

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

3 (16)
2013

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **В. Н. Локшин, Э. А. Ахметова**
Вспомогательные репродуктивные технологии в Республике Казахстан по данным регистра 2011 г.
- **Н. Мицьо**
Улучшение исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий при использовании рекомбинантного лютеинизирующего гормона
- **И. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко, А. А. Козачек, Е. А. Гюльмамедова**
Состояние репродуктивной системы и соматический статус женщин, включенных в программу ВРТ
- **С. И. Тевкин, М. С. Шишиморова, Н. М. Джусубалиев, В. Е. Полумисков**
Культивирование эмбрионов в среде, содержащей гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) у пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ в анамнезе



Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Главный редактор

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

**Заместители
главного редактора**

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

Редакционная коллегия

Л. М. Актаева, О. А. Алимбекова, А. А. Ахметова, А. А. Байназарова, Ж. Е. Баттакова,
Х. М. Бикташева, Р. К. Валиев, Т. М. Джусубалиева, А. М. Доцанова, Д. Р. Кайдарова,
Ш. К. Карибаева, Л. С. Каюпова, И. П. Коркан, Н. М. Мамедалиева, Г. К. Омарова,
В. Е. Полумисков, Г. С. Святова, Т. М. Укыбасова, Т. Е. Хусаинов, В. В. Чистяков

Ответственный секретарь

Л. А. Бадельбаева

Редакционный совет

М. К. Алчинбаев (Казахстан), М. Б. Аншина (Россия), Г. У. Асымбекова (Кыргызстан),
Н. Б. Ахматулина (Казахстан), Ф. В. Дахно (Украина), М. Dirnfeld (Израиль),
В. М. Здановский (Россия), В. Д. Зукин (Украина), Е. А. Калинина (Россия),
Н. А. Каюпова (Казахстан), М. В. Киселева (Россия), В. С. Корсак (Россия),
Р. С. Куздембаева (Казахстан), Л. А. Левков (Финляндия), И. О. Маринкин (Россия),
Н. Н. Мезинова (Казахстан), Т. А. Назаренко (Россия), А. И. Никитин (Россия),
А. А. Попов (Россия), Е. Б. Рудакова (Россия), С. Н. Султанов (Узбекистан),
Т. Ф. Татарчук (Украина), R. Frydman (Франция), Б. В. Шалекенов (Казахстан),
А. Е. Schindler (Германия), А. М. Юзько (Украина),

Адрес редакции

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 99
тел.: +7 (727) 234 34 34, 234 37 37, факс: +7 (727) 292 77 84
e-mail: karm2008@mail.ru
Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz

Собственник

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель

Республика Казахстан, 050008
г. Алматы, пр. Абылай хана, 58, 2 эт., оф. 209
уг. ул. Макаева (вход с ул. Макаева)
тел.: +7 (727) 273 85 84
e-mail: info@medmedia.kz, editor@medmedia.kz
skype: 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 100 экз.

Отпечатано в типографии ТОО “DeLuxe Printery”

Казахстан, г. Алматы, ул. Бегалина, 38

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.

Содержание

<i>От главного редактора</i>	4
<i>Общественное здравоохранение</i>	
Вспомогательные репродуктивные технологии в Республике Казахстан по данным регистра 2011 г. <i>В. Н. Локишин, Э. А. Ахметова</i>	5
<i>Обзоры</i>	
Экологически зависимые нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) <i>А. И. Никитин</i>	12
Улучшение исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий при использовании рекомбинантного лютеинизирующего гормона (обзор литературы) <i>Н. Мицьо</i>	17
<i>Проблемы репродукции</i>	
Состояние репродуктивной системы и соматический статус женщин, включенных в программу ВРТ <i>И. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко, А. А. Козачек, Е. А. Гюльмамедова</i>	25
<i>Клиническая эмбриология</i>	
Культивирование эмбрионов в среде, содержащей гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) у пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ в анамнезе <i>С. И. Тевкин, М. С. Шिशиморова, Н. М. Джусубалиев, В. Е. Полумисков</i>	30
<i>Генетика</i>	
Проведение преимплантационного генетического скрининга в результате биопсии трофэктодермы на криоконсервированных эмбрионах (клинические случаи) <i>М. С. Шिशиморова, С. И. Тевкин, В. Е. Полумисков, В. Н. Локишин</i>	37
<i>Женское здоровье</i>	
Современные подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний придатков матки <i>В. А. Бенюк, Л. Д. Ластовецкая, Е. А. Шерба</i>	43
<i>Ведение беременности</i>	
Истмико-цервикальная недостаточность. Тактика и стратегия – комплексный подход <i>Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобова, Г. Ю. Судакова, С. Ж. Данелян, А. С. Галкина, А. В. Ван</i>	49
<i>Медицинская психология</i>	
Нарушения психосексуального состояния женщин репродуктивного возраста и его влияние на фертильность <i>Н. Г. Ципурия, Е. А. Ускова, Т. А. Асимова, А. С. Сагадиев</i>	54

Content

<i>From the chief of editor</i>	
<i>Public healthcare</i>	
Assisted reproductive technology in the Republic of Kazakhstan according to the register 2011 <i>V. N. Lokshin, E. A. Ahmetova</i>	
<i>Review</i>	
Environmentally dependent of violation of reproductive function (review a literature) <i>A. I. Nikitin</i>	
Improving the outcomes of assisted reproductive technologies in the use of recombinant luteinizing hormone (review a literature) <i>N. Mico</i>	
<i>Problems of reproduction</i>	
Condition of the reproductive system and the performance status of women included in program ART <i>I. D. Gyulmamedova, O. S. Docenko, A. A. Kozachek, E. A. Gyulmamedova</i>	
<i>Clinical embryology</i>	
Growth of embryo in a medium, comprising granulocyte- macrophage colony-forming of factors (GM-SCF) in patients with previous unsuccessful attempts ART in past history <i>S. I. Tevkin, M. S. Shishimorova, N. M. Dzhusubaliev, V. E. Polumiskov</i>	
<i>Genetics</i>	
Carrying preimplantation genetic screening as a result of trophoctoderm biopsy for cryopreserved embryos (clinical cases) <i>M. S. Shishimorova, S. I. Tevkin, V. E. Polumiskov, V. N. Lokshin</i>	
<i>Women's health</i>	
Modern approaches to diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the uterus <i>V. A. Benyuk, L. D. Lastoveckaya, E. A. Sherba</i>	
<i>Management of pregnancy</i>	
Isthmic-cervical insufficiency. Tactics and strategy, an integrated approach <i>Yu. E. Dobrokhotova, E. M. Dzjobava, G. Yu. Sudakova, S. Zh. Danelyan, A. S. Galkina, A. V. Van</i>	
<i>Medical psychology</i>	
Violations of psychosexual status of women of reproductive age and its influence on fertility <i>N. G. Cipuriya, E. A. Uskova, T. A. Asimova, A. S. Sagadiev</i>	

Обмен опытом

Опыт применения препарата Дивигель в различных программах вспомогательных репродуктивных технологий
Н. К. Айсбаева 58

Инновации в репродуктивной медицине

Октенисепт в гинекологии
Ликвидация вагинальных инфекций – также во время беременности и кормления грудью 61

Почему они не приходят? 63

Хроника событий 64

Правила оформления статей 66

Exchange of experience

Experience with the medicine Divigel in various programs of assisted reproductive technologies
N. K. Aisabaeva

Innovation in reproductive medicine

Okteninsept in Gynecology.
The elimination of vaginal infections- Also during pregnancy and lactation

Why don't they come?

Chronicle of events

Rules of registration articles

От главного редактора



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

Уважаемые коллеги!

В Ваших руках 16-17 номер журнала «Репродуктивная медицина», который посвящен первому юбилею – 5-летию КАРМ. Журнал выходит в преддверии главного события в жизни Ассоциации – Ежегодной международной конференции. За 5 лет конференция КАРМ стала традиционной площадкой для обсуждения современных проблем, связанных с патологией репродуктивной системы, и, в первую очередь, с бесплодием. При проведении первой Учредительной конференции в 2008 году было трудно представить, что ее участниками всего через несколько лет станут более 400 акушеров-гинекологов, эмбриологов, генетиков, андрологов и других специалистов, работающих в области репродуктивной медицины. Участники форума, как и авторы журнала, – ученые и практики из стран дальнего и ближнего зарубежья, известные далеко за пределами нашей страны. Быстрыми темпами развиваются в Казахстане вспомогательные репродуктивные технологии. Число программ ВРТ выросло почти до 5000; гражданам Казахстана стали доступны практически все новейшие достижения мировой репродуктологии. У супружеских пар, ранее обреченных на бездетность, родилось более 8000 здоровых детей. С 2010 года, благодаря решению Министра здравоохранения РК, в стране появилась возможность проводить программы ЭКО за счет бюджетных средств. Их число выросло в 6 раз и составляет более 15% проводимых в стране циклов. Неуклонно растет их эффективность, которая публично оценивается экспертами КАРМ. Стало традицией в конце года обсуждать с Министром здравоохранения РК итоги проведения бюджетных программ и современные проблемы развития репродуктивной медицины. Такая встреча состоялась и в этом году – 7 октября, с участием руководителей наиболее известных в стране клиник, выполняющих государственный заказ в рамках ГОБМТ и руководителей департаментов МЗ РК, под председательством Министра С.З. Каирбековой. Совместно были определены пути развития ВРТ в стране, проведен комплексный анализ программ ВРТ, выполненных за прошедшие три года в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, благодаря чему на свет появилось около 500 детей.

Как правило, вторая половина года наполнена рядом важных событий в области репродуктивной медицины – Конгресс ESHRE, ежегодные форумы Украинской и Российской Ассоциаций, и, наконец, Конференция КАРМ. В нашем журнале представлены публикации участников нынешней конференции, посвященные наиболее актуальным вопросам репродуктивной медицины. В числе авторов известные российские, украинские и казахстанские исследователи, практические врачи. Это, несомненно, свидетельство роста авторитета казахстанской репродуктологии, ее главного форума – ежегодной конференции КАРМ, и, конечно же, нашего журнала. Я желаю всем участникам конференции КАРМ, читателям и авторам журнала крепкого здоровья, благополучия, профессиональной удачи и, конечно же, новых творческих побед!

С уважением, член-корр. НАН РК,
проф. **В. Н. Локшин**

УДК 618.177-089.888.11

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА 2011 г.

В. Н. Локшин, Э. А. Ахметова

*Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины, Институт репродуктивной медицины,
Казахстан, Алматы
Министерство здравоохранения РК,
Казахстан, Астана*

АННОТАЦИЯ

На основании клинико-статистического анализа 4568 пациенток с бесплодием изучена структура причин бесплодия, определена потребность в проведении программ ВРТ. Проведена оценка состояния ВРТ в республике Казахстан, определены перспективы их развития.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, организация медицинской помощи.

Бесплодный брак остается одной из важных медико-социальных проблем, к которой все более серьезно привлечено внимание всего общества. Эффективное лечение бесплодного брака рассматривается как фактор улучшения демографической ситуации и как индикатор современного развития медицинской науки и практики. Частота бесплодного брака составляет 15-16% в общей популяции супружеских пар. В Республике Казахстан реальная статистика частоты бесплодного брака отсутствует. По различным данным его частота колеблется от 12 до 15,5% [1].

В соответствии с законодательством Республики Казахстан, женщины имеют право на лечение бесплодия, в том числе с применением современных вспомогательных репродуктивных методов и технологий, разрешенных в Республике Казахстан: донорство половых клеток, искусственную инсеминацию, искусственное оплодотворение и имплантацию эмбриона. Мужчины и женщины, достигшие брачного возраста, имеют право на хранение половых клеток. Граждане имеют право на защиту своих репродуктивных прав и свободный репродуктивный выбор, получение услуг по охране репродуктивного здоровья и планированию семьи, получение достоверной и полной информации о состоянии своего репродуктивного здоровья, охрану здоровья в период беременности, при родах и после родов. Основные положения о правовом статусе ВРТ вошли в 17 Главу Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», принятого в 2009 году [2]. На основании Кодекса приняты основные нормативные документы в области охраны репродуктивного здоровья. Министром здравоохранения РК были изданы приказы «Об утверждении Правил о порядке и условиях применения вспомогательных репродуктивных методов и технологий», «Об утверждении Правил и условий хранения половых клеток (гамет)», «Об утверждении Правил проведения хирургической стерилизации граждан», «Об организации лечебно-профилактической помощи детям и подросткам», «Об утверждении Правил проведения научных исследований в области репродуктивного здоровья с участием граждан». Кодекс провозгласил, что в Республике Казахстан клонирование человека запрещается.

Законодательство РК устанавливает, что граждане, состоящие в зарегистрированном браке, имеют право на использование вспомогательных репродуктивных методов и технологий только по взаимному согласию. Граждане, давшие согласие на использование вспомогательных репродуктивных методов и технологий, имеют равные права и обязанности родителей в отношении будущего ребенка по его воспитанию и содержанию в соответствии с законодательством Республики Казахстан. В республике разрешено суррогатное материнство по медицинским показаниям, которое предполагает вынашивание и рождение ребенка по договору между суррогатной матерью и потенциальными родителями с выплатой вознаграждения либо без такового. Закон установил, что суррогатная мать не вправе отказаться от передачи рожденного ею ребенка лицам, заключившим с ней договор, а равно передавать ребенка иным лицам.

При использовании вспомогательных репродуктивных методов и технологий выбор пола будущего ребенка не допускается, за исключением случаев возможности наследования заболеваний, связанных с полом. Наш закон констатирует, что человеческий эмбрион не может быть получен для коммерческих (купли-продажи), военных и промышленных целей.

Цель настоящего исследования

Оценить современное состояние системы оказания специализированной медицинской помощи супружеским парам, страдающим бесплодием и определить перспективы ее развития в Республике Казахстан.

Материал и методы исследования

На базе Городского Центра Репродукции Человека г. Алматы нами проведено клинико-статистическое исследование 4658 амбулаторных карт пациенток с бесплодием.

Проведенный анализ показал, что трубно-перитонеальное бесплодие имело место у 1416 пациенток, что составило 31%, в 1443 случаях (32%) эндокринное – у 1709 (37%) женщин имело место смешанное бесплодие. Эндометриоз различной степени тяжести был диагностирован у 776 женщин, что составило 17%.

При обследовании супругов пациенток с бесплодием, у 1644 из них были установлены нарушения сперматогенеза, что составило 36%.

Таблица 1 – Распределение пациенток программ ВРТ по возрасту
(Данные отчета центра ЭКО, 2010 г.)

Возраст женщин	ЭКО (n)	%	ИКСИ (n)	%
Менее 29 лет	245	27,3	100	43,8
30-34 года	275	30,7	66	29,0
35-39 лет	265	29,6	49	21,5
40-44 года	106	11,8	12	5,3
45 лет и более	5	0,6	1	0,4
Всего женщин	896	100,0	228	100,0

Проведенный анализ возможных методов лечения супружеских пар с бесплодием позволил установить, что 33% или 1507 бесплодных супружеских пар, наблюдавшихся в Центре репродукции, нуждаются в помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4].

В структуре причин бесплодия у пациенток, направленных в клиники ВРТ методами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) трубный фактор имел место в 38% случаев, эндокринные причины обусловили бесплодие у 10% пациенток, в 30% случаев имело место смешанное бесплодие. Нарушения сперматогенеза имели место в 32% случаев, иммунологическая несовместимость диагностировалась в 4% случаев, комбинированное бесплодие (сочетание мужского и женского факторов) имело место у 29% супружеских пар.

Среди причин мужского бесплодия 41% приходился на астенозооспермию, 35,5% – олиготератозооспермию, 2,5% – на тератозооспермию, 7% на аспермию. Около 10% программ при мужском факторе бесплодия проводилось со сперматозоидами, полученными при TEZE. Средний возраст пациентов составил $34,2 \pm 2,1$ года.

19,9% нуждались в проведении программ с донорскими ооцитами, 7% составили программы суррогатного материнства.

Среди пациенток, прошедших программы ЭКО и ИКСИ, преобладали женщины до 35 лет, они составили 61%. Пациентки от 35 до 39 лет составили 27,9% (29,6% при ЭКО и 21,5% при ИКСИ). (Таб. 1).

В Казахстане в настоящее время в 14 центрах ЭКО ежегодно лечение методами ВРТ получают более 4000 супружеских пар. Динамика числа программ ВРТ в стране представлена на рисунке 1. Приведенные данные демонстрируют рост числа проводимых программ ВРТ после начала этапа государственного финансирования части циклов за счет средств государственного бюджета с 2010 в среднем на $12 \pm 1,2\%$. Около 12% от общего числа супружеских пар, получающих лечение в казахстанских клиниках ВРТ, являются гражданами других государств и чаще всего Узбекистана, Киргизии и Таджикистана (рис. 1).

В Казахстане на 1 млн населения проводится чуть больше 260 программ ВРТ, в то же время в России, а тем более в

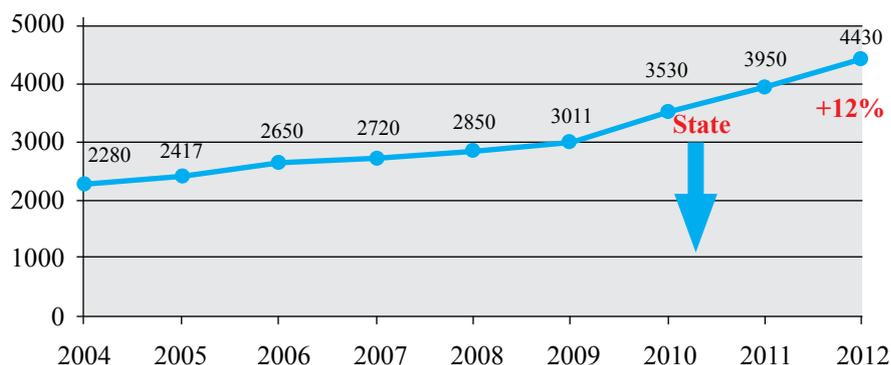
европейских странах, он значительно выше, достигая 1500 на 1 млн населения в Бельгии и 380 в России.

Активность медицинской общественности и пациентов, активная работа Министерства здравоохранения привели к старту программы государственного финансирования программ ВРТ у части нуждающихся в этом пациентов – 100 супружеских пар в 2010, 350 – в 2011 году и 600 в 2012 году. «Квотные» программы осуществляются у пациенток с преимущественно трубно-перитонеальным бесплодием, а также легкими и средней тяжести нарушениями сперматогенеза. Все программы проводятся в пяти центрах ВРТ, два из которых государственные. На 2013 год число бюджетных программ увеличено до 600. Решение о направлении на лечение методами ВРТ принимают ВКК при управлениях здравоохранения регионов с верификацией диагноза и основной причины бесплодия в центрах ВРТ, где планируется проведение лечения. Таким образом, в нашей стране сегодня компенсацию на проведение ВРТ получают чуть более 15% пациентов, получающих лечение в клиниках ВРТ. В то же время, в большинстве западноевропейских стран этот показатель существенно выше (Таб. 2), а в Израиле государство оплачивает столько программ, сколько необходимо для рождения здорового ребенка.

Важным организационным моментом является осуществление преемственности в работе Центров репродукции человека с центрами ВРТ, женскими консультациями, акушерскими стационарами. Отлаженная работа по ведению супружеской пары с бесплодием от момента обращения к специалистам до успешного родоразрешения и квалифицированного ведения новорожденного является важной составляющей эффективного лечения.

Залогом успешного проведения бюджетных программ, несомненно, является тщательный отбор пациентов, и, конечно же, их адекватная подготовка к программе. Оценка овариального резерва при помощи современных существующих методов исследования (Антимюллеровский гормон, уровень ФСГ, число антральных фолликулов), исключение внутриматочной патологии при помощи гистероскопии, генетическое консультирование и обследование, профессиональный анализ спермограммы позволяют не только максимально правильно установить причину бесплодия, но и индивидуально выбрать оптимальную программу ВРТ (схему

Динамика роста циклов ВРТ в Казахстане (2004 – 2012 гг.)



12% пациентов из ближнего и дальнего зарубежья Узбекистан, Киргизия, Таджикистан, Россия, Великобритания, Австралия, Ю.Корея, Канада, Германия, ОЭ

Рисунок 1 – Число циклов ВРТ в РК (2004-2012 гг.)

стимуляции овуляции и эмбриологический протокол) [5].

Среди пациенток с бесплодием отмечена высокая частота эндометриоза [6].

Если в общей популяции пациенток с бесплодием его частота составляла по нашим данным 11%, то по данным клиник ВРТ этот показатель достигает 27%. Предварительное проведение адекватного эффективного лечения, включающего назначение агонистов-ГР-РГ, эндохирургическое вмешательство, выбор в пользу ультрадлинного протокола, существенно повышают результативность программы у этого контингента больных.

С 2008 года Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины стала членом Европейского Регистра ВРТ. Это участие позволяет оценивать уровень оказываемой помощи в сравнении с развитыми европейскими странами. Если в целом эффективность проводимых нами программ ВРТ существенно не отличается от среднеевропейских и Североамериканских (таб. 2) [7], то по ряду вопросов казахстанским репродуктологам есть области для серьезного совершенствования.

Одной из таких проблем остается проблема многоплодия при ВРТ. В Казахстане частота многоплодия в програм-

Таблица 2 – Компенсации государства программ ВРТ у пациенток с бесплодием

	Германия	Италия	Испания	Великобритания	Франция
Уровень компенсации	50%	100%	99%	100%	100%
Вмешательства, стоимость которых компенсируется	IVF/ICSI	IVF/ICSI	IVF/ICSI	IVF/ICSI	IVF/ICSI
Возрастной лимит	< 41 yrs	-	< 41 yrs	< 40 yrs	< 43 yrs
Количество циклов, которые подлежат компенсации	2-3	Без ограничений	3	0-3	4
Дополнительная оплата самими пациентами	50%	40-50%	60%	70-75%	10-15%
Ограничения в компенсации	+	+	+	+	+

Организация медицинской помощи при бесплодии



Рисунок 1 – Взаимодействие клиник ВРТ с другими лечебно-профилактическими учреждениями

мах на уровне 26%, а в ряде центров и значительно выше. Крайне малой остается частота селективного переноса одного эмбриона (не более 11%). В то же время, перенос трех и более эмбрионов очень распространен (до 20%).

Наши данные свидетельствуют о высокой частоте акушерских и перинатальных осложнений при многоплодии, что ставит решение проблемы многоплодия в ряд первоочередных. Многочисленные исследования, в том числе, выполненные и в Казахстане, показали, что при современном развитии эмбриологии и высокой квалификации репродуктологов при селективном переносе одного или двух эмбрионов, частота наступления беременности остается высокой, при этом риск многоплодия достоверно снижается [8]. Об этом свидетельствуют и результаты Скандинавских стран, где разрешен перенос только одного эмбриона.

С внедрением в нашей стране при ВРТ преимплантационной генетической диагностики, в 2006 году повысилась эффективность программ у супружеских пар с высоким риском хромосомной патологии. Однако таких программ в стране выполняется не более 120 (менее 2%). В плане проведения PGD, казахстанские центры ЭКО могли бы комплексироваться, учитывая высокую стоимость необходимого оборудования и самой программы (нет необходимости выполнения ее во всех центрах).

И, наконец, развитие ВРТ на современном уровне возможно только при условии ориентиров на высокие стандарты качества организации лаборатории эмбриологии и клиники в целом. Сегодня недостаточно оценивать уровень профессионализма врача-репродуктолога как обычного акушера-гинеколога. Необходимо создание новых стандартов с учетом появления реально новой врачебной специальности врача-репродуктолога. Требуют решения вопросы первичной специализации и последующего последипломного усовершенствования. В этом плане нельзя умалять значение важнейших конгрессов в области репродуктивной медицины (ESHRE, ASRM, PAPЧ), которые проводятся ежегодно и являются прекрасной школой для практикующих специалистов в области ВРТ.

Показатели эффективности работы центров ВРТ нами оцениваются на основании сравнения со среднеевропейскими. Уже сегодня эти показатели в ряде казахстанских клиник на уровне европейских. (Рис. 3)

Перспективы развития ВРТ в Казахстане связаны в первую очередь с ростом числа программ, проводимых за счет средств бюджета, причем, как республиканского, так и местного, с проведением научных исследований, с внедрением последних достижений мировой репродуктологии в практику нашей работы, в мультидисциплинарном сотрудничестве

Таблица 3 – Частота наступления беременности в программе ЭКО По данным Европейского регистра (2010 г.)

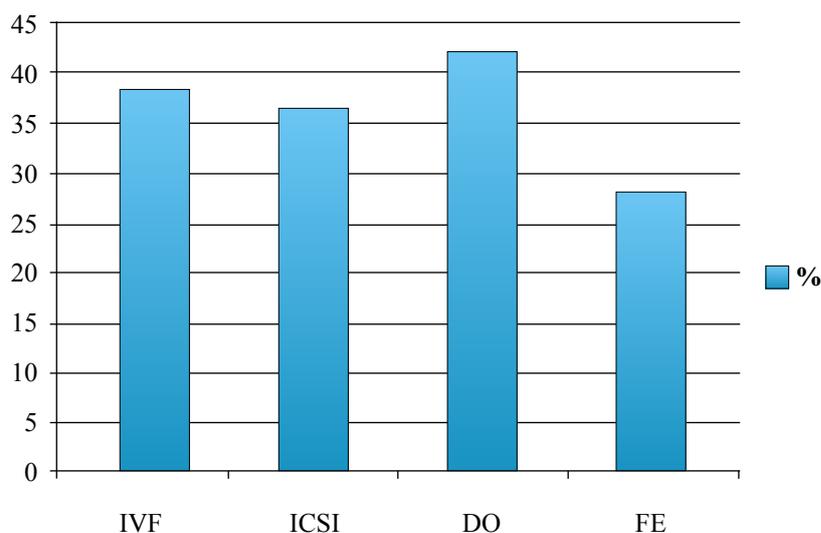
Возраст	Япония LBR/ИТТ	Великобритания LBR/ИТТ	Австралия NZ LBR/ИТТ	США LBR/ИТТ	Казахстан
< 35	15%	33.1%	37.8%	41%	39%
35-39	10%	23.25%	18.0%	27%	26%
40-44	4%	8.5%	6.8%	12.6%	6%

с генетиками, урологами-андрологами, онкологами (расширение возможностей применения ВРТ у онкологических больных), и, конечно же, с международным профессиональным сообществом. В 2011 г. Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины совместно с МЗ РК приняли «Программу развития репродуктивной медицины в стране до 2014 г.» (Рис. 4). Программа предусматривает создание государственного регистра ВРТ, разработку современных нормативных актов, стандартов специалистов ВРТ, про-

грамм последипломной подготовки. Важным стимулом для развития клиник служит распределение бюджетных средств между клиниками на основании результатов работы и уровня оказания медицинской помощи.

Таким образом, проведенный анализ состояния ВРТ в Республике Казахстан свидетельствует о хорошей динамике развития репродуктивной медицины в стране, постоянном совершенствовании правовой нормативной базы и реальной оценке существующих проблем.

Эффективность программ ВРТ в Республике Казахстан (данные регистра 2010 г.)



Take home baby rate – 28,1%

Рисунок 3 – Эффективность программ ВРТ в Республике Казахстан (2010 г.)

1. Создание регистра пациентов с бесплодием – обновление 2 раза в год

2. Определить областные центры по лечению бесплодного брака, как координаторов работы по лечению бесплодия

3. Утверждение протоколов по диагностике и лечению бесплодного брака (совместно с НИИ Урологии)

4. Внесение данных в регистр – обязанность всех центров ВР (подготовка приказа МЗ РК)

5. Утвердить положение о центре ЭКО (порядок работы, правила лицензирования и аккредитации)

6. Утвердить стандарт специалистов, работающих в Центрах ВРТ – акушер – гинеколог – репродуктолог, эмбриолог, андролог, генетик (разработаны КАРМ)

7. Разработать и утвердить программы постдипломной подготовки специалистов Центров ВРТ – разработаны КАРМ, определить ИРМ как центр подготовки специалистов для центров

Рисунок 4 – Программа развития репродуктивной медицины в РК 2012-2014 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии / Локишин В. Н., Джусубалиева Т. М. – Алматы, – 2005, – с. 275
2. Кодекс Республики Казахстан от 18.09.2009 N 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения»
3. Локишин В. Н. Научное обоснование современных организационных форм улучшения репродуктивного здоровья женщин (на материале Республики Казахстан) // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук: – Санкт-Петербург, – 2005. – с. 42
4. Локишин В. Н. Особенности программы экстракорпорального оплодотворения при сниженном резерве яичников. Журнал «Акушерство, гинекология и перинатология», – №3 – 2007 – с. 32-35
5. Кулаков В. И., Смольникова В. Ю., Кундарова Л. Б. Эндометриоз в программе ЭКО, в кн.: Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении мужского и женского бесплодия. М., 2004 г., с. 516-533
6. J. de Mouzon, Goossens V., Bhattacharya S., Castilla J. A., Ferraretti A. P., Korsak V., Kupka M., Nygren K. G., Nyboe Andersen A., and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE
7. Локишин В. Н., Чистяков В. В., Чистякова А. Е., Полумисков В. Е. – Многоплодие и вспомогательные репродуктивные технологии. – Эффективные перинатальные технологии в улучшении репродуктивного здоровья, Алматы-Актау, 2010 г., с. 103-105

REFERENCES

1. *Besplodie i vspomogatelnyie reproductivnyie tehnologii / Lokshin V. N., Dzhusubalievа T. M. – Almatyi, – 2005, – s. 275*
2. *Kodeks Respubliki Kazahstan ot 18.09.2009 N 193-IV «O zdorove naroda i sisteme zdravoohraneniya»*
3. *Lokshin V. N. Nauchnoe obosnovanie sovremennyih organizatsionnyih form uluchsheniya reproductivnogo zdorovya zhenschin (na materiale Respubliki Kazahstan) // Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk: – Sankt-Peterburg, – 2005. – s. 42*
4. *Lokshin V. N. Osobennosti programmy ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya pri snizhennom rezerve yaichnikov. Zhurnal «Akusherstvo, ginekologiya i perinatologiya», – №3 – 2007 – s. 32-35*
5. *Kulakov V. I., Smolnikova V. Yu., Kundarova L. B. Endometrioz v programme EKO, v kn.: Ekstrakorporalnoe oplodotvorenie i ego novyye napravleniya v lechenii muzhskogo i zhenskogo besplodiya. - M., - 2004, - s. 516-533*
6. *J. de Mouzon, Goossens V., Bhattacharya S., Castilla J. A., Ferraretti A. P., Korsak V., Kupka M., Nygren K. G., Nyboe Andersen A., and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE*
7. *Lokshin V. N., Chistyakov V. V., Chistyakova A. E., Polumiskov V. E. – Mnogoplodie i vspomogatelnyie reproductivnyie tehnologii. – Effektivnyie perinatalnyie tehnologii v uluchshenii reproductivnogo zdorovya, Almatyi-Aktau, - 2010, s. 103-105*

ТҮЙІНДЕМЕ

2011 Ж. ТІРКЕЛІМ ДЕРЕКТЕРІ БОЙЫНША ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ КӨМЕКШІ РЕПРОДУКТИВТІК ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ

В. Н. Локшин, Э. А. Ахметова

Қазақстандық репродуктивтік медицина қауымдастығы, Репродуктивтік медицина институты,

Қазақстан, Алматы

ҚР денсаулық сақтау министрлігі,

Қазақстан, Астана

Бедеуліктен зардап шегетін 4568 пациент әйелді клиникалық-статистикалық талдау негізінде бедеулік себептерінің құрылымы зерттелді, КРТ бағдарламаларын жүргізу қажеттілігі анықталды. КРТ жағдайы бағаланды, олардың даму болашағы анықталды.

Түйін сөздер: бедеулік, көмекші репродуктивтік технологиялар, медициналық көмекті ұйымдастыру

SUMMARY

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN ACCORDING TO THE REGISTER 2011

V. N. Lokshin, E. A. Ahmetova

*Kazakhstan Association of reproductive medicine, Institute of reproductive medicine,
Kazakhstan, Almaty
Ministry of healthcare Republic of Kazakhstan,
Kazakhstan, Astana*

Based on clinico-statistical analysis of 4568 with infertility patients studied the structure of the causes of infertility, defined the need for ART programs. Assess the State of the ART in the Republic of Kazakhstan, the prospects for their development.

Keywords: *infertility, assisted reproductive technologies, organization of medical care.*

УДК 615.3

ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А. И. Никитин

*Балтийский институт репродуктологии человека,
Россия, Санкт-Петербург*

АННОТАЦИЯ

Обобщены и проанализированы данные литературы, касающиеся влияния «экологических факторов» на репродуктивную систему человека. Показано, что ухудшение основных показателей репродуктивной функции в значительной степени связано с влиянием на репродуктивную систему ксенобиотиков с гормоноподобными свойствами. Особенно неблагоприятным оказалось их влияние на мужскую репродуктивную систему, что выразилось в падении активности сперматогенеза, явлениях демаскулинизации и феминизации. На основе клинических и экспериментальных исследований установлено, что особенно подвержена вредному действию репродуктивных токсикантов (через организм беременной) дифференцирующаяся репродуктивная система внутриутробного плода, следствием чего является возникновение пороков развития органов половой системы и опухолей гонад. Рассмотрены некоторые аспекты предупреждения вредного влияния факторов среды на репродуктивную систему человека.

Ключевые слова: репродуктивная система, гормоноподобные ксенобиотики, влияние на плод.

В течение долгого времени живые организмы имели дело лишь со «знакомыми» сигналами окружающей среды, поскольку основой, на которой в эволюции формировались их функциональные связи с внешним миром, были химические и физические факторы определенного состава и уровня, строго соответствовавшие специфическим земным условиям: химическому составу морской воды и атмосферных газов, колебаниям температуры, освещенности, атмосферного давления, уровню естественной радиации и т.п. Параллельно на этой же основе формировались механизмы обезвреживания (элиминации) и выведения из организма «незнакомых» (чуждых) ему веществ. Такая «сигнальная система» обеспечивала эффективную адаптацию к изменяющимся условиям существования и обеспечивало организму нормальное функционирование и осуществление воспроизводства. До начала индустриальной эры изменения, вызываемые поступлением во внешнюю среду продуктов хозяйственной деятельности человека, сравнительно легко компенсировались естественными природными процессами. С появлением человека, который стал оказывать «преобразующие воздействия» на природу, равновесное состояние в отношениях организмов с внешней средой оказалось нарушенным. «Антропогенное давление» на биосферу особенно усилилось в XX веке, и к середине его оно приобрело глобальный характер, что явилось следствием интенсивной добычи «полезных ископаемых»: металлов и углеводородного сырья, а также массового поступления во внешнюю среду промышленных, сельскохозяйственных и бытовых отходов, большинство из которых химически оказались для организма «незнакомыми». В настоящее время на Земле нет ни одного живого существа, в организме которого не содержалось бы то или иное количество вредных для организма веществ. Впервые угроза существованию человека на Земле стала исходить не от внешних сил, а от него самого.

К антропогенным следует отнести и ряд так называемых социокультурных факторов, оказывающих двойное, в

т.ч. – и патогенное влияние на организм: стресс, широкое распространение вредных привычек (алкоголь, курение, наркотики и т.п.), нарушение биологических ритмов, связанное с изменением режимов сна и отдыха и т.д.

Вызванные антропогенными воздействиями изменения физических и химических параметров среды обитания, адаптация к которым не была выработана в процессе эволюции, стали представлять реальную угрозу здоровью, которое оказалось в значительной степени зависимым от состояния окружающей среды. По разным данным степень этой зависимости составляет 40-70% (в сравнении с 10-15% зависимости от уровня медицинской помощи). Следует особо выделить последствия неблагоприятных средовых воздействий на репродуктивную систему, так как нарушения репродуктивной функции касаются не только здоровья существующих, но и будущих поколений.

В этом отношении наибольший вред для живых организмов представляют искусственно синтезированные химические вещества, относящиеся к классу гормоноподобных ксенобиотиков (ГПК) и выделенные в группу репродуктивных токсикантов, а также некоторые растительные соединения, относящиеся к классу фитоэстрогенов. Многие из них, имея в своем составе фенольные группы, приобрели определенное структурное сходство с половыми стероидами (рис. 1). Поэтому организм может воспринимать их как «знакомые». «Маскируясь» под естественные половые стероиды, они могут связываться с рецепторами половых гормонов и «вмешиваться» в регуляцию физиологических систем, внося «хаос»: усиливая, ослабляя или извращая их работу, в том числе – вызывая нарушение репродуктивного процесса. Это ведет к изменению строго регламентированного характера прямых и обратных связей между гипоталамусом, гипофизом и гонадами, а также гормонозависимыми структурами других органов и может вызывать нарушения фундаментальных процессов репродукции: формирования нейро-эндокринных центров головного

мозга и органов половой системы, включения механизмов, стимулирующих рост и созревание гамет (у плода), овуляцию, циклическую и прегравидарную трансформацию слизистой матки и т.д.

Наиболее «знаменитые» из репродуктивных токсикантов: ДДТ и его метаболиты, другие пестициды (инсектициды): дильдрин, гептахлор, тамоксифен, гексахлоран, метоксихлор, ряд фосфоорганических соединений, некоторые фунгициды, группа полихлорированных бифенилов (ПХБ) и диоксины, причисляемые к классу супертоксикантов, входящие в состав изделий из полимеров пластификаторы типа фталатов, соединения группы алкил- и нонилфенолов, дифенил-эфиры и др. Многие из ГПК, особенно – относящиеся к группе хлорорганических соединений, характеризуются высокой устойчивостью к химической, физической и фотодegradации. Они десятилетиями сохраняются во внешней среде, распространяясь с водой и воздушными массами на огромные расстояния. Их обнаруживают, в том числе – в организме животных и людей, в местах, где они никогда не производились и не применялись, например – в Арктике.

Как выяснилось, большинство ГПК проявляют эстрогенное и антиандрогенное действие. По образному выражению Sharpe и Skakkeback [12] современный человек «обитает в виртуальном море эстрогенов». Поэтому увеличение «ноши» ГПК во внешней среде сказалось прежде всего на мужских организмах. Это выразилось в появлении признаков «истощения» репродуктивной системы современных мужчин с «главной мировой сенсацией XX века» [8] – прогрессирующим снижением объема эякулята и концентрации сперматозоидов в нем и, соответственно, – увеличением частоты «мужского» бесплодия. Рядом специалистов, проанализировавших динамику изменений спермограмм мужчин почти за последние 70 лет, Carlsen и соавт. [9], Swan и соавт. [14], было установлено, что у мужчин США и Европы средняя концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята снизилась более, чем в 2 раза – со 140 до 60 млн, уменьшились также показатель подвижности спермиев и содержание нормальных морфологических форм половых клеток. При этом, если до 1980 г. субнормальные характеристики спермограммы обнаруживались лишь у 5% обследованных, а в последующие десятилетия – уже у 40%. «Отсев» кандидатов в доноры, как «неперспективных», увеличился за 17 лет с 13% до 54% [15]. Согласно расчетам, «скорость» падения концентрации спермиев в эякуляте мужчин Европы составляет примерно 2% в год.

В пользу связи ухудшения показателей сперматогенеза и роста частоты других патологических состояний репродуктивной системы мужчин с влиянием антропогенных загрязнителей свидетельствуют данные о том, что описанные тенденции имеют место преимущественно у мужчин промышленно развитых стран Европы и Америки и менее характерны для мужчин Азии и Африки [13].

Следует отметить, что фертильность мужчины носит, в определенной степени, «пороговый» характер – при снижении концентрации спермиев ниже определенного уровня (согласно ВОЗ в настоящее время он составляет 15 млн/мл) фертильность резко падает. Результатом продолжающегося ухудшения сперматогенеза у людей стало значительное уменьшение т.н. «запаса прочности» – величины концентрации спермиев, превышающей нижний

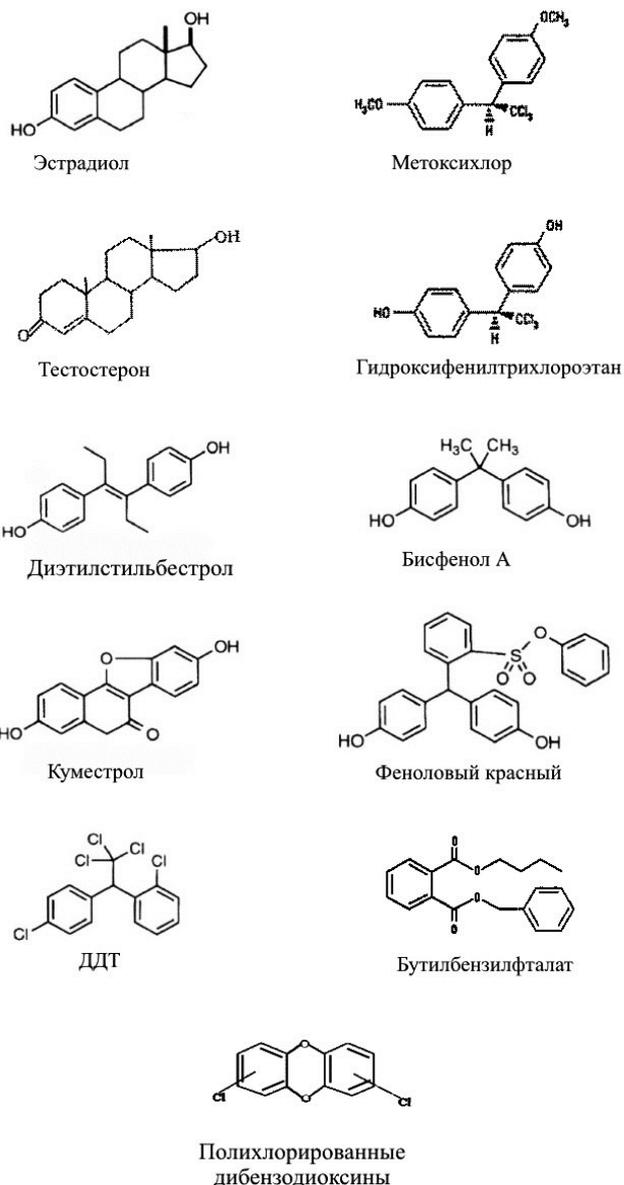


Рисунок 1 – Структурные формулы половых гормонов и некоторых гормоноподобных ксенобиотиков

пороговый уровень. Сейчас общая средняя концентрация сперматозоидов у человека превышает пороговый уровень в 3-4 раза. В то же время, у самцов других млекопитающих, в частности – у лабораторных грызунов, эта разница составляет сотни и тысячи раз [17]. В случае сохранения тенденции к продолжению ухудшения показателей сперматогенеза человечество может перешагнуть порог, за которым проблема мужской инфертильности примет характер глобальной катастрофы, и библейские предсказания «конца света» приобретут реальность.

Касаясь влияния ГПК на репродуктивную систему женского организма следует отметить, что на примере ряда химических агентов была показана их способность проникать в различные ткани организма женщины. В цервикальной слизи, фолликулярной жидкости яичников, грудном молоке и амниотической жидкости были обнаружены такие ядохимикаты как ДДТ, ДДЭ, гептахлор,

хлордан, гексахлорбензол, ПХБ, дильдрин, карбомагны и др. [2,10]. Частым проявлением нарушения репродуктивной функции под влиянием вредных производственных факторов являются нарушения менструального цикла и снижение фертильности. Поскольку характерным для работниц вредных производств является нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы, у них чаще возникают осложнения беременности, рост частоты спонтанных аборт, гестозов, преждевременных родов, мертворождений. Важным фактором, приводящим к преждевременному прерыванию беременности, патологии плода и новорожденного у женщин-работниц, является развитие у них плацентарной недостаточности [5]. Результатом длительного действия на организм женщины химических факторов может быть возникновение т.н. «синдрома преждевременного истощения яичников» (преждевременной менопаузы) [6].

Один из главных выводов, сделанных исследователями, заключается в том, что нарушения сперматогенеза у современных мужчин являются, с большой вероятностью, следствием действия ГПК на формирование половой системы внутриутробного плода через организм матери. ГПК, депонирующиеся преимущественно в жировой ткани материнского организма, высвобождаются в кровяное русло и, преодолевая плацентарный барьер, поступают к плоду. Влияя на фундаментальные процессы эмбрионального гистогенеза: пролиферацию, миграцию и ассоциацию клеток они вызывают той или иной степени выраженности нарушения генетически запрограммированных процессов формирования структуры и функции органа.

Одним из ярких доказательств вышесказанного является «эксперимент» 70-х гг. XX в Европе, когда несколько десятков тысяч женщин с угрозой прерывания беременности принимали во время беременности синтетический эстрогенный препарат диэтилстильбэстрол. Результатом его приема было обнаружение у потомства мужского пола пороков развития половых органов (крипторхизм, гипоспадия), опухолей яичка, нарушений сперматогенеза, бесплодия. У потомства женского пола обнаруживались: опухоли влагалища и шейки матки.

Следствием действия ГПК могут быть также явления феминизации при действии фактора во внутриутробном периоде и во время полового созревания, или (у половозрелых особей) в виде демаскулинизации (нарушения сперматогенеза, гипогонадизм, гормональные изменения). О возможном феминизирующем эффекте ГПК свидетельствуют данные о росте у потомства мужского пола врожденных пороков «феминизирующего типа» – крипторхизма и гипоспадии. Хотя считается, что этот порок имеет мультифакториальную природу, его учащение в последней четверти XX века, преимущественно – в индустриально развитых странах, позволяет связать это явление с антиандрогенным действием ГПК на плод через организм матери.

Как уже было сказано, ГПК, депонирующиеся в жировой и других тканях материнского организма, во время беременности активно высвобождаются в кровяное русло и, преодолевая плацентарный барьер, поступают к плоду. Результатом подобного действия ГПК может быть возникновение как видимых (грубых) пороков, так

и тканевых дисплазий, отрицательно сказывающихся на формировании органов половой системы.

Отмечено, что в России частота ВПР особенно высока в промышленно развитых регионах и сельскохозяйственных областях с интенсивной «пестицидной нагрузкой» [1,4,7].

Следует отметить, что факторы среды могут оказывать свое действие на будущее потомство еще до зачатия, влияя на половые клетки. Это влияние может быть прямым, а также – опосредованным (при действии ГПК на регулирующие репродуктивный процесс механизмы). В последнем случае отмечается модулирующее влияние ксенобиотиков на такие процессы, как формирование овариальных фолликулов, скорость их атрезии, созревание ооцитов, овуляцию, образование желтого тела и его функционирование, сперматогенез.

Особый интерес представляют данные, касающиеся последствий действия репродуктивных токсикантов до зачатия. Во Динь Винь и соавт. [3] в эксперименте было изучено влияние острого и хронического воздействия гербицида 2,4-Д, содержащего примесь диоксинов, на самок крыс до наступления беременности. Было показано, что и острое, и хроническое воздействие обладают гонадо- и гаметоотоксическим эффектом, проявляющимся в снижении уровня секреции эстрадиола, отсутствии его преовуляторного подъема, удлинении фаз диэструс и метэструс эстрального цикла, появлении ановуляторных циклов и снижении фертильности. При остром воздействии отмечены задержка мейотических преобразований ооцитов на стадии метафаза I и увеличение числа яйцеклеток с числовыми хромосомными aberrациями. Это свидетельствовало о мутагенном действии препарата. И при острой, и при хронической загрузке наблюдалось увеличение частоты эмбриональной гибели в пред- и постимплантационном периодах (доминантные летали). Тератологические исследования показали наличие у плодов гидронефроза, гидроцефалии, аплазии яичек и почек. Авторы считают, что наиболее «уязвимыми» для повреждающих факторов женские половые клетки становятся в перивуляторном периоде полового цикла, совпадающем у человека и большинства млекопитающих с заключительными этапами гаметогенеза. Ведущим в механизме наблюдающихся при этом расстройств является нарушение процессов регуляции созревания ооцитов и овуляции. Учитывая данные по действию на созревание и оплодотворение ооцитов других токсикантов, перивуляторный период полового цикла следует рассматривать как один из критических этапов онтогенеза. В практическом плане это предполагает необходимость его особой «охраны» и исключения в это время контакта женщины, планирующей беременность, с репродуктивными токсикантами.

Следует также особо выделить проблему т.н. трансплацентарного карциногенеза. Как уже говорилось, агенты, обладающие тератогенными свойствами, при действии на плод после окончания органогенеза могут индуцировать появление у потомства опухолей, в том числе – новообразований органов репродуктивной системы. Согласно мировой статистике, количество опухолевых заболеваний у детей значительно увеличилось во второй половине XX века. Яркий пример трансплацентарного

канцерогенеза у человека – возникновение карцином влагалища у девочек и молодых женщин, матери которых принимали во время беременности диэтилстильбэстрол [16]. Имеются сведения о связи рака молочной железы у молодых женщин и рака яичка у молодых мужчин с действием вредных факторов в период внутриутробного развития. Отмечено, что указанные новообразования – прерогатива населения промышленно развитых стран и стран, в сельском хозяйстве которых активно используются пестициды и гербициды. Прослежена корреляция возникновения опухолей вышеназванных локализаций у потомства с содержанием хлорорганических соединений в организме матери [11].

Известно, что тканью – мишенью для эстрогенов является и формирующийся мозг плода. Поэтому при действии обладающих эстрогеноподобными свойствами ГПК в пренатальном периоде возможно нарушение такого важного процесса как половая дифференциация мозговых структур с последующим изменением механизмов нейро-эндокринной регуляции репродуктивной функции. С этим, возможно, связаны возникающие постнатально некоторые нарушения полового поведения особой обоего пола.

Особого внимания требует и проблема, касающаяся потребления беременными женщинами биологически активных пищевых добавок. В частности, показано, что вхо-

дящие в состав ряда БАД-ов ФЭ по своим свойствам могут быть отнесены к эндокринным деструкторам. Поэтому их бесконтрольное потребление, все стороны действия которого недостаточно изучены и в отношении взрослого организма, может оказать повреждающее действие (через организм беременной) на развивающийся внутриутробно плод, не оказывая заметного влияния на организм матери.

Поскольку улучшение «качества» последнего имеет важное значение в оздоровлении человеческой популяции, представляется необходимой дальнейшая разработка специального направления – периконцептологии или гигиены зачатия в широком смысле слова. Оно должно включать изучение роли неблагоприятных средовых воздействий, заболеваний и патологических состояний организма матери в патологии оплодотворения и раннего развития. Конечной целью этого направления является создание эффективной системы охраны здоровья потенциальных родителей и будущего ребенка. Важное условие этого – проведение основанных на научных рекомендациях мероприятий по профилактике пренатальной патологии еще до наступления беременности или в самом начале ее. Необходима организация специализированной консультативной помощи супружеским парам, планирующим беременность, особенно – подвергающимся воздействию вредных производственных факторов и проживающих в «экологически неблагополучных» регионах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Г. Ф., Рагимова О. А., Жукова Е. И. В сб.: Влияние антропоген. факт. на структурн. преобразов. клеток, тканей и органов чел. и жив. Волгоград, 1995 г., с. 7-8
2. Васильковская Л. Ф. Циркуляция и трансформация хлор-, фосфор- и ртутьсодержащих препаратов в системе окружающая среда – биологический объект. – Наукова думка. Киев, 198 г., с. 85
3. Во Динь Винь, Слозина Н. М., Никитин А. И. Арх. анат. гистол. эмбр. 1990 г., 9, с. 69-73
4. Гусев А. А. В сб.: Медико-экологич. информац. технологии. Курск, 1998, с. 64-66
5. Калашникова Е. П., Зубжицкая Л. Б. В сб.: Биологическая индикация в антропоэкологии. Наука, Л., с. 156-160
6. Колесникова Т. Н. В сб.: Роль экологич. производ. факт. в формировании патологии репродукт. ф-ции женщины. Ред. Терешин П. И., М., 1992 г., 68-70
7. Кузнецова В. Н., Вялкова А. А., Лященко Л. Н., Забирова А. Р. Практич. медицина. 2012 г., 23, с. 3-8
8. Федоров Л. А., Яблоков А. В. Пестициды – токсический удар по биосфере. – Наука., М., 1999 г., с. 461
9. Carlsen E., Giverman A., Keiding N., Skakkeback N. E. Brit. Med. J. 1992, 305, 609-613
10. Gladen B. C., Monaghan S., Lukjanova E. M. et al. Environ. Health Persp. 1999, 107, 459-462
11. Hardell L., van Bavel B., Lindstrom G. et al. Environ. Health Persp. 2003, 111, 930-934
12. Sharpe R. H., Skakkeback N. E. Lancet, 1993, 341, 1392-1395
13. Swan Sh., Elkin E., Fenster L. Environ. Health Perspect. 1998, 106, A368-369
14. Swan Sh., Elkin E., Fenster L. Environ. Health Perspect. 2000, 108, 961-966.
15. Toppary J., Larsen J., Christiansen P et al. Environ. Health Persp. 1996, 104, suppl. 4, 741-806
16. van Waeleghem K., De Clezsq N., Human Reproduction, 1996, 11, 325-329
17. Working P. K. Environ. Health Persp. 1998, 77, 37-44

REFERENCES

1. 1. Andreeva G. F., Ragimova O. A., Zhukova E. I. V sb.: Vliyanie antropogen. fakt. na strukturn. preobrazov.kletok, tkaney i organov chel. i zhiv. - Volgograd, - 1995, s. 7-8
2. 2. Vaskovskaya L. F. Tsirkulyatsiya i transformatsiya hlor-, fosfor- i rtutsoderzhaschih preparatov v sisteme okruzhayuschaya sreda – biologicheskii ob'ekt. – Naukova dumka. - Kiev, 1985, - s. 85
3. 3. Vo Din Vin, Slozina N. M., Nikitin A. I. Arh. anat. gistol. embr. 1990, 9, s. 69-73
4. 4. Gusev A. A. V sb.: Mediko-ekologich. informats. tehnologii. - Kursk, -1998, - s. 64-66
5. 5. Kalashnikova E. P., Zubzhitskaya L. B. V sb.: Biologicheskaya indikatsiya v antropoekologii. Nauka, - L., s.156-160

6. 6. Kolesnikova T. N. *V sb.: Rol ekologich. proizvod. fakt. v formirovanii patologii reprodukt. f-tsii zhenschiny. Red. Tereshin P. I., - M., - 1992, 68-70*
7. 7. Kuznetsova V. N., Vyalkova A. A., Lyaschenko L. N., Zabirowa A. R. *Praktich. meditsina. - 2012, 23, s. 3-8*
8. 8. Fedorov L. A., Yablokov A. V. *Pestitsidy – toksicheskiy udar po biosfere. – Nauka., - M., 1999, s. 461*
9. 9. Carlsen E., Giverman A., Keiding N., Skakkeback N. E. *Brit. Med. J. 1992, 305, 609-613*
10. 10. Gladen B. C., Monaghan S., Lukjanova E. M. et al. *Environ. Health Persp. 1999, 107, 459-462*
11. 11. Hardell L., van Bavel B., Lindstrom G. et al. *Environ. Health Persp. 2003, 111, 930-934*
12. 12. Sharpe R. H., Skakkeback N. E. *Lancet, 1993, 341, 1392-1395*
13. 13. Swan Sh., Elkin E., Fenster L. *Environ. Health Perspect. 1998, 106, A368-369*
14. 14. Swan Sh., Elkin E., Fenster L. *Environ. Health Perspect. 2000, 1086, 961-966.*
15. 15. Toppary J., Larsen J., Christiansen P et al. *Environ. Health Persp. 1996, 104, suppl. 4, 741-806*
16. 16. van Waeleghem K., De Clezsq N., *Human Reproduction, 1996, 11, 325-329*
17. 17. Working P. K. *Environ. Health Persp. 1998, 77, 37-44*

ТҮЙІНДЕМЕ

РЕПРОДУКТИВТІК ФУНКЦИЯНЫҢ ЭКОЛОГИЯҒА БАЙЛАНЫСТЫ БҰЗЫЛЫСТАРЫ (ӘДЕБИЕТТІ ШОЛУ)

А. И. Никитин

*Балтық Адам репродуктологиясы институты,
Ресей, Санкт-Петербург*

Адамның репродуктивтік жүйесіне келетін «экологиялық факторлардың» әсеріне қатысты әдебиеттің деректері жинақталып, талданды. Репродуктивтік функцияның негізгі көрсеткіштерінің нашарлауы репродуктивтік жүйеге қасиеті гормонтекес ксенобиотиктердің әсеріне айтарлықтай дәрежеде байланысты екені көрсетілді. Олардың еркектердің репродуктивтік жүйесіне әсері әсіресе жағымсыз болды, бұл сперматогенез белсенділігінің төмендеуінде, демаскулинизация және феминизация құбылыстарынан көрінді. Клиникалық және эксперименттік зерттеулердің негізінде репродуктивтік токсиканттардың зиян әсері (жүкті әйелдің ағзасы арқылы) әсіресе жатыр ішіндегі ұрықтың дифференциялық репродуктивтік жүйесіне тиетіні анықталды, мұның салдарынан жыныстық жүйесі органдарының даму ақауы және гонад ісіктері туындайды. Орта факторларының адамның репродуктивтік жүйесіне зиянды әсерінің кейбір алдын алу аспектілері қарастырылды.

Түйін сөздер: *репродуктивтік жүйе, гормонтекес ксенобиотиктер, ұрыққа тиетін әсер.*

SUMMARY

ENVIRONMENTALLY DEPENDENT OF VIOLATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION (REVIEW A LITERATURE)

A. I. Nikitin

*Baltic Institute of reproductology,
Russia, Saint-Petersburg*

Compiled and analyzed data from the literature on the impact of environmental factors on the human reproductive system. Shows that the deterioration of the main indicators of reproductive function is largely due to the impact on the reproductive system of Xenobiotics with hormone properties. Particularly unfortunate it turned out the impact on the male reproductive system, resulting in a drop in activity of spermatogenesis, the phenomena of demaskulinizacii and feminization. On the basis of clinical and experimental research, found that is particularly vulnerable to the harmful effects of reproductive toxicants (pregnant) differentiate reproductive system affecting the unborn baby, the consequence of which is the occurrence of malformations of organs of the reproductive system, and tumors of the gonads. Some aspects of preventing the harmful effects of environmental factors on the human reproductive system.

Keywords: *reproductive system, hormone-like xenobiotics, influence on the fetus.*

УДК 618.177-089.888.11

УЛУЧШЕНИЕ ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕКОМБИНАНТНОГО ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н. Мицьо

Журнал «Мед-Ревью»,
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В статье на основании обзора актуальной литературы сделано исследование о роли ЛГ при использовании вспомогательных репродуктивных технологий и выявлены категории женщин, у которых возможно получить позитивный результат в рамках КОС.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, лютеинизирующий гормон, ГнРГ, ФСГ

За последние 30 лет, прошедшие с момента появления на свет первого ребенка, родившегося в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), был разработан ряд протоколов контролируемой овариальной стимуляции (КОС), основанных на применении различных комбинаций аналогов гонадотропинов и гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ). Целью внедрения этих протоколов в практику лечения бесплодия было получение необходимого количества зрелых компетентных ооцитов, повышение частоты живорождения, улучшение реакции яичников у женщин с недостаточным ответом на стимуляцию и минимизация риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [1]. В настоящее время совершенно очевидно, что разработать протокол КОС, который подходил бы абсолютно всем пациенткам, невозможно. То есть, в каждом конкретном случае схема лечения должна быть индивидуальной, подобранной с учетом возраста, эндокринного статуса, овариального резерва пациентки и других сопутствующих факторов и условий [2]. Недавнее появление на фармацевтическом рынке препаратов рекомбинантного лютеинизирующего гормона (рЛГ) запустило процесс изменения существующих протоколов КОС в сторону их дальнейшей индивидуализации. Первоначальная оценка эффектов рЛГ показала, что использование этого препарата необходимо не каждой женщине, участвующей в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Определению роли рЛГ в повышении эффективности ВРТ и выявлению категорий женщин, у которых при введении экзогенного ЛГ в рамках КОС возможно получить позитивный результат, были посвящены многочисленные и разноплановые исследования, проведенные учеными разных стран в течение последних десяти лет.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛГ

Давно известно, что эндогенный ЛГ играет ключевую роль в реализации функции половых желез. У женщин ЛГ контролирует продукцию андрогенов, служащих источником для фолликулярного синтеза эстрадиола (Е2), в тандеме с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) участвует в стимуляции фолликуло- и стероидогенеза, а также играет важную роль в завершающем этапе созревания яйцеклетки,

запускает овуляцию и инициирует процесс лютеинизации овулировавшего фолликула [3]. С точки зрения потребностей ВРТ, ЛГ, по-видимому, играет важную роль в получении ооцитов необходимой степени зрелости с достаточным потенциалом развития в циклах ЭКО [4].

Учитывая разнообразие и важность функций эндогенного ЛГ, не удивительно, что изменение концентрации гормона может негативно сказаться на результатах ВРТ. Сегодня известно, что чрезмерное снижение плазменного уровня ЛГ может повысить риск невынашивания беременности и снизить частоту живорождения [5, 6], а повышение – нарушить предовуляторное развитие ооцита и снизить эффективность ЭКО [7–9]. Изучение этого вопроса привело к появлению концепции терапевтического окна, согласно которой самые оптимальные условия для адекватного созревания фолликула создаются при уровне эндогенного ЛГ 1–10 МЕ/л [10]. Согласно концепции, выход за пределы терапевтического окна в сторону увеличения уровня ЛГ ведет к атрезии фолликулов, нарушению роста эндометрия, снижению качества ооцитов и эмбрионов; при снижении уровня ЛГ происходит нарушение цитоплазматического созревания ооцитов и развития эмбрионов после оплодотворения [11].

Доказано, что при использовании современных протоколов КОС, происходит более выраженное снижение уровня ЛГ по сравнению с более ранними протоколами и естественным циклом [12]. Кроме того, отмечено, что применение разных аналогов ГнРГ и/или режимов их введения может сопровождаться различной степенью подавления синтеза эндогенного ЛГ [13]. Интересно, что признаки дефицита ЛГ нередко наблюдаются и у женщин с нормальным уровнем циркулирующего ЛГ, что, по-видимому, связано с недостаточной биологической активностью эндогенного гормона или с изменениями на уровне рецепторного аппарата [14].

Внедрение стратегии компенсации дефицита ЛГ посредством введения экзогенного гормона привело к ряду положительных эффектов, включая [3, 15–18]:

- повышение чувствительности яичников к ФСГ;
- поддержку секреции Е2 предовуляторным фолликулом;
- активацию роста эндометрия (как через улучшение восприимчивости матки к яичниковой секреции Е2, так и через прямое воздействие на эндометрий, миометрий и маточные артерии и вены);

своевременную лютеинизацию фолликула и достаточный синтез прогестерона.

Кроме того, было показано, что экзогенный ЛГ предупреждает апоптоз кумулюсных клеток, которые в результате эффективно поддерживают ядерное и цитоплазматическое созревание ооцита, его развитие (вплоть до овуляции) и ранние этапы оплодотворения [19], повышают качество яйцеклеток, их способность к оплодотворению и потенциал полученных эмбрионов. По данным Bosco et al. [20], меньшая частота апоптоза кумулюсных клеток также связана с меньшей частотой апоптоза ооцитов – доказанного фактора риска неудачи процедуры интраплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Что касается безопасности, введение 75–150 МЕ экзогенного ЛГ не вызывает развития нежелательных явлений, включая раннюю лютеинизацию – проблему, распространенную в эру до внедрения аналогов ГнРГ [21, 22].

КАТЕГОРИИ БОЛЬНЫХ, У КОТОРЫХ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ЛГ МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛЕЗНЫМ

Несмотря на доказанные благоприятные эффекты ЛГ, пользу добавления рЛГ к рекомбинантному ФСГ (рФСГ) в рамках КОС в общей популяции молодых нормогонадотропных женщин по сравнению с монотерапией рФСГ доказать не удалось [23–25]. Вывод об отсутствии у рЛГ дополнительного клинического эффекта в указанной популяции больных подтвердили результаты мета-анализа Oliveira et al. [26]. Этот мета-анализ объединил данные из четырех наиболее значимых исследований по оценке эффектов добавления рЛГ к протоколу КОС с применением рФСГ и агониста ГнРГ [8, 24, 27, 28] и показал, что, несмотря на значительное укорочение периода стимуляции, снижение потребности в рФСГ и повышение плазменных уровней Е2 в день введения человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), рЛГ не оказывал влияния на такие показатели, как количество ооцитов, количество зрелых ооцитов, частота клинической беременности, имплантации или невынашивания беременности. Отсутствие положительного влияния рЛГ на исходы у этой категории больных может объясняться присутствием в крови остаточных концентраций эндогенного ЛГ, способных поддерживать процесс развития нескольких фолликулов, запущенный введением рФСГ [25].

Существует мнение, что эффекты рЛГ могут зависеть от времени начала введения препарата (в исследованиях, вошедших в мета-анализ Oliveira et al., рЛГ начинали вводить через шесть дней стимуляции при помощи рФСГ). Его поддерживают данные, полученные в исследовании Franco et al. [29] ($n = 224$, средний возраст $32,7 \pm 3,7$ года), в котором у пациенток в группе исследуемой терапии ($n = 122$) введение рФСГ и рЛГ начиналось одновременно в начале фолликулярной фазы цикла. Авторы отметили, что, по сравнению со стандартным лечением (изолированное введение рФСГ на фоне агониста ГнРГ), комбинированная терапия способствовала увеличению количества полученных ооцитов ($10,9 \pm 5,9$ против $9,3 \pm 4,7$, $p = 0,036$), числа ооцитов, достигших метафазы II ($8,5 \pm 4,6$ против $6,7 \pm 4,0$, $p = 0,0014$), частоты оплодотворения ($71,1$ против $66,2$ %, $p = 0,017$), среднего количества эмбрионов ($6,5 \pm 3,0$ против $5,4 \pm 3,7$, $p = 0,0092$)

и кумулятивного показателя (свежие + размороженные эмбрионы) частоты имплантации ($20,6$ против $14,7$ %, $p = 0,04$). Однако, перед тем, как быть учтенной в рекомендациях по применению рЛГ, эта гипотеза нуждается в дальнейшей проверке при помощи хорошо контролируемых крупных клинических исследований.

По результатам завершившихся исследований ученые выявили ряд особых ситуаций, в которых применение комбинации рФСГ и рЛГ доказанно приносит пользу. К подобным ситуациям относится лечение бесплодия у пациенток старшей возрастной группы (старше 35 лет) и стимуляция овуляции у женщин с недостаточным (субоптимальным) ответом на введение рФСГ в настоящем или предыдущих циклах КОС [8, 24, 27, 30,31].

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЛГ И НЕДОСТАТОЧНЫЙ ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ ЯИЧНИКОВ

Благоприятные эффекты рЛГ у женщин с недостаточным (субоптимальным) ответом на введение рФСГ были доказаны рядом клинических исследований, показавших, что введение рЛГ способно «спасти» цикл КОС, в котором обнаружена субоптимальная реакция яичников на рФСГ (плато), требующая повышения дозы рФСГ для завершения созревания мобилизованных фолликулов. По данным De Placido [25], такая ситуация возникает примерно у 12–14% молодых женщин с исходно нормальным уровнем гонадотропинов в крови. Эти данные были получены в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании De Placido et al. [25], в котором проверялась гипотеза, согласно которой применение рЛГ в дополнение к рФСГ в подобной ситуации может быть более полезным, чем дальнейшее повышение дозы вводимого рФСГ. В исследовании приняли участие 260 молодых нормогонадотропных женщин, запланированных на проведение КОС с последующим ЭКО/ИКСИ. В качестве аналога ГнРГ использовался агонист ГнРГ в форме депо. На восьмой день стимуляции 130 пациенток с плазменным уровнем Е2 менее 180 пг/мл и по крайней мере шестью фолликулами со средним диаметром 6–10 мм (свидетельство субоптимального ответа) были случайным образом распределены в две группы лечения. Начиная с восьмого дня стимуляции, женщины в группе А ($n = 65$) получали 150 МЕ рЛГ в дополнение к рФСГ, в то время как в группе В ($n = 65$) суточная доза рФСГ была увеличена на 150 МЕ без добавления рЛГ (повышающий протокол). 130 женщин с нормальным ответом на стимуляцию, продолжавшие монотерапию рФСГ в первоначально назначенной дозе, входили в группу контроля (группа С). Результаты показали значительное преимущество стратегии добавления рЛГ перед применением повышающего протокола, которое выразалось в увеличении среднего количества зрелых ооцитов, частоты имплантации, клинической и продолжающейся беременности (табл. 1). По перечисленным показателям результаты, полученные в группе А (рЛГ), были сопоставимы с результатами в группе контроля.

Таким образом, по изучавшимся показателям добавление рЛГ оказалось более эффективной стратегией лечения, чем увеличение дозы рФСГ у пациенток с начальной субоптимальной реакцией яичников. В целом, результаты в группе добавления рЛГ были аналогичны тем, которые

Таблица 1 –

Группа	Характеристика группы	Количество зрелых ооцитов	Частота имплантации, %	Частота клинической беременности, %	Частота продолжающейся беременности, %
A	Субоптимальный ответ; рЛГ + рФСГ	7,8 ± 4,3	14,2	37,2	32,5
B	Субоптимальный ответ, повышающий протокол	4,7 ± 1,6	10,5	29,3	22,0
C	Нормальный ответ; группа контроля	9,0 ± 3,1	18,1	47,3	40,2

наблюдались у женщин с нормальным ответом на КОС. Авторы исследования подчеркивают различие между «плохими ответчиками» (женщинами со сниженным овариальным резервом), у которых на фоне стимуляции происходит развитие 1–4 фолликулов со средним диаметром более 10 мм, и женщинами с субоптимальным/ненарастающим ответом (плато, steady response), ставшими участницами этого исследования и хорошо отреагировавшими на введение рЛГ. Последнее состояние ученые склонны связывать с недостаточной активностью ЛГ после десенсибилизации гипофиза агонистом ГнРГ.

Похожие выводы были сделаны Ferraretti et al. [30] (n = 180) по результатам сравнения эффектов добавления рЛГ к рФСГ (группа B, n = 54) с эффективностью других стратегий по борьбе с субоптимальным ответом яичников, включая монотерапию повышенными дозами рФСГ (группа A, n = 50) и введение дополнительных ФСГ и ЛГ в виде человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) (группа C, n = 22). Помимо основной популяции участниц (пациентки с недостаточным ответом на введение рФСГ в текущем цикле), в исследовании также была предусмотрена группа контроля (группа D, n = 54), в которую входили женщины, не имевшие показаний к повышению дозы рФСГ. Первичными конечными точками были частота имплантации и частота живорождения в расчете на начатый цикл. Результаты исследования показали значительное преимущество стратегии, предусматривающей применение рЛГ (табл. 2). Частота беременности и имплантации, сопоставимая в группах B и D, была достоверно выше в этих группах по сравнению с группами A и C. Частота живорождений, также сопоставимая в группах B и D, была вдвое выше, чем в группах A и C, хотя это различие не достигло статистической значимости.

Полученные результаты подтверждают эффективность введения экзогенного ЛГ у женщин с недостаточным ответом на КОС. Хотя увеличение дозы рФСГ в такой ситуации (группа A) и обеспечивало достаточное количество зрелых и способных к оплодотворению ооцитов, меньшая частота имплантации в группе A, по сравнению с группой контроля (D) и группой рЛГ (B), предполагает худшее качество яйцеклеток, которое не может быть исправлено повышением дозы рФСГ. Меньшая потребность в рФСГ и лучшие исходы в группе применения рЛГ (группе B) могут объясняться повышением чувствительности яичников к ФСГ [37, 38] и

повышением качества ооцитов [30].

Помимо категории женщин, участвовавших в исследованиях De Placido et al. и Ferraretti et al., в группу недостаточного ответа также можно отнести пациенток, которым в предыдущем цикле КОС требовались высокие дозы рФСГ. Применение рЛГ у этих пациенток также может быть полезным, о чем свидетельствуют результаты исследования Ruvolo et al. [19]. В этом исследовании приняли участие 40 нормогонадотропных пациенток (средний возраст 33–36 лет, протокол стимуляции овуляции с агонистом ГнРГ) с низким уровнем ответа на рФСГ в предыдущем цикле КОС (доза рФСГ более 3 000 МЕ). Цель исследования – сравнение эффектов комбинированного применения рФСГ и рЛГ (150 МЕ/сут., начало введения – на 8 сут. стимуляции рФСГ) и монотерапии рФСГ (контрольная группа). По результатам лечения было отмечено статистически значимое увеличение количества перенесенных эмбрионов (2,91 против 1,56; $p < 0,01$), повышение частоты имплантации (15,6 против 12,5%) и беременности (45,4 против 25%) в группе применения комбинации рФСГ и рЛГ. В этом же исследовании был обнаружен один из вышеупомянутых механизмов влияния рЛГ, связанный с торможением апоптоза кумулюсных клеток и способствующий повышению качества ооцитов [19].

Ученые, изучавшие эффекты рЛГ у женщин с субоптимальным ответом, предположили, что потребность в повышении дозы рФСГ является индивидуальным (косвенным, но весьма специфическим) биологическим критерием дефицита эндогенного ЛГ и может стать показанием к добавлению рЛГ в следующем цикле стимуляции яичников [25, 30].

Выводы, сделанные в клинических исследованиях, были подтверждены результатами коокрановского мета-анализа, показавшими, что именно женщины с недостаточным ответом на стимуляцию получают значительную пользу, выраженную повышением частоты беременности, при добавлении в протокол КОС препарата рЛГ (отношение шансов [ОШ] 1,85, (95%) доверительный интервал [ДИ] 1,10–3,11) [32].

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЛГ И СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 35 ЛЕТ

Бесплодные женщины старшей возрастной группы (поздний репродуктивный период, 35–45 лет) являются еще одной категорией пациенток, у которых рЛГ может обеспечить дополнительный полезный эффект при добавлении в протоколы как с агонистами, так и с антагонистами ГнРГ. Возможности рЛГ в протоколе с агонистом ГнРГ изучали Matorras et al. (n = 131) [33]. Это исследование отличалось возрастом участниц (35–39 лет), а также фактом проведения всем пациенткам процедуры ИКСИ, позволяющей тщательно задокументировать и проанализировать характеристики ооцитов и эмбрионов. На шестой день стимуляции рФСГ участницы были рандомизированы для дальнейшей монотерапии рФСГ (n = 68) или перехода на терапию комбинацией рФСГ и рЛГ (150 МЕ/сут.) (n = 63). Исследователи не обнаружили различий в качестве и количестве ооцитов и эмбрионов в исследуемых группах. При этом в группе комбинированной терапии отмечалось значительное повышение частоты имплантации (18,1 против 11,3%) и частоты живорождения на начатый цикл (19,0 против 7,4%). Таким образом, было показано, что дополнение рЛГ в цикл КОС у женщин в возрасте 35–39 лет, является эффективной стратегией, повышающей частоту имплантации и живорождения.

В исследовании Bosch et al. [4] была выделена подгруппа женщин в возрасте 36–39 лет (n = 340), в которой полезные эффекты рЛГ (вводился с первого дня цикла) оценивались на фоне введения антагониста ГнРГ. Согласно опубликованному отчету, терапия экзогенным ЛГ привела к статистически значимому повышению частоты оплодотворения ($68,0 \pm 25,0$ против $61,2 \pm 27,3\%$), частоты имплантации (26,7 против 18,6%; ОШ – 1,56, 95% ДИ – 1,04–2,33) и количе-

ственному (но статистически незначимому) увеличению частоты продолжающейся беременности в расчете на начатый цикл (33,5 против 25,3%; ОШ – 1,49, 95 % ДИ – 0,93–2,38) по сравнению с изолированным применением рФСГ.

Результаты сравнения комбинации рФСГ и рЛГ с монотерапией рФСГ у пациенток старшей возрастной группы были суммированы и проанализированы Hill et al. [34] в мета-анализе семи исследований (902 цикла ВРТ), показавшем повышение частоты имплантации и частоты клинической беременности (основные подлежащие оценке исходы) в группе рЛГ (ОШ – 1,36, 95% ДИ – 1,05–1,78 и ОШ – 1,37, 95 % ДИ – 1,03–1,83 соответственно при использовании модели фиксированного эффекта). Интересно, что дополнительное применение рЛГ не сопровождалось увеличением количества полученных ооцитов, в том числе – ооцитов в метафазе II. В качестве возможной причины этого явления обсуждалось редуцирующее влияние рЛГ на небольшие фолликулы, ведущее к уменьшению их числа и улучшению качества ооцитов, развивающихся в крупных фолликулах. Еще одним предполагаемым механизмом, повышающим шансы на имплантацию и беременность на фоне рЛГ у этой категории пациенток, стало повышение восприимчивости эндометрия, возможно, через снижение концентрации прогестерона, преждевременно повышенной под действием рФСГ. Таким образом, результаты клинических исследований и мета-анализа подтверждают, что добавление рЛГ в циклы КОС может повысить частоту имплантации и беременности у бесплодных женщин старшей возрастной группы.

Таблица 2 –

Показатель	Группа А, %	Группа В, %	Группа С, %	Группа D, %
Частота имплантации/перенос	14,1	36,8	7,4	35,2
Частота беременности/перенос	24,4	54	11	41
Частота живорождения/ начатый цикл	22	40,7	18	37

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЛГ И АНТАГОНИСТЫ ГНРГ

Интересные результаты были получены в исследованиях по оценке эффектов добавления рЛГ в циклы с применением антагонистов ГнРГ. Как известно, эта разновидность аналогов ГнРГ немедленно блокирует рецепторы ГнРГ, быстро и значительно снижая продукцию гонадотропинов, с более выраженным ингибированием секреции ЛГ [35]. Эти изменения приводят к более низким плазменным уровням ЛГ и Е2, чем при использовании агонистов ГнРГ [36, 37]. Lindheim и Morales [38] показали, что снижение уровня Е2 на фоне введения антагонистов ГнРГ ассоциируется со снижением частоты клинической и текущей беременности на начатый цикл, что, возможно, вызвано торможением эстрогензависимых процессов (выработки некоторых факторов

роста и пептидов, связанных с дифференциацией и митозом ооцита, эмбриона, эндометрия и гранулезных клеток). Как и в случае с агонистами ГнРГ, в исследованиях на общей популяции пациенток, получающих лечение с применением антагониста ГнРГ, обнаружить дополнительную пользу от добавления рЛГ ученым не удалось [39–42]. В то же время мета-анализ пяти основных исследований, проведенных в этом направлении, показал повышение плазменной концентрации Е2 в день введения чХГ ($p < 0,0001$; 95% ДИ – 368–660) и увеличение количества зрелых ооцитов ($p = 0,0098$; 95% ДИ – 0,21–1,54) у пациенток, получавших рЛГ [12]. К тому же были отмечены значительные положительные результаты лечения рЛГ у пациенток с риском СГЯ [43], у женщин в возрасте старше 37 лет [44] и в циклах донации яйцеклеток [45] – эти возможности нуждаются в дальнейшем изучении. В любом случае было показано, что рЛГ, до-

бавляемый в циклы стимуляции с антагонистами ГнРГ, не оказывает каких-либо вредных воздействий и, более того, предотвращает снижение уровня Е2 на фоне подавления функции гипофиза и увеличивает количество зрелых ооцитов, доступных для дальнейших манипуляций.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ РЕКОМБИНАНТНОГО ФСГ И РЕКОМБИНАНТНОГО ЛГ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРЕИМУЩЕСТВА

У женщин с показаниями к назначению экзогенного ЛГ гонадотропина могут вводиться по отдельности или в виде комбинации (в том числе фиксированной) – в зависимости от индивидуальных потребностей пациентки. Доклинические исследования показали отсутствие фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий между рФСГ и рЛГ при их сочетанном применении и изменения биологической активности каждого из препаратов при их введении в одном шприце [46]. Фиксированные комбинации рЛГ и рФСГ обладают всеми достоинствами рекомбинантных гонадотропинов и, по данным исследований биоэквивалентности, демонстрируют активность, равную суммарной активности компонентов, взятых по отдельности [47]. Дополнительное преимущество фиксированной комбинации связано с возможностью одновременного введения гонадотропинов, что уменьшает количество инъекций и связанных с ними неудобств, и снижает вероятность ошибок [11].

Эффективность комбинированного лекарственного препарата рФСГ и рЛГ (фоллитропина и лютропина в соотношении 2:1 [150 МЕ:75 МЕ] в рутинной клинической практике в настоящее время проходит оценку в рамках трехгодичного постмаркетингового немецкого исследования Buchler et al. [48]. На сегодня доступны данные промежуточного анализа, охватывающего результаты 11-месячного исследования (857 пациенток и 919 циклов ВРТ). Большинство участниц исследования (58,7 %) – женщины в возрасте 35 лет и старше, для многих пациенток (41,3%) цикл в рамках исследования стал первым циклом ВРТ. Основными показаниями к назначению исследуемого препарата были недостаточный ответ на стимуляцию в предыдущем цикле ($n = 303$) и низкий базальный уровень ЛГ ($n = 107$). В 95,5 % случаев использовались длинные протоколы с агонистом ГнРГ. Средняя продолжительность периода стимуляции яичников составила $10,8 \pm 2,6$ суток. По опубликованным данным, количество ооцитов, полученных на одну пациентку, составило в среднем $8,6 \pm 5,6$, 79,5% от общего числа ооцитов были зрелыми. Частота имплантации на перенос составила 15,9%; частота клинической беременности на перенос – 27,5%. На фоне лечения были зарегистрированы три случая СГЯ (0,4% циклов), в одном случае потребовалась госпитализация в стационар. Другие значимые события, связанные с безопасностью терапии, не зарегистрированы. Таким образом, по данным промежуточного анализа, фиксированная комбинация рФСГ и рЛГ в соотношении 2:1 продемонстрировала высокую эффективность с точки зрения частоты клинической беременности и благоприятный профиль безопасности.

После появления на рынке комбинированного пре-

парата, в состав которого входят рФСГ и рЛГ, стало очевидным преимущество фиксированной комбинации рекомбинантных гонадотропинов над препаратами чМГ. По существующим данным, фиксированная комбинация рекомбинантных гонадотропинов характеризуется достоверным и точным соотношением ФСГ/ЛГ (2:1), которое, по данным исследований, обеспечивает оптимальный рост фолликулов и эндометрия и наиболее эффективно у большинства женщин с дефицитом ЛГ, отличается высокой степенью очистки, однородностью консистенции, точностью дозировки, отсутствием иммуногенности и хорошей переносимостью [11, 49–51].

Клиническое преимущество фиксированной комбинации рФСГ и рЛГ (2:1), по сравнению с препаратом чМГ, было доказано в исследовании, проведенном Böhler et al. [52]. Это исследование включило 4719 человек, и было посвящено сравнению эффективности указанных препаратов в длинном протоколе с агонистами ГнРГ. По окончании исследования затраченная доза ФСГ в группе комбинированного рекомбинантного препарата оказалась значительно ниже ($p < 0,001$), а частота имплантации (19,0 против 13,9%, $p < 0,001$), беременности на цикл (25,5 против 21,5%, $p = 0,006$) и беременности на перенос эмбриона (31,3 против 26,0%, $p = 0,025$) – значительно выше, чем в группе чМГ. Результаты исследования подтвердили пользу добавления рЛГ в протокол КОС с рФСГ и агонистом ГнРГ в рамках ВРТ и доказали большую эффективность комбинированного рекомбинантного препарата по сравнению с препаратом чМГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании существующих доказательных данных можно сделать следующие выводы:

1. ЛГ играет важную роль в стероидогенезе, созревании яйцеклетки, процессе оплодотворения и дальнейшем развитии эмбриона, и его плазменная концентрация/биологическая активность на фоне применения аналогов ГнРГ значительно влияет на результаты ВРТ.

2. Добавление экзогенного ЛГ в циклах КОС полезно у определенных категорий бесплодных женщин, а именно: у пациенток с субоптимальным ответом на стимуляцию яичников в текущем и/или предыдущих циклах и женщин старшей возрастной группы (старше 35 лет).

3. Потребность в высоких дозах рФСГ в предыдущих циклах может служить своеобразным маркером потребности организма в экзогенном ЛГ, тогда как плазменная концентрация ЛГ в подобной ситуации диагностического значения практически не имеет.

4. По данным промежуточного анализа крупного постмаркетингового исследования, фиксированная комбинация рФСГ и рЛГ в соотношении 2:1 демонстрирует высокую эффективность с точки зрения частоты клинической беременности и благоприятный профиль безопасности.

5. Использование фиксированной комбинации рФСГ и рЛГ связано с лучшими результатами (более высокой частотой имплантации и частотой беременности), чем применение препаратов мочевого чМГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nardo L., Bosch E., Lambark C., Gelbaya T. Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice. On behalf of the British Fertility Society. *Human Fertility*, 2013; Early Online: 1-7
2. Nardo L., Fleming R., Howles C. et al. Conventional ovarian stimulation no longer exists: welcome to the age of individualized ovarian stimulation. *Reproductive Biomedicine Online*, 2011; 23: 141-148
3. Alviggi C., Clarizia R., Pettersson K. et al. Suboptimal response to GnRHa long protocol is associated with a common LH polymorphism. *Reproduction Biomed Online*, 2009; 18: 9-14
4. Bosch E., Labarta E., Crespo J. et al. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertility and Sterility*, 2011; 95: 1031-6
5. Lahoud R., Al-Jefout M., Tyler J. et al. A relative reduction in midfollicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates *Human Reproduction* 2006, Advance Access published on June 19, doi:10.1093/Human Reproduction /del 219
6. Westergaard L., Laursen S., Andersen C. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotropic women undergoing assisted reproduction. *Human Reproduction*, 2000; 15: 1003-1008
7. Balasch J., F6bregues F. LH in the follicular phase: neither too high nor too low *Reproductive BioMedicine*, 2006; Online 12, 406-415
8. Humaidan P., Bungum M., Andersen Y. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. *Reproductive BioMedicine*, 2004; Online 8: 635-643
9. Hillier S. G. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Human Reproduction*, 1994; 9: 188-191
10. Howles C., Kim C., Elder K. Treatment strategies in assisted reproduction for women of advanced maternal age. *Int Surg*, 2006; 91: S37-S54
11. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Преодоление «бедного» ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. *Проблемы репродукции*, 2012; 2: 77-82
12. Podzolkova N. M., Koloda Y. A. Overcoming the «poor» response to ART programs: new treatment options. *Reproduction Problems*, 2012, 2: 77-82
13. Baruffi R., Mauri A., Petersen C. et al. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine*, 2007; 14 (1): 12-23
14. Westergaard L., Erb K., Laursen S. et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotropic women down-regulated with a gonadotropin – releasing hormone agonist who were undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility*, 2001; 76, 543-549
15. Huhtaniemi I., Jiang M., Nilsson C. and Pettersson K. Mutations and polymorphisms in gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol*, 1999; 25: 89-94
16. Rao C. Multiple novel roles of luteinizing hormone. *Fertility and Sterility*, 2001, 76: 1097-1100
17. Shemesh M. Actions of gonadotrophins on the uterus. *Human Reproduction*, 2001, 121: 835-842
18. Tesarik J., Mendoza C. Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Human Reproduction*, 2002; 17: 3129-3137
19. Shoham Z., Balen A., Patel A., Jacobs H. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertility and Sterility*, 1991; 56: 1048-1053
20. Ruvolo G., Bosco L., Pane A. et al. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertility and Sterility*, 2007; 87: 542-546
21. Bosco L., Ruvolo G., Morici G. et al. Apoptosis in human unfertilized oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*, 2005, 84: 1417-1423
22. Levy D., Navarro J., Schattman G. et al. The role of LH in ovarian stimulation: exogenous LH: let's design the future. *Human Reproduction*, 2000; 15: 2258-65
23. Filicori M., Cognigni G., Pocognoli P. et al. Modulation of folliculogenesis and steroidogenesis in women by graded menotrophin administration. *Human Reproduction*, 2002; 17: 2009-15
24. Ben-Amor A on behalf of the Study Group (Tarlantzis B., Tavmergen E., Shoham Z. et al.). The effect of luteinising hormone administered during late follicular phase in normo-ovulatory women undergoing in vitro fertilization. *Human Reproduction*, 2000; 15, 46-50
25. Marrs R., Meldrum D., Muasher S. et al. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropinalfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reproduction Biomed Online*, 2004; 8: 175-182
26. De Placido G., Alviggi C., Perino A. et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotropic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 2005; 20 (2): 390-396
27. Oliveira J., Mauri A., Petersen C. et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle stimulation hormone during induced ovarian stimulation in the GnRHagonist protocol: a meta-analysis. *J Assist Reproduction and Genetics*, 2007; 24: 67-75
28. Lisi F., Rinaldi L., Fishel S. et al. Use of recombinant LH in a group of unselected IVF patients. *Reproduction Biomed Online* 2002; 5: 104-108
29. Tarlantzis B., Tavmergen E., Szamatowicz M. et al. The use of recombinant human LH (lutropinalfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double-blind, randomized, prospective study. *Human Reproduction*, 2006; 21: 90-9
30. Franco J., Baruffi R., Oliveira J. et al. Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2009; 7: 58-66

31. Ferraretti A., Gianaroli L., Magli M. et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertility and Sterility*, 2004; 82: 1521-6
32. Gomez-Palmares J., Acevedo-Martin B., Andres L. et al. LH RBMOnline® improves early follicular recruitment in women over 38 years old. *Reproductive BioMedicine Online*, 2005; 11: 409-414
33. Mochtar M., Van der Veen F., Ziech M. et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007; 18: CD005070
34. Matorras R., Prieto B., Exposito A. et al. Mid-follicular LH supplementation in women aged 35-39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reproductive BioMedicine Online*, 2009; 19 (6): 879-887
35. Hill M., Levens E., Levy G. et al. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 2012; 97: 1108-14
36. Matikainen T., Ding Y., Vergara M. et al. Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotrophin-releasing hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992; 75: 820-825
37. Alviggi C., Clarizia R., Mollo A. et al. Who needs LH in ovarian stimulation? *Reproductive BioMedicine Online*, 2006; 12: 599-507
38. Garcia-Velasco J., Isaza V., Vidal C. et al. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrotirelix). *Human Reproduction*, 2001; 16: 2533-2539
39. Lindheim S., Morales A. GnRH antagonists followed by a decline in serum oestradiol results in adverse outcomes in donor oocyte cycles. *Human Reproduction*, 2003; 18: 2048-2051
40. Cüdrin-Durnerin I., Grange-Dujardin D., Laffy A. et al. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human Reproduction*, 2004; 19: 1979-1984
41. Sauer M., Thornton M., Schoolcraft W., Frishman G. Comparative efficacy and safety of cetrotirelix with or without mid-cycle recombinant LH and leuprolide acetate for inhibition of premature LH surges in assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*, 2004; 9: 487-493
42. Griesinger G., Schultze-Mosgau A., Dafopoulos K. et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol. *Human Reproduction*, 2005; 20: 1200-1206
43. Levi-Setti P., Cavagna M., Bulletti C. Recombinant gonadotrophins associated with GnRH antagonist (cetrotirelix) in ovarian stimulation for ICSI: Comparison of r-FSH alone and in combination with r-LH. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2006; 126: 212-216
44. Kol S., Mochtar M. Recombinant gonadotrophin-based, ovarian hyperstimulation syndrome-free stimulation of the high responder: suggested protocol for further research *Reproductive BioMedicine Online*, 2005; 10: 575-577
45. De Placido G., Mollo A., Clarizia R. et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone *npomu*. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertility and Sterility*, 2006; 85: 247-250
46. Acevedo B., Sanchez M., Gomez J. et al. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertility and Sterility*, 2004; 82: 343-347
47. Agostinetto R. Administration of follitropinalfa and lutropinalfa combined in a single injection: a feasibility assessment. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2009; 7: 48-53
48. Picard M., Rossier C., Papanioulis O., Lugan I. Bioequivalence of recombinant human FSH and recombinant human LH in a fixed 2:1 combination: two phase I, randomised, crossover studies. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24 (4): 1199-208
49. Buchler K., Naether O. A 2:1 formulation of follitropinalfa and lutropinalfa in routine clinical practice: a large, multicentre, observational study. *Gynecological Endocrinology*, 2011; 27 (9): 650-654
50. Baer G., Loumaye E. Comparison of recombinant human luteinising hormone (r-hLH) and human menopausal gonadotropin (hMG) in assisted reproductive technology. *Curr Med Res Opin*, 2003; 19 (2): 83-8
51. European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 1507-1554
52. Dribergen R., Baer G. Quantification of follicle stimulating hormone (follitropinalfa): is in vivo bioassay still relevant in the recombinant age? *Curr Med Res Opin*, 2003; 19 (1): 41-6
53. Bohler K., Fischer R. Recombinant human LH supplementation versus supplementation with urinary hCG-based LH activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol: a matched case-control study

ТҮЙІНДЕМЕ

ГОРМОННЫҢ ЛЮТЕИНДЕЛЕТІН ҚАЙТА ӘСЕР ЕТЕТІН ҚҰРАЛДАРЫН ПАЙДАЛАНУ КЕЗІНДЕ ҚОСЫМША РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫНЫҢ ШЫҒЫС БАҒДАРЛАМАЛАРЫН ЖАҚСARTУ (ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІН ШОЛУ)

Н.Мицьо

Журнал «Мед-Ревью»

Украина, Киев

Мақалада өзекті әдебиеттерді шолу негізінде қосымша репродуктивті технологияларын пайдалану кезінде ЛГ рөлі туралы зерттеу жасалды және КОС шеңберінде жағымды нәтижелерге қол жеткізуге мүмкін, әйелдердің санаттары анықталды.

Түйінді сөздер: қосымша репродуктивті технологиялар, лютеинделетін гормон, GnRH, ФСГ

SUMMARY

IMPROVING THE OUTCOMES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS USING RECOMBINANT LUTEINIZING HORMONE (LITERATURE REVIEW)

N. Mico

“Med-Review” Magazine

Ukraine, Kiev

The authors of the article review based on the analysis of relevant literature the role of LH using auxiliary reproductive technologies and identify the categories of women who might demonstrate a positive response within COS.

Keywords: assisted reproductive technologies, luteinizing hormone, GnRH, FSH

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И СОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГРАММУ ВРТ

И. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко, А. А. Козачек, Е. А. Гюльмамедова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Украина, Донецк

Институт репродуктивной медицины,
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В работе дана оценка состояния репродуктивного и соматического здоровья супружеских пар, включенных в программу ВРТ. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что значительные изменения репродуктивного и соматического здоровья пациенток программы IVF-ET требуют более раннего обращения бесплодных супружеских пар к методам вспомогательной репродукции, а также рассматривать проблему бесплодия в программе ВРТ применительно к репродуктивному здоровью супружеской пары в целом.

Ключевые слова: соматическое состояние, программы КРТ, первичное бесплодие, вторичное бесплодие, репродуктивное здоровье.

Разработка метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) вывела проблему лечения трубного бесплодия из тупика и позволила добиться наступления беременности у большого числа женщин, ранее обреченных на бездетность. Согласно современным научным данным, среди супружеских пар, обращающихся для проведения программы ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ), большинство женщин и мужчин имеют отклонения в функциональном состоянии репродуктивной системы [1].

По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов.

В последние годы методы вспомогательной репродукции широко применяются у женщин с различными эндокринными и гинекологическими заболеваниями: наружным и внутренним эндометриозом, миомой матки, поликистозными яичниками и др. [2].

Отмечается повсеместное увеличение частоты и «омоложение» заболеваний с хроническим рецидивирующим течением: болезни системы кровообращения, нервной системы, мочеполовых органов, инфекционных болезней. Большую тревогу вызывает увеличение заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП).

Проблема бесплодия в программе ЭКО должна рассматриваться применительно к репродуктивному здоровью супружеской пары в целом. Подобный подход меняет стратегию отбора и последующей подготовки к ЭКО супружеской пары с обязательной предварительной оценкой состояния репродуктивной системы каждого из супругов [1].

Цель исследования

Оценка состояния репродуктивного и соматического здоровья супружеских пар, включенных в программу ВРТ.

Материалы и методы

Обследованы 502 супружеские пары, обратившиеся для лечения методами ВРТ, с января 2009 г. по декабрь 2011 г.

Результаты исследования

Возраст женщин колебался от 21 до 50 лет. По возрасту пациентки распределились следующим образом: 20-25 лет -56 женщин (11,43% ±1,44); 26-30 лет 161 (32,86% ±2,2); 31-35 лет -184 (37,55%±2,19); 36-40 -70 (14,29±1,58%); более 40 лет – 19 (3,88%±0,87). В среднем, возраст женщин составил 31,33 ± 0,23 года.

Брак зарегистрирован у 410 (81,67%) супружеских пар. В первом браке было 282 (56,18%) женщин и 309 (61,55%) мужчин, во втором – 128 (25,5%) и 101 (20,12%) соответственно.

Курение отметили 167 (33,27%) из 502 супружеских пар. Причем, в 59 случаях курит только жена; курят оба партнера в 43 наблюдениях; в 65 курит только муж, жена является пассивным курильщиком. Всего курение отметили 102 женщины (61,78% от всех пар с вредными привычками; 20,32% от всех обследованных супружеских пар). Профессиональные вредности отметили 15 супружеских пар.

Рост женщин колебался от 147 до 180 см и в среднем составил 165,04±0,29 см. Вес – от 43 до 115 кг, в среднем 63,49±0,56 кг. Индекс массы тела от 16,184 до 42,24 – средние показатели – 23,34±0,21.

Особенности менструальной функции: возраст менархе удалось установить у 441 обследуемых. В возрасте 12 -14 лет первые месячные были у 340 (77,1±2%) пациенток; в 15 лет – у 25 (5,67±1,1%); более 15 лет – у 26 (5,9±1,12%); в возрасте 9-11 лет менархе было у 47 (10,66±1,47%); менее 9 лет – у одной женщины (0,23±0,23%). Первичная аменорея была у 2 (0,45±0,32%) пациенток.

Информацию, характеризующую становление менструальной функции, предоставили 460 женщин. Менструальный цикл установился сразу у 362 (78,91±1,9%) женщин. Становление менструальной функции в течение года отметили 40 (8,7±1,31%) человек; менструальный цикл не установился у 24 (5,22±1,04%) пациенток. Становление менструальной функции в течение 2-5 лет отметили 16 (3,48±0,85%) обследуемых. Нормализацию менструального цикла после оперативного лечения от-

метили 12 ($2,61 \pm 0,74\%$) пациенток, после приема оральных контрацептивов – 4 ($0,65 \pm 0,22\%$).

Информацию о продолжительности менструальных выделений предоставили 477 женщин. Продолжительность менструации от 2 до 5 дней была у 295 ($61,84 \pm 2,22\%$) женщин; Месячные продолжались 6 и более дней у 167 ($35,01 \pm 2,18\%$) случаев наблюдения; 2 и менее у 15 женщин ($3,14 \pm 0,8\%$).

При оценке количества теряемой крови (453 наблюдения) обильными месячные были у 139 ($30,68 \pm 2,17\%$) пациенток; умеренными – у 284 ($62,69 \pm 2,27\%$); скудными у 30 ($6,62 \pm 1,17\%$). Болезненные менструации отметили 260 ($56,89 \pm 2,32\%$) женщин (из 456); безболезненные – 196 ($42,89 \pm 2,32\%$). Регулярными месячные были у 384 ($83,48 \pm 1,73\%$), нерегулярными у 76 ($16,52 \pm 1,73\%$) из 460 обследованных.

Кровянистые выделения до месячных были у 50 ($22,83 \pm 2,84\%$) пациенток; после месячных у 99 ($45,21 \pm 3,36\%$); межменструальные кровянистые выделения – у 4 ($1,83 \pm 0,9\%$) женщин. Кровянистые выделения до и после месячных были у 61 ($27,85 \pm 3,03\%$) женщин, дисфункциональные маточные кровотечения – у 5 ($2,28 \pm 1,01\%$) пациенток.

С целью контрацепции внутриматочные контрацептивы (ВМК) применяли 35 ($6,97 \pm 1,14\%$) пациенток, на протяжении более 5 лет к внутриматочной контрацепции прибегали 6 женщин, осложнения после ВМК наблюдались у 5 женщин. В одном случае внутриматочный контрацептив был введен женщине с отсутствием беременности в анамнезе.

Первичным бесплодие было у 201 ($40,28\%$) женщины, вторичным – у 298 ($59,72\%$) женщин. Продолжительность бесплодия была от 1 до 20 лет и в среднем составила $5,96 \pm 0,25$ лет. По продолжительности периода бесплодия пары распределились следующим образом: менее 5 лет – 248 женщин ($50,61 \pm 2,26\%$); 6-10 лет – 153 ($31,22\% \pm 2,09$); 11-15 лет – 77 ($15,71\% \pm 1,64$); более 15 лет – 12 ($2,45\% \pm 0,7$) пациенток.

Роды в анамнезе были у 79 ($15,74 \pm 1,63$) женщин. Одни роды были у 75 из них, двое родов – у 4. Физиологическое течение родов было у 63 женщин, у 16 пациенток роды были патологическими. Поводом для обращения женщин с наличием родов в анамнезе в отделение репродуктивных функций человека послужил повторный брак у 34 пациенток; потеря детей – у 14 (из них у 9 женщин были перинатальные потери, у 5 пациенток дети погибли во взрослом возрасте). У 3 ($3,8 \pm 2,15\%$) женщин были успешные попытки ЭКО, закончившиеся рождением здоровых детей.

Медицинское прерывание беременности в анамнезе было у 139 ($27,69 \pm 2\%$) женщин. Один искусственный аборт был у 91 ($65,47 \pm 4,03\%$) из них, два – у 27 ($19,42 \pm 3,36\%$); три – у 12 ($8,63 \pm 2,38\%$); четыре – у 4 ($2,88 \pm 1,42\%$), пять и шесть – по 1 ($0,72 \pm 0,72\%$) случаю; информацию о 7 искусственных абортах предоставили 3 ($2,16 \pm 1,23\%$) женщины. В 39 случаях наблюдений операция прерывания беременности была осложненной.

Структура осложнений вследствие операции искусственного прерывания беременности (39 случаев):

Кровотечение – 5 ($12,82 \pm 5,35\%$); гематометра – 1

($2,56 \pm 2,53\%$); реабразию – 1 случай ($2,56 \pm 2,53\%$); перфорация матки – 3 ($7,69 \pm 4,27\%$); эндометрит, обострение хронического аднексита в послеоперационном периоде 16 ($41,03 \pm 7,88\%$); стойкое нарушение менструальной функции после прерывания беременности наблюдалось у одной ($2,56 \pm 2,53\%$) женщины.

В 2 случаях ($5,13 \pm 3,53\%$) ранние признаки внематочной беременности были расценены как маточная беременность, и было произведено выскабливание полости матки. В одном случае ($2,56 \pm 2,53\%$) прерывание беременности проводилось вне лечебного учреждения. В 9 ($6,47 \pm 2,09\%$) случаях медицинское прерывание беременности выполнено после 20 нед. гестации (один случай – по медицинским показаниям со стороны плода; два случая по медицинским показаниям со стороны матери; информацию о медицинском прерывании беременности по социальным показаниям предоставили 6 женщин).

От 1 до 8 самопроизвольных аборт в анамнезе было у 128 ($25,5 \pm 1,95\%$) женщин: один самопроизвольный аборт у 97 ($76,56 \pm 3,74\%$) женщин, два – у 15 ($11,72 \pm 2,84\%$), три – у 6 ($4,69 \pm 1,87\%$), четыре – у 3, пять – у 6 ($4,69 \pm 1,87\%$) женщин. У одной пациентки в анамнезе было восемь самопроизвольных аборт ($0,78 \pm 0,78\%$). Самопроизвольные аборты в сроке до 12 недель были у 101 ($93,52 \pm 2,37\%$) из 128 женщин, из них у 19 ($18,81 \pm 3,89\%$) – по типу неразвивающейся беременности или анэмбрионии. В 12-24 недели самопроизвольное прерывание беременности было у 7 ($6,48 \pm 2,37\%$) женщин, из них у 2 ($28,57 \pm 17,07\%$) – по типу неразвивающейся беременности.

У 19 ($17,59\%$) пациенток произошло самопроизвольное прерывание беременности, полученной при лечении бесплодия методами ВРТ (самопроизвольный аборт при беременности наступившей после внутриматочных инсеминаций – 4 наблюдения; после ЭКО – в 14 случаях; после ИКСИ – в 1 случае. У одной пациентки были неоднократные повторные выскабливания полости матки в связи с субинволюцией матки после самопроизвольного аборта.

Заслуживает внимания высокий процент оперативных вмешательств у пациенток, обратившихся для лечения бесплодия методами ВРТ. От 1 до 4 оперативных вмешательств на репродуктивных органах перенесли 308 ($61,36\%$) пациенток; одну операцию – 177 ($35,26\%$) пациенток; 2 оперативных вмешательства было у 108 ($21,51\%$) пациенток; 3 операции – у 17 ($3,39\%$); 4 – у 6 ($1,19\%$). Всего 308 женщинам произведено 468 оперативных вмешательств: 1,519 операций на одну оперированную женщину; 0,93 оперативных вмешательства на всех обследованных. В 269 ($57,49\%$) случаях была произведена оперативная лапароскопия, в 199 – ($42,52\%$) лапаротомия. Соотношение количества оперативных лапароскопий к оперативным вмешательствам с открытой брюшной полостью составило 1,352.

Внематочные беременности в анамнезе были у 126 ($25,1 \pm 1,94\%$) из 502 женщин. Один эпизод внематочной беременности был у 62 ($49,21 \pm 4,45\%$) женщин. У 27 ($43,55 \pm 6,3\%$) из них была левосторонняя внематочная беременность; у 35 ($56,45 \pm 6,3\%$) – правосторонняя. Более высокая частота правосторонней внематочной беременности, вероятнее всего, связана с близостью аппендикулярного отростка

ка, реактивным воспалительным и спаечным процессом.

Два эпизода внематочной беременности с удалением обеих маточных труб в анамнезе были у 56 из 126 (44,44 ± 4,43%) женщин; у 6 (4,76 ± 1,9%) пациенток, которым по поводу внематочной беременности выполняли консервативную туботомию с удалением плодного яйца, в анамнезе было 3 внематочных беременности. Наступление внематочной беременности после лечения бесплодия с применением традиционных методов (противовоспалительная терапия, санаторно-курортное лечение, коррекция гормонального фона) отметили 4 (3,17 ± 1,56%) женщины. У 9 (7,14 ± 2,29%) женщин в анамнезе внематочная беременность наступила после лечения бесплодия методами ВРТ (у 6 – после ЭКО; у 3 – после внутриматочных инсеминаций).

Операции на яичниках были у 196 (39,04 ± 2,18%) из 502 обследуемых женщин: двусторонняя резекция яичников у 145 – (73,98% оперированных; 28,88% обследованных); односторонняя овариоэктомия при интактном втором яичнике в анамнезе была у 15 (7,65 ± 1,9% и 2,99 ± 0,76% соответственно).

Клинические проявления снижения овариального резерва (ОР) наблюдались у 36 (18,36 ± 1,78%) оперированных, что составило 7,17% всех обследованных женщин. Среди 36 пациенток с снижением ОР у 12-и была двусторонняя субтотальная резекция яичников; у 24 женщин – удаление яичника с одной стороны и резекция второго.

Оценка состояния маточных труб у пациенток, обратившихся к лечению бесплодия методами ВРТ представлена на рисунке 1.

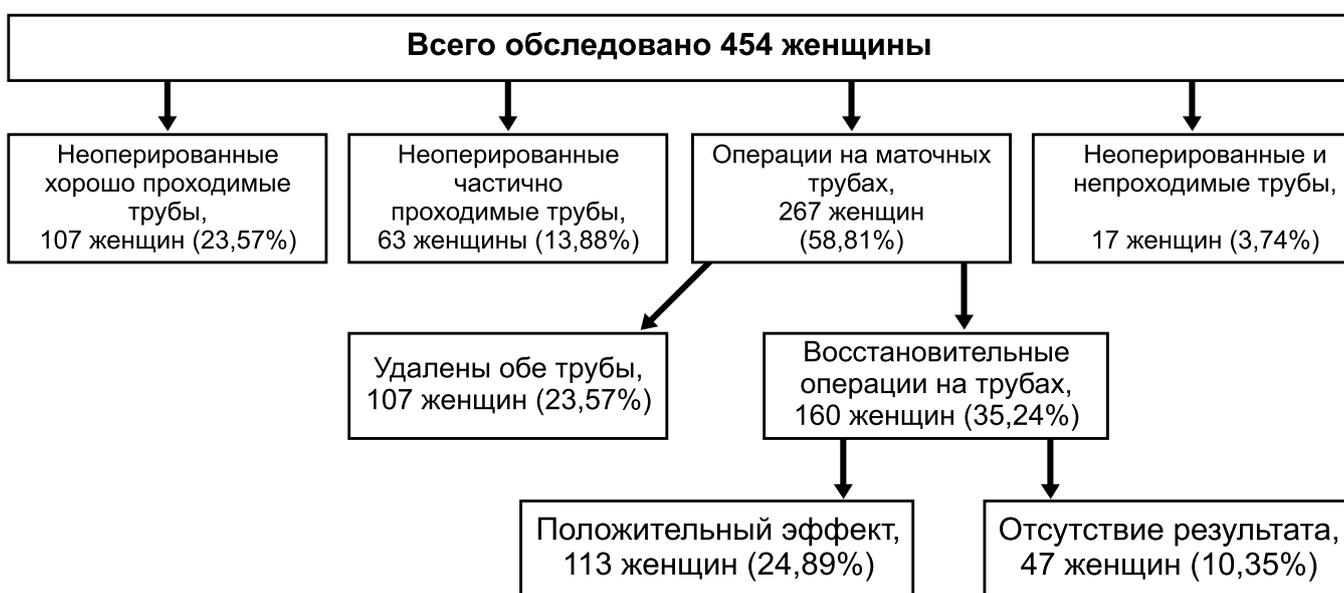


Рисунок 1 – Оценка состояния маточных труб у пациенток, обратившихся к лечению бесплодия методами ВРТ

Соматический анамнез был осложнен у 316 (62,95%) пациенток. 106 (33,54 ± 2,66%) женщин перенесли различные инфекционные заболевания в детстве (ветряная оспа, корь, скарлатина). Кроме того, 11 (3,48 ± 1,03%) пациенток перенесли инфекционный паротит во взрослом возрасте. У 76 (24,05 ± 2,4%) обследуемых в анамнезе была аппендэктомия. Патология щитовидной железы наблюдалась у 61 (19,3 ± 2,22%) бесплодных женщин. Ожирение 2-4 ст. было у 7 (2,22 ± 0,82%), нейро-обменно-эндокринный синдром – у 1 (0,32 ± 0,32%) женщины.

Заболевания ЛОР органов отмечены у 83 (16,53%) пациенток: частые ангины указали 40 (12,66 ± 1,87%) женщин; хронический тонзиллит наблюдался у 40 (12,65 ± 1,87%) пациенток; тонзиллоэктомия в анамнезе была у 30 (9,49 ± 1,65%) из них; хронический фарингит – у 1 (0,32 ± 0,32%) женщины; отит – у 1 (0,32 ± 0,32%) женщины; гайморит – у 1 (0,32 ± 0,32%) женщины.

Частые ОРВИ отметили 17 (5,38 ± 1,27%) пациенток. Заболевания органов дыхания были у 16 (3,19%) женщин: хронический бронхит – у 6 (1,9 ± 0,77%) женщин;

частые пневмонии – у 6 (1,9 ± 0,77%). Туберкулез в анамнезе – у 3 (0,95 ± 0,55%); бронхиальная астма – у 1 (0,32 ± 0,32%) пациентки.

Заболевания почек и мочевыводящих путей зарегистрированы у 34 (10,76 ± 1,74%) женщин. Различные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы отметили 14 (2,79 ± 1,16%) обследуемых. Кроме того, гипертоническая болезнь была у 6 (1,9 ± 0,77%) пациенток, ревматизм в стадии ремиссии – у 3 (0,95 ± 0,55%), ревматоидный артрит – у 1 (0,32 ± 0,32%) пациентки.

Заболевания со стороны органов желудочно-кишечного тракта наблюдались у 79 (15,74%) пациенток: гастрит – у 12 (3,8 ± 1,08%) женщин; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 8 (2,53 ± 0,88%) женщин; хронический панкреатит – у 5 (1,58 ± 0,7%) женщин; хронический энтероколит – у 4 (1,27 ± 0,63%) женщин; спаечная болезнь, кишечная непроходимость в анамнезе была у 5 (1,58 ± 0,7%) женщин.

У 45 пациенток наблюдались заболевания печени и желчевыводящих путей: гепатит А в анамнезе был у 14

(4,43±1,96%) женщин; гепатит В – у 9 – (2,85±0,94%) пациенток; вирусносительство гепатита С было у 4 (1,27±0,98%) пациенток; у 5 (1,58±0,7%) обследуемых женщин был гепатит невыясненной этиологии; холецистит – у 10 (3,16±0,98%) пациенток; дискинезия желчевыводящих путей – у 2 (0,63±0,45%) пациенток; желчекаменная болезнь – у 1 (0,32±0,32%) пациентки.

Травматические повреждения опорно-двигательного аппарата, сотрясения головного мозга вследствие ДТП и несчастных случаев отмечены у 10 (3,16±0,98%) пациенток; патология позвоночного столба (выраженный сколиоз, грыжи) была у 6 (1,9±0,77%) пациенток. Поливалентная аллергия наблюдалась у 6 (1,9±0,77%) женщин. Заболевания органов зрения отмечены у 5 (1,58±0,7%) пациенток. Менингоэнцефалит был в анамнезе у 2 (0,63%) обследуемых. Сахарным диабетом страдали 2 (0,63±0,45%) женщины. Полиомиелит был в анамнезе у 1 (0,32±0,32%) женщины. Кожные заболевания (псориаз, нейродермит) наблюдались у 2 (0,63±0,45%) пациенток. Сифилис в анамнезе был у 2 (0,63±0,45%) женщин. Тромбоцитопеническая пурпура была у 1 (0,32±0,32%) пациентки. Выраженная варикозная болезнь нижних конечностей отмечена у 1 (0,32±0,32%) женщины.

Выводы и обсуждение

По результатам проведенного исследования средний возраст пациенток программы ВРТ составил 31,21±0,66 лет. Наибольший удельный вес составила возрастная категория 26-30 лет (32,87±2,10% пациенток) и 31-35 лет – (37,65±2,16%). В дальнейшем, при проведении цикла ВРТ, возраст, как достоверно значимый фактор, влияющий на эффективность лечения, составил 32,2±0,29 лет при неэффективной попытке; 30,07±0,24 лет при констатации беременности; 29,57±0,40 лет при клинической беременности; 29,06±0,75 лет при беременности, закончившейся родами (p<0,05).

Отмечена высокая частота нарушений менструальной функции (изменения продолжительности менструации – у

55,28% пациенток; количества теряемой крови – у 39,21%; дисменорея – у 56,61%; кровянистые выделения до и после менструации – у 44,49±2,22% пациенток). У женщин с неэффективными циклами ВРТ нарушения менструальной функции наблюдали достоверно чаще (у 79,01±0,57% пациенток с неэффективным циклом; у 62,32±0,67% с клинической беременностью; у 28,57±0,9% пациенток с беременностью, которая закончилась родами (p<0,05).

Первичное бесплодие было у 39,87±2,19% женщин, вторичное – у 60,13±2,19%. Продолжительность бесплодия в среднем составила 6,65±0,2 лет и была достоверно выше у женщин с неэффективным циклом ВРТ (6,82±0,29 лет при неэффективном цикле, 4,78±0,24 лет при констатации беременности; 4,67±0,29 лет при беременности, закончившейся родами (p<0,001).

Оперативные вмешательства на органах малого таза были у 62,78±2,26% женщин (1,52 операции на 1 оперированную женщину; 0,93 на всех обследованных). Соотношение операций с лапароскопическим и лапаротомическим доступом составило 1,33. Оперативные вмешательства на яичниках были у 39,04±2,18% пациенток; на маточных трубах – у 58,81% женщин. У пациенток с неэффективным циклом ВРТ достоверно чаще были кисты яичников (эндометриоидные и функциональные); апоплексия и пиоовар в анамнезе (p<0,05).

Соматический анамнез был отягощен у 72,03±0,40% пациенток. У женщин с успешным циклом ВРТ, у которых беременность закончилась родами, частота патологии щитовидной железы была достоверно ниже (2,86±0,29% против 61,32±0,50% (p<0,001)) в сравнении с группой с неэффективным циклом ВРТ.

Значительные изменения репродуктивного и соматического здоровья пациенток программы IVF-ET требуют более раннего обращения бесплодных супружеских пар к методам вспомогательной репродукции, а также рассматривать проблему бесплодия в программе ВРТ применительно к репродуктивному здоровью супружеской пары в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулаков В. И. Спорные и нерешенные вопросы вспомогательной репродукции у гинекологических больных / В. И. Кулаков // *Акушерство и гинекология. Приложение*. – М.: «Медицина». – 2006. – с. 4-8
2. Адамян Л. В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике / Л.В. Адамян // *Акушерство и гинекология. Приложение* – М.: «Медицина». – 2006. – с. 11-17
3. Норман Дж. Гинекология. Иллюстрированное клиническое руководство / Дж. Норман, Д. М. Харт – М.: Бином, 2009. – с. 464
4. Van Voorhis B. J. *Clinical practice. In vitro fertilization* / Van Voorhis B.J. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356 (4). – P. 379-386
5. Боярский К. Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, А. С. Чинчаладзе // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2009. – № 2. – с. 65-71
6. *Barnhart KT. Epidemiology of male and female reproductive disorders and impact on fertility regulation and population growth.* / *Barnhart KT.* // *Fertil Steril.* -2011. Jun; -Vol. 95(7):2200-3. Epub 2011 Apr 9

REFERENCES

1. Kulakov V. I. *Spornye i nereshennyye voprosy vspomogatelnoy reproduksii u ginekologicheskikh bolnykh* / V. I. Kulakov // *Akusherstvo i ginekologiya. Prilozhenie*. – М.: «Meditsina». – 2006. – s. 4-8
2. Adamyan L. V. *Minimalno invazivnaya hirurgiya v ginekologicheskoy praktike* / L.V. Adamyan // *Akusherstvo i ginekologiya. Prilozhenie* – М.: «Meditsina». – 2006. – s. 11-17
3. Norman Dzh. *Ginekologiya. Illyustrirovannoe klinicheskoe rukovodstvo* / Dzh. Norman, D. M. Hart – М.: Binom, 2009. – s. 464

4. Van Voorhis B. J. *Clinical practice. In vitro fertilization* / Van Voorhis B.J. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356 (4). – R. 379-386
5. Boyarskiy K. Yu. *Faktoryi, opredelyayuschie ovarialnyiy rezerv zhenschiny* / K. Yu. Boyarskiy, S. N. Gaydukov, A. S. Chinchaladze // *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney.* – 2009. – № 2. – s. 65-71
6. Barnhart KT. *Epidemiology of male and female reproductive disorders and impact on fertility regulation and population growth.* / Barnhart KT. // *Fertil Steril.* -2011. Jun;-Vol. 95(7):2200-3. Epub 2011 Apr 9

ТҮЙІНДЕМЕ

КРТ БАҒДАРЛАМАСЫНА КІРГЕН ӘЙЕЛДЕРДІҢ СОМАТИКАЛЫҚ КҮЙІ ЖӘНЕ РЕПРОДУКТИВТІК ЖҮЙЕСІНІҢ ЖАҒДАЙЫ

И. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко, А. А. Козачек, Е. А. Гюльмамедова

*М. Горький атындағы Донецк ұлттық медициналық университеті,
Украина, Донецк*

*Репродуктивтік медицина институты,
Украина, Киев*

Түйіндеме Бұл жұмыста КРТ бағдарламасына кірген ерлі-зайыптылардың репродуктивтік және соматикалық денсаулығының жағдайына баға берілді. Зерттеу нәтижесінде пайда болған деректер IVF-ET бағдарламасындағы пациент әйелдердің репродуктивтік және соматикалық денсаулықтарының өрескел өзгерістері бедеуліктен зардап шегетін ерлі-зайыптылардың көмекші репродукциялық тәсілдерге ертерек жүгінуді талап ететінін, сонымен қатар КРТ бағдарламасында бедеулік мәселесін ерлі-зайыптылардың тұтас репродуктивтік денсаулығына қатысты қарастыруды растайды.

Түйін сөздер: *соматикалық күй, КРТ бағдарламасы, алғашқы бедеулік, екінші бедеулік, репродуктивтік денсаулық.*

SUMMARY

CONDITION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM AND THE PERFORMANCE STATUS OF WOMEN INCLUDED IN PROGRAM ART

I. D. Gyulmamedova, O. S. Docenko, A. A. Kozachek, E. A. Gyulmamedova

*Donetsk State Medical University. Gorky,
Ukraine, Donetsk*

*Institute of Reproductive Medicine,
Ukraine, Kiev*

In the article was given an assessment of reproductive and physical health of couples enrolled in ART. Obtained information, that was taken from the research, shows that significant changes in reproductive and physical health of the patients of IVF-ET programs require earlier treatment of infertile couples with the assisted reproduction techniques, and handle a problem of infertility in ART programs in respect to the reproductive health of the couple as a whole.

Keywords: *medical condition, MCT program, the initial infertility, secondary infertility, reproductive health.*

УДК 618.177-089.888.11

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ЭМБРИОНОВ В СРЕДЕ, СОДЕРЖАЩЕЙ ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР (GM-CSF) У ПАЦИЕНТОК С ПРЕДЫДУЩИМИ НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ВРТ В АНАМНЕЗЕ

С. И. Тевкин, М. С. Шишиморова, Н. М. Джусубалиев, В. Е. Полумисков

*Институт Репродуктивной Медицины, Центр «ЭКО»,
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

Применение в практике лабораторий ЭКО современных методик, позволяет повысить шансы пациентов как на положительный исход каждого из этапов программ ВРТ, так и на результативность лечения в целом. В репродуктивном тракте женщины эмбрионы находятся в естественной физиологической среде, содержащей различные цитокины и факторы роста, которые играют важную роль в регуляции нормального эмбрионального развития, улучшения имплантации и, в последующем, оптимизации развития плода и плаценты. GM-CSF – один из цитокинов, играющих важную роль в обеспечении репродуктивной функции. Добавление в культуральную среду рекомбинантного GM-CSF приближает культивирование эмбрионов человека *in vitro* к естественным условиям, и положительно сказывается на эффективности проведения циклов ВРТ. Сравнительный анализ развития эмбрионов в среде EmbryoGen с добавлением рекомбинантного GM-CSF показал, что оплодотворение, культивирование и перенос эмбрионов у пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ в анамнезе увеличивает частоту наступления клинической беременности по сравнению с контролем и составляет 39,1% против 27,8%, соответственно. Отмечено, что частота имплантации (7 нед. гестации) и частота прогрессирующих клинических беременностей (12 нед. гестации) были достоверно выше в группе культивирования эмбрионов в среде EmbryoGen, по сравнению со стандартной комбинацией сред (ISM1+BA) и составили 20,4% и 17,4% против 11,6% и 9,1%, соответственно.

Ключевые слова: культивирование эмбрионов, цитокины, GM-CSF, оплодотворение *in vitro*, имплантация.

Введение

Повышение эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является актуальной задачей для множества специалистов, занятых в лечении бесплодия. Применение в практике лабораторий ЭКО современных методик, позволяет повысить шансы пациентов как на положительный исход каждого из этапов программ ВРТ, так и на результативность лечения в целом. Однако, несмотря на развитие методик ВРТ, частота имплантации в программах ЭКО/ИКСИ все еще остается низкой. Даже при переносе морфологически качественного эмбриона в эндометрий, структурно соответствующий фазе менструального цикла, не всегда достигается желанная беременность, а наступившая беременность в ряде случаев прекращает свое развитие на ранних сроках. По данным литературы частота прерывания беременности при лечении бесплодия составляет 15 – 20%, из них 80% приходится на ранние доклинические потери беременности [3,5]. Повторные неудачи имплантации (recurrent implantation failure) определяются как проведение от 2 до 6 неэффективных циклов ЭКО, в результате которых в полость матки суммарно были подсажены более 10 эмбрионов хорошего качества, а также результат переноса 8-ми эмбрионов или 4-х бластоцист хорошего качества в нескольких циклах ЭКО/ИКСИ. Причинами этого могут быть сочетанные факторы, сниженная рецептивность эндометрия или генетические дефекты эмбриона. Доля пациентов с неоднократными неудачными попытками ВРТ составляет порядка 30% всех программ при лечении бесплодия [6,8,11,23].

По мнению большинства исследователей, повышение эффективности существующих и разработка новых методов лечения бесплодия невозможны без изучения механизмов регуляции имплантации эмбрионов, как одного из наиболее сложных аспектов в репродукции человека. Имплантация эмбриона является многоэтапным процессом, регуляция которого осуществляется путем межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, а успех во многом зависит от синхронности развития эмбриона и эндометрия, что возможно только при условии открытого «окна имплантации». В результате их взаимодействия продуцируются факторы роста и цитокины, осуществляющие паракринную, аутокринную и эндокринную регуляцию этого процесса. Эти взаимодействия модулируют дальнейшее развитие и поведение эмбриона, а также распознавание беременности и адаптацию к ней организма матери [4,10,23,33].

В репродуктивном тракте женщины эмбрионы находятся в естественной физиологической среде, содержащей различные цитокины и факторы роста, которые играют важную роль в регуляции нормального эмбрионального развития, улучшения имплантации и, в последующем, оптимизации развития плода и плаценты [13,14]. Дефицит и нарушение секреции различных цитокинов: GM-CSF, CSF-1, IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α , TNF- β может приводить к снижению жизнеспособности эмбрионов и патологии плаценты, и как следствие, неблагоприятные исходы беременности: неудачи имплантации и ранние доклинические потери беременностей [15,16,17,24,25]. Среды, используемые для культивирования эмбрионов человека *in vitro*, лишены

ростовых факторов. В результате этого возможна задержка эмбрионов в развитии, увеличение уровня аномалий и апоптоза, что в дальнейшем может сказаться на частоте наступления клинической беременности, имплантации, прерываний и патологий беременности [9,18,19,26].

Результатом многочисленных исследований различных факторов роста, в качестве кандидатов на добавление в культуральные среды стал гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). GM-CSF – один из цитокинов, играющих важную роль в обеспечении репродуктивной функции. Он способствует нормальному развитию эмбриона, росту и дифференцировке трофобласта и внутриклеточной массы, принимает участие в регуляции процесса имплантации и иммунного ответа материнского организма [20,29,32,34,35]. Показано, что GM-CSF синтезируется клетками фолликулов, эпителием фаллопиевых труб и эндометрия [21]. После попадания эякулята в репродуктивный тракт, а также во время оплодотворения и имплантации, наблюдается увеличение секреции GM-CSF в женском репродуктивном тракте [31,34,35]. У здоровых женщин с наступлением беременности уровень экспрессии GM-CSF в сыворотке крови резко повышается, а при невынашивании его концентрация существенно ниже [27].

Таким образом, результаты исследований ростовых факторов показали, что добавление в культуральную среду EmbryoGen рекомбинантного GM-CSF приближает культивирование эмбрионов человека *in vitro* к естественным условиям и положительно сказывается на эффективности проведения циклов ВРТ [28,32,36].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ эффективности культивирования эмбрионов человека в среде EmbryoGen содержащей GM-CSF по частоте наступления клинической беременности, имплантации и частоте ранних потерь беременностей у пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ в анамнезе.

Материалы и методы

В исследовании были проанализированы данные 197 циклов пациенток, проходивших лечение в рамках программ ЭКО/ИКСИ с января 2012 по июнь 2013 года в Центре «ЭКО» Института Репродуктивной Медицины (ИРМ) г. Алматы. Число циклов в опытной группе составило 46, в контрольной – 151. Возраст пациенток, вошедших в исследование 26-46 лет. Критерии отбора включали: предыдущие неудачные попытки ВРТ в анамнезе, спонтанное прерывание беременности, идиопатическое и эндокринное бесплодие, трубный фактор.

Индукцию суперовуляции проводили стандартными схемами стимуляции: длинные и короткие протоколы с агонистами ГнРГ или короткие протоколы с антагонистами ГнРГ, в которых применяли обычные стартовые и курсовые дозы гонадотропинов в соответствии с фолликулярным резервом и возрастными данными. В качестве триггера овуляции назначали хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), рекомбинантный ХГЧ или аналог гонадотропин-релизинг гормона. Для получения ооцитов, через 36-38 ч после триггера овуляции, под контролем УЗИ яичников

проводили трансвагинальную пункцию (ТВП) фолликулов с аспирацией их содержимого.

Исследование основывалось на сравнении эффективности культивирования эмбрионов человека в среде EmbryoGen® с добавлением 2 нг/мл рекомбинантного GM-CSF (Origio, Denmark) – опытная группа (EG) и стандартной комбинации сред, используемой в лаборатории Центра «ЭКО» ИРМ: ISM1™ + BlastAssist® (Origio, Denmark), без добавления цитокинов – контрольная группа (ISM1+BA). Концентрация рекомбинантного GM-CSF 2нг/мл была выбрана производителем по результатам проведенных исследований на мышинных эмбрионах и ооцитах человека [12,15,34,35].

Оплодотворение ооцитов проводили стандартными методами ЭКО/ИКСИ, через 3±1 ч после получения их на ТВП. Культивирование ооцитов/эмбрионов проводилось в инкубаторах SANYO, VAROLAB (6%CO₂) и миниинкубаторах PLANER (6%CO₂, 5%O₂, 89%N₂) при T 37,1°C в соответствии с рекомендуемыми параметрами pH культуральных сред (EG 7.20; IVF 7.30-35; ISM1 7.22 -7.25; BA 7.35-40). Для непрерывного мониторинга за параметрами pH сред в инкубаторах использовалась система неинвазивного контроля pH Online™ OCTAX Log&Guard™ (MTG, Germany). Оценка эмбрионов выполнялась через фиксированные промежутки времени: 20, 44, 68 ± 1 ч после оплодотворения. Перенос эмбрионов в полость матки в контрольной и опытной группах осуществляли на 3-й день культивирования в средах UTM™ и EmbryoGen® (Origio, Denmark), соответственно.

Анализ на ХГЧ проводился на 12-14 день после проведения переноса эмбрионов. При положительном результате (ХГЧ+), через 10 дней проводилось ультразвуковое исследование для визуализации плодного яйца. Результаты исследования оценивались по следующим параметрам: частота наступления клинической беременности на перенос, частота имплантации и процент ранних потерь беременностей. Достоверность эффектов оценивали с использованием *t*-критерия для трех степеней свободы при сравнении разности между выборочными долями [2].

Результаты исследования и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты культивирования эмбрионов в среде EmbryoGen с добавлением GM-CSF у пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Средний возраст пациенток составил 34,5±3,5 и 34,2±5,9 лет в контрольной и опытной группе, соответственно. Среднее количество зрелых ооцитов, полученных на ТВП в группе ISM1+BA 5,2 и 5,8 в группе EG. В контрольной и опытной группах средний балл на перенос составил 2,3 и 2,5, при максимальной оценке 3,5 балла, среднее количество эмбрионов на перенос отличалось незначительно и составило 2,7 и 2,9, соответственно.

Результаты анализа эффективности культивирования эмбрионов в среде с добавлением GM-CSF показали, что частота наступления клинической беременности (ЧКБ) и частота имплантации (7 нед. гестации) в группе EG были выше и составили 39,1% (18/46) и 20,4% (21/103), соответственно, против 27,8% (42/151) и 11,6% (42/362) в группе ISM1+BA. Проведенное исследование показало, что частота прогрессирующих клинических беременностей (12 нед. гестации) была до-

стоверно выше в группе культивирования в среде EmbryoGen, по сравнению со стандартной комбинацией сред.

(ISM1+BA) и составила 17,4 % (18/103) против 9,1% (33/362), соответственно. Также в опытной группе у пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ в анамнезе при культивировании эмбрионов в среде с GM-CSF частота ранних потерь беременностей до 12 недель гестации была ниже и составила 16,6% (3/18) против 21,4% (9/42) в контрольной группе, данные недостоверны.

На протяжении всего процесса доимплантационного раз-

вития в репродуктивном тракте эмбрион подвергается воздействию цитокинов и ростовых факторов. Они оказывают регулирующее влияние на все этапы репродуктивного процесса, начиная от созревания фолликулов и заканчивая имплантацией эмбрионов. GM-CSF является трофическим фактором для эмбрионов и помогает им в процессе имплантации [29]. Наличие исходных иммунных дисфункций может быть серьезной причиной низкого качества ооцитов, дефекта оплодотворения яйцеклетки, нарушения развития и в конечном итоге, отсутствия или потери беременности. Недостаточная продукция

Таблица 1 – Эффективность культивирования эмбрионов в среде EmbryoGen с добавлением GM-CSF у пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ

Показатель	Контрольная группа (ISM1+BA)	Опытная группа (EG)
Количество циклов ЭКО/ИКСИ	151	46
Средний возраст пациенток	34,5±3,5	34,2±5,9
Среднее количество ооцитов МП на ТВП	5,2 (785)	5,8 (266)
% оплодотворения, (2PN)	70,2 (551)	61,3 (163)
Перенесено эмбрионов	362	103
Среднее число эмбрионов на перенос	2,3	2,5
Средний балл на ET	2,7	2,9
ЧКБ, %	27,8 (42)	39,1 (18)
ЧИ 7 нед. гестации, %	11,6 (42)	20,4 (21)*
ЧИ 12 нед. гестации, %	9,1 (33)	17,4 (18)**
Ранние потери беременностей (≤ 12 нед. гестации), %	21,4 (9)	16,6 (3)
* P<0,05; ** P<0,001		

GM-CSF может нарушить индукцию Т-клеточной толерантности в начале беременности и нарушить имплантацию как при естественной беременности, так и после программ ВРТ [22].

Многочисленные результаты исследований на эмбрионах млекопитающих, результаты доклинических проверок и данные о здоровье детей, появившихся на свет, в ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования параллельных групп подтвердили безопасность добавления рекомбинантного GM-CSF в среды для культивирования [14,19,36]. Результаты проведенного исследования показывают, что культивирование эмбрионов в среде EmbryoGen с добавлением рекомбинантного GM-CSF положительно сказывается на эффективности проведения циклов ВРТ у пациенток различных возрастных групп. В ходе исследования родилось 358 детей, 194 появились после культивирования эмбрионов в среде EmbryoGen. Было показано, что между опытной и контрольной группой не наблюдалось различий в весе новорожденных, частоте врожденных пороков развития и сроках родоразрешения. В результате исследования культуральных сред для ВРТ была подтверждена эффективность культивирования эмбрионов в среде EmbryoGen с добавлением 2нг/мл рекомбинантного GM-CSF. Исследование достоверно показало, что результативность циклов ЭКО/ИКСИ при культивировании эм-

брионов в среде с GM-CSF повышается ЧКБ 29,3% против 24,8% в контроле. Оплодотворение, культивирование и перенос эмбрионов в среде EmbryoGen снижает частоту ранних потерь беременностей (до 12 нед. гестации) по сравнению с системой стандартного культивирования в контрольной группе 22,9% против 33,5%, соответственно. В подгруппе пациенток со спонтанным прерыванием беременностей в анамнезе эффективность применения среды EmbryoGen оказалась наиболее высокой. У пациенток в данной группе результатом культивирования эмбрионов в среде с GM-CSF стало достоверное увеличение ЧИ на 44% (25% против 17%, в контроле), частоты прогрессирующих клинических беременностей на 40% (23,2% против 16,5%, в группе контроля) и увеличение частоты рождения детей на 28% (26,9% против 23,1%, соответственно). При культивировании эмбрионов в среде EmbryoGen у пациенток со спонтанным прерыванием беременности в анамнезе отмечено достоверное снижение частоты ранних доклинических потерь беременности (биохимическая беременность) 3,8% против 20,4% по сравнению с контрольной группой [36].

Полученные нами данные согласуются с результатами ряда авторов, в которых описывается, что культивирование эмбрионов человека в среде EmbryoGen® с добавлением 2 нг/мл рекомбинантного GM-CSF (Origio, Denmark) может

улучшить ЧКБ и ЧИ у женщин с предыдущими неудачными попытками ВРТ и ранними потерями беременностей в анамнезе. Так, ЧКБ по результатам ретроспективного анализа 350 завершенных циклов у пациенток с ранними потерями беременностей в предыдущих попытках ВРТ составила 20,3% (29/143) в опытной группе (EG), против 18,8% (36/192) в контроле. При этом было отмечено достоверное снижение частоты ранних потерь беременностей до 12 недель в группе EG, по сравнению с группой контроля 13,8 против 44,4%, соответственно [28]. У пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ в исследовании *Sfontouris et al.*, было показано, что среднее количество зрелых ооцитов полученных на ТВП составило 4,6 против 4,0, процент нормального оплодотворения 61,7 против 51,8, среднее число эмбрионов на перенос 2,3 против 2,4, в сравнении опытной и контрольной групп соответственно. По результатам культивирования эмбрионов в среде с добавлением GM-CSF частота наступления клинической беременности и частота имплантации (7 нед. гестации) в группе EG были выше и составили 35,3% (12/34) и 17,4%, соответственно, против 22,9% (8/35) и 11,4% в группе контроля. Несмотря на то, что статистически достоверных данных в этом исследовании не получено, авторы полагают, что добавление GM-CSF в среды для культивирования эмбрионов позволяет увеличить ЧКБ и ЧИ у пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ [33].

В результате применения среды, содержащей GM-CSF для культивирования ооцитов и эмбрионов, у 31 пациентки в возрасте от 28 до 44 лет (средний возраст 35,7±4,6) с неудачными попытками ВРТ или неразвивающейся беременностью в анамнезе, на ТВП в среднем было получено 4,1 ооцита МШ, при этом число эмбрионов на перенос составило 1,9. Беременность наступила у 14 (45,2%) пациенток, частота имплантации составила 23,8%. Все беременности оказались одноплодными. У 2 пациенток была диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 8-9 недель [1].

Предполагается, что применение сред для культивирования эмбрионов с добавлением GM-CSF позволяет завершить беременность рождением здорового ребенка, это происходит благодаря наличию цитокинов, как важных включений для нормального развития эмбриона, роста и дифференцировки трофобласта и внутриклеточной массы, а также участия в регуляции процесса имплантации и иммунного ответа материнского организма. Все это позволяет открывать новые возможности для дальнейшего применения цитокинов и факторов роста в создании сред для культивирования эмбрионов человека [21,29,30,35].

Выводы

Сравнительный анализ эффективности культивирования эмбрионов человека в среде EmbryoGen показал, что культивирование эмбрионов пациенток с предыдущими неудачными попытками ВРТ в среде с добавлением GM-CSF увеличивает частоту наступления клинической беременности по сравнению с контролем и составляет 39,1% против 27,8%, соответственно. При этом было отмечено, что частота имплантации (7 нед. гестации) и частота прогрессирующих клинических беременностей (12 нед. гестации) были достоверно выше в группе культивирования эмбрионов среде EmbryoGen, по сравнению со стандартной комбинацией сред и составили 20,4% и 17,4% против 11,6% и 9,1%, соответственно.

Присутствие в культуральной среде GM-CSF обеспечивает нормальный рост и развитие эмбрионов, регулирует взаимодействие эмбрионов с клетками эндометрия, повышает адгезию и пролиферацию трофобласта. Полученные нами данные согласуются с результатами ряда авторов и показывают, что добавление в культуральную среду рекомбинантного GM-CSF приближает культивирование эмбрионов человека *in vitro* к естественным условиям, способствует улучшению имплантации и может положительно сказываться на эффективности проведения программ ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костромин Н. Ю., Гордеева В. Л., Монахова И. В., Здановский В. М. Применение среды EmbryoGen для культивирования ооцитов и эмбрионов. *Материалы XXIII международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»*. Волгоград 2013; с. 53-54
2. Плохинский Н. А. *Биометрия*. Новосибирск: СО АН СССР 1961; с. 364
3. Радзинский В. Е., Димитрова В. И., Майскова И. Ю. *Неразвивающаяся беременность*. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; с. 200
4. Сеидова Л. А., Яворовская К. А. *Паракринные регуляторы имплантации (обзор литературы)*. *Проблемы репродукции* 2010; 3: с. 7-10
5. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей*. М: МИА 2010; с. 536
6. Судама И. А., Маслий Ю. В. Алгоритм обследования и лечения пациентов с многократными неудачными программами ВРТ. *Материалы XVII международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»*. Казань 2007; с. 20-21
7. Chaouat G., Menu E., Delage G. *Immunoendocrine interactions in early pregnancy*. *Human Reproduction*, 1999; 10: p. 55-59.
8. Coulam C. B., Acacio B. *Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births?* *Am J Reprod Immunol*, 2012; 67(4): p. 296-304
9. Dumoulin J. C. et al. *Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns*. *Human Reproduction*, 2010; 25(3): p. 605-612
10. Donaghy M., Lessey B. A. *Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease*. *Semin Reprod Med*, 2007; 25: p. 461-475
11. D'Hooghe T. M., Denys B., Spiessens C., Meuleman C., Debrock S. *Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation?* *Fertility and sterility*, 2006; 86(2): p. 283-290
12. Elaimi A. and Harper J. C. *The use of time-lapse imaging and FISH to study the effect of GM-CSF on development and aneuploidy in murine blastocysts*. *Human Reproduction*, 2012; 27(2): p. 162-205

13. Laird S. M., Tuckerman E. M., Li T.C. Cytokine expression in the endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproductive Biomedicine online*, 2006; 13: p. 13-23
14. Robertson S.A. GM-CSF regulation of embryo development and pregnancy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2007; 18: p. 287-298
15. Scarpellini F. and Sbracia M. Effectiveness of GM-CSF 1 in the treatment of habitual abortion in a controlled study. *Fertility and sterility*, 2003; 80: p. 288
16. Scarpellini F. and Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 2009; 24(11): p. 2703-2708
17. Roth I. et al. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med*, 1996. 184: p. 539-48
18. Hardy K., Handysid A. H. and Winston R. M. L. The human blastocyst: cell number, death and allocation during late preimplantation development in vitro. *Development*, 1989; 107: p. 597-604
19. Hansen M. et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med*, 2002; 346: p. 725-730
20. Imakawa K. et al. Enhancement of ovine trophoblast interferon by granulocyte macrophage-colony stimulating factor: possible involvement of protein kinase C. *Journal of Molecular Endocrinology*, 1997; 19(2): p. 121-130
21. Kim D. et al. The supplementation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in culture medium improves the pregnancy rate in human ART programs. *Fertility and sterility*, 2001; 76(3): p. 6
22. Lim K. J. et al. The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertility and sterility*, 2000; 73(1): p. 136-142
23. Levi-Setti P.E. et al. Implantation failure in assisted reproduction technology and a critical approach to treatment. *Ann NY Acad Sci*, 2004; 1034: p. 184-199
24. Laird S. M. et al. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update*, 2003; 9(2): p. 163-174
25. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F. et al. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent abortus with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Human Reproduction*, 2001; 16(10): p. 2219-2226
26. Maher R. M. et al. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Human Reproduction*, 2003; 18(12): p. 2508-2511
27. Perricone R. et al. GM-CSF and pregnancy: evidence of significantly reduced blood concentrations in unexplained Recurrent abortion efficiently reverted by intravenous immunoglobulin treatment. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2003; 50(3): p. 232-237
28. Renzini M. M. et al. Clinical efficiency and perinatal outcome of ART cycles following embryo culture in the presence of GM-CSF in patients with miscarriage or early pregnancy loss history. *Human Reproduction*, 2013; 28(1): p. 142
29. Robertson S. A. GM-CSF regulation of embryo development and pregnancy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2007; 18: p. 287-298
30. Richter K. S. The importance of growth factors for preimplantation embryo development and in-vitro culture. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2008; 20(3): p. 292-304.
31. Sharkey A. M. et al. Sperm and seminal plasma differentially regulate cytokine and chemokine protein expression by human cervical epithelial cells. *J Reprod Immunol*, 2010; 86(1): p. 68
32. Sfountouris I. A. et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on pregnancy rates in patients with multiple unsuccessful IVF attempts. *Human Reproduction*, 2013; 28 (1): p. 62
33. Segerer S. et al. Upregulation of chemokine and cytokine production during pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2009; 67(3): p. 145-150
34. Sjoblom C., Wikland M. and Robertson S.A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes human blastocyst development in vitro. *Human Reproduction*, 1999; 14(12): p. 3069-3076
35. Sjoblom C. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor alleviates adverse consequences of embryo culture on fetal growth trajectory and placental morphogenesis. *Endocrinology*, 2005; 146(5): p. 2142-2153
36. Ziebe S. et al. A randomized clinical trial to evaluate the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in embryo culture medium for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 2013; 99(6): p. 1600-1609

REFERENCES

1. Kostromina N. Yu., Gordeeva V. L., Monahova I. V., Zdanovskiy V. M. *Primenenie sredy EmbryoGen dlya kultivirovaniya ootsitov i embrionov. Materialy XXIII mezhdunarodnoy konferentsii «Reproduktivnyye tehnologii segodnya i zavtra».* Volgograd 2013; s. 53-54
2. Plohinskiy N. A. *Biometriya.* Novosibirsk: SO AN SSSR 1961; s. 364
3. Radzinskiy V. E., Dimitrova V. I., Mayskova I. Yu. *Nerazvivayushchaya beremennost.* M: GEOTAR-Media 2009; s. 200
4. Seidova L. A., Yavorovskaya K. A. *Parakrinnyye regulyatoryi implantatsii (obzor literaturyi).* *Problemy reproduksii* 2010; 3: s. 7-10
5. Sidelnikova V. M., Suhih G. T. *Nevyinashivanie beremennosti. Rukovodstvo dlya praktikuyschih vrachey.* M: MIA 2010; s. 536
6. Sudoma I. A., Masliy Yu. V. *Algoritm obsledovaniya i lecheniya patsientov s mnogokratnymi neudachnymi programmami VRT.*

- Materialyi XVII mezhdunarodnoy konferentsii «Reproduktivnyie tehnologii segodnya i zavtra». Kazan 2007; s. 20-21
7. Chaouat G., Menu E., Delage G. Immunoendocrine interactions in early pregnancy. *Human Reproduction*, 1999; 10: p. 55-59.
 8. Coulam C. B., Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol*, 2012; 67(4): p. 296-304
 9. Dumoulin J. C. et al. Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns. *Human Reproduction*, 2010; 25(3): p. 605-612
 10. Donaghay M., Lessey B. A. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med*, 2007; 25: p. 461-475
 11. D'Hooghe T. M., Denys B., Spiessens C., Meuleman C., Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertility and sterility*, 2006; 86(2): p. 283-290
 12. Elaimi A. and Harper J. C. The use of time-lapse imaging and FISH to study the effect of GM-CSF on development and aneuploidy in murine blastocysts. *Human Reproduction*, 2012; 27(2): p. 162-205
 13. Laird S. M., Tuckerman E. M., Li T.C. Cytokine expression in the endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproductive Biomedicine online*, 2006; 13: p. 13-23
 14. Robertson S.A. GM-CSF regulation of embryo development and pregnancy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2007; 18: p. 287-298
 15. Scarpellini F. and Sbracia M. Effectiveness of GM-CSF 1 in the treatment of habitual abortion in a controlled study. *Fertility and sterility*, 2003; 80: p. 288
 16. Scarpellini F. and Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 2009; 24(11): p. 2703-2708
 17. Roth I. et al. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med*, 1996. 184: p. 539-48
 18. Hardy K., Handysid A. H. and Winston R. M. L. The human blastocyst: cell number, death and allocation during late preimplantation development in vitro. *Development*, 1989; 107: p. 597-604
 19. Hansen M. et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med*, 2002; 346: p. 725-730
 20. Imakawa K. et al. Enhancement of ovine trophoblast interferon by granulocyte macrophage-colony stimulating factor: possible involvement of protein kinase C. *Journal of Molecular Endocrinology*, 1997; 19(2): p. 121-130
 21. Kim D. et al. The supplementation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in culture medium improves the pregnancy rate in human ART programs. *Fertility and sterility*, 2001; 76(3): p. 6
 22. Lim K. J. et al. The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertility and sterility*, 2000; 73(1): p. 136-142
 23. Levi-Setti P.E. et al. Implantation failure in assisted reproduction technology and a critical approach to treatment. *Ann NY Acad Sci*, 2004; 1034: p. 184-199
 24. Laird S. M. et al. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update*, 2003; 9(2): p. 163-174
 25. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F. et al. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent abortus with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Human Reproduction*, 2001; 16(10): p. 2219-2226
 26. Maher R. M. et al. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Human Reproduction*, 2003; 18(12): p. 2508-2511
 27. Perricone R. et al. GM-CSF and pregnancy: evidence of significantly reduced blood concentrations in unexplained Recurrent abortion efficiently reverted by intravenous immunoglobulin treatment. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2003; 50(3): p. 232-237
 28. Renzini M. M. et al. Clinical efficiency and perinatal outcome of ART cycles following embryo culture in the presence of GMCSF in patients with miscarriage or early pregnancy loss history. *Human Reproduction*, 2013; 28(1): p. 142
 29. Robertson S. A. GM-CSF regulation of embryo development and pregnancy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2007; 18: p. 287-298
 30. Richter K. S. The importance of growth factors for preimplantation embryo development and in-vitro culture. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2008; 20(3): p. 292-304.
 31. Sharkey A. M. et al. Sperm and seminal plasma differentially regulate cytokine and chemokine protein expression by human cervical epithelial cells. *J Reprod Immunol*, 2010; 86(1): p. 68
 32. Sfontouris I. A. et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on pregnancy rates in patients with multiple unsuccessful IVF attempts. *Human Reproduction*, 2013; 28 (1): p. 62
 33. Segerer S. et al. Upregulation of chemokine and cytokine production during pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2009; 67(3): p. 145-150
 34. Sjoblom C., Wikland M. and Robertson S.A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes human blastocyst development in vitro. *Human Reproduction*, 1999; 14(12): p. 3069-3076
 35. Sjoblom C. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor alleviates adverse consequences of embryo culture on fetal growth trajectory and placental morphogenesis. *Endocrinology*, 2005; 146(5): p. 2142-2153
 36. Ziebe S. et al. A randomized clinical trial to evaluate the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GMCSF) in embryo culture medium for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 2013; 99(6): p. 1600-1609

ТҮЙІНДЕМЕ

АНАМНЕЗДЕ СӘТСІЗ КРТ БОЛҒАН ПАЦИЕНТ ӘЙЕЛДЕРДЕ ГРАНУЛОЦИТАРЛЫҚ-МАКРОФАГАЛДЫ КОЛОНИЯ ҒЫНАЛАНДЫРАТЫН ФАКТОРЫ БАР (GM-CSF) ОРТАДА ЭМБРИОНДАРДЫ ӨСІРУ

С. И. Тевкин, М. С. Шишиморова, Н. М. Жүсіпәлиев, В. Е. Полумисков

*Репродуктивтік медицина институты, «ЭКҰ» орталығы,
Қазақстан, Алматы*

ЭКҰ зертханаларының тәжірибесінде замануи әдістемелердің қолданылуы пациенттердің КРТ бағдарламалары әр сатысының оң нәтижесін де, тұтас емдеу нәтижелігін арттыруға мүмкіндік болып табылады. Әйелдің репродуктивтік жолында эмбриондар құрамында әртүрлі цитокиндер мен өсу факторлары бар табиғи физиологиялық ортада болады, олар қалыпты эмбрионалды дамуды реттеуде, имплантацияны жақсартуда және кейін ұрық пен плацентаның даму тиімділігінде маңызды рөл атқарады. GM-CSF – репродуктивтік функцияны қамтамасыз етуде маңызды рөл атқаратын цитокиндердің бірі. Өсіру ортасына рекомбинантты GM-CSF қосылса, адамның *in vitro* эмбриондары табиғи жағдайда өсуге жақындайды және КРТ айналымдарын тиімді жүргізуге оң әсер етеді. Эмбриондардың рекомбинантты GM-CSF қосылған EmbryoGen ортасында дамуының салыстырмалы талдануы анамнезде сәтсіз КРТ қолданған пациент әйелдерде ұрықтандару, өсіру және эмбриондарды көшіру бақылауға қарағанда клиникалық жүкті болу жиілігін көбейтетінін және тиісті түрде 27,8% қарсы 39,1% құрайтынын көрсетті. Имплантация жиілігі (7 гестация аптасы) мен прогрестік клиникалық жүктіліктердің жиілігі (12 гестация аптасы) орталардың стандартты комбинациясына (ISM1+BA) қарағанда EmbryoGen ортасында эмбриондарды өсіру тобында шынымен жоғары болғаны белгіленді және тиісті түрде 11,6% және 9,1% қарсы 20,4% және 17,4% құрады.

Түйін сөздер: эмбриондарды өсіру, цитокиндер, GM-CSF, *in vitro* ұрықтандыру, имплантация

SUMMARY

GROWTH OF EMBRYO IN A MEDIUM, COMPRISING GRANULOCYTE- MACROPHAGE COLONY FORMING OF FACTORS (GM-SCF) IN PATIENTS WITH PREVIOUS UNSUCCESSFUL ATTEMPTS ART IN PAST HISTORY

S. I. Tevkin, M. S. Shishimorova, N. M. Dzhusubaliev, V. E. Polumiskov

The application in IVF practice of modern techniques can improve positive outcome of each cycle in ART programs and the effectiveness of treatment as a whole. There are embryos in the female reproductive tract in physiological medium which contain various cytokines and growth factors. It plays an important role in the regulation of normal embryonic development improve implantation and subsequently optimizing the development of the fetus and the placenta. GM-CSF is one of the cytokines playing an important role in reproductive function. Addition of recombinant GM-CSF to the culture medium can makes closer human embryos culture to *in vivo* conditions and improve the efficacy ART cycles. The analysis of culture embryos in EmbryoGen medium has shown that fertilization rate embryo culture and transfer to patients with previous unsuccessful attempts increases clinical pregnancy rate compared to the control group 39.1% vs. 27.8 %, respectively. It is noted that the implantation rate (on 7 weeks gestation) and progressive clinical pregnancy rate (on 12 weeks gestation) were significantly higher in group embryos culture in EmbryoGen medium compared to standard combination of medium (ISM1 + VA), and were 20.4% 17.4% vs. 11.6% and 9.1%, respectively.

Keywords: embryo culture, cytokines, GM-CSF, *in vitro* fertilization, implantation.

УДК 618.177-089.88.11

ПРОВЕДЕНИЕ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В РЕЗУЛЬТАТЕ БИОПСИИ ТРОФЭКТОДЕРМЫ НА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНАХ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

М. С. Шишиморова, С. И. Тевкин, В. Е. Полумисков, В. Н. Локшин

*Институт Репродуктивной Медицины, Центр «ЭКО»,
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

Проведение генетической диагностики на преимплантационных эмбрионах с целью выявления различных хромосомных аномалий позволяет провести селекцию и отобрать эмбрионы с наибольшим имплантационным потенциалом и снизить риск рождения ребенка с наследственными генетическими заболеваниями. В рамках программ генетической диагностики наибольший удельный вес занимает преимплантационный генетический скрининг анеуплоидий. Нами проведено небольшое количество программ по результатам которых частота наступления клинической беременности после выполнения ПГС на размороженных эмбрионах составила 50%, частота имплантации – 42,8%. Проведенное исследование демонстрирует возможность проведения скрининга анеуплоидий методом FISH на криоконсервированных бластоцистах после биопсии трофэктодермы и может являться одним из способов повышения эффективности программ ВРТ.

Ключевые слова: *бластоцисты, криоконсервация, биопсия трофэктодермы, преимплантационный генетический скрининг (ПГС), анеуплоидии.*

Введение

Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) доказала свою высокую эффективность в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Наличие у эмбрионов хромосомной патологии может являться причиной остановки в развитии, так как даже эмбрионы с хорошими морфологическими характеристиками имеют высокий процент хромосомных нарушений. Результат анализа генетического материала после биопсии преимплантационных эмбрионов позволяет получить информацию о моногенных заболеваниях или хромосомных нарушениях, которая помогает отобрать эмбрион с наибольшим имплантационным потенциалом и снизить риск рождения ребенка с наследственными генетическими заболеваниями [13].

В рамках программы генетической диагностики наибольший удельный вес занимает преимплантационный генетический скрининг (ПГС) анеуплоидий. Информация, полученная в результате исследования, является важным аргументом селекционного процесса, основанным не только на морфологических, но и генетических характеристиках эмбриона [11,12]. Генетический скрининг анеуплоидий позволяет определить хромосомный статус эмбрионов и выбрать эуплоидные эмбрионы на перенос. Это дает возможность снизить уровень спонтанных аборт, уменьшить риск рождения детей с генетическими отклонениями, т.е. увеличивает вероятность рождения здорового ребенка [12,16].

Введение в практику лабораторий ЭКО продленного культивирования позволяет получить достаточное количество эмбрионов для выбора лучших на перенос, а оставшиеся после переноса эмбрионы отличного и хорошего качества, как будущий резерв, подвергают криоконсервации с целью дальнейшего

использования т.к. перенос даже морфологически качественных эмбрионов не всегда обеспечивает полноценную завершённую беременность. Пациенты, у которых предыдущие программы ЭКО/ИКСИ завершились неудачно: замершие беременности, самопроизвольные выкидыши и аборт с выявленными хромосомными нарушениями в результате кариотипирования abortивного материала, а также вынужденное прерывание беременности в связи с наличием у плода генетических аномалий (синдром Дауна, Патау, Эдвардса и т.д.) – все это показания для проведения генетического тестирования криоконсервированных эмбрионов.

Использование в лабораториях ЭКО современного и высокотехнологичного оборудования (микроскоп Olympus, Nikon, Leica, Zeiss и лазер Saturn 5, Octax), а также принципиально новых методов генетической диагностики (mCGH, snp-CGH, NewGenerationSiq) дает возможность проведения биопсии трофэктодермы на стадии бластоцисты. Этот подход дает ряд потенциальных преимуществ над биопсией бластомера: возможность получения при биопсии сразу нескольких клеток для диагностики, снижение рисков потери ядра при фиксации, быстрая регенерация бластоцисты, снижение риска ошибки при анализе и, как следствие, увеличение эффективности метода.

Несмотря на возможность проведения ПГД на криоконсервированных эмбрионах, существует относительно мало публикаций о успешном применении данного метода [3,6]. В связи с этим, актуальным становится вопрос о возможности проведения преимплантационного генетического скрининга на ранее замороженных бластоцистах с использованием метода биопсии трофэктодермы – как одного из способов повышения эффективности программ ВРТ.

Цель исследования

Изучить возможность проведения скрининга анеуплоидий методом FISH (Fluorescent *in situ* hybridization) на криоконсервированных бластоцистах, оценить эффективность применения данного метода, частоту наступления клинической беременности и частоту имплантации.

Материалы и методы

Исследование проводилось в рамках программы перенос размороженных эмбрионов (ПРЭ) после проведения преимплантационного генетического скрининга (декабрь 2012 г. – июль 2013 г.) в Центре «ЭКО» Института Репродуктивной Медицины (ИРМ) г. Алматы. Показания к проведению ПГС: 3 и более неудачные попытки ВРТ в анамнезе, спонтанное прерывание беременности и самопроизвольные аборт, наличие хромосомных аномалий у плода или в abortивном материале.

Индукцию суперовуляции проводили стандартными схемами стимуляции: длинные и короткие протоколы с агонистами ГнРГ или короткие протоколы с антагонистами ГнРГ. Через 36-38 ч после триггера овуляции, проводили трансвагинальную пункцию (ТВП) под контролем УЗИ яичников. Оплодотво-

рение ооцитов проводили стандартными методами ЭКО/ИКСИ, через 3 ± 1 ч после получения их на ТВП. Культивирование эмбрионов проводилось в течение 5 дней до стадии бластоцисты в инкубаторах SANYO, VAROLAB (6%CO₂) и мини- инкубаторах PLANER (6%CO₂, 5%O₂, 89%N₂) при T 37,1°C в соответствии с рекомендуемыми параметрами. Для криоконсервации бластоцист использовали среду BlastFreeze (Origio, Denmark) и медленный протокол замораживания с программным обеспечением (CryoLogic, Australia). Размораживание бластоцист проводили за сутки до предполагаемого переноса с использованием среды BlastThaw, с дальнейшим культивированием в среде BlastAssist (Origio, Denmark). В начале рабочего дня оценивали качество и выбирали эмбрионы для проведения биопсии. Для проведения биопсии отбирали бластоцисты качества не ниже 2BB по классификации Гарднера [4]. При помощи лазерной системы Saturn 5 (Reseach Instrument, UK) выполняли биопсию клеток трофэктодермы.

Фиксацию ядер на слайде и гибридизацию проводили по стандартной методике с некоторыми модификациями [15]. Для FISH-анализа использовали флуоресцентные зонды Vysis MultiVysion (Abbott



Рисунок 1 – а) Проведение биопсии трофэктодермы с использованием активной лазерной системы Saturn 5; б) Эмбрион после FISH-анализа перед переносом в полость матки.

Molecular, USA) на 5 хромосом (13,18,21,X,Y). Обработку и анализ флуоресцентных сигналов проводили на платформе CytoVision (Leica Biosystems). Переносы исследованных эуплоидных эмбрионов в полость матки проводили в этот же день в среде для переноса эмбрионов UTM (Origio, Denmark). Время от проведения биопсии до переноса эмбрионов составляло от 5 до 6 часов.

Результаты исследования оценивались по следующим параметрам: жизнеспособность эмбрионов после размораживания, частота наступления клинической беременности на перенос и частота имплантации.

Результаты исследования и обсуждение

С целью изучения возможности проведения скрининга анеуплоидий, методом FISH на замороженных бластоцистах, было проведено 7 программ, 6 из которых закончились переносом эмбрионов. Результаты генетического анализа криоконсервированных бластоцист после биопсии трофэктодермы представлены в таблице 1.

Средний возраст пациенток в программах ПГС на размороженных эмбрионах 5 суток развития, составил $37,2\pm 3$ лет. Было разморожено 29 бластоцист, процент жизнеспособных эмбрионов после размораживания составил 68,9,8% (20/29). В соответствии

Таблица 1 – Результаты генетического анализа криоконсервированных бластоцист после биопсии трофэктодермы

Пациент	Разморожено эмбрионов	Пробиопсировано бластоцист	Набор хромосом		ХГЧ (+/-)	Число плодов
			эуплоидный	анеуплоидный		
A	6	2	1	1	+	1
B	4	2	0	2	Отмена ЕТ	
C	3	2	1	1	-	0
D	4	4	2	2	+	1
E	7	4	2	2	-	0
F	3	2	1	1	+	1
G	2	1	1	0	-	0

с критериями отбора по качеству развития, биопсия трофэктодермы была проведена у 85,0% (17/20) размороженных бластоцист.

В ходе проведенного FISH-анализа были получены следующие результаты (таблица 2.): соотношение количества эуплоидных к анеуплоидным эмбрионов составило 47,1% и 52,9%, соответственно. Один перенос был отменен по результатам ПГС в связи с отсутствием эуплоидных эмбрионов. Среднее количество

эмбрионов на перенос составило 1,16. В результате проведенного исследования частота наступления клинической беременности на перенос после проведения ПГС на размороженных бластоцистах составила 50% (3/6), частота имплантации 42,8 (3/7)%.

Полученные предварительные результаты показывают, что проведение преимплантационного генетического скрининга на ранее криоконсервированных бластоцистах возможно и осуществимо, и приводит к

Таблица 2 – Эффективность проведения ПГС на криоконсервированных бластоцистах

Показатели	Результаты
Количество начатых циклов	7
Количество завершенных циклов	6
Разморожено эмбрионов, всего	29
Пробиопсировано бластоцист, всего	17
Результат анализа: эуплоидный, %	47,1
анеуплоидный, %	52,9
Среднее число эмбрионов на перенос	1,16
ЧКБ, % (на ЕТ)	50 (3/6)
ЧИ, %	42,8 (3/7)

успешной завершённой беременности. Наши данные согласуются с результатами исследования, в котором было проведено 13 циклов ПГС на размороженных бластоцистах, 8 из которых завершились переносом

эуплоидных эмбрионов. Частота наступления беременности на перенос составила 63,0%, частота имплантации – 46,0% [8].

Хотя количество пациентов в нашем исследовании

было недостаточным для проведения статистического анализа, высокая частота наступления клинической беременности (50%) и частота имплантации (42,8%) после биопсии трофэктодермы и проведения ПГС на размороженных эмбрионах выглядит обнадеживающе и, возможно, позволит увеличить эффективность программ ВРТ, что особенно актуально для женщин старшего репродуктивного возраста, пациенток с многочисленными неэффективными попытками ЭКО/ИКСИ в анамнезе и неудачами имплантации, что также положительно сказывается на результативности программ ВРТ по данным ряда литературных источников [4,8,9,10].

Для проведения ПГД используют различные методы, в том числе: биопсию первого и второго полярно-

го тела, биопсию бластомера на стадии дробления и биопсию трофэктодермы на стадии бластоцисты [6]. Потенциальное преимущество последнего, биопсия трофэктодермы, которая дает возможность получения большего количества клеток для анализа, что позволяет более точно и качественно провести генетическую диагностику. Опубликованная на сегодняшний день большая серия исследований по биопсии трофэктодермы на «свежих» эмбрионах демонстрирует высокую жизнеспособность бластоцист после проведения биопсии, а также высокий уровень частоты наступления клинической беременности (более 40%) и живорождения [13].

Несмотря на все преимущества проведения биопсии на эмбрионах 5-х суток развития, все же существу-

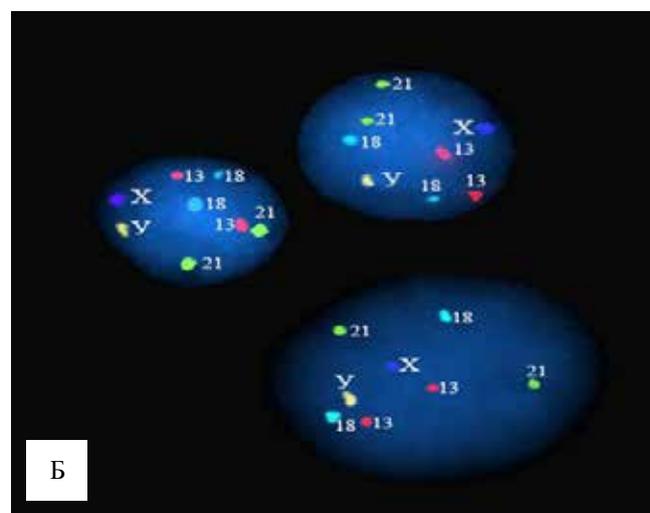
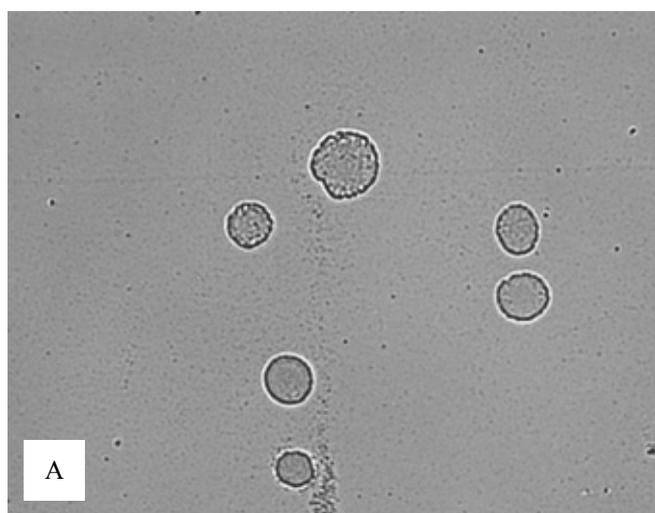


Рисунок 2 – а) Результат фиксации нескольких ядер трофэктодермы; б) FISH-анализ, панель на 5 хромосом (MultiVysion PGT⁺ Probe LSI 13 SpectrumRed, CEP 18 SpectrumAqua, LSI 21 SpectrumGreen, CEP X SpectrumBlue, CEP Y SpectrumGold).

ют некоторые ограничения в использовании данного метода. Важными моментами являются стадия развития бластоцисты и ее качество. В наших исследованиях мы отбирали бластоцисты после размораживания только отличного и хорошего качества, без фрагментаций и признаков дегенерации, которые потенциально имели высокие шансы к имплантации. Критическую роль играет время проведения генетического анализа и переноса эмбрионов, поскольку важным фактором является окно имплантации. В стандартных условиях время, затрачиваемое на проведение генетического анализа, занимает от 12 до 24 часов, подобранные нами условия проведения фиксации ядер, гибридизации и интерпретации результатов дало возможность проводить полный цикл (биопсию, FISH диагностику и перенос тестированных эмбрионов в полость матки) в максимально короткие сроки от 5 до 6 часов.

Выводы

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможности проведения

скрининга анеуплоидий методом FISH на замороженных бластоцистах, что может являться одним из способов повышения эффективности программ ВРТ. В результате проведенных исследований частота наступления клинической беременности после проведения ПГС на размороженных бластоцистах составила 50%, частота имплантации 42,8%.

Подобранные условия проведения ПГС с использованием FISH-метода позволяют в максимально короткие сроки осуществлять отбор эмбрионов без хромосомной патологии для их селективного переноса в полость матки, что особенно актуально для пациентов, у которых сохранился резерв замороженных эмбрионов 5 суток развития, которые сталкивались с генетическими проблемами плода, замершими беременностями и многочисленными неудачными попытками ЭКО/ИКСИ в анамнезе. Необходимы дальнейшие, более масштабные исследования с проведением статистического анализа, чтобы оценить долгосрочные результаты и клиническое применение данного метода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baruch S., Kaufman D., Hudson K. L. Genetic testing of embryos: practices and perspectives of US in vitro fertilization clinics. *Fertil. Steril.* 2008; 89:p. 1053-1058
2. de Boer K. A., Catt J. W., Jansen R. P., Leigh D., McArthur S. Moving to blastocyst biopsy for preimplantation genetic diagnosis and single embryo transfer at sydney IVF. *Fertil. Steril.* 2004; 82:p. 295-298
3. Frydman N., Ray P., Romana S., Fanchin R., Lelorc'h M., Kerbrat V., Frydman R., Tachdjian G. First birth after preimplantation genetic diagnosis performed on thawed embryos. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 2003; 32:p. 363-367
4. Gardner D. K., Schoolcraft W. B. In vitro culture of human blastocysts. In: Jansen R., Mortimer D. (eds). *Toward Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999*. UK: Parthenon Publishing London, 1999, 378-388
5. Gianaroli L., Magli M. C., Ferraretti A. P., Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999; 72:p. 837-844
6. Treff N. R. et al. Development and validation of an accurate quantitative real-time polymerase chain reaction-based assay for human blastocysts comprehensive chromosomal aneuploidy screening. *Fertil Steril.* 2012;97:819-824, e. 812
7. Hoffman D. I., Zellman G. L., Fair C. C., Mayer J.F., Zeitz J. G., Gibbons W. E., Turner Jr., T.G. Society for Assisted Reproduction Technology (SART) and RAND Cryopreserved embryos in the United States and their availability for research. *Fertil. Steril.* 2003; 79: p. 1063-1069
8. Lathi R. B., Behr B. Pregnancy after trophoctoderm biopsy of frozen-thawed blastocyst. *Fertil. Steril.* 2009; 91: p. 1938-1940
9. Lysterly A. D., Steinhauer K., Voils C., Namey E., Alexander C., Bankowski B., Cook-Deegan R., Dodson W. C., Gates E., Jungheim E. S., McGovern P. G., Myers E. R., Osborn B., Schlaff W., Sugarman J., Tulskey J. A., Walmer D., Faden R. R., Wallach E. Fertility patients' views about frozenembryo disposition: results of a multi-institutional U.S. survey. *Fertil. Steril.* 2010; 93:p. 499-509
10. Rubio C., Simon C., Vidal F. et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod*, 2003; 18:p. 182-188
11. Munne S. et al. Spontaneous abortions are reduced after preconception of translocations. *J Ass Reprod Genet* 1998; 15(5):p. 290-296
12. Munne S., Magli M. C., Cohen J. et al. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod*, 1999; 14:p.2191-2199
13. McArthur S. J., Leigh D., Marshall J. T., de Boer K. A., Jansen R. P. Pregnancies and live births after trophoctoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. *Fertil. Steril.* 2005; 84:p. 1628-1636
14. Schoolcraft W. B., Treff N.R., Stevens J. M., Ferry K., Katz-Jaffe M., Scott Jr. R. T. Live birth outcome with trophoctoderm biopsy, blastocyst vitrification, and single-nucleotide polymorphism microarray-based comprehensive chromosome screening in infertile patients. *Fertil. Steril.* 2011; 96:p. 638-640
15. Tarkowsky A. K. An air drying method for chromosome preparation from mouse eggs. *Cytogenetic s*1964:5:p. 394-400
16. Simpson J. L. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. *Prenat. Diagn.* 2010; 30: p. 682-695

ТҮЙІНДЕМЕ

КРИОКОНСЕРВІЛЕНГЕН ЭМБРИОНДАРДА ТРОФЭКТОДЕРМАНЫҢ БИОПСИЯСЫ НӘТИЖЕСІНДЕ ПРЕИМПЛАНТАЦИЯЛЫҚ ГЕНЕТИКАЛЫҚ СКРИНИНГ ЖҮРГІЗУ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАР)

М. С. Шишимова, С. И. Тевкин, В. Е. Полумисков, В. Н. Локшин

*Репродуктивтік медицина институты, «ЭКҰ» орталығы,
Қазақстан, Алматы*

Өртүрлі хромосомалық аномалияларды анықтау мақсатында преимплантациялық эмбриондарда генетикалық диагностиканы жүргізу селекция жүргізуге және имплантациялық әлеуеті ең жоғары эмбриондарды іріктеп, тұқым қуалайтын генетикалық аурулары бар бала туу тәуекелін азайтуға мүмкіндік береді. Генетикалық диагностика бағдарламасы шеңберінде ең үлкен үлестік салмақты анеуплоидиялардың преимплантациялық генетикалық скринингі алады. Біз біраз бағдарлама жасап, солардың нәтижесінде жібітілген эмбриондарда ПГС жасалған соң клиникалық жүкті болу жиілігі 50%, имплантация жиілігі 42,8% құрады. Жасалған зерттеу трофэктодерма биопсиясынан кейін криоконсервіленген бластоцисттарда FISH әдісімен анеуплоидиялар скринингін жүргізу мүмкіндігін және КРТ бағдарламалары тиімділігін арттыру әдістерінің бірі болып табылатынын көрсетті.

Түйін сөздер: *бластоцисттер, криоконсервация, трофэктодерма биопсиясы, преимплантациялық генетикалық скрининг (ПГС), анеуплоидиялар*

SUMMARY

CARRYING PREIMPLANTATION GENETIC SCREENING AS A RESULT OF TROPHECTODERM BIOPSY FOR CRYOPRESERVED EMBRYOS (CLINICAL CASES)

M. S. Shishimorova, S. I. Tevkin, V. E. Polumiskov, V. N. Lokshin

*Institute of Reproductive Medicine, Centre «ECO»
Kazakhstan, Almaty*

Preimplantation genetic diagnosis on human embryos for identification the different chromosomal abnormalities allows us to select embryos with the highest implantation potential and reduce the risk of having a child with inherited genetic diseases. Most part of PGD programs takes aneuploidy screening. Although the number of patients in this case series was small we had found that clinical pregnancy rates was (50%) and implantation rate (42,8%). This study demonstrates the feasibility of aneuploidy screening by FISH-analysis cryopreserved blastocysts after trophectoderm biopsy and can be one of the ways to improve the effectiveness of ART programs.

Keywords: *blastocyst, cryopreservation, trophectoderm biopsy, preimplantation genetic diagnosis screening (PGS), aneuploidies.*

УДК 618.12-002

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

В. А. Бенюк, Л. Д. Ластовецкая, Е. А. Щерба

*Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца,
кафедра акушерства и гинекологии №3,
Украина, Киев*

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты многокомпонентного исследования гомеостаза у женщин с обострением хронического сальпингоофорита. На основании проведенных лабораторных и функциональных методов исследования, авторы разработали комплексный дифференцированный лечебно-профилактический метод лечения воспалительных заболеваний придатков матки и профилактики репродуктивных осложнений.

Ключевые слова: сальпингоофорит, воспаление, дистресс-таза.

Проблема хронических воспалительных заболеваний женских половых органов сохраняет в настоящее время свою значительную актуальность и выходит за рамки акушерства и гинекологии, имея не только медицинское, но и социальное значение в связи с влиянием на репродуктивную функцию и качество жизни женщин. Согласно данным литературы, больные с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов составляют 60-65% всех гинекологических заболеваний (2,5). В структуре хронических воспалительных заболеваний женских половых органов ведущее место занимают заболевания придатков матки – их частота составляет 75,0-92,7% (1,6).

Хроническое воспаление придатков матки характеризуется затяжным, часто рецидивирующим течением, с последующим развитием хронических тазовых болей, спаечного процесса, бесплодия, а также формированием гнойных образований по типу пиосальпинкса, пиовара, tuboовариальных абсцессов и др(3,4).

В связи с этим требуется разработка новых методов диагностики, более информативных для индивидуального прогноза больных с воспалительными заболеваниями придатков матки, а также поиск патогенетически обоснованных программ лечения хронического сальпингоофорита и профилактики развития осложнений.

Цель исследования

Улучшение диагностики и оптимизация терапии хронических воспалительных заболеваний придатков матки для сохранения активного репродуктивного потенциала женщин.

Материалы и методы

Исходя из позиций системного подхода и принципов научно-доказательной медицины, в соответствии с поставленной целью нами обследовано 50 женщин с обострением хронического серозного сальпингоофорита. Всем женщинам проведены гинекологические и общеклинические исследования, включавшие общий анализ крови, биохимическое исследование крови (билирубин, протромбин, фибриноген, общий белок

и фракции, мочевины, сахар, трансаминазы – АлАТ и АсАТ, С-протеин). Ультразвуковое исследование выполнено трансвагинальным и трансабдоминальным методами. Определялись положение, размеры матки, м-эхоструктура; оценивались размеры яичников, наличие признаков спаечного процесса, косвенных признаков ХВПМ, оценивались патологические образования придатков матки, их эхоструктура, расположение относительно близлежащих органов. Сразу при поступлении в стационар были сделаны посевы для определения микрофлоры цервикального канала, влагалища.

Использована иммуноферментная тест-система для определения широкого спектра иммунокомпетентных клеток в биологических жидкостях.

Результаты обсуждения

Проведенный ретроспективный анализ 50 обследованных женщин с обострением хронического воспаления придатков матки показал, что данному патологическому состоянию подвержены женщины, использующие в 65% случаев как гормональную, так и внутриматочную контрацепцию. У большинства женщин (70%) было выявлено два и более сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, 88% имели отягощенный гинекологический анамнез. У 29% пациенток основной группы не было беременностей. При этом частота установленного диагноза бесплодия составила 7,5%. Каждая третья женщина проходила лечение по поводу бактериального вагиноза (17%).

Основными жалобами всех пациенток являлись тазовые боли различной степени выраженности от периодических тянущих (ноющих), незначительных, до «режущих», пульсирующих. Боли, как правило, локализовывались в гипогастрии, с иррадиацией в поясничную область, прямую кишку, область бедер.

Патологические выделения из половых органов занимают второе место по частоте жалоб у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки при обострении и составляют 90,4%.

Состояние пациенток при поступлении в большинстве случаев было оценено как удовлетворительное, у 8,2% – средней степени тяжести. Болезненность при

пальпации передней брюшной стенки отмечали преимущественно при гнойном воспалении (77,5%), при серозном воспалении частота симптома составила лишь 43%.

Данные бимануального исследования женщин с обострением хронического сальпингоофорита показали различные патологические изменения внутренних половых органов. Наиболее типичными признаками были: отклонение матки от срединного положения, ограничение экскурсии матки, болезненность влагалищных сводов при пальпации и элевации шейки матки, увеличение одного или обоих придатков, наличие спаечных изменений и болезненность зоны пальпации придатков.

С диагностической целью для оценки степени поражения и вовлечения в воспалительный процесс органов малого таза всем больным проводилось ультразвуковое исследование. Признаками серозного воспаления, в основном, отмечены увеличенные в диаметре и на протяжении трубы, с утолщенной гиперэхогенной стенкой, которые порой были подпаяны к матке или другим близлежащим органам; наличие реактивного выпота в малом тазу, рыхлые инфильтраты в области яичников, кистозно-измененные яичники. Спаечный процесс нами выявлен в 48,4% случаев при серозном хроническом воспалении.

Результаты бактериоскопического исследования влагалищного мазка показали наличие «ключевых клеток», преобладание эпителиальных клеток над лейкоцитами, отсутствие лактобацилл в поле зрения, что свидетельствует о сопутствующем бактериальном вагинозе в 10,7% случаев. В остальных случаях преобладал воспалительный тип мазка: большое количество лейкоцитов и кокковая микрофлора (IV степень чистоты). При исследовании посевов из цервикального канала у женщин с хроническим сальпингоофоритом нами выявлена условно-патогенная микрофлора у 77,5%.

Проведенные гематологические исследования обнаружили анемию у 4% пациенток. Количество лейкоцитов в периферической крови в обследованной группе колебалось в пределах $2,9-16,9 \times 10^9/\text{л}$. Палочкоядерный сдвиг достигал 15% у пациенток с серозным характером воспалительного процесса, а при гнойном воспалении – составил 36%. Нами отмечено низкое содержание эозинофилов, вплоть до полного их отсутствия. Во всех случаях хронического воспаления придатков матки отмечено низкое содержание лимфоцитов в периферической крови, что является результатом длительно текущего воспалительного процесса.

Установлено нарушение белковообразовательной функции печени при хроническом гнойном воспалении придатков матки, которое выражалось в снижении общего белка, повышении уровня глюкозы крови, что связано с интенсивным распадом гликогена. При длительном течении заболевания в сыворотке крови у больных выявлено повышение активности трансаминаз (АсАТ, АлАТ), отмечено изменение пигментной функции печени, которое выражалось в повышении как общего билирубина, так и его прямой фракции.

Изменения со стороны свертывающей системы крови носили неоднозначный характер. В среднем, концентрация фибриногена у пациенток в начальных

стадиях заболевания была незначительно снижена, у пациенток с прогрессированием заболевания фибриноген был достоверно повышен, и в некоторых случаях уровень его достигал 12 г/л.

В результате проведенных иммунологических исследований у женщин с обострением хронического сальпингоофорита установлена прямая корреляционная зависимость содержания ИЛ-1с тяжестью процесса, снижение содержания ИЛ-8 с $121,89 \pm 5,66$ пг/мл до $38,39 \pm 2,81$ пг/мл., содержание ИЛ-4 уменьшилось с $53,9 \pm 1,42$ пг/мл до $38,81 \pm 2,66$ пг/мл ($p < 0,01$).

В результате проведенных исследований было выявлено значительное увеличение концентрации фибронектина в сыворотке крови у больных с хроническим воспалением придатков матки. В группе контроля уровень фибронектина сыворотки крови составил $344,05 \pm 7,82$ пг/мл, а в основной группе динамика соответствовала тяжести процесса от $-2401,50 \pm 172,92$ пг/мл до $938,53 \pm 124,82$ пг/мл ($p < 0,01$).

Анализ полученных результатов показал многокомпонентность нарушений гомеостаза при обострении воспалительных заболеваний придатков матки, что в свою очередь требует комплексной дифференцированной коррекции, которая предусматривает этиотропность, возможность проникновения антибактериальных средств в очаг воспаления, клинико-морфологические аспекты, иммунный статус больных.

Нами разработан метод комплексного лечения хронического сальпингоофорита в стадии обострения, включающий антибактериальные препараты: цефтриаксон – разовая доза -1,0 (суточная доза — 1,0 – 7 дней); азимед по 500 мг на протяжении 3 дней; орнизол (по 500 мг 2 раза в день 10 дней), дезинтоксикационная терапия (изотонические растворы хлорида натрия и глюкозы), спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства (ректальные свечи индометацина), дезагреганты (трентал, курантил), антигистаминные (димедрол, супрастин, тавегил) и седативные препараты, физиотерапевтическое воздействие (электрофорез с Zn, K, I, фонофорез с гидрокортизоном).

С нашей точки зрения целесообразно включить в комплексное лечение препарат Дистрептаз. Препарат облегчает доступ антибиотиков и других лекарственных средств в очаг воспаления, что повышает эффективность лечения. Снижает риск развития побочных эффектов за счет улучшения кровообращения в очаге воспаления, уменьшения выраженности отеков и инфильтрации, профилактики спаечного процесса и соответственно сохранения репродуктивной функции. Все пациентки с серозными воспалительными заболеваниями придатков матки были пролечены консервативно.

Для оценки эффективности комплексной терапии с применением препарата Дистрептаза, нами проведен проспективный открытый анализ результатов лечения 50 пациенток с обострением хронического серозного сальпингоофорита, выделенных из числа пациенток основной группы по принципу «копи-пара». Основная группа (25 человек) получала в комплексном лечении препарат Дистрептаза по 1 суппозиторию 3 раза в день в течение 3 дней и по 1 суппозиторию последующие 6 дней. Груп-

па сравнения (25 человек) – получала то же лечение без применения Дистрептазы. Контрольную группу составили 25 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Средний возраст обследованных женщин составил $26,78 \pm 0,78$ лет. Длительность заболевания составила от 1 ме-

сяца до 6 лет, частота обострений в среднем 1,9 случая в год.

Динамика клинических проявлений от начала лечения и после окончания курса терапии представлена в таблице 1.

На окончании курса антибактериальной терапии у 24%

Таблица 1 – Клиническая оценка больных с обострением хронического сальпингоофорита ($M \pm n \%$)

Жалобы	До лечения, $n=50$	После лечения	
		Основная группа, $n=25$	Группа сравнения, $n=25$
Тазовая боль	$100,0 \pm 0,00$	$4,00 \pm 3,92$	$24,00 \pm 7,33$
Слабость	$32,00 \pm 9,33$	0	$6,00 \pm 6,50$
Озноб	$16,00 \pm 7,33$	0	0
Тошнота, рвота	$16,00 \pm 7,33$	0	0
Сухость во рту	$12,00 \pm 6,50$	0	0
Бели	$72,00 \pm 8,98$	0	$16,00 \pm 6,50$
Диспареуния	$8,00 \pm 5,42$	0	0
Дизурия	$12,00 \pm 6,50$	0	0

пациенток группы сравнения сохранялись периодические боли внизу живота, против пациенток основной группы — 4%. В группе сравнения у пациенток сохранялась общая слабость и патологические выделения из влагалища. В основной группе наблюдалось достоверно более раннее купирование болевого синдрома, диспепсических расстройств, нормализация температуры, уменьшение белей, по сравнению с пациентками группы сравнения. Пациентки, принимавшие рекомендованную комплексную терапию, отмечали улучшение общего самочувствия, аппетита и настроения.

Следует отметить, что состояние женщин при поступлении у 84% в каждой группе было оценено как удовлетворительное, у 16% пациенток – средней степени тяжести. При осмотре у 80% женщин в обеих группах определялась болезненность при пальпации внизу живота, у 60% – положительные симптомы раздражения брюшины в гипогастрии. При влагалищном исследовании в большинстве случаев определялись увеличенные и всегда болезненные придатки матки, болезненность при элевации шейки матки, пастозность и болезненность влагалищных сводов.

По окончании лечения всем пациенткам проводилось влагалищное исследование, в результате которого установлено, что в основной группе в 8% случаях была отмечена чувствительность при пальпации придатков матки и у одной пациентки определялось кистозное образование яичника (фолликулярная киста), остальные симптомы полностью купировались. В группе сравнения увеличенные, чувствительные придатки определялись в 32% случаях, что потребовало проведения дополнительной терапии.

Результаты ультразвукового исследования на

фоне проведенного лечения представлены в таблице 2.

Более выраженные положительные изменения ультразвуковой картины нами отмечены у пациенток на фоне рекомендованного лечения. На 14 сутки у больных группы сравнения достоверно чаще сохранялись ультразвуковые признаки воспаления в маточных трубах (24%), спаечный процесс (28%), в отличие от основной группы – 4% и 16% соответственно.

Наиболее значимыми в гемограмме больных были следующие изменения, характерные для воспалительного процесса придатков маточной трубы: сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфо- и моноцитопения, увеличение СОЭ, повышение ЛИИ (таблица 3).

В лейкоформуле у пациенток, принимавших комплексное лечение с дистрептазой, отмечалось достоверное повышение уровня эозинофилов практически в 2 раза, лимфоцитов и моноцитов, что являлось хорошим прогностическим признаком и свидетельствовало о переходе процесса в стадию репарации. Следует отметить и факт снижения в 2 раза лейкоцитарного индекса интоксикации.

Анализ иммунологических результатов показал, что у пациенток групп исследования показатели цитокинов и фибронектина до лечения характерные для обострения хронического серозного сальпингоофорита. Отмечалось повышение уровня ИЛ-1а в сыворотке крови в 4 раза, по сравнению с показателями нормы ($72,97 \pm 2,81$ пг/мл), снижение содержа-

Таблица 2 – Динамика ультразвуковой картины у обследуемых групп (M±n %)

Ультразвуковые признаки	До лечения, n=50	После лечения	
		Основная группа, n=25	Группа сравнения, n=25
Увеличенные придатки	88,0±7,33	4,00±3,92*	24,00±7,33
Кистозные образования	19,0±8,54	8,00±5,42	12,0±6,50
Спаечный процесс ОМТ	52,0±9,99	36,0±7,33	48,0±8,97
Признаки гидросальпингса	40,0±9,80	4,00±3,92**	22,0±8,00
Наличие выпота	84,0±7,33	0	0
Опухолевидные образования матки	12,0±6,50	12,0±6,50	12,0±6,50

*- p<0,05; **- p<0,01

Таблица 3 – Динамика показателей лейкоцитов и лейкоформулы у обследуемых групп (M±t)

Показатель	До лечения, n=50	После лечения	
		Основная группа, n=25	Группа сравнения, n=25
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,94 ±1,14	6,99±0,34	7,38±0,43
Палочкоядерные, %	8,26±0,72	5,47±0,34	6,60±0,54
Сегментоядерные лейкоциты, %	59,89±2,07	57,33±2,78	60,80±2,55
Лимфоциты, %	26,27±1,72	31,73±2,26*	24,20±2,90
Моноциты, %	5,44±0,59	11,4±0,75*	8,80±1,35
Эозинофилы, %	1,48±0,23	4,00±0,25*	2,93±0,30
ЛИИ, у.е.	1,67±0,41	0,45±0,05	0,77±0,12
СОЭ, мм/час	24,97±7,23	13,13±0,72	16,46±1,35

*- p<0,05

ния ИЛ-8 в сыворотке крови (норма – 121,34±5,58 пг/мл). Показатели фибронектина значительно превышали таковые в группе контроля (344,05±7,82 пг/мл). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 наоборот был значительно снижен (норма в сыворотке крови 53,9± 1,42 пг/мл). Определение цитокинов и фибронектина в сыворотке крови на 14 сутки комплексной терапии выявило следующие закономерности, представленные в таблице 4.

Показатели цитокинов и фибронектина в сыворотке крови у пациенток основной группы на 14 сутки

приближались к показателю группы контроля, тогда как в группе сравнения ИЛ-1а и фибронектин были по-прежнему повышены, а уровень противовоспалительного ИЛ-4 оставался сниженным на 22% по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об ограничении воспалительного процесса и более раннего начала процесса репарации под действием рекомендованной комплексной терапии, что привело к существенной положительной динамике клинического течения заболевания и снижению частоты рецидивов.

Таблица 4 – Динамика показателей иммунного статуса в результате лечения (M±t)

Показатель	До лечения, n=30	После лечения	
		Основная группа, n=15	Группа сравнения, n=15
ИЛ-1а, пг/мл	430,6± 32,04	86,32±3,68**	185,7 ±17,02
ИЛ-4, пг/мл	35,59±1,94	61,78 ±3,51*	47,87 ±1,96
ИЛ-8, пг/мл	36,39 ±2,67	132,45± 13,64	78,44± 6,53
Фибронектин, пг/мл	25 18 ±263 ,94	498,3± 49,07	656,4 ±143,98

*- p<0,05; **- p<0,01

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии. Под редакцией В. А. Бенюка.- К.:Издат. Дом «Здоровье Украины».-2007. с. 512*
2. *Краснопольский В. И. Реабилитация больных с гнойными воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (диагностика и коррекция аутоиммунных нарушений) // Рос. вест, акушера-гинеколога – 2005. – №2 – с.77-82*
3. *Радзинский, В.Е. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний / В. Е. Радзинский, А. О. Духин.*
4. *И. Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2006. – №4. – с. 51-54*
5. *Серов, В. Н. Клинико-иммунологические особенности системной воспалительной реакции у больных с акушерской и хирургической патологией /В. Н. Серов, Н. А. Хонина, А. Н. Дробинская и др. II Акушерство и гинекология. – 2006. – №2. – с. 36-42*
6. *Dechaud, H. What effect does hydrosalpinx have on assisted reproduction? The role of salpingectomy remains controversial / H. Dechaud, B. Hedon //Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15, №2. – P. 234-235*
7. *Eckert, L. O. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study / L. O. Eckert, S. S. Thwin, S. L. Hillier et al // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2004. -Vol. 190.- P. 305-313*

REFERENCES

1. *Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch v ginekologii. Pod redaktsiey V. A. Benyuka.- K.:Izdat. Dom «Zdorove Ukrainiyi».-2007. s. 512*
2. *Krasnopol'skiy V. I. Reabilitatsiya bolnykh s gnoynymi vospalitelnyimi zabolovaniyami vnutrennih polovykh organov (diagnostika i korrektsiya autoimmunnykh narusheniy) // Ros. vest, akushera-ginekologa – 2005. – №2 – s.77-82*
3. *Radzinskiy, V.E. Reprodukativnoe zdorove zhenschin posle hirurgicheskogo lecheniya ginekologicheskikh zabolovaniy / V. E. Radzinskiy, A. O. Duhin.*
4. *I. N. Kostin // Akusherstvo i ginekologiya. – 2006. – №4. – s. 51-54*
5. *Serov, V. N. Kliniko-immunologicheskie osobennosti sistemoynoy vospalitelnoy reaktcii u bolnykh s aku-sherstkoyn i hirurgicheskoy patologiei /V. N. Serov, N. A. Honina, A. N. Drobinskaya i dr. II Akusherstvo i ginekologiya. – 2006. – №2. – s. 36-42*
6. *Dechaud, H. What effect does hydrosalpinx have on assisted reproduction? The role of salpingectomy remains controversial / H. Dechaud, B. Hedon //Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15, №2. – P. 234-235*
7. *Eckert, L. O. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study / L. O. Eckert, S. S. Thwin, S. L. Hillier et al // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2004. -Vol. 190.- P. 305-313*

ТУЙІНДЕМЕ

ЖАТЫРДЫҢ ҚОСАЛҚЫ МҮШЕЛЕРІНІҢ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫНА ДИАГНОЗ ҚОЮ ЖӘНЕ ЕМДЕУДІҢ ЗАМАНУИ ӘДІСТЕРІ

В. А. Бенюк, Л. Д. Ластовецкая, Е. А. Щерба

А. А. Богомольца атындағы ұлттық медициналық университет, №3 акушерлік және гинекология кафедрасы, Украина, Киев

Бұл мақалада созылмалы сальпингофориті асқынған әйелдерде гемостазды көпқұрамдастық зерттеу нәтижелері ұсынылған. Жүргізілген зертханалық және функционалдық зерттеу әдістерінің негізінде, авторлар жатырдың қосалқы мүшелерінің қабыну ауруларын емдеу мен репродуктивтік асқынулардың алдын алудың кешенді жіктелген емдеу-профилактикалық әдісін жасап шығарды.

Түйін сөздер: *сальпингофорит, қабыну, дистрентаза.*

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE UTERUS

V. A. Benyuk, L. D. Lastoveckaya, E. A. Sherba

*Bogomolets Medical University
Ukraine, Kiev*

The article presents the results of a multi-component study of homeostasis in women with acute exacerbation of chronic salpingoophoritis. On the basis of laboratory and functional methods of study, the authors developed a comprehensive differentiated therapeutic and preventive treatment of inflammatory diseases of the uterus and the prevention of reproductive complications.

Keywords: *salpingoophoritis, inflammation, distreptaza.*

УДК 618.39

ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ТАКТИКА И СТРАТЕГИЯ – КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

Ю. Э. Доброхотова¹, Э. М. Джобава¹, Г. Ю. Судакова³, С. Ж. Данелян², А. С. Галкина¹, А. В. Ван¹.

¹ – ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, кафедра акушерства и гинекологии №2
лечебного факультета,
Россия, Москва

² – ГБУЗ Родильный дом №18 ДЗ
Россия, Москва

³ – ГБУЗ Родильный дом №5 ДЗ
Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты исследования современных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с угрозой прерывания беременности и угрожающими преждевременными родами. Представлены современные схемы токолитической терапии. Проведен анализ осложнений и течения беременности после коррекции истмико-цервикальной недостаточности, представлен алгоритм ведения беременности после коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

Ключевые слова: угрожающие преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, микронизированный прогестерон.

Актуальность

Одной из самых актуальных проблем в акушерстве остаются преждевременные роды. Привычное невынашивание беременности, или синдром привычной потери беременности (СППБ) – это полиэтиологичное осложнение, проявляющееся прерыванием беременности 2 и более раз подряд [1,2,3,4]. Как правило, при СППБ не бывает какой-то изолированной причины, очень часто имеет место ассоциация нескольких факторов. Одним из наиболее значимых и частых факторов развития СППБ, ассоциированным с другими причинами, является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Выделяют две основных формы ИЦН по этиологическому фактору. Анатомическая – разрывы шейки матки 2-3 степени, частые внутриматочные вмешательства (механическая дилатация цервикального канала) при искусственных абортгах, отдельных диагностических выскабливаниях, поздних выкидышах и др. Функциональная – гипоплазия матки, пороки развития матки, генитальный инфантилизм, гиперандрогения. Частота ИЦН составляет 1-9% в популяции и 15-42% у пациенток с невынашиванием беременности [2,5,6]. Развитию ИЦН часто способствуют и сопутствуют другие факторы и причины невынашивания, так замечено, что ИЦН часто сочетается с гормональными, инфекционными и тромбофилическими факторами. При этом именно ИЦН является самой частой причиной очень ранних преждевременных родов (ПР) (в сроке 22-28 недель гестации), и второй по частоте причиной ранних ПР (28-34 недели) [1,3,7].

Цель исследования

Улучшить исходы родов у беременных с ИЦН, путем разработки дифференцированного подхода к коррекции ИЦН и алгоритма ведения беременности после нехирургической коррекции ИЦН с учетом наиболее значимых сочетанных факторов невынашивания беременности.

Материалы и методы

В исследование было включено 103 беременных с явлениями ИЦН и угрожающих преждевременных родов.

Группы были разделены следующим образом: 1 группу составили 69 беременных в сроках от 22 недель до 37 недель с явлениями ИЦН и угрожающих преждевременных родов, которым с разгружающей целью проводилось введение разгружающего акушерского pessaria (производство компании Арабин). Также, дополнительно в этой группе, в качестве метода профилактики ПР, назначался микронизированный прогестерон (утрожестан) 400 мг в сутки вагинально на ночь до 36 недель беременности. Во 2 группу было включено 34 беременных пациентки со сроком беременности 22-37 недель, которым с целью коррекции ИЦН также применялся нехирургический метод (разгружающий акушерский pessary – Арабин), при этом микронизированный прогестерон (утрожестан) не назначался. Рандомизация проводилась в пропорции 2:1 (коэффициент рандомизации = 2), начиная с 1 группы (дополнительное назначение прогестерона). Критериями исключения являлись: тяжелая экстрагенитальная патология, хирургическая коррекция ИЦН и многоплодная беременность.

Было проведено соответствующее обследование: общеклиническое обследование, включая ультразвуковое исследование (УЗИ), микроскопия мазка из влагалища, мазок на инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), бактериологический посев из цервикального канала до, в процессе и после терапии. Сроки исследования мазков: при включении в исследование, сразу после и через 1 месяц после окончания терапии. Также проводилось полное комплексное обследование на основные факторы невынашивания беременности. Гормональное исследование уровня андрогенов проводилось посредством стероидного профиля мочи с определением 18 основных метаболитов стероидных гормонов. Кроме того, исследовались маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС) (волчаночный антикоагулянт – ВА, антитела к кардиолипинам – АКЛ), аутоантитела к хорионическому гонадотропину человека (АТ-ХГЧ). Исследование на персистенцию вирусных инфекций (цитомегаловирус (ЦМВ), герпес-вирусы (ВПГ)) было проведено в рамках стандартного обследования в условиях женской консультации. Наряду с вышеизложен-

ными методами проводилось расширенное исследование системы гемостаза. Исследования проводились на базе лаборатории клинической иммунологии НЦАГ и П РАМН Росмедтехнологий Росздрава.

Перед проведением коррекции ИЦН проводилась стационарная парэнтеральная терапия, направленная на пролонгирование беременности (сульфат магния внутривенно капельно 8-10 грамм в сутки в течение 3-5 дней до 30 недель беременности или острый токолиз блокаторами кальциевых каналов – нифедипином по схеме после 30 недель беременности). В дальнейшем в 1 группе обязательным являлся переход на базовую терапию микронизированным прогестероном (утрожестаном) вагинально 400 мг в сутки до 36 недель беременности. Во 2 группе проводилась спазмолитическая терапия препаратами магния – цитрат магния (магне В6 форте, 2 таблетки в сутки).

Для статистической обработки и сравнения количественных признаков использовалось вычисление среднего и среднего квадратичного отклонения. Оценка достоверности проводилась по парному и непарному критерию Стьюдента. Достоверными признавались различия при $p < 0,05$. Для статистического анализа и сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Достоверными также признавались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Критериями диагностики ИЦН являлись: анамнез, данные объективного обследования, данные ультразвукового исследования (УЗИ). Показаниями для коррекции являлись: клинические признаки ИЦН, УЗИ – расширение внутреннего зева до 8 мм и более и/или укорочение шейки матки до 3 см и менее при трансвагинальном сканировании, прерывание беременности по типу ИЦН в анамнезе.

В результате проведенного исследования было выявлено, что анатомическая ИЦН, как причина СППБ (в результате разрывов шейки матки в предыдущих родах) определялась у 11,3% (12) пациенток. При этом лишь у 4,7% (5) она сочеталась с другими факторами невынашивания беременности. Анатомическая ИЦН, вследствие большого количества прерываний беременности (медицинские аборт и самопроизвольные выкидыши) выявлялась у 40,6% (43) беременных, у остальных 48,1% (51) пациенток ИЦН носила функциональный характер, и была связана с гиперандрогенией (ГА) в 25,5% (27) и генитальным инфантилизмом (в т.ч. пороками развития матки) в 22,6% (24) случаев.

Наиболее интересен тот факт, что изолированная ИЦН, как причина СППБ выявлялась у 17,9% (19) беременных, сочетание ИЦН с каким-либо одним фактором СППБ определялась у 44,3% (47), а сочетание 2-х и более факторов с ИЦН – было выявлено у 37,8% (40) беременных. Сочетание ИЦН с ГА выявлялось в 16,98% (17) случаев, при этом в большинстве ситуаций определялся смешанный характер ГА (9,4% (10) пациенток). Сочетание ИЦН с урогенитальной инфекцией определялось в 12,3% (13) случаев. У всех пациенток была выявлена персистирующая вирусная инфекция (ВПГ, ЦМВ). Сочетание ИЦН с тромбофилическими факторами СППБ, а также и в том числе с АФС и АТ-ХГЧ было выявлено у 16,98% (17) беременных. В качестве тром-

бофилических факторов мы оценивали генетические и молекулярные формы тромбофилии (мутация Лейдена, мутация протромбина, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы и плазменного фактора активатора ингибитора плазминогена). По результатам исследования системы гемостаза, тромбофилия, не соответствующая сроку гестации различной степени выраженности, была выявлена у 51,9% (55) пациенток. При этом изолированное повышение маркеров тромбинемии (Д-димер), нехарактерное сроку гестации выявлялось у 34,9% (37) беременных. В остальных случаях отмечалось сочетание тромбофилии с тромбинемией.

Мы провели сравнительный анализ продолжительности сроков гестации в группах исследования. Было выявлено, что в 1 группе исследования (микронизированный прогестерон+пессарий) беременность была пролонгирована до доношенного срока (37 недель) в подавляющем большинстве случаев – 65 (92,86%). В 5-ти случаях (7,14%) произошли преждевременные роды в сроках 34-36 недель гестации. Обращает на себя внимание, что во 2 группе исследования (пессарий) частота преждевременных родов была достоверно выше и составила 16,7% (6) ($p < 0,05$). При этом, в 4 случаях сроки гестации ПР находились в пределах 32-34 недель, а в 2-х – 34-36 недель. Данный факт свидетельствует о достоверно более высокой эффективности сочетанного применения пессария и микронизированного прогестерона для профилактики ПР у пациенток с ИЦН.

После включения в исследование мы наблюдали всех пациенток на предмет осложнений течения беременности. Интересным фактом, на наш взгляд, явилась достоверно более низкая частота осложнений, ассоциированных с формированием плацентарной недостаточности (ПН) – синдром задержки роста плода (СЗРП), гипоксия плода по данным доплерометрии и кардиотокографии в 1 группе исследования (микронизированный прогестерон+пессарий) (рис. 1).

Так, в 1 группе частота ПН составила 11,4% (8), тогда как во 2 группе – 25% (9) ($p < 0,05$). Частота СЗРП по данным ультразвукового исследования в 1 группе составила 5,7% (4), а во 2 группе 13,9% (5) ($p < 0,05$). Остальные случаи ПН выражались в гипоксии плода по данным кардиотокографии и доплерометрии и также имели достоверные различия по группам ($p < 0,05$) (рис. 1).

Для оценки функции фетоплацентарного комплекса мы исследовали показатели доплерометрии, плацентографии и концентрацию плацентарных белков и гормонов (рис. 2).

Так, было выявлено, что уровень эстриола и плацентарного лактогена в 32-34 недели беременности был достоверно выше в 1 группе исследования (микронизированный прогестерон+пессарий): $19,5 \pm 0,6$ нг/мл и $8,2 \pm 0,2$ мкг/мл в 1 группе по сравнению с $5,9 \pm 0,3$ и $3,5 \pm 0,4$ во 2 группе ($p < 0,05$) (рис. 2).

По показателям доплерометрии наиболее интересные различия были получены по индексу резистентности (ИР) в маточных артериях (рис. 3).

Так, в 1 группе исследования ИР составил $0,46 \pm 0,2$ и $0,49 \pm 0,4$ в правой и левой маточных артериях соответственно. Тогда как во 2 группе данные показатели были достоверно выше и составили $0,61 \pm 0,3$ и $0,65 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) (рис. 3). Данный факт, вероятно,

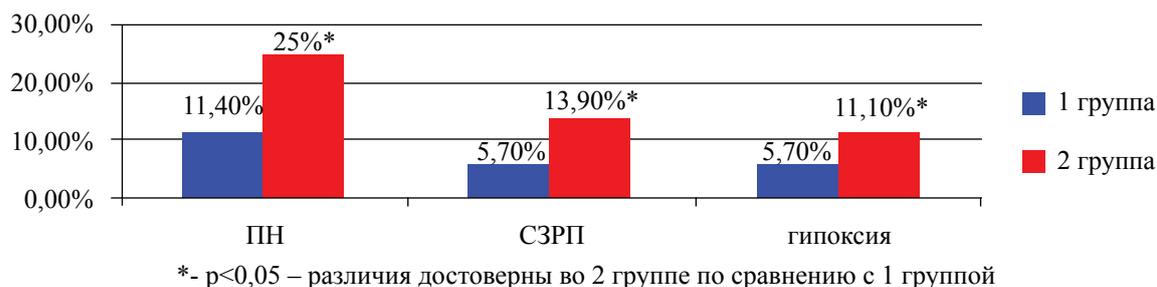
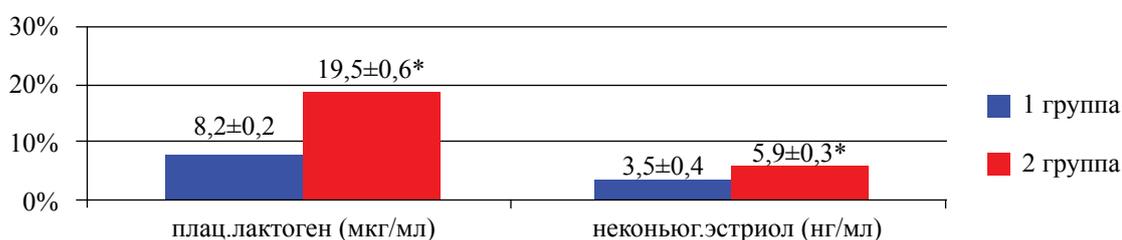


Рис. 1. Частота формирования плацентарной недостаточности в группах исследования

свидетельствует о положительном влиянии микронизированного прогестерона в III триместре гестации на функцию плаценты и общее состояние фето-пла-

центарного комплекса.

При сравнительном изучении особенностей течения родов существенных различий выявлено не было.



*- $p < 0,05$ – различия достоверны во 2 группе по сравнению с 1 группой

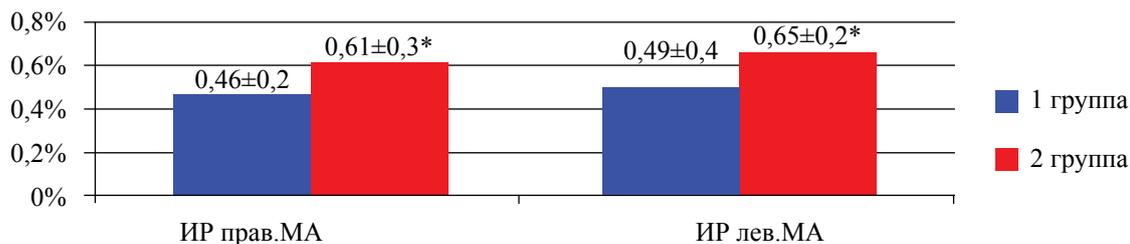
Рис. 2. Показатели плацентарных белков и гормонов в группах исследования

Средняя продолжительность родов составила 8-10 часов ($8,9 \pm 1,5$ ч). В целом отмечалось укорочение латентной фазы родов в обеих группах исследования. При сравнительном анализе исходов родов в группах исследования также существенных различий выявлено не было.

Средняя продолжительность родов составила 8-10 часов ($8,9 \pm 1,5$ ч). В целом отмечалось укорочение латентной фазы родов в обеих группах исследования. При сравнительном анализе исходов родов в группах исследования также существенных различий выявлено не было.

Мы также проанализировали перинатальные ис-

ходы в группах исследования. Достоверные различия были получены по частоте рождения недоношенных детей (5 (7,14%) и (6) 16,7% в 1 и 2 группах соответственно ($p < 0,05$)), по частоте гипотрофии и гипоксии плода. Так, в 1 группе исследования частота гипотрофии доношенного плода составила 5,7% (4), а во 2



*- $p < 0,05$ – различия достоверны во 2 группе по сравнению с 1 группой

Рис. 3. Показатели доплерометрии в маточных артериях в группах исследования

группе – 19,4% (7) ($p < 0,05$), частота гипоксии плода по данным кардиоотографии и/или мекониального окрашивания вод составила 3 (4,3%) и 6 (16,7%) в 1 и 2 группах соответственно ($p < 0,05$), что логично вытекает из ранее полученных данных исследования (частота ПН и ПР).

Выводы

На основании проведенного исследования важно отметить, что при выявлении ИЦН необходимо обследо-

вать беременных на тромбофилические, гормональные и инфекционные факторы СППБ (гемостазиограмма, стероидный профиль мочи, инфекционный скрининг беременных). Также, на основании полученных данных, можно говорить о высокой эффективности сочетанного применения микронизированного прогестерона и пессария у беременных с ИЦН для профилактики ПР. Нами было выявлено положительное влияние прогестерона на функцию плаценты. Данные исследования убедительно подтвердились перинатальными исходами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальное руководство: акушерство. Под ред. Г. М. Савельевой, Э. К. Айламазяна, В. Е. Радзинского/ГЭОТАР – Медиа, М., 2008
2. Беременность и роды. Кохрановское руководство / Под ред. Г. Т. Сухих. М.: Логосфера, 2010, с. 410
3. В. М. Сидельникова. Преждевременные роды. Москва, Триада-Х, 2008, с. 122-148
4. O'Brien J. M., Adair C. D., Lewis D. F., Hall D. R., de Franco E. A., Fussey S. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: preliminary results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 687-96
5. Ottosson U. B., Carlstrom K., Damber J. E., Schoutitz B. von. (1984) Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxycorticosterone after oral and parenteral administration. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 91: 1111–1119
6. Hassan S. S., et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jul; 38(1):18-31.
7. Romero R., et al. Vaginal progesterone in women with asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 2012

REFERENCES

1. Natsionalnoe rukovodstvo: akusherstvo. Pod red. G. M. Savelevoy, E. K. Aylamaziyana, V. E. Radzinskogo/GEOTAR – Media, M., 2008
2. Beremennost i rodyi. Kohranovskoe rukovodstvo / Pod red. G. T. Suhih. M.: Logosfera, 2010, s. 410
3. V. M. Sidelnikova. Prezhdevremennyye rodyi. Moskva, Triada-H, 2008, s. 122-148
4. O'Brien J. M., Adair C. D., Lewis D. F., Hall D. R., de Franco E. A., Fussey S. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: preliminary results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 687-96
5. Ottosson U. B., Carlstrom K., Damber J. E., Schoutitz B. von. (1984) Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxycorticosterone after oral and parenteral administration. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 91: 1111–1119
6. Hassan S. S., et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jul; 38(1):18-31.
7. Romero R., et al. Vaginal progesterone in women with asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 2012

ТҮЙІНДЕМЕ**ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛДЫ ЖЕТКІЛІКСІЗДІК. ТАКТИКА МЕН СТРАТЕГИЯ –
КЕШЕНДІ ТӘСІЛДЕМЕ**

Ю. Э. Доброхотова¹, Э. М. Джобавва¹, Г. Ю. Судакова³, С. Ж. Данелян², А. С. Галкина¹, А. В. Ван¹

Росздравың Н.И. Пирогов ат. 1 – РҰЗМУ ЖКБ МАБМ, емдеу факультетінің №2 акушерлік және гинекология кафедрасы,
Мәскеу қ. (Ресей)

2 – Мәскеу қ. ДСД №18 перзентханасы МБДМ
(Ресей)

3 – Мәскеу қ. ДСД №5 перзентханасы МБДМ
(Ресей)

Мақалада жүктіліктің үзілу қаупі бар және мезгіліне жетпей босану қаупі бар пациенттерде истмико-цервикалды жеткіліксіздігін емдеудің заманауи әдістерін зерттеу нәтижелері келтірілген. Токолитикалық терапияның заманауи сызбалары ұсынылған. Асқынулар мен истмико-цервикалды жеткіліксіздікті түзеген соң жүктіліктің ағымын талдау жасалған, истмико-цервикалды жеткіліксіздікті түзеген соң жүктілікті жүргізу алгоритмі берілген.

Түйін сөздер: қауіп төндіретін мезгіліне жетпей босану, истмико-цервикалды жеткіліксіздік, микронизацияланған прогестерон.

SUMMARY

ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY. TACTICS AND STRATEGY, AN INTEGRATED APPROACH

Yu. E. Dobrokhotova, E. M. Dzhobava, G. Yu. Sudakova, S. Zh. Danelyan, A. S. Galkina, A. V. Van

Maternity hospital №18

Maternity hospital №5

Russia Moscow

In article results of research of modern methods of treatment cervical insufficiency to insufficiency at patients with threat of interruption of pregnancy and menacing premature birth. Modern circuits tocolitic are submitted to therapy. The analysis of complications and currents of pregnancy after correction cervical insufficiency is lead, the algorithm of conducting pregnancy after correction cervical insufficiency

Keywords: *menacing premature birth, cervical insufficiency, micronized progesterone.*

УДК 618.177

НАРУШЕНИЯ ПСИХОСЕКСУАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Н. Г. Ципурия, Е. А. Ускова, Т. А. Асимова, А. С. Сагадиев

*Кафедра акушерства и гинекологии КРСУ,
Кыргызстан, Бишкек
кафедра психиатрии, наркологии, общей и медицинской психологии и коммуникативных
навыков с курсом неврологии КРМУ,
Казахстан, Алматы
ГЦРЧ,
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования было изучение психосексуального состояния женщин репродуктивного возраста с первичным бесплодием. Было анкетировано 63 женщины в возрасте от 18 до 49 лет (в среднем $31,2 \pm 0,5$ лет), продолжительностью бесплодия от 1 до 5 лет. У большинства женщин (80,9%) наблюдались нарушения в сексуальной сфере, а также различные психологические расстройства (61,9%). По данным анкетирования, наиболее сильное чувство депрессии, навязчивых страхов выражено на 2-3 год после выявления бесплодия. Кроме этого, при сравнительной оценке не удовлетворены сексуальной жизнью в большей степени женщины с бесплодием длительностью более 2-х лет, и это говорит о том, что с годами сексуальные нарушения прогрессируют, что, несомненно, влияет на качество жизни женщины и, соответственно, на ее фертильность. В связи с этим проблема бесплодия требует комплексного подхода к ее решению с изучением не только клинических аспектов заболевания, но и психосексуального состояния, семейной ситуации и социальной адаптации женщин.

Ключевые слова: психосексуальные нарушения, женское бесплодие, нарушения репродуктивной функции, фертильность, бесплодный брак.

Проблема бесплодного брака имеет широкое распространение во всем мире, и поэтому вопросы нарушений репродуктивной функции женщин приобретают особую актуальность.

Процент бесплодия среди супружеских пар во многих странах достигает 15-17%. По данным ВОЗ, наиболее распространенной формой женского бесплодия является трубно-перитонеальная (50-60%); на эндометриоз приходится 40-60%; на эндокринные нарушения – 30-35%, на маточные факторы – 15-20%. Более, чем в 60-70% случаев имеется сочетание двух и более форм.

Частым следствием бесплодия в семье считается возникновение также сексуальных проблем. По литературным данным у 30% лиц, состоящих в бесплодном браке, имеются отклонения от «нормальной схемы» сексуального поведения: уменьшение частоты половых актов, мужская импотенция, нарушения семяизвержения и т.д. [5]. Расстройство сексуального здоровья не только отражается на психическом и соматическом состоянии каждого из супругов, но и нарушает их отношения на разных уровнях взаимодействия: социальном, психологическом, социально-психологическом, биофизиологическом. Значение этой проблемы еще более возрастает в связи с увеличением в последние годы частоты указанных нарушений, нередко приводящих к супружеской дисгармонии и распаду семьи [2,3,4,6].

Имеющиеся данные по этому вопросу противоречивы. Одни авторы считают, что нарушения в психосексуальной сфере вызывают бесплодие. Другие авторы считают, что бесплодие, являясь стрессом, вызывает и усиливает психосексуальные нарушения; бесплодие включает в себе нару-

шение половой идентификации, чувства «внутреннего Я», телесного образа, потерю сексуальной привлекательности.

Эти нарушения имеют значение не только для индивидумов, состоящих в бесплодном браке, но и оказывают влияние на общество в целом, повышая число разводов, снижая социальную активность этой части населения. При нарушении репродуктивной функции у одного из супругов, особенно усиливается комплекс неполноценности, неуверенность в себе, чувство ущербности [10]. Реагируют на диагноз бесплодия мужчины и женщины всегда по-разному, что зачастую сказывается на личных взаимоотношениях, на физическое, психологическое, социальное состояние обоих партнеров [10].

По утверждению ряда авторов, в последние годы интерес к проблеме социально-психологических факторов при бесплодии возрос по следующим причинам: остаются большие трудности при бесплодии «неясного» генеза; участились случаи нарушений эмоциональной сферы и сексуальных расстройств при бесплодном браке; отмечено ухудшение качества жизни каждого супруга из бесплодной пары; бесплодный брак, в первую очередь, фрустрирует потребность человека в любви и продолжении рода, при этом усиливается потребность в заботе о ребенке и ответственность за его воспитание; в настоящее время в связи с высоким уровнем индустриализации, развитием служб социального обеспечения рождение ребенка стало носить, в основном, социально-психологическое значение [1,2,13,14].

Однако, сведения о психосексуальных нарушениях и их воздействии на изучаемую патологию в современной литературе представлены недостаточно. Нет четкого дифференцированного подхода к оценке психологического,

сексуального состояния женщин, страдающих бесплодием, в зависимости от характера, длительности и особенностей течения заболевания. Имеющиеся данные касаются в основном феноменологии психических нарушений у бесплодных женщин, а существующие малочисленные источники, освещающие вопросы нарушений детородной функции при действии психогенных стрессорных факторов, носят скорее констатирующий и описательный характер без вскрытия механизмов развивающихся патологий [2,3,5,7,8,10].

Цель исследования

Изучение психосексуального состояния женщин репродуктивного возраста с бесплодием и его влияние на фертильность.

Материал и методы исследования

Было обследовано 63 женщины репродуктивного возраста с бесплодием. В данном исследовании принимали участие замужние женщины с первичным бесплодием. Т.к. по данным многих исследований существенными остаются различия бесплодия между городской и сельской местностью [9,12], в исследовании принимали участие только жительницы города. Кроме того, из исследования исключались женщины с абсолютным бесплодием (женщины после гистерэктомии, с синдромом Рокитанского-Кюстнера). Из исследования были также исключены женщины с эндокринной патологией.

Проводилось анкетирование женщин для изучения психосексуального статуса. Анкеты были адаптированы для исследования данного контингента женщин и использовались впервые. Вопросы касались сексуальной жизни женщины, психологического и социального состояния, а также имелись вопросы, касающиеся периода полового созревания.

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что средний возраст женщин с бесплодием составил $31,2 \pm 0,5$ лет. Большинство женщин с бесплодием были в возрасте от 30 до 40 лет, что составило 52%. Каждая третья была в возрасте 20-30 лет (33%). В возрасте 40 и более были три женщины, что составило 14% случаев. Длительность бесплодия варьировала от 1 года до 5 лет и в среднем составляла $2,7 \pm 0,6$ лет.

Многие исследования подтверждают, что женщина, находясь в состоянии стресса, может иметь нарушения самых разных функций организма – от сократительной активности маточных труб до желания иметь близость в «опасные» дни [10]. Секс становится частью лечения, средством достижения беременности, теряет значение как способ выражения чувств, любви или просто получения удовольствия [5]. По данным настоящего исследования, регулярная половая жизнь (не реже 2 раз в неделю) была всего у 41,2 % (26) женщин, на нерегулярную половую жизнь указали 58,7 % (37) женщин. Сексуальной жизнью были удовлетворены 14 женщин, что составило 22,2 % исследуемых, оставшиеся 46 женщин – половой жизнью не удовлетворены (80,9%). Снижение полового влечения отмечали большинство женщин 71,4% (45), 28,5 % (18)

считают, что бесплодие не повлияло на их половое влечение. Важно отметить, что 96,8% (61) женщин относятся к половой жизни как к попытке забеременеть. Кроме этого, при сравнительной оценке в большей степени не удовлетворены сексуальной жизнью женщины с бесплодием длительностью более 2-х лет, и это говорит о том, что с годами сексуальные нарушения прогрессируют и это, несомненно, влияет на качество жизни женщины и, соответственно, на ее фертильность.

Не лучшим образом проблемы с зачатием могут сказаться на морально-психологическом состоянии таких пар и начать препятствовать их общению с внешним миром. Некоторые могут страдать от интенсивного ощущения раздражения, потери самообладания, зависти к людям, не знающим такой проблемы, безысходности и депрессии. Семейные пары с диагнозом бесплодие по стрессогенности ситуации ученые сравнивают и сопоставляют с такими тяжелыми психотравмами как: утрата члена семьи, неизлечимое заболевание, развод и т.д.. Поэтому и взаимоотношения супругов могут претерпевать серьезные испытания. При женском бесплодии нарушения супружеских взаимоотношений, по данным ученых, наблюдаются чаще, чем при мужском. То, что женщины переживают эту проблему сильнее, чем мужчины, показывают многие исследования [3,4,6,8,10]. Как показало проведенное анкетирование, конфликтные ситуации в семье имелись у 61,9% женщин (39), а 38% (24) этого не отмечали. Навязчивые страхи и мысли о том, что никогда не смогут забеременеть посещали 80,9% женщин (51), 19,1% (12) не жаловались на страхи. Боязнь перед беременностью была у 17,4% женщин (11), остальные 82,5%(52) напротив, беременности не боялись. Поддержку со стороны мужа и родственников чувствовали 77,7% женщин (49), 22,3 % (14) женщин отметили, что этого не чувствуют. По данным анкетирования, наиболее сильное чувство депрессии, навязчивых страхов выражено на 2-3 год после выявления бесплодия, а после 4-5 лет начинается адаптация и принятие диагноза «Бесплодие».

Неуверенность в ответах при проведении анкетирования ощущалась в 6,3% (4) респондентов и это в основном касалось вопросов о сексуальной жизни.

Таким образом, бесплодие не является самостоятельным заболеванием, это симптомокомплекс, который проявляется нарушением не только на соматическом уровне, но и нарушением психологического, сексуального, социального, межличностного состояний женщины и с годами все указанные нарушения прогрессируют, поэтому целесообразно все это учитывать при обследовании женщин с бесплодием.

В связи с этим, бесплодие как медицинская и одновременно социальная и психологическая проблема требует комплексного подхода к ее решению с изучением не только клинических аспектов заболевания, но и психосексуального состояния, семейной ситуации и социальной адаптации бесплодных пациентов [7], что, в свою очередь, приводит к необходимости включать консультацию психолога-психотерапевта в обязательное обследование семейной пары с бесплодием или проводить курсы повышения квалификации по медицинской психологии и психотерапии для акушеров-гинекологов, занимающихся данной проблемой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин Л. В. Бесплодие в браке: медико-социальные аспекты / Л. В. Анохин, О. Е. Коновалов. Рязань: РГМУ, 1995. с. 130
2. Билич Г. Л. Репродуктивная функция и сексуальность человека / Г. Л. Билич, В. А. Божedomов. М.: Россланкоиздат, 1998. с. 242
3. Деметьева Н. О. / Психологическое значение фактора неопределенности репродуктивного статуса для психосоциального функционирования женщины с бесплодием // диссертации на соискание ученой степени кандидата психологических наук, Санкт-Петербург, 2011
4. Дейнека Н. В., Мельниченко Н. И. Психологический подход к проблеме бесплодного брака // Психотерапия и клиническая психология: методы, обучение, организация: Материалы Рос. конф. «Психотерапия и клиническая психология в общемедицинской практике». СПб, 2000, с. 273-274
5. Карибаева Ш. К., Бадельбаева Л. А., Тойбагарова Ж. Б., Дубровина Е. Н., Гладких И. А. / Психосоциальные аспекты в программе ЭКО // Ш. К. Карибаева / Репродуктивная медицина / №3-4 (04-05), 2010 г., Алматы
6. Кришталь Е. В., Маркова М. В., Журнал медицинская психология, Бесплодие супружеской пары в аспекте медицинской психологии, 2008 г
7. Крутова В. А., Социально-психологические и медицинские аспекты лечения женского бесплодия, автореферат, Ахгангельск, 2006 г
8. Макаричева Э. В., Менделевич В. Д. Позитивная психотерапия и психическая адаптация к бесплодию // Психотерапия и клиническая психология: методы, обучение, организация: Материалы Рос. конф. «Психотерапия и клиническая психология в общемедицинской практике», 26-28 мая 1999 г. (Иваново). СПб, 2000, с. 327-332
9. Роцина Я. М., Бойков А. В. Факторы фертильности в современной России. Москва: EERC, 2005
10. Федина Л. П. Межличностные конфликты, возникающие на фоне принятия решения о преодолении бесплодия методом ЭКО / Л. П. Федина // Психология в России и за рубежом: материалы международной заочной научной конференции (г. Санкт-Петербург, октябрь 2011 г.)
11. Федорова Т. А. Клиника, диагностика и лечение «необъяснимого» бесплодия у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1986, с. 23
12. Филиппов О. С., Проблемы репродукции, N1-1998, с.19-21, Основные факторы риска и причины бесплодия в сельской местности Сибирский государственный медицинский университет
13. Khuri R. Psychogenic amenorrhoea: an integrative review / R. Khuri, M. Gehi // Psychosomatic. 1981, Vol. 22, №10, p. 883-893
14. Klinger B. Evaluation, therapy and outcome 493 infertile couples / B. Klinger // Fertil. Steril. 1984; Vol. 41, №1, p. 40-46

REFERENCES

1. Anohin L. V. Besplodie v brake: mediko-sotsialnyie aspekty / L. V. Anohin, O. E. Konovalov. Ryazan: RGMU, 1995. s. 130
2. Bilich G. L. Reproduktivnaya funktsiya i seksualnost cheloveka / G. L. Bilich, V. A. Bozhedomov. M.: Rossblankoizdat, 1998. s. 242
3. Dementeva N. O. / Psihologicheskoe znachenie faktora neopredelennosti reproduktivnogo statusa dlya psihosotsialnogo funktsionirovaniya zhenschin s besplodiem // dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata psihologicheskikh nauk, Sankt-Peterburg, 2011
4. Deyneka N. V., Melnichenko N. I. Psihologicheskii podhod k probleme besplodnogo braka // Psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya: metody, obuchenie, organizatsiya: Materialyi Ros. konf. «Psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya v obschemeditsinskoj praktike». SPb, 2000, s. 273-274
5. Karibaeva Sh. K., Badelbaeva L. A., Toybagarova Zh. B., Dubrovina E. N., Gladkih I. A. / Psihosotsialnyie aspekty v programme EKO // Sh. K. Karibaeva / Reproduktivnaya meditsina / #3-4 (04-05), 2010 g., Almaty
6. Krishtal E. V., Markova M. V., Zhurnal meditsinskaya psihologiya, Besplodie supruzheskoy paryi v aspekte meditsinskoy psihologii, 2008 g
7. Krutova V. A., Sotsialno-psihologicheskie i meditsinskie aspekty lecheniya zhenskogo besplodiya, avtoreferat, Ahgangel'sk, 2006 g
8. Makaricheva E. V., Mendelevich V. D. Pozitivnaya psihoterapiya i psihicheskaya adaptatsiya k besplodiyu // Psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya: metody, obuchenie, organizatsiya: Materialyi Ros. konf. «Psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya v obschemeditsinskoj praktike», 26-28 maya 1999 g. (Ivanovo). SPb, 2000, s. 327-332
9. Roschina Ya. M., Boykov A. V. Faktoryi fertillnosti v sovremennoy Rossii. Moskva: EERC, 2005
10. Fedina L. P. Mezhlichnostnyie konfliktyi, vznikayushchie na fone prinyatiya resheniya o preodolenii besplodiya metodom EKO / L. P. Fedina // Psihologiya v Rossii i za rubezhom: materialyi mezhdunarodnoy zaochnoy nauchnoy konferentsii (g. Sankt-Peterburg, oktyabr 2011 g.)
11. Fedorova T. A. Klinika, diagnostika i lechenie «neob'yasnimogo» besplodiya u zhenschin: Avtoref. dis. ... kand.med. nauk. – M., 1986, s. 23
12. Filippov O. S., Problemyi reproduksii, N1-1998, s.19-21, Osnovnyie faktoryi riska i prichinyi besplodiya v selskoy mestnosti Sibirskiy gosudarstvennyiy meditsinskii universitet
13. Khuri R. Psychogenic amenorrhoea: an integrative review / R. Khuri, M. Gehi // Psychosomatic. 1981, Vol. 22, №10, p. 883-893
14. Klinger B. Evaluation, therapy and outcome 493 infertile couples / B. Klinger // Fertil. Steril. 1984; Vol. 41, №1, p. 40-46

ТҮЙІНДЕМЕ

РЕПРОДУКТИВТІК ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ПСИХОСЕКСУАЛДЫ КҮЙІНІҢ БҰЗЫЛУЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ФЕРТИЛЬДІЛІККЕ ЫҚПАЛЫ

Н. Г. Ципурия, Е. А. Ускова, Т. А. Асимова, А. С. Сағадиев

*ҚРСУ акушерлік және гинекология кафедрасы,
Қырғызстан, Бішкек*

*ҚРМУ психиатрия, наркология, жалпы және медициналық психология және неврология курсы бар
коммуникативтік дағдылар кафедрасы,
Қазақстан, Алматы*

*ҚАРО,
Қазақстан, Алматы*

Осы зерттеудің мақсаты алғашқы бедеулікке ұшыраған репродуктивтік жастағы әйелдердің психосексуалды күйін зерттеу болып табылады. Бедеулік ұзақтығы 1-ден 5 жылға дейін созылған 18-ден 49 жас аралығындағы 63 әйелден сауалнама алынған (орташа есеппен $31,2 \pm 0,5$ жыл). Көптеген әйелдерде (80,9%) жыныстық салада бұзылыстар, сонымен қатар түрлі психологиялық бұзылыстар байқалған (61,9%). Сауалнама деректері бойынша, анағұрлым күйзеліс сезімі, мезі ететін үрейлер бедеулік анықталған соң 2-3 жылы білінеді. Сонымен қатар, салыстырмалы бағалауда көбінесе 2 жылдан аса бедеуліктен зардап шегетін әйелдер жыныстық өмірге қанағаттанбайды, және бұл жылдар өте келе жыныстық бұзылыстардың үдей беретінін білдіреді, бұл сөзсіз, әйел өмірінің сапасына, сәйкесіше оның фертильділігіне әсер етеді. Осыған байланысты бедеулік мәселесі тек аурудың клиникалық аспектілерін зерттеу ғана емес, олардың психосексуалды жағдайын, отбасылық күйін және әлеуметтік бейімделуін шешуге кешенді тәсілді талап етеді.

Түйін сөздер: *психосексуалды бұзылыстар, әйелдер бедеулігі, репродуктивтік функцияның бұзылыстары, фертильдік, баласыз неке.*

SUMMARY

VIOLATIONS OF PSYCHOSEXUAL STATUS OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AND ITS INFLUENCE ON FERTILITY

N. G. Cipuriya, E. A. Uskova, T. A. Asimova, A. S. Sagadiev

*Department of obstetrics and Gynecology KRSU,
Kyrgyzstan, Bishkek*

*Department of Psychiatry, Addiction and general and medical psychology
Kazakhstan, Almaty*

The aim of this study was to examine the psychosexual status of women of reproductive age with primary infertility. About 63 women aged 18 to 49 years (middle aged $31,2 \pm 0,5$ years) were questioned, duration of infertility from 1 to 5 years. The majority of women (80,9%) were observed sexual disorders, as well as a variety of psychological disorders (61,9%). According to the survey, the most powerful feelings of depression, obsessive fears expressed by 2-3 years after the detection of infertility. In addition, when evaluating not satisfied sex life to a greater degree, women with infertility lasting more than 2 years, and it is said that in the course of sexual dysfunction progress that undoubtedly affects the quality of life of women and, consequently, its fertility. In this regard, infertility requires a comprehensive approach to solving it with the study of not only the clinical aspects of the disease, but also psychosexual condition, family situation and social adaptation of women.

Keywords: *psychosexual disorders, female sterility, violations of reproductive function, fertility, barren marriage.*

УДК 618.177-089.888.11

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДИВИГЕЛЬ В РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Н. К. Айсабаева

*Клиника «Экомед»,
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

Анализ литературы и результаты собственного опыта подготовки эндометрия в различных программах вспомогательных репродуктивных технологий с применением трансдермальных форм натурального эстрадиола представляет перспективным использование трансдермального препарата Дивигель у пациенток с бесплодием, которые прибегают к помощи различных программ ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, подготовка эндометрия, донация ооцитов, трансдермальный натуральный эстроген.

Готовность эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) занимает по актуальности не последнее место в получении положительного результата. Взгляды на подготовку эндометрия расходятся при оценке готовности, в частности, в таких параметрах как: какой толщины должен быть эндометрий в день переноса эмбриона, какая концентрация эстрадиола в крови коррелирует с достаточной пролиферацией эндометрия при ультразвуковом измерении и т.д. Эстрогены влияют на внутренние половые органы, молочные железы, сердце и сосуды, костную систему, центральную нервную систему, водно-солевой обмен, и даже волосы и кожа претерпевают значительные изменения под влиянием эстрогенов. Но основная роль этого одного из главных гормонов женского организма – это подготовка эндометрия к приему эмбриона и дальнейшее создание благоприятных условий для успешного развития внутриутробного плода. А основная роль эндометрия – это имплантация и развитие эмбриона, а затем и внутриутробного плода путем образования материнской части плаценты.

Как известно, эстрогены, преимущественно – эстрадиол – способствуют пролиферации эндометрия. Рецепторы, имеющиеся в эндометрии, повышают свою чувствительность к эстрадиолу в пролиферативную фазу цикла, а в секреторной фазе повышается их чувствительность к прогестерону. Причем эта чувствительность оказалась дозависимой [1] и этот критерий имеет большое значение в подготовке эндометрия искусственно, т.е., в программах ВРТ, особенно в программах донации ооцитов, переносе размороженных эмбрионов.

Оказалось, что концентрация эстрогенов, содержащихся в преовуляторных фолликулах, достаточна для положенной пролиферации эндометрия, однако не меньше, чем в половине случаев возникает необходимость введения экзогенных эстрогенных гормонов. А в программах с донорскими ооцитами, или в программах с переносом размороженных эмбрионов в первую фазу цикла, нет достаточного количества фолликулов, и даже при их наличии в крови нет достаточной концентрации эстрадиола, а это означает, что и пролиферация эндометрия и последующая секреция полностью зависят от грамотного введения экзогенных стероидных гормонов.

Основным диагностическим критерием оценки состояния эндометрия является его толщина. Эхографическая толщина эндометрия отображает степень подготовки эндометрия эстро-

генами. Идеальной толщиной эндометрия считается 9-12 мм [2]. Зависимость роста эндометрия от эстрогенов не вызывает никакого сомнения, однако оказалось, что важную роль в этом играет факт времени воздействия, а не только концентрация эстрадиола в крови, и при исследованиях толщина эндометрия в позднюю фазу пролиферации не коррелирует с концентрацией эстрадиола в крови [3].

Одной из главных задач врачей-репродуктологов является подготовка адекватного эндометрия, – необходимо поймать т.н. «имплантационное окно» способное принять эмбрион, т.е. период максимального соответствия развития эмбриона и восприимчивости эндометрия [4].

Практически во всех программах ВРТ применяют эстрогенсодержащие препараты: одним – с целью улучшенной подготовки эндометрия перед переносом эмбрионов, другим – для последующей нормальной имплантации, третьим – с поддерживающей целью в посттрансферной фазе и успешного развития получившейся беременности, а кому-то и на всем протяжении программы. И возникает необходимость решать задачу, как при небольшом введении эстрогенных препаратов достичь необходимых эффектов не только в изменениях толщины и структуры эндометрия, наступления беременности, но и в минимальном побочном воздействии на мать и, в последующем, на ребенка.

В настоящее время много эстрогенных препаратов, используемых в практике ВРТ. Одним из последних является трансдермальный препарат ДИВИГЕЛЬ (фирмы Orion Pharma), удобный в применении и не менее эффективный как для периода подготовки эндометрия, так и для посттрансферной поддержки. Главное преимущество препарата в отсутствии метаболизма в печени, а также обеспечение физиологического соотношения в плазме крови. Системная доступность трансдермальных форм эстрадиола составляет около 90% и на терапевтическую активность влияет площадь поверхности, на которую наносится препарат. В 1 г геля содержится 1мг эстрадиола гемигидрата. Установлено, что 1 г Дивигеля эквивалентен по своей активности 2 мг эстрадиола, вводимого пероральным путем [5].

К преимуществам Дивигеля также можно отнести: современную лекарственную форму; приемлем при сопутствующих заболеваниях ЖКТ: гастритах и гастродуоденитах, заболеваниях

ях печени и желчного пузыря; не вызывает раздражения кожи; благодаря безопасности, эффективности и косметическим удобствам, обеспечивает приемлемость лечения; возможность комбинирования с другими препаратами; возможность корректировки дозы; убедительная альтернатива пероральному пути введения; абсолютная сопоставимость результатов.

Мы решили сравнить действие Дивигеля при подготовке эндометрия в программах донации ооцитов и переносе размороженных эмбрионов с применением только Дивигеля. В сравнительную группу взяли такое же количество женщин с применением таблетированных форм эстрогенов.

Материал и методы

В первую группу входили 47 женщин с бесплодием, обратившихся в нашу клинику и взятых в различные программы ВРТ, а именно: донации ооцитов и переноса размороженных эмбрионов, к которым применялся только Дивигель. Вторую группу составили также 47 женщин с бесплодием, которым проведены такие же программы ВРТ (сравнительная группа), но с целью подготовки эндометрия в этой группе применялись лишь таблетированные формы эстрадиола. Возраст пациенток, длительность и причины бесплодия, масса-ростовой индекс, а также исходное соматическое состояние здоровья в обеих группах особо не различались.

Подготовка эндометрия начиналась с 3-5-го дня менструального цикла с назначением в первой группе Дивигеля (1 грамм геля, содержащего 1 мг эстрадиола гемигидрата), доза препарата назначалась таким образом: у 33 женщин Дивигель применялся по 1 пакетику 3 раза в день, у 14 женщин – по 1 пакетику 4 раза в день (с учетом повторных программ). Во второй группе – 3 таблетки таблетированного эстрадиола в день (6 мг).

Контроль за ростом эндометрия проводился УЗ-исследованием. Надо отметить, что пролиферация эндометрия шла постепенно, не было резкого увеличения толщины функци-

онального слоя. К середине цикла, на 11-15 дни, толщина функционального слоя эндометрия была от 8,5 до 13 мм. Начиная с 13-15 дня цикла начиналось введение гестагенов.

Результаты и обсуждение

К моменту переноса эмбрионов ТФС составила от 9,5 до 14,5 мм. Качество переносимых эмбрионов также было равноценным. В посттрансферном периоде в состав гормональной поддержки было подключено от 2 до 6 мг Дивигеля до наступления беременности. Из 47 пациенток у 29 зафиксировано биохимическая и у 22 наступила клиническая беременность, что составило 61,7% и 46,8%, соответственно. Из контрольной группы у 27 зафиксирована биохимическая беременность, а клиническая наступила у 21 женщины, что составило 57,4% и 44,7%, соответственно.

Анализ полученных столь высоких положительных результатов при подготовке эндометрия в программах донации ооцитов и переносе криоэмбрионов подтвердился и с данными литературы о том, что в программе донорства яйцеклеток, женщины, получающие заместительную гормональную терапию с последующим переносом эмбриона, имеют несколько выше шанс на успешную имплантацию, чем пациентки, проходящие стандартное ЭКО. Это подтверждает взгляды на то, что стимуляция фолликулогенеза и даже адекватный фолликулогенез не обязательно ассоциируется с формированием рецептивного эндометрия, способного имплантировать эмбрион [6]. Вероятно, все происходит за счет влияния вводимых извне гормонов и лучшей координации времени переноса эмбриона, что возможно только в циклах с заместительной гормональной терапией.

Таким образом, трансдермальный эстрогенный препарат Дивигель является хорошей альтернативой для применения у пациенток с бесплодием, адекватно готовит эндометрий в различных программах ВРТ, особенно в программах донации ооцитов и переносе размороженных эмбрионов.

Таблица 1 – Толщина и характеристика эндометрия в разные дни цикла

Дни цикла / Назначенный препарат	3-5 дни цикла	7-8 дни цикла	11-14 дни цикла	15-18 дни цикла
Дивигель 3 мг /сутки	3-5 мм, однослойный	6-7 мм, 3-х слойный	9-12 мм, 3-х слойный	10-14, секреторный
Дивигель 4 мг/сут	3-5 мм, однослойный	6-7, 5 мм, 3-х слойный	8,5-13 мм 3-х слойный	10-14, секреторный
Эстрогенсодержащие таблетки 6 мг/сут	3-5 мм, однослойный	6-7, 5мм, 3-х слойный	9,5-12,5 мм, 3-х слойный	9,5-14,5, секреторный

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берестовой О. А., Веселовский В. В. Эндометрий в программах вспомогательных репродуктивных технологий: новые подходы к подготовке трансдермальными формами натурального эстрадиола // *Здоровье женщины*. 2003, №4 (16), с. 88-91
2. Zaidi J., Campbell S., Pittrof R. et al. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995, V. 6, p. 191-198
3. Bakos O., Lundkvist O., Bergh T. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial growth and texture in spontaneous ovulatory cycles – a descriptive study // *Human Reproduction*, 1993, V. 8, p. 799-806
4. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice // *Human Reproduction*, 1999, V. 14 (Suppl. 2), p. 99-106
5. Hirvonen E., Sacriatore B., Wabistrom T., Rita H., Wilen-Rosenqvist G., (1997). // *Effects of transdermal estrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch*. *Br J Obst and Gyn* 104, S. 16, p. 26-31
7. Bonhoff A., Naether O., Johansson E., Bohnet H. G. // *Morphometric characteristics of endometrial biopsies after different types of ovarian stimulation for infertility treatment* // *Fertility and Sterility*, 1993, V. 59, p. 560-566

REFERENCES

1. Berestovoy O. A., Veselovskiy V. V. *Endometriy v programmah vspomogatelnyih reproduktivnyih tekhnologiy: novye podhody k podgotovke transdermalnyimi formami naturalnogo estradiola* // *Zdorove zhenschiny*. 2003, #4 (16), s. 88-91
2. Zaidi J., Campbell S., Pittrof R. et al. *Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program* // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995, V. 6, p. 191-198
3. Bakos O., Lundkvist O., Bergh T. *Transvaginal sonographic evaluation of endometrial growth and texture in spontaneous ovulatory cycles – a descriptive study* // *Human Reproduction*, 1993, V. 8, p. 799-806
4. Nikas G. *Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice* // *Human Reproduction*, 1999, V. 14 (Suppl. 2), p. 99-106
5. Hirvonen E., Cacriatore B., Wabistrom T., Rita H., Wilen-Rosenqvist G., (1997). // *Effects of transdermal estrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch*. *Br J Obst and Gyn* 104, S. 16, p. 26-31
6. Bonhoff A., Naether O., Johannisson E., Bohnet H. G. // *Morphometric characteristics of endometrial biopsies after different types of ovarian stimulation for infertility treatment* // *Fertility and Sterility*, 1993, V. 59, p. 560-566

ТҮЙІНДЕМЕ**ТҮРЛІ КӨМЕКШІ РЕПРОДУКТИВТІК ТЕХНОЛОГИЯЛАР БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДА
ДИВИГЕЛЬ ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ****Н. К. Айсабаева***«Экомед» клиникасы,
Қазақстан, Алматы*

Табиғи эстрадиолдың трансдермалды түрлерін қолдану арқылы түрлі көмекші репродуктивтік технологиялар бағдарламаларында эндометрий дайындаудың жеке тәжірибесінің нәтижелері мен әдебиетті талдау түрлі КРТ бағдарламаларының көмегіне жүгінетін беделіктен зардап шегетін пациенттерде Дивигель препаратының трансдермалды түрлерін қолдану перспективалық болатынын көрсетеді.

Түйін сөздер: *сөздер көмекші репродуктивтік технологиялар, эндометрий дайындау, ооциттер донациясы, трансдермалды табиғи эстроген.*

SUMMARY**EXPERIENCE WITH THE MEDICINE DIVIGEL IN VARIOUS
PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES****N. K. Aisabaeva***Hospital «Ecomed»
Kazakhstan, Almaty*

Analysis of the literature and the results of our experience with the preparation of the endometrium in the various programs of assisted reproductive technologies using natural transdermal estradiol are promising to use transdermal drug Divigel for patients with infertility that resort to different ART programs.

Keywords: *assisted reproductive technologies, the preparation of the endometrium, oocyte donation, natural transdermal estrogen.*

ОКТЕНИСЕПТ В ГИНЕКОЛОГИИ ЛИКВИДАЦИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ – ТАКЖЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ



РИСК ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Здоровая флора влагалища состоит из различных микроорганизмов, которые находятся в очень чувствительном равновесии. Поддержание вагинального pH нетронутым является основной целью, так как низкое значение pH явно снижает риск заражения. Любое лечение антибиотиками может вызвать резкое снижение лактобацилл, типичных бактерий во влагалище, которые защищают женщин от патогенных микроорганизмов. Другими словами: чем выше значение pH, тем выше риск инфекции из-за бактериальной колонизации ослабленной природной кислотной мантии.

В отличие от антибиотиков или противогрибковых средств, Октенисепт® может быть использован для лечения любой инфекции в этой области, независимо от того, вызывают ли ее бактерии или грибы. Кроме того, Октенисепт® способствует эффективной колонизации лактобацилл по сравнению с другими антисептиками, что очень важно для стабилизации среды влагалища.

ИНФЕКЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ?

Если бактериальный вагиноз не лечить, риск инфекции матки, труб или яичников и даже мочевого прохода увеличивается. Во время беременности это выдающийся фактор риска преждевременного разрыва оболочек или преждевременных родов.

Так как устойчивость к антибиотикам и противогрибковым средствам наблюдается чаще, применение антисептиков, таких как Октенисепт® является предпочтительным, если это возможно. Нормальная флора влагалища состоит из высокой бактериальной нагрузки лактобацилл. Они несут ответственность за кислотность влагалища (pH <4,5) и подавляют рост вредных бактерий. Важным фактором профилактики и / или лечения вагинальных инфекций является поддержание нормальной влагалищной среды, чему способствовал прием Октенисепта® по сравнению с другими препаратами.

ВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ, КАК ПРАВИЛО, ОТНОСИТЕЛЬНО БЕЗВРЕДНЫ И МОГУТ ХОРОШО ЛЕЧИТЬСЯ.

Октенисепт® может облегчить типичные нарушения: неприятный запах, выделения, жжение, зуд. Симптомы часто исчезают после первого применения Октенисепта®, так как время реакции, как правило, находится в диапазоне от 1 минуты. Особого внимания заслуживает сильный длительный эффект Октенисепта®, в то время как традиционные антисептики, например ПВП-йод, не имеет выраженного долгосрочного эффекта. Кроме того, Октенисепт не имеет никакого белкового эффекта, а значит, не инактивируется белками, и поэтому полностью действует на слизистые оболочки. Еще одно преимущество Октенисепт® – он является бесцветным. Осмотр слизистой оболочки не будет зависеть от цвета, и, кроме того, она не окрашивает кожу или одежду.

ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ – УГРОЗА ДЛЯ ВАШЕГО РЕБЕНКА

Во время беременности весь женский организм претерпевает значительные изменения, которые, следовательно, также влияют на микрофлору влагалища. У здоровых женщин вагинальная флора состоит из аэробных и анаэробных бактерий, доминантными микроорганизмами являются *Lactobacillus acidophilus*. Во время инфекции флора претерпевает изменения, что может привести к нежелательным последствиям, поэтому инфекция во время беременности должна быть диагностирована как можно быстрее, чтобы не допустить, по возможности, передачи ребенку.

4-5% ДЕТЕЙ ЗАРАЖАЮТСЯ ИНФЕКЦИЯМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

... которые могут привести к:

- самопроизвольному аборту
- деформации ребенка
- слепоте
- глухоте
- психической / физической инвалидности ...

Из-за анатомического расположения вблизи анального отверстия, влагалище подвергается воздействию многих микробов. После эпизиотомии должен быть обеспечен надлежащий уход, особенно в случае хронической диареи или рецидивирующей вагинальной инфекции.

Октенисепт®: нет противопоказаний для детей и беременных / кормящих матерей.

Инфекции после беременности – кормление грудью во время инфекции?

Грудное молоко, наряду с другими ингредиента-

ми, содержит антитела и, следовательно, защищает ребенка от многих инфекционных заболеваний. При грудном вскармливании дети меньше страдают от простуды и реже подвергаются госпитализации, чем младенцы на искусственном вскармливании.

**ПРИВЕТ, МАЛЫШ!
АНТИСЕПТИЧЕСКИЙ УХОД ЗА ПУПКОМ.
УХОД ЗА ПУПКОМ – АБСОЛЮТНО
НЕОБХОДИМ**



Пуповина была важна для подачи питательных веществ и кислорода ребенку в утробе матери, но больше не требуется и отделяется после рождения. Важно избегать инфекций и основание пупка должно очищаться ежедневно. Остаток высыхает медленно, и обычно отпадает на 10-й день после рождения. Если пупок очень красный и гораздо теплее, и у ребенка поднимается температура, это может быть признаком пупочной инфекции.

В связи с антисептическим уходом, бактериальная инфекция пупка в настоящее время встречается редко, но каждый год около одного миллиона новорожденных умирает от инфекций.

В обсервационном исследовании на переносимость Октенисепта® локальная и системная совместимость проявилась у недоношенных новорожденных. Предпосылкой для этого исследования явилось то, что не существовало приемлемого и одобренного антисептика для кожи и слизистых оболочек для недоношенных детей. В этой возрастной группе использование спиртов приводило к сильному местному раздражению кожи, а ПВП-йод был абсолютно противопоказан.

Институт Роберта Коха (ИРК) рекомендует в 2007 году октенидин в качестве фармацевтического ингредиента для дезинфекции кожи и слизистых оболочек у новорожденных с весом при рождении <1500 г для предотвращения внутрибольничных инфекций (доказательной).

ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ:

Может ли Октенисепт® применяться у младенцев, детей и недоношенных детей?

Да. Никаких ограничений на использование в этой связи не существует, например, как для ПВП-йода.

Может ли Октенисепт® использоваться в области половых органов?

Да. Использование в качестве антисептика для половых органов является первоначальным, и имеет длительную практику применения Октенисепта®.

Может ли Октенисепт® использоваться для обработки пуповины?

Да. Результаты многоцентрового исследования около 1700 новорожденных, получавших Октенисепт®, подтвердили хорошее признание. Никаких негативных последствий для дренажа пупка не наблюдалось.

Может ли Октенисепт® использоваться для дезинфекции катетеров?

Да. Материалы катетеров и зондов совместимы с Октенисептом® на практике и при условии, что препарат должен высохнуть.

Эффективен ли Октенисепт® против МРЗС?

Да. Октенисепт® показал свои положительные результаты в тесте на эффективность против многих форм МРЗС. Ни в одном из случаев не были найдены фундаментальные различия в эффективности по сравнению с чувствительными штаммами золотистого стафилококка. Развитие устойчивости к октенидину не наблюдалось.

Попадает ли Октенисепт® в кровь через орошение раны?

Нет. Никаких негативных последствий на сегодняшний день при правильном применении любой передачи компонентов Октенисепта® в кровь не наблюдалось, независимо от размера и глубины раны.

Антисептик для ран и слизистых

- безболезненное применение
- бесцветный
- широкий спектр антисептического эффекта
- антисептик до катетеризации мочевого пузыря
- очищает и дезинфицирует, и таким образом способствует заживлению
 - хорошая переносимость кожей и слизистыми оболочками
 - подходит для новорожденных и недоношенных детей
 - применение не ограничено для беременных женщин после 3-го месяца

Октенисепт® доказал свою эффективность против всех патогенных микроорганизмов, которые могут вызывать нежелательное прерывание беременности, его применение допускается во время беременности (с 16 недель), а также кормящими матерями и новорожденными.

Сегодня в Казахстане Октенисепт® приобретает популярность, так же как в Европе и США.

Спрашивайте в аптеках города.

ПОЧЕМУ ОНИ НЕ ПРИХОДЯТ?

КАК НОРМАЛИЗОВАТЬ МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

День и ночь, смена времен года, перемещение солнца через 12 созвездий Зодиака – все в природе происходит циклично. И женщина, благодаря ее внутреннему биологическому ритму – такая же гармоничная часть циклической картины мироздания. Но нередко природный «женский порядок» оказывается нарушенным.

НОРМА ИЛИ ОТКЛОНЕНИЕ

Менструальный цикл (от латинского *menstruus* – ежемесячный) – это длинная цепь невероятно сложных процессов, управляемых корой и подкорковыми структурами головного мозга, которые производят гормоны и регулируют деятельность эндокринных желез. Каждый месяц женский организм проходит все стадии подготовки к зачатию, и если такового не произошло, неутомимо повторяет весь цикл.

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЙ

Нарушения цикла (любые отклонения от нормы) могут быть следствием самых разных патологических процессов, происходящих в организме женщины. Например, хронические воспалительные заболевания, эндометриоз, опухоли матки, поликистоз яичников, последствия приема антибиотиков, хронические недосыпания, работа по выходным, жизнь без отпуска, смена климата, «отголоски» аборта с высокой вероятностью приведут к сбоям цикла. Чаще всего причиной нерегулярности менструального цикла становятся следующие факторы.

1. Гормональные нарушения

Поскольку в регуляции функции женской половой системы участвует множество разных гормонов (гормоны гипофиза: ЛГ, ФСГ, пролактин, гормоны, вырабатываемые яичниками: эстрогены и прогестерон), соответственно, каждый из них может, так или иначе, повлиять на регулярность цикла.

2. Лишний или недостаточный вес

Фактически жировая ткань является эндокринным органом, в котором многие стероидные половые гормоны претерпевают определенные изменения, чтобы затем вернуться в кровоток и выполнить свои функции. В связи с этим, если жировой ткани слишком много или слишком мало, баланс гормонов нарушается. Минимальная масса тела для женщины среднего роста (от 160 см) – 48 кг. Если после диеты женщина видит на весах 48 кг, месячные могут прекратиться. Точно так же – нерегулярными месячными или их прекращением – организм реагирует и на избыточный жир. В этом случае самое главное – вернуть вес к норме, тогда и цикл наладится.

3. Вялотекущие воспалительные процессы органов репродуктивной системы

Если при недостатке или избытке веса месячные становятся реже, а то и вовсе прекращаются, то в случае с воспалительными заболеваниями (аднексит, сальпингит,

гиперплазия эндометрия, выстилающего внутреннюю поверхность матки, – полипы, эндометриоз), наоборот, менструации учащаются. «Неожиданные» кровянистые выделения в середине привычного цикла плюс болевой синдром

– сигналы воспалительного процесса. После адекватного лечения воспаления цикл наладится сам собой.

4. Стресс

В современном мире женщине приходится сталкиваться с разными стрессогенными ситуациями – на работе дедлайны, в семье кризис, в экономике – тоже. Организм не способен идеально адаптироваться к такого рода испытаниям, и очень часто страдает именно половая сфера. Из всех гормонов, «завязанных» на репродуктивной системе, на стресс чаще всего реагирует уровень пролактина. Концентрация этого гормона в крови мгновенно подпрыгивает при любом нервном напряжении, возникает так называемая стрессиндуцированная гиперпролактинемия.

ЛЕЧЕНИЕ: БЕЗОПАСНОЕ И ЭФФЕКТИВНОЕ

Нарушение менструального цикла требует длительного лечения, поэтому чрезвычайно важно, чтобы препараты были эффективными, хорошо переносились, а количество побочных действий было минимальным. Все это можно сказать о растительном препарате «Циклодинон» фармацевтической компании «Бионорика СЕ» (Германия). Он содержит экстракт прутняка обыкновенного. «Бионорика СЕ» стала первой компанией, создавшей плантацию для выращивания прутняка, так что сырье в этом лекарственном средстве – самого высокого качества. Изучив механизм действия экстракта прутняка, специалисты компании «Бионорика СЕ» выделили вещества, способствующие восстановлению гормонального баланса – бициклические дитерпены, максимальное количество которых в препарате удалось сохранить благодаря особым технологиям. Высокое содержание экстракта плодов прутняка обеспечивает необходимый терапевтический эффект. Дофаминергическое действие препарата обуславливает снижение уровня пролактина и устранение гиперпролактинемии. Следствие – нормализация менструального цикла. «Циклодинон» отпускается без рецепта, практически не имеет побочных эффектов, действует мягко, удобен в применении. Не нужно целый день носить с собой коробочку с лекарством, принимать его по часам. Достаточно принять утром 1 таблетку. В отличие от многих препаратов, которые имеет право назначить только врач, «Циклодинон» может быть рекомендован провизором как эффективное средство для лечения нарушений менструального цикла и болезненных менструаций.



Информация предоставлена Представительством «Бионорика СЕ» в РК
050060, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жарокова, 331
тел. +7 (727) 250 93 99, факс +7 (727) 250 93 99, моб. +7 (777) 705 87 99
www.bionorica.de www.bionorica.kz

ESHRE 2013 Лондон, июль 2013



РАРЧ 2013 Волгоград, сентябрь 2013



III МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЭКО: НЕОРДИНАРНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА» Екатеринбург, сентябрь 2013



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).

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;
- инициалы и фамилии авторов статьи;
- наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
- статью предваряет аннотация (резюме) объемом не более 100 слов. Здесь должны быть изложены цели исследования, приведены основные результаты.

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, 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 пристатейным 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. Ophtal.1981; 65:138-141

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. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).

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

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

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

