін сөздер: жүктіліктің соңына дейін жетпеуі, туа бітті иммунитеттің факторлары, аллельді полиморфизм, генотип.

Контактная информация:

Ткаченко Виктория Борисовна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М.Лукьяновой НАМН Украины». г. Киев, 04050, ул. Платона Майбороды, 8

Тел. (+38044) 483-80-59, Viber 0633416440,
e-mail: mdviktoriiaatkachenko@gmail.com ORCID 0000-0001-6622-9324

ПРЕСС-РЕЛИЗ 20-21 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА В Г. АКТОБЕ СОСТОЯЛАСЬ V РЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ.

Цель конференции – дать возможность специалистам Западного региона Казахстана, чья работа сопряжена с репродуктологией, встретиться, обменяться опытом и достижениями, услышать самую актуальную информацию о достижениях в сфере ВРТ. Мероприятие проходило при поддержке *Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. М. Оспанова*. На открытии конференции выступил с приветственным словом начальник *Управления здравоохранения* Асет Аскерович Калиев.

Все права защищены. Используйте активную ссылку на inform.kz https://www.inform.kz/ru/naznachen-rukovoditel-upravleniya-zdravoohraneniya-aktyubinskoy-oblasti_a2670229



В конференции участвовали ведущие специалисты, занимающиеся проблемами фертильности человека, из Казахстана и Российской Федерации Среди них: профессор Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Шахова Марина Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Муйжнек Екатерина Леонидовна, кандидат медицинских наук, врач репродуктолог Карибаева Шолпан Кенесовна и многие другие. Были проведены симпозиумы, дискуссии, мастер-классы по актуальным проблемам ВРТ.

Мероприятие посетило более 300 медиков, было заслушано 25 докладов.



ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- 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.



С ЗАБОТОЙ О БЕСЦЕННОМ!



Охрана здоровья женщины во время беременности – важная государственная задача, во многом определяющая качество воспроизводства населения страны. Казахстан взял на себя выполнение международных обязательств по достижению 4 и 5 Целей развития тысячелетия ООН — снижение материнской и детской смертности.

Инструментом оценки достижения поставленных целей в охране материнства и детства является Дорожная карта по повышению эффективности работы и внедрению интегрированной модели службы родовспоможения и детства в РК на 2016–2019 годы, в которой поставлены задачи по анализу и совершенствованию нормативно-правовой базы по акушерству и неонатологии с учетом международной практики и рекомендаций ВОЗ, а в частности, пересмотры приказов, аналитических справок по ежегодному аудиту перинатальной смертности, вопросы по эффективности межведомственного взаимодействия в решении вопросов охраны здоровья.

Очень важна маршрутизация перинатальной помощи. Сегодня при правильном использовании регионализации ее функционирование оправдывает себя как на территории высокоразвитых, так и в развивающихся странах. В Казахстане регионализация перинатальной помощи находится на стадии развития, в частности ее 3 уровень, соответствующий перинатальному центру, который должен быть укомплектован с учетом материально-технической базы, коечного фонда, кадровой обеспеченности. При этом следует отметить актуальность дальнейшего совершенствования оказания перинатальной помощи в Республике Казахстан в условиях регионализации с целью ее клинично-экономической эффективности.

Снижение перинатальной смертности всегда было и остается одной из важнейших задач акушерства, перинатологии и неонатологии. Один из важнейших аспектов перинатальной медицины – качественное оснащение перинатальных центров. Как пример можно привести «Городской Перинатальный Центр» г. Алматы.

Сегодня Перинатальный центр г. Алматы - крупнейшая родовспомогательная организация. Коечная мощность стационара - 270 коек. Ежегодно в Центре проходит 6-7 тысяч родов, из них 70% - преждевременные.

Развитие медицины позволило многим женщинам с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, почек и других органов иметь детей. Перинатальная медицинская помощь заключается в заботе не только рожденных детей, но и плодов. В практике работы применяются новые перинатальные технологии, достижения и разработки медицинской науки, программа «Безопасного материнства. Департамент Здравоохранения оказывает большую помощь в оснащении Перинатального центра медицинской техникой: в отделении реанимации имеются суперсовременные дыхательные аппараты, с помощью которых удается выводить пациенток из критического состояния в связи с осложнениями беременности и родов. Перинатальный центр также оснащен лапароскопической аппаратурой, что позволило освоить лапароскопические операции. Современные аппараты для ультразвукового исследования помогают улучшить качество антенатального наблюдения, с помощью барокамер проводится гипероксигенотерапия беременным и родильницам. Компания TOO Surgicare Kazakhstan установила самое современное оборудование в этом учреждении: инкубаторы для новорожденных CHS - i1000 (JW BioScience, Республика Корея) и операционный стол CHS – 790 II, (JW BioScience, Республика Корея). Компания TOO Surgicare Kazakhstan – лидер в комплексном оснащении родильных домов и больших перинатальных центров. В линию оборудования Surgicare Kazakhstan входят такие бренды, как Belimed (паровые стерилизаторы и моечные машины), Fujifilm с линейкой Sonosite (ультразвуковые аппараты), Medec International (наркозно-дыхательные аппараты), Daiwha (инфузионные насосы и электрохирургические устройства), METRAX GmbH (дефибрилляторы Primedic), Mondeal Medical Systems GmbH (системы имплантации), Pérouse médical (порт-системы), PMS Medikal (расходные материалы для стерилизации), Renosem (плазменные стерилизаторы), Sterilux (расходные материалы для стерилизации), она может под ключ оснастить кабинет врача или медицинское учреждение. Компания TOO Surgicare Kazakhstan выражает свою благодарность Министерству здравоохранения Республики Казахстан за выбор нашего оборудования.

Surgicare – с заботой о бесценном!

Правила оформления статей

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

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

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

Статьи в формате PDF не высылать.

4. Титульное оформление статьи:

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

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

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

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

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

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

10. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставочным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (название статей не дается). Пример: Серов В.В. 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.

Комплексная прегравидарная подготовка может помочь зачать ребенка



Эстрогены участвуют в подготовке эндометрия к беременности т.к. способствуют:

- Улучшению рецептивности эндометрия
- Увеличению толщины эндометрия



Комбинация инозитола и фолиевой кислоты способствует:

- Улучшению качества ооцитов
- Увеличению частоты имплантации
- Профилактике пороков развития нервной трубки



Витамин Д способствует имплантации и взаимодействию эмбриона и эндометрия благодаря активации гена HOXA 105

ДИВИГЕЛЬ — КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению. **МНН:** Эстрадиол **Состав:** эстрадиола гемигидрат, соответственно эстрадиола 0,5 мг или 1,0 мг; **Код АТХ:** G03CA03. **Фармакодинамика:** биодоступность эстрадиола при применении препарата Дивигель составляет 82%. **Показания:** симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов, при естественной или искусственной менопаузе и других эстрогендефицитных состояниях. Профилактика постменопаузного остеопороза с высоким риском перелома, когда другие лекарственные средства для профилактики остеопороза противопоказаны или непригодны. **Имеются противопоказания.** Подробная информация содержится в инструкции к лекарственному препарату Дивигель. РК-ЛС-5№009623

ФЕРТИНА — КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ: **Форма выпуска:** Порошок растворимый в пакетике-саше массой 3 г. по 30 пакетиков-саше в пачке. Фертина — биологически активная добавка к пище, не является лекарством Фертина может оказывать положительное действие на репродуктивную функцию у женщин, т.к. ее компоненты способствуют нормализации функции яичников, улучшению качества ооцитов и восстановлению менструального цикла. Фертина может применяться в качестве вспомогательного средства при СПКЯ, а также в протоколах ВРТ. Определение суточной дозы и продолжительности приема Фертина может производиться врачом индивидуально. **Противопоказания:** Индивидуальная непереносимость компонентов. **Можно принимать беременным и кормящим.** Подробная информация в листке-вкладыше. СРР: RU.77.99.88.003.E.002116.05.18 от 25.05.2018

УЛЬТРА-Д — КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ: Витамин Д, относящийся к группе жирорастворимых. **Состав:** 1 таблетка содержит: активные ингредиенты: Холекальциферол 25 мкг (1000 МЕ). Ультра-Д биологически активная добавка к пище, не является лекарством. Определение суточной дозы и продолжительности приема Ультра-Д может производиться врачом индивидуально. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов. **Можно принимать беременным и кормящим.** Подробная информация в листке-вкладыше. RU.77.99.88.003.E.001288.03.17 от 17.03.2017

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



ТОО «Орион Фарм» Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Толе би 69, офис 31, тел.: +7 727 272 60 53



GYN-001/12/2018