

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

2 (43) 2020

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **А. Дюка**
Актуальные проблемы законодательства Франции в сфере правового регулирования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)
- **Л.Р. Чалова, В.Н.Локшин**
Митохондриальная заместительная терапия. Будущее? Настоящее?
- **И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов, Ю.С. Тимофеева**
Факторы снижения рецептивности эндометрия при генитальном эндометриозе
- **М.Р. Оразов, В.Е.Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева, С.В. Волкова, М.З. Абитова**
Причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия
- ВРТ в условиях пандемии



Казахстанская Ассоциация
репродуктивной медицины



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Главный редактор

В.Н. Локшин, академик НАН РК, профессор

Заместители главного редактора

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

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь – А.Н. Рыбина

Редакционный совет

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

Адрес редакции

Республика Казахстан, пр. Сейфуллина 563А
тел.: +7 (727) 250 00 11
e-mail: karm@medmedia.kz
Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz

Выпускающий редактор В. Фертенко,
Дизайнер А. Рахимбаева

Учредитель

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины



Издатель

Республика Казахстан, 050012
г. Алматы, пр. Сейфуллина 563А
тел.: +7 (727) 250 00 11
e-mail: karm@medmedia.kz

Издается с 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК
Свидетельство о регистрации № 10329-Ж от 24.08.2009 г.
Периодичность 4 раза в год
Территория распространения – Республика Казахстан
Тираж 500 экз. Заказ №2032

Подписаться на журнал можно в любом отделении АО «Казпочта». Подписной индекс периодического издания — 76063

Отпечатано в типографии ТОО «Print House Gerona»,
г. Алматы, ул. Сапиева, 30а/3, офис 124, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

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

Content

From the chief of editor

Reproductive genetics

Mitochondrial Replacement Therapy. Future or Present?

L.R. Chalova, V.N. Lokshin

The reported successful baby delivery after preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) by means of next generation sequencing (NGS)

N.Nigmatova, B. Abdilmanova, V.Schigolev

Public health

Legal regulations of ART in French legislation.

A. Dyuka

Neonatology

Features of the early neonatal period of newborns after IVF

S. Isenova, G. Bodykov, V. Lokshin, T.Dzhusubalieva, S.Baykoshkarova, Sh.Karibaeva, R.Valiyev, B.Kabyl

Women Health

Factors of endometrial receptivity down-regulation in genital endometriosis

I.O. Marinkin, S.V. Aidagulova, V.M. Kuleshov, Yu.S. Timofeeva

Magnetic resonance imaging of pelvic floor dysfunction, review

M.R. Orazov, L.R. Toktar, A.N. Rybina, D.A. Gevorgian, Sh.M. Dostieva, M.S. Lologaeva, G.A. Karimova

Содержание

От главного редактора

Репродуктивная генетика

Митохондриальная заместительная терапия. Будущее? Настоящее?

Л.Р. Чалова, В.Н.Локишин

Использование секвенирования нового поколения (NGS) в целях проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А). Клинический случай

Н.П. Нигматова, Б.Ж. Абдильманова, В.Н. ЩигOLEV

Общественное здравоохранение

Актуальные проблемы законодательства Франции в сфере правового регулирования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

А. Дюка

Неонатология

Особенности течения раннего неонатального периода новорожденных после применения ЭКО

С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, В.Н. Локишин, Т.М. Джусубалиева, С.Б. Байкошкарлова, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев, Б.К. Кабыл

Женское здоровье

Факторы снижения рецептивности эндометрия при генитальном эндометриозе

И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов, Ю.С. Тимофеева

Магнитно-резонансная томография дисфункции тазового дна, обзор

М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, А.Н. Рыбина, Д.А. Геворкян, Ш.М. Достиева, М.С. Лологаева, Г.А. Каримова

Мазмұны

Бас редактордан

6

Репродуктивті генетика

Митохондриялық алмастыру терапиясы. Болашақ? Қазіргі сәт?

Л.Р. Чалова, В.Н.Локишин

7

Анеуплоидия (PGT-A) үшін имплантатқа генетикалық тестілеу үшін келесі буынның реттілігін (NGS) қолданудың клиникалық жағдайының сипаттамасы

Н.П. Нигматова, Б.Ж. Абдильманова, В.Н. ЩигOLEV

13

Қоғамдық денсаулық

Көмекші репродуктивті технологияларды (KRT) құқықтық реттеу саласындағы Француз заңнамасының өзекті мәселелері

А. Дюка

17

Неонатология

ЭКУ-ның қолданылуынан кейін жаңа туылған нәрестелердің алғашқы неонаталдық кезеңінің ерекшеліктері

С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, В.Н. Локишин, Т.М. Джусубалиева, С.Б. Байкошкарлова, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев, Б.К. Кабыл

22

Әйелдер денсаулығы

Генитальды эндометриоз кезінде эндометрияның рецептивтілігін төмендету факторлары

И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов, Ю.С. Тимофеева

28

Жамбас қабатының дисфункциясын магниттік-резонанстық бейнелеу, шолу

М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, А.Н. Рыбина, Д.А. Геворкян, Ш.М. Достиева, М.С. Лологаева, Г.А. Каримова

39

Reasons for endometriosis-associated infertility <i>M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, L.M. Mikhaleva, S.V. Volkova, M.Z. Abitova</i>	Причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия <i>М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева, С.В. Волкова, М.З. Абитова</i>	Эндометриоз-ассоциацияланған бедеуліктің себептері <i>М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева, С.В. Волкова, М.З. Абитова</i>	43
<i>Pregnancy and childbirth</i>	<i>Беременность и роды</i>	<i>Жүктілік және босану</i>	
Modern going near prophylaxis of obstetric traumatism and its consequences <i>I.A. Zhabchenko</i>	Современные подходы к профилактике акушерского травматизма и его последствий <i>И.А. Жабченко</i>	Акушерлік жарақаттанудың және оның зардаптарының алдын алудың заманауи тәсілдері <i>И.А. Жабченко</i>	50
Prognostication labor dystocia and cesarean section <i>O.V. Grishchenko, S. Mamedova</i>	Прогнозирование слабости родовой деятельности, ставшей причиной кесарева сечения <i>О.В. Грищенко, С. Мамедова</i>	Кесар тілігі себеп болған босану әрекетінің әлсіздігін болжау <i>О.В. Грищенко, С. Мамедова</i>	56
<i>Developments</i>	<i>События</i>	<i>Оқиғалар</i>	
ART in a pandemic: organization of activities ART laboratories. International meeting experts. <i>V.N. Lokshin, V.S. Korsak, D. Feldberg, A.A. Smirnova, Yu.A. Koloda, A. Ershova, O.V. Shurygina</i>	ВРТ в условиях пандемии: организация деятельности лабораторий ВРТ. Международная встреча экспертов. <i>В.Н. Локишин, В.С. Корсак, Д. Фельдберг, А.А. Смирнова, Ю.А. Колода, А.Ершова, О.В. Шурыгина</i>	Пандемиядағы ART: іс-шараларды ұйымдастыру ART зертханалары. Халықаралық кездесу сарапшылар. <i>В.Н. Локишин, В.С. Корсак, Д. Фельдберг, А.А. Смирнова, Ю.А. Колода, А.Ершова, О.В. Шурыгина</i>	61
<i>Reproductive Medicine</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	
Statement of formalities	Правила оформления статей	Ережені рәсімдеу ережесі	68

От главного редактора



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

Уважаемые коллеги!

Мы продолжаем жить в условиях пандемии COVID19. К сожалению, преимущества жесткого карантина в течение марта, апреля и мая были потеряны. Вторая волна оказалась намного серьезнее. Среди заболевших и инфицированных многие пациенты и сотрудники клиник ВРТ. Наши рекомендации о начале работы в июне снова нуждаются в корректировке. Следует исходить из конкретной ситуации в регионе и отдельной клинике. Среди больных COVID 19 все больше беременных, в том числе после ВРТ. Сегодня имеется информация о более чем 70 родах у женщин с COVID19, более чем 500 беременных. Пока мы не имеем информации о прогнозах для новорожденного в случае инфицирования матери в первом триместре беременности. Информация будет приходить из Китая, а позже из Европы не ранее осени этого года. Считаю, что было бы правильно информировать КАРМ о каждом случае инфицирования в первом триместре и позже для оценки влияния COVID19 на родившегося ребенка. К сожалению, даже если мы остановим все программы, женщины все равно будут продолжать беременеть, а потом заразиться вирусом. Точных ответов на наши вопросы пока не существует.

Благодаря IT технологиям мы продолжаем проведение on-line семинаров КАРМ. До конца июля всего их пройдет более 20. Планируется заслушать около 80 докладов ведущих казахстанских, российских, украинских и белорусских спикеров. Среди слушателей наших конференций – врачи из 15 стран мира.

Мы в преддверии on-line ежегодного форума ESHRE, а в сентябре РАРЧ, а немного позже УАРМ. С высокой вероятностью наш ноябрьский Конгресс КАРМ тоже пройдет в режиме on-line. Это должен быть большой международный форум с участием спикеров и участников из многих стран мира. Вопросы работы клиник ВРТ и последствия COVID19 будут в центре дискуссии. В настоящем номере журнала мы продолжаем публиковать обзор II саммита экспертов, состоявшегося 4 мая по нашей инициативе.

В очередном номере журнала мы публикуем статьи иностранных и отечественных авторов, посвященные современным проблемам репродуктивной медицины, акушерства и гинекологии. Кроме казахстанских работ вы увидите материалы из России, Украины, Франции. Мы продолжаем индексироваться в РИНЦ, казахстанской базе данных, готовимся к индексации в SCOPUS и Web of science.

В очередной раз я обращаюсь к авторам и читателям журнала с предложениями об активном сотрудничестве.

Искренне желаю вам, дорогие коллеги, крепкого здоровья, благополучия, творческих успехов! Берегите себя и своих близких.

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

DOI 10.37800/RM2020-1-9

MPHTI 76.03.39

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: БУДУЩЕЕ? НАСТОЯЩЕЕ?

Л.Р. Чалова¹, В.Н. Локшин²¹TOO Health and Science Center «M1»

Казахстан, Нур-Султан

²МКЦР Persona

Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены данные современной литературы о роли митохондриальной ДНК (мтДНК) в развитии митохондриальных наследственных заболеваний и возможностях коррекции данной патологии при помощи митохондриальной заместительной терапии (МРТ) при проведении вспомогательных репродуктивных технологиях.

Аналізу были подвергнуты соответствующие выбранной цели научные статьи, размещенные на MEDLINE, EMBASE, в Кокрановской библиотеке, PubMed и из других источников информации.

Стратегия поиска объединяла следующие поисковые термины «mitochondrial diseases», «mitochondrial replacement therapy», «three parent baby», «ART», «genetic engineering».

Установлено, что стремительное и неуклонное развитие генной инженерии требует внесения изменений в законодательные акты и предполагает развитие и пересмотр как социальных, так и этических аспектов

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, митохондриальная заместительная терапия, тройное родительство, генная инженерия

ВВЕДЕНИЕ

Научно-технический прогресс в течение последних десятилетий стремительно шагнул вперед и открыл перед нами неограниченные возможности в сфере медицины и генетики. Последние недавние исследования позволяют почти полностью проводить замену цитоплазмы в половых клетках, позволяя предотвратить передачу поврежденных митохондрий будущему поколению и предотвращая рождение детей с митохондриальными заболеваниями. Эта технология называется митохондриальной заместительной терапией (МРТ).

Открытие митохондриальной ДНК (мтДНК) произошло в 1963 году методом электронной микроскопии М. М. Nass [1]. Уже в 1964 году G. Schatz и J. Klima доказали биохимическое существование мтДНК [2]. В 1981 году Anderson et al описали последовательность нуклеотидов генома мтДНК [3]. Во всем мире, в работе с мтДНК пользуются референсной последовательностью «revised Cambridge Reference Sequence» (rCRS), подтвержденной Andrews et al. в 1999 году [4, 5].

Митохондриальные болезни – группа наследственных заболеваний, связанных с нарушениями работы митохондрий. Синтез 95% клеточной энергии происходит в митохондриях в виде молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), идущей на поддержание жизни и роста организма. В то время, когда происходят нарушения в работе митохондрии, в самой клетке начинает вырабатываться критически мало энергии, что в свою очередь приводит

к нарушению ее функции. В то же время говорить о том, что митохондрии – это “энергетические фабрики клетки” не совсем правильно. Около 3000 генов участвуют в работе митохондрии, они кодируют белки и из них только 3% (100 из 3000) ответственны за синтез АТФ. Более 95% генов (2900 из 3000) выполняют другие функции, связанные с дифференцировкой клетки [5,6].

Митохондриальная ДНК кодирует только 37 генов, остальные гены расположены в клеточном ядре и синтезированные с них белки транспортируются в митохондрии, которые необходимы для метаболизма холестерина, нейротрансмиттеров, эстрогенов и синтеза тестостерона. Извне поступают жиры, белки и углеводы, и происходит их окисление при помощи и участии митохондрий [6,7,8].

Спорадические мутации в мтДНК встречаются примерно в 1000 раз чаще, чем в ядерном геноме, что говорит о его нестабильности [9]. У людей митохондриальная ДНК (мтДНК) наследуется исключительно по материнской линии [10]. Мутации мтДНК, могут привести к наследуемой недостаточности, которая связана с уменьшением синтеза энергии, необходимой для адекватного развития и обмена веществ [11] Митохондрии являются одними из важнейших органелл, регулирующих выработку энергии клетками.

При митохондриальных заболеваниях страдают больше всего клетки головного мозга, скелетной мускулатуры, сердца, печени, почек, эндокринной и дыхательной систем, и они признаны одними из главных причин цело-

го ряда серьезных заболеваний [12].

Сообщество митохондриальных заболеваний возникает из-за наследственных или случайных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) или в ядерных генах (генах, расположенных на хромосомах, находящихся в ядре клетки).

Митохондриальные нарушения вызывают полиорганическую недостаточность, слабоумие, инсульт, слепоту, глухоту, детскую энцефалопатию и преждевременную смерть. В настоящее время не существует лечения митохондриальных болезней, лишь симптоматическая терапия.

Было подсчитано, что частота развития митохондриального заболевания приблизительно равна 1 случай на 5000 живорожденных детей [13].

С 2000 года проводится разработка различных генно-терапевтических методов для подавления мутаций в мтДНК, таких как:

1) аллотопическая экспрессия (экспрессия гена митохондриального белка в цитоплазме с последующим импортом такого белка в митохондрии и его включением в митохондриальные процессы вместо мутантного);

2) ксенотопическая экспрессия (экспрессия в цитоплазме гена, ортогологичного митохондриальному из другого организма, с последующим импортом такого белка в митохондрии и его включением в митохондриальные процессы вместо мутантного);

3) трансфекция синтезированных *in vitro* митохондриальных тРНК или мРНК в клетку, с их последующим импортом в митохондрии и включением в митохондриальную трансляцию вместо мутантных;

4) импорт в митохондрии «векторных» нуклеиновых кислот, несущих последовательности, комплементарные участку мутации митохондриальной ДНК, связывающихся с этими участками и ингибирующих репликацию мутантных молекул;

5) использование специальных везикул, специфически проникающих через митохондриальные мембраны для доставки биологических макромолекул в митохондрии с последующим их включением в молекулярные процессы в органеллах вместо дефектных [10, 14].

Данные технологии показывают свою эффективность в экспериментах на культурах клеток человека, но их общим недостатком является то, что они не элиминируют саму мутацию в митохондриальном геноме, а лишь снижают уровень гетероплазии. Проведение различных техник, которые могут привести к исправлению мутаций в мтДНК было бы более перспективным [10].

В настоящее время одной из самых передовых технологий, которая применяется в клинической практике вспомогательных репродуктивных технологий, является предимплантационная генетическая диагностика (ПГД), которая проводится для диагностики наследуемых генетических заболеваний перед проведением переноса эмбрионов в полость матки. Но, к сожалению, данная технология неприемлема для диагностики и лечения наследуемых митохондриальных заболеваний. Это привело к тому, что ученые разных стран занимаются поиском решения данных проблем.

В теории, передачу мтДНК от матери ребенку можно прервать несколькими способами: пересадкой проядер,

пересадкой веретена, деструкцией мтДНК в материнской яйцеклетке [13,15]. Учитывая то, что при проникновении сперматозоида в яйцеклетку при оплодотворении, сперматозоид теряет свой хвост, то вероятность передачи потомству и наследования митохондриальных заболеваний крайне низкая и не имеет большого значения [16]. Несмотря на то, что генов в мтДНК не много, мутации в них связаны как с наследственными заболеваниями, но и с возрастным старением организма [17].

Методика пересадки веретена заключается в передаче веретена во время метафазы II из неоплодотворенного ооцита пораженной женщины в донорский ооцит без ядра. Для этого извлекается ядерный генетический материал от одного ооцита без митохондриальной ДНК, затем переносится в донорский ооцит, ядро которого было удалено (цитопласт), но в котором содержится полный набор митохондриальных ДНК. Выполняется это следующим способом: зрелые ооциты извлекают во втором митотическом делении и здесь ядерный генетический материал представлен в виде веретено-хромосомного комплекса, состоящего из кариосферы прикрепленной к нитевидным волокнам веретена, при этом захватывается небольшое количество клеточной мембраны (кариопласта). Затем производится слияние кариопласта с цитопластом с помощью японского гемагглютинирующего вируса и в последующем ооцит может быть оплодотворен. С помощью этой технологии Masahito Tachibana и его коллеги из Oregon National Primate Research Center в 2009 г. смогли оплодотворить самку макаки (*Macaca mulata*). У обезьяны родились близнецы. Генетический анализ показал, что ядерный геном был унаследован исключительно из кариопласта, а митохондриальная ДНК – от донора цитопласта. В 2017 году близнецам было 5 лет, и они были полностью здоровы [18].

Первым животным, которое было рождено от трех родителей была знаменитая овечка Долли – одна овечка оставила ей генетический материал, вторая – подарила первую яйцеклетку, а третья – вынашивала ее после успешного переноса ДНК первого родителя в половую клетку второго родителя.

Для проведения переноса проядер, предварительно производится насечка на мембране оплодотворенной яйцеклетки пациентов-заказчиков, чаще всего с помощью лазера, а затем специалист-эмбриолог проводит извлечение проядер специальной пипеткой.

Таким же методом проводится удаление пронуклеусов из оплодотворенных донорских яйцеклеток. Проядра заказчиков-пациентов переносятся в опустошенную донорскую яйцеклетку, затем эти эмбрионы могут проходить дальнейшее культивирование в специальных инкубаторах. На 5-6 день культивирования эмбрионов проводится генетическое исследование на носительство хромосомных заболеваний и решается вопрос о проведении переноса эмбрионов в полость матки.

В начале 2000-х годов Douglass Turnbull из Newcastle University (Великобритания) тестировали и проводили данную методику на эмбрионах, полученных от мышей, в последующем методика была с успехом применена в клинической практике [19].

В 2015 году американские ученые-биологи Alejandro

Ocampo и Juan Carlos Izpisua Belmonte из Salk Institute for Biological Studies in La Jolla предложили методику деструкции мтДНК. В эксперименте использовались женские гаметы (ооциты) мышей, в которые проводилось внедрение сегмента РНК, которая продуцировала ДНК-эндонуклеазу, являющуюся разделяющим или разрушающим ферментом. Фермент эндонуклеаза обнаруживает дефектные, мутированные митохондрии и разрушает их ДНК. Данная методика, по мнению ученых Eric Shoubridge и Douglass Turnbull, она имеет определенные риски, связанные с тем что после использования эндонуклеазы яйцеклетки женщины, у которой в цитоплазме имеется большое количество дефектных митохондрий, погибают. Однако в эксперименте с мышами было получено здоровое потомство [20].

Такие технологии митохондриальной заместительной терапии (MRT, от англ. Mitochondrial Replacement Therapy) как пересадка проядер и пересадка веретена деления в настоящее время с успехом применяются в разных странах, т.к. по сути эмбрион, подвергшийся данной манипуляции, получает генетическую информацию от «трех родителей» – ДНК отца, матери, а также мтДНК яйцеклетки женщины-донора. В случае рождения ребенка его можно назвать «ребенком трех родителей», а сам феномен – тройное родительство. И эта технология признается учеными одной из самых перспективной в настоящее время [21]. Эта технология в настоящее время уже законодательно разрешена для применения в клиниках экстракорпорального оплодотворения в Великобритании.

MST (maternal spindle transfer) – метод предполагает перенос материнского веретена в предварительно энуклеированный донорский ооцит. Последующее проведение рутинной процедуры ИКСИ спермой мужа и культивирование эмбриона до стадии бластоцисты с проведением преимплантационного генетического скрининга.

Для методики PNT (pronuclear transfer) – ооциты реципиента и донора оплодотворяются спермой мужа после визуализации оплодотворения. Пронуклеусы из зиготы реципиента нужно перенести в зиготу донора до их слияния (предварительно из зиготы донора удаляют пронуклеусы). После чего эмбрионы так же культивируют до стадии бластоцисты и проводят генетический скрининг.

PBT (polar body transfer) – полярное тело реципиента используется вместо ядерного материала, извлеченного из нормального ооцита реципиента. Это может быть использовано в MST или PNT. Данные технологии подвергались и подвергаются критике со стороны правительственных органов и ученого сообщества и в 2001 г. FDA США ввела мораторий на любые манипуляции с эмбрионами [22]. Такие ученые-генетики, как Shoukhrat Mitalipov, Masahito Tachibana, Douglass Turnbull своими успехами сподвигли общество к пересмотру законодательных актов, которые затрагивают отрасль генетической медицины и, в частности, МЗТ. Одним из первых, принявших поправки в законодательство, было правительство Великобритании. 3 февраля 2015 г. правительство Великобритании и Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) сняли запрет на метод оплодотворения, известный как МЗТ [23, 24].

27 сентября 2016 г. группа исследователей из New Hope Fertility Center (Нью-Йорк) сделали заявление о

проведении процедуры зачатия, при котором использовалось ДНК трёх человек. Процедура была проведена паре, в которой супруга страдала редким нейрометаболическим митохондриальным заболеванием — синдромом Лея и они уже на тот момент потеряли двоих детей. Ученые транспортировали материнское ядро в донорскую денуклеированную яйцеклетку со здоровыми митохондриями, которую оплодотворили сперматозоидом супруга. В итоге были получены - смодифицированы пять эмбрионов. Один из эмбрионов был перенесен в полость матки будущей матери, который получил как ДНК от обоих родителей, так и донорскую митохондриальную ДНК. В 2016 году ученым Давидом Кланси (Великобритания) высказано опасение, что сохраняется вероятность того, что вместе с материнским ядром в донорскую яйцеклетку попадают и некоторые дефектные митохондрии. По данным John Zhang (2016 г.) вероятность попадания дефектных мтДНК составляет 1.6-5% [25].

13 октября, 2016 г. украинский исследователь Валерий Зукин сообщил об успешном проведении процедуры пронуклеарного трансфера двум пациенткам, которые не страдали заболеваниями митохондрий, но имели неоднократные безуспешные попытки лечения методом экстракорпорального оплодотворения. Предпосылками к проведению такого лечения явилось предположение о том, что у данных пациенток имелась митохондриальная недостаточность и поэтому предыдущие беременности заканчивались прерыванием на ранних сроках [26, 27].

Данные исследования позволяют рассматривать проведение этих технологий в следующих случаях:

1. лечение бесплодия у пациенток старшего репродуктивного возраста (особенно при многократных неудачных попытках);
2. лечение бесплодия пациенток, у которых в предыдущих программах ЭКО не было получено эмбрионов, пригодных к переносу, или не было выхода бластоцист;
3. лечение пациенток с преждевременным старением репродуктивной системы;
4. лечение пациенток с крайне низким овариальным резервом, которые нуждаются в использовании ооцитов донора, но не желают их использовать.

Перенос ядра не только уменьшает риск, что ребенок станет носителем генетических митохондриальных заболеваний, передающихся по материнской линии, но за счет переноса в яйцеклетку материала более молодой женщины-донора, повышает шансы на успешную беременность.

Ученый-генетик Dieter Egli из Колумбийского университета, известный своими работами со стволовыми клетками, поддержал коллег, занимающихся новыми технологиями, сказав: «Они проявили большое мужество, заведомо подвергая себя резкой критике. Я думаю, что в надзоре и контроле есть определенный перекоп, из-за которого новые виды лечения откладываются в долгий ящик, поэтому нужно поступать именно так».

ВЫВОДЫ

Споры, которые ведутся и еще будут вестись вокруг донации органов-компонентов репр, половых клеток не

утихают, учитывая то, что мтДНК играет важную роль во многих процессах человеческого организма и об этом было сказано выше.

Донорские митохондрии несут огромную информацию и это служит своеобразным мостом интеграции между мтДНК и нуклеарной ДНК.

Такие видные ученые, как Paula Amato, Masahito Tachibana, Michelle Sparman, Shoukhrat Mitalipov внесли огромный вклад в развитие генной инженерии, и это, в свою очередь, требует внесения изменений в законодательные акты и предполагает развитие и пересмотр как социальных, так и этических аспектов [28, 29, 30].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nass M., Mass S. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. I. fixation and electron staining reactions // *J. Cell. Biol.* — 1963. — N 19. — R.593-611. <https://doi.org/10.1083/jcb.19.3.593>
2. Schatz G., Klima J. Triphosphopyridine nucleotide: cytochrome C reductase of *Saccharomyces Cerevisiae* 'microsomal enzyme' // *Biochimica et Biophysica Acta.* — 1964. — V. 81, N 3. — R.448–461. [https://doi.org/10.1016/0926-6569\(64\)90130-0](https://doi.org/10.1016/0926-6569(64)90130-0)
3. Anderson S. Sequence and organization of the human mitochondrial genome // *Nature.* — 1981. — V. 290, N 5806. — R.457-465. <https://doi.org/10.1038/290457a0>
4. Andrews R. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA // *Nat. Genet.* — 1999. — Vol. 23, N 2. — R. 147. <https://doi.org/10.1038/13779>
5. Wolf D., Mitalipov N., Mitalipov S. Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine // *Trends Mol. Med.* — 2015 — V. 21 (2) — P.68–76. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.12.001.
6. Metodicheskoe posobie «Mitochondrialnyie zabolovaniya». Vserossiyskoe obshchestvo orfannyih zabolovaniy.
7. Voropaeva E., Maksimov B., Malyutina C. Obzor svoystv i metodov issledovaniya mitohondrialnoy DNK. — 2016 g. 14.00.00 meditsinskie nauki (14.03.00 Mediko-biologicheskie nauki) UDK 577.21-07.
8. Hui-Shan Liu, Pei-Lun Chu. Three-parent embryo: The therapeutic future for inherited mitochondrial diseases // *Journal of the Formosan Medical Association.* — 2014. — N.114. — S. 1027-1028. <https://www.researchgate.net/deref/http://dx.doi.org/F10.1016/j.jfma.2014.04.007>
9. Torjesen I. UK moves a step closer to being first country in world to allow “three parent babies” // *BMJ.* — 2013g.
10. Chicherin I., Levitskiy S., Krashennikov I. i dr. Perspektivnyi gennoy terapii mitohondrialnyih bolezney: BEZ CRISPR/CAS9 ne obyotis? // *Vestnik RGMU* — 2017 - #3 — S.46-51. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2017-03-05>
11. Gao Y., Wu H., Wang Y. et al. Single Cas9 nickase induced generation of NRAMP1 knockin cattle with reduced off-target effects // *Genome Biol.* — 2017 — V.18 (1). — P.13. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1144-4>
12. Ger P.A. Bongaerts. How to prevent ‘half-bastard’ progeny? Or an alternative for three-parent babies: Two-parent babies through transplantation of sperm mitochondria // *Medical Hypotheses.* — 2006. — N67. — P.1266-1269. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.04.053>
13. Trisha Gura. Fertile mind // *Nature.* — 2012. — N491. — P.319–320. Article
14. Patrushev M., Kamenski P., Mazunin I. Mutations in mitochondrial DNA and approaches for their correction // *Biochemistry* — 2014. — V. 79. — P.1151-1160. <https://doi.org/10.1134/s0006297914110029>
15. Bandiera S., Rüberg S., Girard M. et al. Nuclear outsourcing of RNA interference components to human mitochondria // *PloS one*—2011—V.6(6).—P.e20746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020746>
16. Sharipov R.R., Efremov V.V. Sovremennyye metodyi vspomogatel'noy reproduksii. Troynoe roditelstvo // *Molodoy uchenyy* — 2016. — #26.2 (130.2). — S.47-50. <https://moluch.ru/archive/130/36191/>
17. Gorman G., Chinnery P., Di Mauro S. et al. Mitochondrial diseases // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2016. — V.2. — P.16080.
18. Masahito Tachibana, Michelle Sparman, Hathaip Sritanaudomchai et al. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells // *Nature.* — 2009. — N461. — P.367 -370. DOI: 10.1038/nature08368
19. Ger P.A. Bongaerts. How to prevent ‘half-bastard’ progeny? Or an alternative for three-parent babies: Two-parent babies through transplantation of sperm mitochondria // *Medical Hypotheses.* — 2006. — N 67. — P.1266–1269. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.04.053>
20. David Cyranoski DNA-swap technology almost ready for fertility clinic // [www.nature.com](http://www.nature.com/news/dna-swap-technology-almost-ready-for-fertility-clinic-1.11651). URL: <http://www.nature.com/news/dna-swap-technology-almost-ready-for-fertility-clinic-1.11651> doi:10.1038/nature.2012.11651
21. Ewen Callaway. The power of three // *Nature.* — 2014. — N.509. — P.414–417. doi:10.1038/509414a
22. Erika Check Hayden. Regulators weigh benefits of ‘three-parent’ fertilization // *Nature.* — 2013. — N502. — P.284-285. <https://doi.org/10.1038/502284a>
23. Reports of ‘three-parent babies’ multiply // [www.nature.com](http://www.nature.com/news/reports-of-three-parent-babies-multiply-1.20849). URL: <http://www.nature.com/news/reports-of-three-parent-babies-multiply-1.20849> doi:10.1038/nature.2016.20849
24. Three-parent baby claim raises hopes — and ethical concerns // [www.nature.com](http://www.nature.com/news/three-parent-baby-claim-raises-hopes-and-ethical-concerns-1.20698). URL: <http://www.nature.com/news/three-parent-baby-claim-raises-hopes-and-ethical-concerns-1.20698> doi:10.1038/nature.2016.20698
25. John Zhang, Hui Liu, Shiyu Luo, Dagan Wells et al. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.013>
26. Mykytenko D., Mazur P., Dyachenko L. et al. Efficacy of nuclear transfer to prevent the inherited mitochondrial pathology.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.108>

27. Pavlo Mazur, Dmytro Mykytenko, Kate Lavrova, Valery Zukiin. Reverse reconstitution of human zygotes reveals the competence of zygotic cytoplasts in women of advanced maternal age. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.03.054>
28. Paula Amato, Masahito Tachibana, Michelle Sparman, Shoukhrat Mitalipov. Three-parent in vitro fertilization: gene replacement for the prevention of inherited mitochondrial diseases // *Fertility Sterility*. – 2014. – V.101(1). – P.31–35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.030.
29. Rulli T. The Mitochondrial Replacement ‘Therapy’ // *Myth. Bioethics*. – 2017. – V.31(5). – P.368-374. DOI: 10.1111/bioe.12332.
30. Burrell C. Mitochondrial replacement therapy and ‘three-parent children’ – who should be registered as the legal parents? // *BJOG*. – 2017. – V.124 (7). – P.1056. DOI: 10.1111/1471-0528.14638.

ТҮЙІНДЕМЕ

МИТОХОНДРИЯЛДЫҚ АЛМАСТЫРУ ТЕРАПИЯСЫ: БОЛАШАҚ? ҚАЗІРГІ СӘТ?

Л.Р. Чалова¹, В.Н. Локшин²

¹ЖШС «М1» Health and Science Center

Нур-Султан

²ХКРО Persona, Алматы

Әлемдік әдебиет деректері бойынша өткізілген бұл шолуда митохондриялық аурулардың қалыптасуындағы митохондриялық ДНҚ(мтДНҚ) рөлін анықтауға тырыстық. Тұқым қуалайтын ауруларды, атап айтқанда митохондрия ауруларымен байланысты емдеу әдістерінің қолжетімділігін анықтау және қосалқы репродуктивті технологияларда митохондриялық алмастырушы терапияның(МРТ) рөлін анықтау.

MEDLINE, EMBASE, Кокранов кітапханасында, PubMed және басқа да ақпарат көздерінен ғылыми мақалалар іріктеліп алынды.

Іздеу стратегиясы «mitochondrial diseases», «mitochondrial replacement therapy», «three parent baby», «ART», «genetic engineering genetic»терминдерін біріктірді.

Гендік инженерияның қарқынды және бұлжытпай дамуы заңнамалық актілерге өзгерістер енгізуді талап етеді. Сондай-ақ әлеуметтік және этикалық аспектілерді дамыту мен қайта қарауды көздейді.

Түйін сөздер: митохондриялық аурулар, митохондриялық алмастыру терапиясы, үштік ата-ана, гендік инженерия.

SUMMARY

MITOCHONDRIAL REPLACEMENT THERAPY: FUTURE OR PRESENT?

L.R. Chalova¹, V.N. Lokshin²

¹LLP «M1» Health and Science Center

Nur-Sultan;

²ICCR Persona, Almaty

In this review, conducted according to world literature, we sought to determine the role of mitochondrial DNA (mtDNA) in the formation of mitochondrial diseases. To determine the availability of treatment methods for hereditary diseases, in particular those associated with mitochondrial diseases, and to assess the role of mitochondrial replacement therapy (MRT) in assisted reproductive technologies.

The scientific articles corresponding to the chosen goal are published on MEDLINE, EMBASE, in the Cochrane Library, PubMed, and other information sources.

The search strategy combined the following search terms “mitochondrial diseases,” “mitochondrial replacement therapy,” “three-parent baby,” “ART,” “genetic engineering”.

Key words: Mitochondrial diseases, Mitochondrial replacement therapy, three parent baby, genetic engineering

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чалова Лэйла - репродуктолог, акушер-гинеколог, директор ТОО Health and Science Center «M1», Нур-Султан, Казахстан; lsaat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3040-3751>;

Локшин Вячеслав - д.м.н., профессор, академик НАН РК, директор МКЦР PERSONA, Алматы, Казахстан; v_lokshin@persona-ivf.kz; <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>;

Information about authors:

Chalova Leila1, reproductive medicine and fertility specialist, obstetrician and gynaecologist, Director of LLP Health and Science Center «M1», Nur-Sultan, Kazakhstan, lsaat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3040-3751>;

Lokshin Vyacheslav2, PhD, professor, Director of ICCR «PERSONA», Almaty, Kazakhstan; v_lokshin@persona-ivf.kz; <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>;

DOI 10.37800/RM2020-1-10

MPHTH 76.03.39

THE REPORTED SUCCESSFUL BABY DELIVERY AFTER PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDIES (PGT-A) BY MEANS OF NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS).

N. Nigmatova MMedSci^{1,*}, B. Abdilmanova MD¹, V. Schigolev MD, PhD²

¹Genom-Astana Fertility Center
Nur-Sultan, Kazakhstan

²Genom
Moscow, Russia

ANNOTATION

The aim of this case report is to demonstrate a successful delivery of a baby after transfer of a blastocyst tested for aneuploidies by means of NGS. A woman aged 35 having two miscarriages decided for ICSI program with PGT-A analysis. Six eggs were fertilized out of 9 metaphase II oocytes. Five good quality blastocysts were submitted for genetic screening using 24-chromosome next generation sequencing (NGS). Two blastocysts were diagnosed as euploid and recommended for transfer. One euploid blastocyst was thawed and transferred to the patient's uterus lining. Successful pregnancy was confirmed at 7 weeks of gestation with heartbeat. Successful delivery was achieved by Caesarean section at 38-39 weeks of gestation. Karyotyping demonstrated healthy genetic constitution of a baby. This case demonstrates a good evidence and potential of a transport scheme collaboration between IVF and genetic laboratories.

Key words: ART; IVF; NGS; PGT-A; TE (trophectoderm).

INTRODUCTION

Chromosomal aberrations are the most frequent etiology for early pregnancy losses in the first trimester and covers 50% of spontaneous abortions [1,2]. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A), previously known as preimplantation genetic screening (PGS), was developed to prevent early miscarriages at embryonic stage in conjunction with IVF [3].

Nowadays, good quality laboratory is the one offering PGT service. A variety of genetic platforms exists for screening of chromosomal aberrations. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis, first clinical case published in 1993 [4], as a method is fading gradually. Such limitation, as analysis of 5 or 9 chromosomes is not satisfying anymore considering that chromosome or chromatid missegregation may occur at any chromosome set and lead to genetic malformations [5]. Array comparative genomic hybridization (array CGH) and next generation sequencing (NGS), both allow comprehensive screening of 23 pairs of chromosomes [6].

In order to detect 20% of mosaicism within an embryo by NGS, at least 5 TE cells should be biopsied [10]. Therefore, majority of laboratories moving from blastomere biopsy to trophectoderm (TE) biopsy since several cells could be taken for genetic analysis. On average, 5 – 10 cells are recommended for analysis [10], which will provide a more strong and valid genetic result. Resolution, quality and mosaicism detection by NGS for embryo screening seems to be higher [6-9]. Embryos tested by NGS might have stronger chance for successful pregnancy and lower risk for the pregnancy loss [6,8].

Meantime, higher sensitivity for mosaicism assumes less euploid embryos, which demonstrates a risk of overdiagnosis the euploid embryos as mosaic. In all cases, both platforms are eligible and successfully applied worldwide.

However, only large scale IVF centers can afford the expense of equipment and software, the strong skills and knowledge of professionals including analysis and interpretation of bioinformatics data [11]. The transport scheme sounds feasible for small and average scale laboratories.

Here, we report a successful pregnancy and delivery of a genetically healthy baby after PGT-A by means of NGS collaborating with the genetic laboratory on transport scheme. In our report, we use PGT related terminology according to the ICMART and ASRM international glossary on infertility and fertility [3].

CASE REPORT

INFERTILITY HISTORY

A couple with an infertility history of more than 5 years. At the moment of the treatment (October 2017), the female patient was 35 years old and was diagnosed with secondary infertility, pelvic pain during irregular menses, adenomyosis and polymorphism for thrombophilia. For the latter she was prescribed medication by hematologist. The husband was 51 years old; semen analysis was analyzed in accordance with WHO Lab manual [12] and showed normozoospermia. The couple has two children conceived naturally and born in 2003

and 2005. In 2008 and 2012, she experienced two pregnancy losses at the first trimester. The karyotypes for the patient and her husband are normal.

CONTROLLED OVARIAN STIMULATION

On day 3, female patient's blood testing demonstrated FSH = 7.1 IU/ml, LH = 5.2 IU/ml, Testosterone = 0,22 nmole/L, AMH = 5.38 ng/ml.

From day 3 of menstruation, the female patient was prescribed with 150/75 IU of recombinant FSH and LH (Pergoveris; Merck Serono), 75 IU of recombinant FSH (Gonal F; Merck Serono). From the 6th day of stimulation 0,25 mg of antagonist (Orgalutran; Merck Serono) was added to the treatment. After 9 days of ovarian stimulation, recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG; 250 mg of Ovitrelle; Merck Serono) as a trigger was administered. Eleven cumulus-oocyte complexes (COC) were aspirated under ultrasound, 37 hours after rhCG injection.

INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION, EMBRYO CULTURE, BIOPSY AND NGS

Nine mature eggs were subjected to injection in 41 hours post rhCG injection. The fertilization was assessed in 18 hours after ICSI, 6 oocytes were fertilized. Fertilization pattern was analyzed according to modified and adapted in our lab Z-score, initially proposed by Scott et al. [13], along with the presence or absence of halo for each zygote.

Zygotes were cultured in Sage HSA mono-step medium until Day 7. On Day 3, clinical embryologist performed Zona pellucida opening for 6 cleaving embryos. The embryos were cultured up to day 7 to allow blastulation and biopsy. Four good quality blastocysts (5AB, 5AA, 5AB and 5BB) according to the Gardner and Schoolcraft [14-15] grading system were subjected to biopsy on day 6 conducted by experienced embryologist. The 5th blastocyst (5BA) was biopsied on day 7. On average, 4-8 trophoblast cells were biopsied and inserted into PCR tubes with PBS/PVP buffer. The PCR tubes along with biopsy protocol were sent to Genetic lab "Medical Genomics" for NGS analysis. Two out of 5 embryos were euploid; 1 embryo had monosomy for the 22nd chromosome, 1 embryo – monosomy for the 14th chromosome and detected mosaicism for the 6th chromosome, 1 embryo had trisomy for the 21st chromosome. The embryo transfer was performed in frozen embryo replacement (FER) cycle. The vitrification and thawing procedures were conducted with the Cryotop method (Kitazato Biopharma Co., Japan) initially described by Kuwayama [16].

FER/FET CYCLE

Due to severe adenomyosis, the female patient was prescribed agonist treatment, 3.75 mg (Diphereline, Ipsen) 3 times a day for 3 months before the embryo transfer. After the treatment, endometrium preparation was initiated with estradiol, 1 tablet three times a day (Progynova, Bayer Co). When endometrium thickness reached 8-9 mm, 800 mg Utrogestan (Besins Healthcare, SA) was added to the treatment. Two days before FET, intramuscular progesterone was added. On the 6th day of Utrogestan supplementation, the recommended blastocyst was thawed (Kitazato Biopharma Co., Japan) in the morning and hatching blastocyst was

transferred in culture medium Sage HSA at 1 pm. At the day of transfer, endometrium thickness was 11.5 mm.

OUTCOMES

Clinical pregnancy was confirmed at 7 weeks of gestation with a heartbeat. A healthy baby was born. The karyotyping of a baby demonstrated no presence of chromosomal aberrations.

DISCUSSION

The prevalent method for PGT was FISH analysis for decades worldwide. FISH analysis seems to be the cheapest amongst the methods, although it encounters well-known limitations like a limited number of chromosomes to be analyzed, availability of the cytogenetic laboratory, labor-intensive work [17].

Array CGH for preimplantation genetic analysis is a good tool. It was successfully implemented for all the stages of biopsy including randomized controlled trial and retrospective case-control studies [23]. It was demonstrated that NGS results 100% correlate with array CGH results for aneuploidy [18-19]. However, NGS protocols provide enhanced detection of segmental aneuploidies and detect mosaicism from 20% [8,19]. Meantime, array CGH detects 40-60% mosaicism [8]. Therefore, higher resolution of NGS allows less mistakes and a positive impact on the clinical outcome decreasing the miscarriage rate.

The clinical implementation of NGS into the laboratory lies in patients' strong wish to have a healthy child and staff's determination to offer the best possible in IVF market. Moreover, it is pivotal in competitive environment to offer a range of services: aneuploidy screening, genetic testing for monogenic diseases (PGT-M), for structural rearrangements (PGT-SR) and Rhesus factor of an embryo alone and along with comprehensive chromosome screening. Implementation of a genetic unit into the fertility clinic is not affordable for majority of IVF units. Therefore, the transport scheme seems a viable option for small and average size IVF units, considering that successful biopsy rate is 98.2% in our clinic, which is acceptable according to the ESHRE Vienna consensus (ESHRE SIG of Embryology, 2017) [20].

The PGT also demonstrates indirect benefits. One of them is to reduce amount of embryos to store. The non-recommended ones are being discarded upon informed consent from the patient. The embryos with detected mosaicism is a subject of debate inquiring extensive genetic counseling, but final decision should be up to the patients.

Furthermore, PGT is a good mean to reduce amount of transferred embryos since only one blastocyst is vitrified per straw. Multiple pregnancies are still a milestone that demands a solution and are associated with elevated risks of obstetric complications [21]. Up to date, in Kazakhstan, three embryos are allowed for intrauterine transfer [22]. However, the maximum to be transferred is, predominantly, one or two as a policy of the majority (personal communication). Therefore, in order to reduce the number of embryos for transfer, especially, in advanced maternal age group, PGT implementation might assist in that by choosing a single genetically "healthy" embryo [21].

The above clinical case demonstrates the efficiency of clinical implementation of NGS on the transport scheme.

Nowadays, collaborating with large genetics laboratories with well-established logistics the IVF center of any size can afford PGT service to the patients. However, it is crucial to choose the lab based on not only the quality of services, but also its variety.

Declaration: The authors report no financial or commercial conflicts of interest.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

- [1] Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980; 44: 151-78. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1980.tb00955.x
- [2] Petracchi F, Colaci DS, Igarzabal L, Gadow E. Cytogenetic analysis of first trimester pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 243-44. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.10.014.
- [3] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil Steril* 2017; 108(3): 0015-0282. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
- [4] Delhanty JD, Griffin DK, Handyside AH, Harper J, Atkinson GH, Pieters MH et al. Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridization (FISH). *Hum Mol Genet* 1993; 2(8): 1183-85. DOI: 10.1093/hmg/2.8.1183
- [5] Munné S, Magli C, Bahce M, Fung J, Legator M, Morrison L. Preimplantation diagnosis of the aneuploidies most commonly found in spontaneous abortions and live births: XY, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22. *Prenat Diagn*. 1998; 18(13): 1459-66. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(199812)18:13<1459::aid-pd514>3.0.co;2-v
- [6] Yang Z, Lin J, Zhang J, Fong WI, Li P, Zhao R. Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening; a pilot study. *BMC Med Genom* 2015; 8: 30. [https://doi: 10.1186/s12920-015-0110-4](https://doi.org/10.1186/s12920-015-0110-4)
- [7] Fiorentino F, Biricik A, Bono S, Spizzichino L, Cotroneo E, Cottone G et al. Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos. *Fertil Steril* 2014; 101: 1375-82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.051
- [8] Friedenthal J, Maxwell S, Munné S, Kramer Y, McCulloh D, McCaffrey C et al. Next generation sequencing for preimplantation genetic screening improves pregnancy outcomes compared with array comparative genomic hybridization in single thawed euploid embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2018; 109(4): 627-32. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.017
- [9] Munné S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril* 2017; 107: 1085-91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.024
- [10] Munné S, Blazek J, Large M, Martinez-Ortiz PA, Nisson H, Liu E. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril* 2017; 108: 62-71e8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.002
- [11] Aleksandrova NV, Shubina ES, Ekimov AN, Kodyleva TA, Mukosey IS, Makarova NP et al. Comparative results of preimplantation genetic screening by array comparative genomic hybridization and new-generation sequencing. *Mol Biol* 2017; 51(2): 269-73. DOI: 10.7868/S0026898417010025
- [12] World health organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. 2010. ISBN: 978 92 4 154778 9
- [13] Scott L, Alvero R, Leondires M, Miller B. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 2394-403. DOI: 10.1093/humrep/15.11.2394
- [14] Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In Jansen, R. and Mortimer, D. (eds). *Toward Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999*. London: Parthenon Publishing; 1999a, p. 378-388.
- [15] Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999b ; 11: 307-331. DOI: 10.1097/00001703-199906000-00013
- [16] Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the Cryotop method. *Theriogenol* 2007; 67(1): 73-80. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2006.09.014
- [17] Maalouf W. Setting up PGD lab. In: Varghese AC, Sjoblom P, Jayaprakasan K, editors. *A practical guide to setting up an IVF Lab, embryo culture systems and running the unit*. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt Ltd; 2013, Ch. 6, p. 61-68. ISBN 978-93-5090-516-6.
- [18] Kung A, Munné S, Bankowski B, Coates A, Wells D. Validation of next-generation sequencing for comprehensive chromosome screening of embryos. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 760-69. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.09.002
- [19] Handyside AH. 24-chromosome copy number analysis: a comparison of available technologies. *Fertil Steril* 2013; 100: 595-602. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1965
- [20] ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in reproductive Medicine. 2017. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod. Biomed. Online*. [https://doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.015](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015)
- [21] Ubaldi FM, Capalbo A, Colamaria S, Ferrero S, Maggiulli R, Vajta G. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo

selection: pre- and post-intervention study. Hum Reprod 2015; 30(9): 2097-106. DOI: 10.1093/humrep/dev159
[22] The Act, №627, of Minister of the Republic of Kazakhstan. The rules to conduct assisted reproductive technologies (ART) in Kazakhstan. 2009. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0683>

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ (NGS) В ЦЕЛЯХ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА АНЕУПЛОИДИИ (ПГТ-А). КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.П. Нигматова MMedSci^{1,*}, Б.Ж. Абдильманова MD¹, В.Н. Щиголев MD, PhD²

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

²Центральный офис сети «Геном»
Россия, Москва

Описание клинического случая демонстрирует успешное завершение программы ЭКО рождением ребенка используя преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) методом NGS (секвенирование нового поколения). Пациентка в возрасте 35 лет с наличием двух замерших беременностей обратилась в клинику. Оплодотворение проведено методом ИКСИ, 6 из 9 зрелых яйцеклеток оплодотворились. Пять blastocyst хорошего качества и выше отправлены на генетический анализ методом NGS. Две blastocyst диагностированы euploidными и рекомендованными к переносу. Одна blastocyst разморожена и перенесена. Беременность завершилась родами на 38-39 неделе кесаревым сечением. Каритипирование выявило здоровый генетический набор хромосом у ребенка (девочки). Данный клинический случай демонстрирует, что транспортная схема является отличной альтернативой сотрудничества между генетическими и ЭКО лабораториями.

Ключевые слова: BPT; IVF; NGS; ПГТ-А; TE (трофэктодерм)

ТҮЙІНДЕМЕ

АНЕУПЛОИДИЯ (PGT-A) ҮШІН ИМПЛАНТАНТҚА ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУ ҮШІН КЕЛЕСІ БУЫННЫҢ РЕТТІЛІГІН (NGS) ҚОЛДАНУДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫНЫҢ СИПАТТАМАСЫ

Н.П. Нигматова MMedSci^{1,*}, Б.Ж. Абдильманова MD¹, В.Н. Щиголев MD, PhD²

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

²«Геном» - клиникалар желісі
Ресей, Мәскеу.

Клиникалық жағдайларды сипаттау барысында ЭКҰ бағдарламасы бойынша имплантация алдында эмбрионға жүргізілетін генетикалық тасдаудың (ПГТ) NGS (жаңа буындағы секвенирлеу) әдісін қолдануда бала туылуының сәтті аяқталатынын көрсетті. Клиника көмегіне 35 жастағы екі рет жүктілігі сәтсіз аяқталған науқас жүгінді. Ұрықтандыру ИКСИ әдісімен жасалынды, 9 толық жетілген аналық жасушадан 6 жасуша ұрықтанды. Сапасы жақсы 5 blastocyst NGS әдісі бойынша генетикалық талдауға жіберілді. Оның ішінде екі blastocyst euploidты және жатырға көшіруге жарамды болды. Соның бірі ерітіліп жатырға көшірілді. Жүктілік 38-39 аптада қарынды жарып алу әдісімен сәтті аяқталды. Баланың(қыз бала) каритиптік талдауы бойынша генетикалық хромосом жиынтығы салауатты екенін көрсетті. Осы клиникалық жағдай транспорттық жүйенің генетикалық және ЭКҰ зертханалардың арасындағы жақсы балама екендігін көрсетеді.

Түйін сөздер: ART; IVF; NGS; PGT-A; TE (трофэктодерма).

DOI 10.37800/RM2020-1-11

МРНТИ 76.01.80

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА ФРАНЦИИ В СФЕРЕ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ)

А. Дюка

Кафедра Европейского и сравнительного правоведения – Университет Париж X. Эксперт в области международного семейного права в 116000 Париж, Франция.

АННОТАЦИЯ

Во Французской Республике создана законодательная база, не только регулирующая вспомогательные репродуктивные технологии, но и предусматривающая внесение изменений в законодательство в области биоэтики каждые пять лет. Такая система позволяет следовать за медицинским прогрессом на законодательном уровне, с одной стороны предлагая юридические механизмы, отвечающие актуальным проблемам права, с другой стороны позволяющая избежать злоупотребления новыми технологиями во имя защиты основных прав человека. Статья предоставляет панораму регулирования ВРТ во Франции, а также освещает позицию Французской Республики в отношении суррогатного материнства.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, суррогатное материнство, законодательство Франции, реформы в области ВРТ.

РОЛЬ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Практика ВРТ уже несколько десятилетий является предметом горячих обсуждений. Технический прогресс в области репродуктивного здоровья перевернул традиционные представления о происхождении детей и о структуре родительства, разграничив зачатие, сексуальность, биологический аспект, и поставив под вопрос классическое понятие семьи.

Франция является одной из немногих стран, которые на законодательном уровне предусмотрели внесение изменений в законодательство, затрагивающее вопросы биоэтики. Иными словами, создан механизм регулярного пересмотра законодательства в области медицины, биологии, генетики, регулирования научных исследований. Наука не стоит на месте и это то, что юристы поняли. Закон должен обеспечить справедливый доступ к этому новому виду медицинской помощи.

Как и в области донорства органов и генетического материала, спрос намного превышает предложение, что неизбежно приводит к злоупотреблениям. Отсюда необходимость совместной работы над формированием законодательной базы юристов, медиков, генетиков. Первоначально, на практике, ответы на вопросы по ВРТ опирались на принципы деонтологии и медицинской этики. В последующем Франция разработала масштабный фундаментальный механизм усовершенствования законодательства в области биоэтики. Медицинское сообщество, имея дело с всё более специфичными запросами, далекими от того, что возможно при естественном зачатии (беременность в период менопаузы, перенос эмбриона после

смерти родителя), столкнулось с необходимостью принятия законодательных актов в области репродуктивной медицины. Данный вопрос остается актуальным и сейчас, хотя обсуждение сместилось в область права на ребенка, равенства между людьми и парами вне зависимости от сексуальной ориентации и семейного статуса.

Первые законы о биоэтике от 29 июля 1994 года легли в основу сформированного на сегодняшний день законодательства в сфере ВРТ. [4,5] Так законом N94-654 от 29 июля 1994 года о донорстве и использовании элементов и продуктов человеческого организма, медицинской помощи при деторождении и перинатальной диагностике были внесены конкретные правила в Кодекс законов о здравоохранении, применимые к медицинской деятельности в сфере репродукции человека. Данные законы установили строгие критерии доступа к ВРТ.

Были сформулированы три основных принципа:

- административное регулирование и необходимость получения врачами и биологами лицензии на ведение деятельности в данной области;
- принцип второстепенности ВРТ по отношению к естественному зачатию;
- приоритетность эндогенного зачатия над экзогенным.

Данные законы определили конечные цели ВРТ и очертили их границы. Кроме того, понимая долгосрочные перспективы развития высокотехнологичной медицинской помощи, законодатель предусмотрел механизм и периодичность пересмотра законодательной базы в сфере репродукции человека.

Далее закон от 6 августа 2004 года внес незначительные поправки в законы 1994 года и предусмотрел ряд новых положений, таких как, например, запрет клонирования человека. Были даны разъяснения относительно судьбы криоконсервированных эмбрионов. Также была внесена поправка, допускающая сохранение гамет и зародышевой тканей с целью последующего применения ВРТ. Это было предусмотрено для случаев запланированного медицинского вмешательства, которое могло бы негативно отразиться на репродуктивных функциях пациента. Наконец, было создано Агентство по биомедицине.

Стоит отметить, что ни на каком этапе становления законодательства Франции ВРТ не рассматривалось как альтернативная модель репродукции человека. Естественное зачатие всегда служило моделью, с которой копировались «допустимые» вспомогательные репродуктивные технологии. В 1994 и в 2004 годах законодательные органы закрепили право на ВРТ за парой, состоящей из мужчины и женщины, живыми, в репродуктивном возрасте. Эти критерии были заимствованы из модели позволяющей естественное деторождение и считающейся оптимальной для воспитания ребенка. Таким образом, законодатель отметил свое предпочтение традиционной семье в французском понимании. Законодатель однозначно ограничил возможность использования репродуктивной медицины исключительно по медицинским показаниям, исключив таким образом возможность отождествления ВРТ с «правом на ребенка», с «социальной стерильностью» [1,2,3,4].

Очередные изменения в законодательство в области репродукции человека были внесены Законом от 7 июля 2011 года. Претворен в жизнь принцип общественного обсуждения в виде так называемых Генеральных штатов (États Généraux) по вопросам биоэтики, предшествующих каждому пересмотру законодательства. В соответствии с законом от 2011, очередной пересмотр данной отрасли происходит в настоящий момент. В 2019 году состоялись Генеральные штаты, произошли многочисленные консультирования экспертов (медиков, юристов, социологов, психологов, ассоциаций по правам различных категорий граждан...), и по итогам внесен на обсуждение законопроект, ставящий целью модернизацию законодательства в свете актуальных проблем вытекающих из применения ВРТ.

АКТУАЛЬНОЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО

В соответствии со статьей 2141-2 Кодекса законов о здравоохранении, ВРТ могут иметь только две конечные цели: помощь в случае бесплодия, патологическая природа которого была диагностирована медицинским путем, и/или предотвращение передачи ребенку или партнеру болезни особой тяжести. Согласно Кодексу Законов о здравоохранении, ВРТ «призваны ответить на запрос семейной пары в отношении родительства/продолжения рода». Закон не открывает доступ к ВРТ одиноким женщинам, а также не допускает искусственную инсеминацию, искусственное оплодотворение и перенос эмбриона после смерти биологического родителя [3].

Продолжение процедур ВРТ невозможно в случае

расставания пары. Т.е. искусственная инсеминация и перенос эмбрионов запрещены после подачи ходатайства о разводе, или о раздельном проживании, или после прекращения совместной жизни.

Закон также предусматривает и иные ограничения. Так искусственное оплодотворение должно осуществляться с биологическим материалом как минимум одного из двух партнеров, двойное донорство гамет запрещено. Закон допускает только анонимное и на безвозмездной основе донорство.

Французским законодательством исключается возможность установления отцовства/материнства между донором и ребенком, рожденным с использованием биологического материала данного донора. Извлечение дохода из человеческого тела является одним из опасений законодательных органов в 1994 году: донор не может получить какое-либо вознаграждение (публично-правовая норма), и любые соглашения подобного рода будут недействительны.

В случае ВРТ с участием донора пара должна выразить свое согласие перед судьей или нотариусом. В порядке исключения из правила, заданного статьей L2141-3 КЗЗ, допускается «принятие эмбриона» (зачатие с использованием биологического материала двух доноров). Закон говорит о «принятии эмбриона», но эту практику можно рассматривать как пожертвование эмбрионов. В случае лишних эмбрионов (пара в них больше не нуждается или ввиду смерти одного или обоих партнеров), пара или переживший партнер, определяют дальнейшую судьбу эмбрионов: уничтожение, использование эмбрионов другой стерильной парой проходящей программу ВРТ, или использование в исследовательских целях в порядке, предусмотренном законом. «Принятие донорского эмбриона» стерильной парой происходит на основании судебного решения [3].

Находящийся в настоящий момент на рассмотрении в Парламенте Франции законопроект предусматривает внесение следующих изменений в области биоэтики. Прежде всего, открытие доступа к ВРТ для одиноких женщин и однополых пар. Большую полемику вызывает вопрос покрытия медицинских расходов за счет государственной медицинской страховки (т.е. оплата из бюджетных средств расходов на ВРТ не по медицинским причинам). Изначальный проект закона предусматривал возможность для всех граждан криоконсервации спермы и ооцитов вне процедур ВРТ. Однако, сенаторы проголосовали против данного новшества. Сенат также запретил создание эмбрионов-химер, то есть интеграцию человеческих клеток в эмбрион животного, а также генную модификацию эмбрионов для научных целей.

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО

Прежде всего стоит отметить, что во Франции суррогатное материнство не относится к медицинским технологиям по лечению бесплодия (не является ВРТ). С 1994 года данная практика запрещена статьями 16-7 ГК и 227-12 УК, независимо от того, кто является заказчиком

(пол и семейный статус, наличие медицински диагностированного бесплодия). Несколько раз предпринимались законодательные инициативы для легализации, но ни одна из них не увенчалась успехом. Вопрос суррогатного материнства вызывает бурную полемику во французском обществе, так как на практике французы все чаще обращаются к услугам суррогатных мам за границей, в странах не запрещающих данную технологию. [1,2].

Сложности у биологических родителей возникают при обращении с запросом о внесении данных выданного иностранным государством свидетельства о рождении ребенка во французский регистр актов гражданского состояния.

В последние годы под давлением Европейского суда по правам человека Франция смягчила свою позицию в отношении признания юридических последствий трансграничного суррогатного материнства (установление происхождения ребенка, гражданство). Так в июне 2014 года Европейский суд по правам человека (ЕСПЧ) вынес решение против Франции, посчитав что последняя нарушает права детей (рожденных суррогатными матерями) и родителей, отказывая им в признании установленных иностранным свидетельством о рождении законных отношений родитель-ребенок.

С тех пор ЕСПЧ дважды выносил решения против Франции – в июле 2016 г. и январе 2017 г. – в четырех аналогичных случаях за отказ в признании свидетельств о рождении детей, рожденных в результате суррогатного материнства за границей. Распоряжение министра юстиции от 25 января 2013 года позволило детям, рожденным при трансграничном суррогатном материнстве, получить французское гражданство [6]. Попытка парламента Франции и ассоциаций оспорить это распоряжение не увенчалась успехом.

Если Кассационный суд разрешил запись иностранных свидетельств о рождении, хотя бы в тех случаях, когда они считаются соответствующими действительности (а именно, когда в свидетельстве о рождении фигурирует биологический отец ребенка и суррогатная мать), проблема свидетельств о рождении, где в качестве матери указывается француженка, которая не рожала ребенка, долгое время оставалась неразрешенной. 18 декабря 2019 года Кассационный суд Франции признал действительными подобные записи, мотивируя свое решение следующим образом: *«Принимая во внимание наилучший интерес ребенка, сам по себе факт рождения вследствие заключения за рубежом договора о суррогатном материнстве, не может (не нарушая несоразмерным образом права на уважение частной жизни этого ребенка) являться препятствием для записи свидетельства о рождении, вы-*

данного иностранным государством, во французский регистр актов гражданского состояния, если выполняются условия статьи 47 гражданского кодекса. При таких обстоятельствах суд не должен отказывать в занесении во французский регистр иностранных свидетельств о рождении на том лишь основании, что в свидетельстве о рождении указан родитель-заказчик». Перед вынесением данного решения Кассационный суд Франции обратился к Европейскому суду за консультативным заключением [8] по данному вопросу. В своем заключении от 10 апреля 2019 Европейский Суд сформулировал два тезиса. С одной стороны, он признает, что право на частную жизнь ребенка требует признания родственной связи между ребенком и его «потенциальной матерью», указанной в качестве юридической матери в свидетельстве о рождении, выданном иностранным государством на основании закона. С другой стороны, Европейский Суд оставляет за каждой страной право определять механизм установления родственной связи «потенциальной матери» с ребенком (например, через процедуру усыновления), при условии, что механизм, предусмотренный в рамках правовой системы государства, эффективен.

Вынося 4 октября 2019 года решение по данному делу, Кассационный суд Франции, неожиданным образом, высказался в пользу записи свидетельства о рождении детей во французский регистр актов гражданского состояния, т.е. без необходимости прохождения процедуры усыновления. Юристы склонялись к мнению, что данное решение не может рассматриваться как установленный на будущее вектор, так как на решение судей Кассационного суда повлияла длительность судебных тяжб, составляющая около пятнадцати лет, а также возраст детей, достигших к 2019 году совершеннолетия. На сегодняшний день уже нельзя утверждать, что данное решение всего лишь исключение из правил. Два месяца спустя суд вынес аналогичное решение по другому делу, на этот раз в отношении семейной пары, состоящей из двух мужчин. Однако поправка к законопроекту, предусматривающая автоматическое признание во Франции иностранных свидетельств о рождении таких детей, была отклонена в октябре 2019. Вместо этого правительство намеривается упростить процедуру усыновления ребенка его родителем, в отношении которого Бюро актов гражданского состояния отказало в признании отцовства/материнства на основании иностранного свидетельства о рождении.

Таким образом, во Франции, несмотря на запрет суррогатного материнства, наблюдается тенденция признания иностранных свидетельств о рождении детей, рожденных посредством суррогатного материнства. При этом, законодатель однозначно не рассматривает возможность легализации суррогатного материнства во Франции в ближайшем будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гражданский Кодекс Французской Республики. Национально-правовой портал. <https://www.legifrance.gouv.fr/> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070721>
2. Уголовный Кодекс Французской Республики. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20200624>
3. Кодекс законов о Здравоохранении <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20200624>
4. Закон № 94-653 «Об уважении человеческого тела» <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549619>
5. Закон N94-654 от 29 июля 1994 года о донорстве и использовании элементов и продуктов человеческого организма, медицинской помощи при деторождении и перинатальной диагностике <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549618>
6. Распоряжение Министерства Юстиции от 25 января 2013 г. По вопросам приобретения французского гражданства детьми, рожденными в рамках суррогатного материнства за границей NOR: JUSC1301528C http://www.textes.justice.gouv.fr/art_pix/JUSC1301528C.pdf
7. Директиве №2004/23/CE от 31 марта 2004 года об установлении норм качества и безопасности в отношении пожертвования, получения, контроля, трансформации, консервации, хранения и распределения человеческих тканей и клеток. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/NIM/?uri=CELEX:32004L0023>
8. Протокол № 16 к Европейской конвенции о правах человека, позволяющий запрашивать заключение Европейского суда по правам человека относительно толкования или применения защищаемых прав и свобод, вступил в силу 1 августа 2018 года. Advisory Opinion concerning the recognition in domestic law of a legal parent-child relationship between a child born through a gestational surrogacy arrangement abroad and the intended mother - Request no. P16-2018-00.
9. Brunet L., Carruthers J., Davaki K., King D., Marzo C. McCandless J. A comparative study on the regime of surrogacy in EU member states: study. European Parliament 2013. <http://www.europarl.europa.eu/studies>
10. Baillon-Wirtz N., Honhon Y., Le Boursicot M-C., MeierBourdeau A., Omarjee I. L'enfant sujet de droits, Filiation, Patrimoine, Protection. Lamy 2010.
11. Crockin S., Howard W. Legal Conceptions, The Evolving Law and Policy of Assisted Reproductive Technologies. The John Hopkins University Press, Baltimore 2009.
12. Jouannet P., Vincent C. L'Embryon, le fœtus, l'enfant : assistance médicale à la procréation et lois de bioéthique : une réflexion transdisciplinaire médicale, juridique, éthique et patrimoniale ». Editions ESKA 2009.
13. Saarloos K-J., European private international law on legal parentage? Thoughts on a European instrument implementing the principle of mutual recognition in legal parentage, Maastricht University 2010.
14. Fabr-Magnan M., La gestation pour autrui. Fictions et réalité, Paris, Fayard 2013.
15. Sosson J. La gestation pour autrui: vers un encadrement? Bruylant. Bruxelles 2013.
16. Salamé G. Le devenir de la famille en droit international privé. Une perspective postmoderne. PUAM 2006.
17. Leroyer A-M. Droit de la famille. PUF 2011.
18. Théry I., Leroyer A-M. Rapport sur Filiation Origines Parentalité. Le droit face aux nouvelles valeurs de responsabilité générationnelle. Editions Odile Jacob 2014.
19. Cahn N. The New Kinship Constructing Donor-Conceived Families. New York and London 2013.
20. Trimmings K., Beaumont P. International surrogacy arrangements: legal regulation at the international level. Hart Publishing, Oxford and Portland, Oregon 2013.
21. Jouannet P., Vincent C. L'Embryon, le fœtus, l'enfant : assistance médicale à la procréation et lois de bioéthique : une réflexion transdisciplinaire médicale, juridique, éthique et patrimoniale ». Editions ESKA 2009.

REFERENCES

1. Grazhdanskiy Kodeks Frantsuzskoy Respubliki. Natsionalno-pravovoy portal. <https://www.legifrance.gouv.fr/> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070721>
2. Ugolovnyiy Kodeks Frantsuzskoy Respubliki. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20200624>
3. Kodeks zakonov o Zdravoohranenii <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20200624>
4. Zakon # 94-653 «Ob uvazhenii chelovecheskogo tela» <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549619>
5. Zakon N94-654 ot 29 iyulya 1994 goda o donorstve i ispolzovanii elementov i produktov chelovecheskogo organizma, meditsinskoy pomoschi pri detorozhdenii i perinatalnoy diagnostike <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549618>

6. Rasporozhenie Ministerstva Yustitsii ot 25 yanvarya 2013 g. Po voprosam priobreteniya frantsuzskogo grazhdanstva detmi, rozhdeniyimi v ramkah surrogatnogo materinstva za granitsey NOR: JUSC1301528C http://www.textes.justice.gouv.fr/art_pix/JUSC1301528C.pdf
7. Direktive #2004/23/SE ot 31 marta 2004 goda ob ustanovlenii norm kachestva i bezopasnosti v otnoshenii pozhertvovaniya, polucheniya, kontrolya, transformatsii, konservatsii, hraneniya i raspredeleniya chelovecheskih tkaney i kletok. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/NIM/?uri=CELEX:32004L0023>
8. Protokol # 16 k Evropeyskoy konventsii o pravah cheloveka, pozvolyayuschiy zaprashivat zaklyuchenie Evropeyskogo suda po pravam cheloveka otnositelno tolkovaniya ili primeneniya zaschischaemyih prav i svobod, vstupil v silu 1 avgusta 2018 goda. Advisory Opinion concerning the recognition in domestic law of a legal parent-child relationship between a child born through a gestational surrogacy arrangement abroad and the intended mother - Request no. P16-2018-00.
9. Brunet L., Carruthers J., Davaki K., King D., Marzo C. McCandless J. A comparative study on the regime of surrogacy in EU member states: study. European Parliament 2013. <http://www.europarl.europa.eu/studies>
10. Baillon-Wirtz N., Honhon Y., Le Boursicot M-C., MeierBourdeau A., Omarjee I. L'enfant sujet de droits, Filiation, Patrimoine, Protection. Lamy 2010.
11. Crockin S., Howard W. Legal Conceptions, The Evolving Law and Policy of Assisted Reproductive Technologies. The John Hopkins University Press, Baltimore 2009.
12. Jouannet P., Vincent C. L'Embryon, le f

ТҮЙІНДЕМЕ

КӨМЕКШІ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫ (ЖРТ) ҚҰҚЫҚТЫҚ РЕТТЕУ САЛАСЫНДАҒЫ ФРАНЦУЗ ЗАҢНАМАСЫНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ

А. Дюка

«Париж Дис» университеті, Еуропалық және салыстырмалық құқық кафедрасы, Халықаралық отбасылық құқық саласының сарапшысы.
Франция, Париж.

Мақалада Франциядағы жәрдемші репродуктивтік технологияларды құқықтық реттеу, биомедицина саласындағы заңнамаға өзгерістер енгізудің заң шығарушы қарастырған тетіктері мен қазіргі кезеңде жүзеге асырылып жатқан реформа тақырыптары ашылады.

Түйін сөздер: жәрдемші репродуктивтік технологиялар мен Франциядағы суррогатты ана болу, құқықтық реттеу

SUMMARY

LEGAL REGULATIONS OF ART IN FRENCH LEGISLATION.

A. Dyuka

European and Comparative law department - University Paris X, expert in international family law at 116000.
Paris, France.

France is one of the rare countries which implements the fundamental mechanism for improving legislation on Bioethics. Since 1994, every five years bioethics laws are revised in order to follow medical advances (medicine), authorize new practices and impose restrictions, expressly in order to guarantee the fundamental principles laid down by the Law N94-653 of 29 July 1994 (dignity, primacy of the human person, inviolability, integrity and non-ownership of the human body and its elements). Medically assisted procreation (ART) is one of the fields under regular review. This article outlines the French law on ART and surrogacy. In spite of the fact that surrogacy is prohibited in France, the infertile couples seek surrogacy outside of the country. Over the last few years, under pressure from the ECHR and expressly to protect child interests, the French relaxed their position in order to recognize the affiliation of children born from surrogacy. The current revision of bioethical laws aims, among other things, to open up access to ART for all women (including single women and lesbian couples) and to simplify the recognition in France of the affiliation of children born by surrogacy abroad.

Key words: assisted reproductive technologies, surrogacy, French legislation, ART reforms.

DOI 10.37800/RM2020-1-12

УДК 616-053.32; 616-053.34; 618.492; 618.495; 618.5-089.888.61

МРНТИ 76.29.47; 76.29.48

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКО

С.Ш. Исенова¹, Г.Ж. Бодыков², В.Н. Локшин³, Т.М. Джусубалиева⁴, С.Б. Байкошкарлова⁵,
Ш.К. Карибаева³, Р.К. Валиев³, Б.К. Кабыл¹

¹НАО «Национальный медицинский университет» имени С.Д.Асфендиярова,
Казахстан, Алматы

²Центр перинатологии и детской кардиохирургии
Казахстан, Алматы

³Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, г.Алматы

⁴Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

⁵Клиника ЭКОМЕД
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Частота бесплодия, по данным ВОЗ колеблется 15-18% и не имеет тенденции к снижению.

С широким внедрением ЭКО во многих странах мира, неуклонно растет численность новорожденных, рожденных после применения ВРТ. Проведен проспективный анализ особенностей течения раннего неонатального периода новорожденных, рожденных после ЭКО. Растет число детей, родившихся при доношенном сроке гестации 85%, большинство новорожденных рождались в удовлетворительном состоянии по шкале Апгар. Обращает внимание высокая частота (10%) врожденных пороков сердца у новорожденных, рожденных после применения ВРТ. Полученные результаты требуют дальнейших усилий для снижения количества преждевременных родов, изучения катамнеза детей для установления взаимосвязи проблем здоровья детей, рожденных после применения ВРТ.

Ключевые слова: ВРТ, исходы родов, здоровье детей.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Частота бесплодия, по данным ВОЗ колеблется 15-18% и не имеет тенденции к снижению. В Казахстане, по различным источникам, частота бесплодия достигает 20%. Высокая частота бесплодия послужила причиной увеличения частоты применения вспомогательных репродуктивных технологий (далее ВРТ) как наиболее эффективного способа преодаления бесплодия, введению ВРТ в государственную программу «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 гг. С широким внедрением ЭКО во многих странах мира, неуклонно растет численность новорожденных, рожденных после применения ВРТ, в связи с чем значительный научный и социальный интерес представляет состояние здоровья детей, родившихся в результате индуцированной беременности [1,2,3].

Несомненно, что состояние детей связано с множеством факторов: возрастом и соматическим здоровьем супружеских пар, качеством и количеством эмбрионов, состоянием полости матки, наличия вредных привычек и др. Имеются сведения, что при применении ВРТ частота перинатальной смертности и заболеваемости достигает 20% и в большинстве случаев связана с преждевременны-

ми родами и глубокой недоношенностью новорожденных. Значительным риском ВРТ является многоплодная беременность. Появились сообщения о повышенном риске врожденных дефектов, раковых заболеваний, ожирения, диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний детей, рожденных после ВРТ. Результаты исследований отечественных и зарубежных исследователей, посвященных особенностям состояния новорожденных при рождении, нервно-психическом развитии детей, соматического здоровья разноречивы и требуют дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить состояние раннего неонатального периода новорожденных, рожденных после ЭКО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

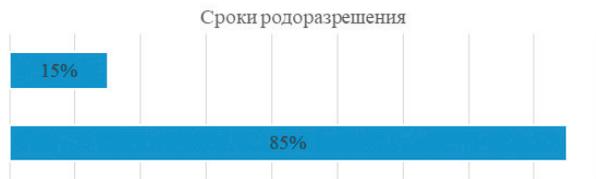
Проведен проспективный анализ особенностей течения раннего неонатального периода новорожденных, рожденных после ЭКО в Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы в 2019 году.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучено состояние детей при рождении, течение раннего неонатального периода у 173 новорожденных, из них 147 (85%) новорожденных родились при доношенной бе-

ременности (37-41 недель) и 26 (15%) при преждевременных родах (26-37 недель) (рисунок 1).

Рисунок 1 – Сроки родоразрешения.

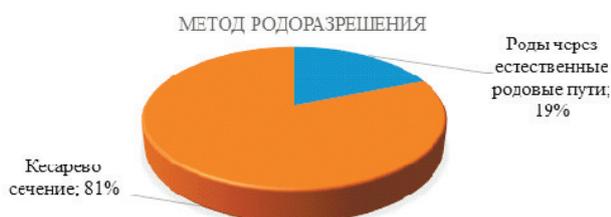


Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение, что среди детей, родившихся в результате индуцированной беременности, растет число детей, родившихся при доношенном сроке гестации 85% и снижается количество новорожденных, рожденных при недоношенной беременности (15%), что несомненно связано с внедрением новых технологий ВРТ, тщательной подготовкой пациенток к процедуре ЭКО, персонализированного подхода в выборе тактики ведения каждой пациентки с учетом причины бесплодия и наличия экстрагенитальной патологии, своевременной профилактики возможных осложнений беременности, большинство которых относятся к группе высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений. При этом, лишь 17,7% новорожденных родились в сроках беременности до 30 недельного срока, что было связано с многоплодной беременностью в 35% случаев. В большинстве (53,1%) случаев дети рождались в сроках 34-35 недель, что не требовало значительных медицинских усилий, материальных затрат и применения высоких технологий для выхаживания недоношенных новорожденных.

Клинико-статистическая оценка позволила установить, что из всех детей, родившихся в результате ЭКО, уменьшается количество двоен 15,5% (22,8% в 2010 году), имеется единичный случай рождения тройни у суррогатной матери. По мнению зарубежных авторов, частота двоен после ВРТ составляет 1-5%, что значительно прерывает показатель в популяции 0,4%. Таким образом, частота рождения детей с многоплодной беременностью превышает популяционный показатель в 38 раз. Полученные сведения диктуют необходимость контролирования переносов эмбрионов и снизить уровень многоплодных беременностей.

Родились через естественные родовые пути 33(19%) новорожденных и 140 (81%) извлечены при операции кесарева сечения (рисунок 2).

Рисунок 2 – Метод родоразрешения пациенток после применения ВРТ



Основным методом родоразрешения, беременных после применения ВРТ является операция кесарева сечения (81%) и лишь 19% пациенток родоразрешены через естественные родовые пути. Через естественные родовые пути вступили в роды 51 пациенток после ЭКО (каждая 4 беременная после ЭКО), из них родоразрешены через естественные родовые пути 64,7% (33) родильниц и 18 пациенткам проведена экстренная операция кесарева сечения в связи с клинически узким тазом и/или угрожающим состоянием плода. Кесарево сечение проведено в плановом порядке в 65% случаев и 35% по экстренным показаниям.

Случаев проведения операции кесарева сечения без показаний по желанию женщины не было. Операция кесарева сечения была проведена в основном (87%) по сочетанным показаниям. Основным показанием для проведения операции кесарева сечения явились: возраст первородящей в сочетании с длительным бесплодием или экстрагенитальной патологией; следующим наиболее частым показанием (17%) к операции кесарева сечения было наличие двойни (в одном случае монохориальная, моноамниотическая), обращает внимание высокая частота неправильного положения плода (тазового предлежания плода, поперечного) и рубца на матке после предыдущей операции кесарева сечения и консервативной миомэктомии (12% и 11%, соответственно) (рисунок 3).

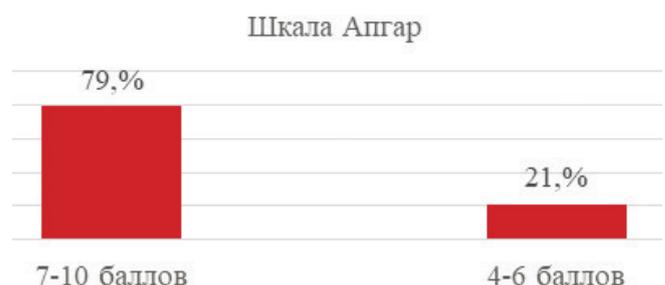
Рисунок 3 – Показания к оперативному родоразрешению.



При рождении нами оценивалось функциональное состояние новорожденных по шкале Апгар, физическое развитие и зрелость относительно срока гестации. Проводилось динамическое клиническое наблюдение за функциями основных систем организма и течением раннего неонатального периода.

Состояние новорожденных при рождении, оцениваемое по шкале Апгар, представлено на рисунке 4.

Рисунок 4 - Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар



Как следует из представленных на рисунке данных, оценка новорожденного по шкале Апгар оцениваемая в 7-10 баллов регистрировалась в 79% наблюдений, что свидетельствует о том, что большинство новорожденных рождались в удовлетворительном состоянии. В асфиксии легкой степени с оценкой по шкале Апгар 6; 5; 4; балла родилось 36; 1; 0 новорожденных, соответственно. Новорожденных, рожденных в асфиксии тяжелой степени, не было. Основной причиной легкой асфиксии явился респираторный дистресс синдром, транзиторное тахипное.

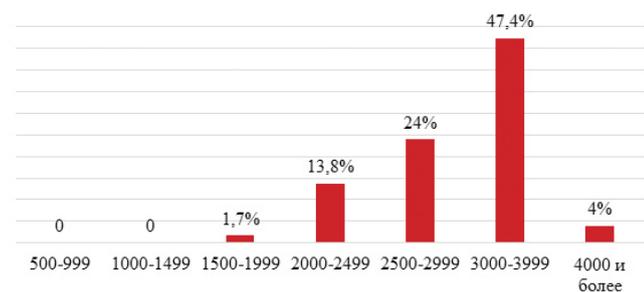
Известно, что возникающие морфофункциональные патологические изменения в плаценте лежат в основе внутриутробной гипоксии, задержки роста и развития плода, антенатальной гибели, синдрома потери плода, а также нарушения его состояния новорожденного в перинатальном и постнатальном периодах. Гистологическое исследование плацент показало наличие хронической плацентарной недостаточности в 71% наблюдений. В основном диагностировалась субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности 61%, компенсированная и декомпенсированные формы плацентарной недостаточности были в незначительном количестве (4,5% и 5,5%, соответственно) (рисунок 5). При гистологическом исследовании плаценты были выявлены воспалительные проявления в плаценте, которые в 2 раза чаще встречались в группе пациенток с вторичным бесплодием, что вероятно связано с более часто возникающими воспалительными заболеваниями органов малого таза, приводящих к нарушению морфофункционального состояния эндометрия и как следствие – к патологическим изменениям в плаценте.

Рисунок 5 - Структура хронической плацентарной недостаточности.



Распределение новорожденных по массе тела представлено на рисунке 6.

Рисунок 6 - Распределение новорожденных по массе тела.



Вызывает глубокое удовлетворение, что детей, рожденных с массой до 1499 не было, что является большим успехом медиков, занимающихся ВРТ и сопровождающих антенатальное наблюдение пациенток после ВРТ, и можно с уверенностью сказать, что на современном этапе применение ЭКО, квалифицированное ведение беременности не приводит к рождению детей с очень низкой массой плода (менее 1500 грамм) и связанных с ним медико-социальных проблем. Кроме того, при рождении недоношенных новорожденных, рожденных после применения ВРТ в большинстве (13,8%) случаев новорожденные имели массу от 2000-2499 грамм и лишь 3 новорожденных родились с низкой массой от 1500 до 1999 грамм. Достоверно большая часть новорожденных 75% родились с массой плода от 2500 грамм и более.

Рисунок 7 – Перинатальная патология новорожденных.



При оценке физического развития и соответствия степени зрелости, новорожденных, рожденных после ЭКО (рисунок 7), в структуре перинатальной патологии отмечен высокий удельный вес желтушного синдрома различной степени выраженности (17%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (15%). Обращает внимание высокая частота (10%) встречаемости врожденных пороков сердца у новорожденных рожденных после применения ВРТ. Врожденные пороки сердца являются одним из самых распространенных пороков развития у детей. Из 195 детей, рожденных после применения ЭКО, дефект межжелудочковой перегородки у новорожденных встречался в 4% наблюдений и аневризма межпредсердной перегородки с открытым овальным протоком был у 6,2 новорожденных. Согласно данным литературы ДМЖП является наиболее частым пороком сердца и составляет 20% от всех врожденных аномалий сердца. Выявление и диагностика пороков сердца в раннем неонатальном периоде не требовало хирургического лечения. Пренатально диагноз о наличии порока сердца был выставлен лишь в 2 случаях. Высокая частота выявления пороков сердца возможно связана с тщательным обследованием новорожденных неонатологами и кардиохирургами, работающими в составе ЦПиДКХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате беременности, наступившей в программе ЭКО, растет число детей, родившихся

при доношенном сроке гестации 85% и снижается количество новорожденных, рожденных при недоношенной беременности (15). В большинстве (53,1%) случаев дети рождались в сроках 34-35 недель, что не требовало значительных медицинских усилий, материальных затрат и применения высоких технологий для выхаживания недоношенных новорожденных. Несмотря на усилие репродуктологов и акушер-гинекологов не имеет тенденции к снижению частота рождения детей с многоплодной беременностью, которая превышает популяционный показатель в 38 раз. Полученные сведения диктуют необходимость контролирования переносов эмбрионов и снижения количества многоплодных беременностей.

Получение результаты по оценке новорожденных при рождении по шкале Апгар позволяют демонстрировать, что большинство новорожденных рождались в удовлетворительном состоянии. В асфиксии легкой степени с оценкой по шкале Апгар 6 баллов родилось 36 новорожденных и лишь 1 новорожденных родился с оценкой 5 баллов, новорожденных, рожденных в асфиксии тяжелой степени, не было.

Большим успехом является отсутствие детей, рожденных с экстремально низкой массой плода (менее 1500 грамм) и связанных с ним медико-социальных проблем. Достоверно большая часть новорожденных 75% родились с массой плода от 2500 грамм и более.

Обращает внимание высокая частота (10%) врожденных пороков сердца у новорожденных, рожденных после применения ВРТ. Из 195 детей, рожденных после ЭКО, дефект межжелудочковой перегородки был диагностирован в 4% случаев, аневризма межпредсердной перегородки с открытым овальным протоком - у 6,2% новорожденных, что превышало популяционный показатель.

Полученные результаты, свидетельствуют, о важности изучаемой проблемы, улучшении акушерских и перинатальных исходов на современном этапе после применения ВРТ и требуют дальнейших усилий для снижения количества преждевременных родов, изучения катмнеза детей для установления взаимосвязи проблем здоровья детей, рожденных после применения ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М. Клиническая практика в репродуктивной медицине. -Алматы: MedMedia Казахстан, 2015. с.12
2. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж. и соавторы. Анализ течения беременности и родов у пациенток с бесплодием в анамнезе после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). – Репродуктивная медицина – 2019 - №3(40)-с.45
3. Jialyu Huang et al. Drug Des Devel Ther- «Neonatal Outcomes and Congenital Malformations in Children Born After Dydrogesterone Application in Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for IVF: A Retrospective Cohort Study»-2019
4. Ju Sun Heo et al. Fertil Steril- «Comparison of Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight Infants by Mode of Conception: In Vitro Fertilization Versus Natural Pregnancy» -2019 May.
5. The Association Between the Number of Oocytes Retrieved for IVF, Perinatal Outcome and Obstetric Complications”-2018.

REFERENCES

1. Lokshin V.N., Dzhusubalieva T.M. Klinicheskaya praktika v reproduktivnoy meditsine. -Almatyi: MedMedia Kazakhstan, 2015. s.12
2. Isenova S.Sh., Bodyikov G.Zh. i soavtoryi. Analiz techeniya beremennosti i rodov u patsientok s besplodiem v anamneze posle primeneniya programm vspomogatelnyih reproduktivnyih tehnologiy (VRT). – Reproduktivnaya meditsina – 2019 - #3(40)-s.45
3. Jialyu Huang et al. Drug Des Devel Ther- «Neonatal Outcomes and Congenital Malformations in Children Born After Dydrogesterone Application in Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for IVF: A Retrospective Cohort Study»-2019
4. Ju Sun Heo et al. Fertil Steril- «Comparison of Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight Infants by Mode of Conception: In Vitro Fertilization Versus Natural Pregnancy» -2019 May.
5. The Association Between the Number of Oocytes Retrieved for IVF, Perinatal Outcome and Obstetric Complications”-2018.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЭКҰ-НЫҢ ҚОЛДАНЫЛУЫНАН КЕЙІН ЖАҢА ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ АЛҒАШҚЫ
НЕОНАТАЛДЫҚ КЕЗЕҢІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

С.Ш. Исенова¹, Г.Ж. Бодиков², В.Н. Локшин³, Т.М. Джусубалиева⁴, С.Б. Байкошкарлова⁵,
Ш.К. Кәрібаева³, Р.К. Валиев³, Б.Қ. Қабыл¹

¹Асфендияров атындағы «Ұлттық Медицина Университеті» ҰАО
Қазақстан, Алматы

²Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы
Қазақстан, Алматы

³«PERSONA» Халықаралық репродукцияның клиникалық орталығы
Қазақстан, Алматы

⁴Репродуктивті медицина институты,
Қазақстан, Алматы

⁵ECOMED
Қазақстан, Алматы

ДДСҰ деректері бойынша, бедеуліктің жиілігі 15-18% аралығын құрайды және төмендеу тенденциясы байқалмайды. Әлемнің көптеген елдерінде ЭКҰ-ны кеңінен енгізумен, КРТ-ден кейін туылған нәрестелер саны тұрақты түрде өсуде. ЭКҰ арқылы туылған нәрестелердің ерте неонаталдық кезеңінің ерекшеліктеріне перспективті талдау жасалды. Толық мерзімді жүктілік кезінде туылған балалардың саны 85% өсуде, жаңа туған сәбилердің көпшілігі Апгар шкаласы бойынша қанағаттанарлық жағдайда туды. КРТ қолданғаннан кейін туылған нәрестелерде туа біткен жүрек ақауының жоғары жиілігі (10%) назар аударарлық. КРТ қолдану арқылы туылған балалардың денсаулығының проблемалары арасындағы өзара байланысты орнату үшін, мерзімінен ерте босану санын азайту үшін алынған нәтижелерді одан әрі зерделеу қажет.

Түйін сөздер: ЭКҰ, КРТ, босану нәтижелері, балалардың денсаулығы.

SUMMARY

FEATURES OF THE EARLY NEONATAL PERIOD OF NEWBORNS AFTER IVF

S. Isenova¹, G. Bodykov², V. Lokshin³, T. Dzhusubalieva⁴, S. Baykoshkarova⁵,
Sh. Karibaeva³, R. Valiyev³, B. Kabyly¹

¹NAO "National Medical University" named after S. D. Asfendiyarov
Kazakhstan, Almaty

²Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery
Kazakhstan, Almaty

³International Clinical Center for Reproduction PERSONA
Kazakhstan, Almaty

⁴Institute of Reproductive Medicine
Kazakhstan, Almaty

⁵ECOMED
Kazakhstan, Almaty

According to WHO, the frequency of infertility ranges from 15-18% and has no tendency to decrease. In many countries with the widespread introduction of IVF, the number of newborns born after ART has been steadily increasing. A prospective analysis of the features of the course of the early neonatal period of newborns born after IVF was carried out. The number of babies born at a full term gestation of 85% is growing; most newborns were born in satisfactory condition on the Apgar scale. The high frequency (10%) of congenital heart defects in newborns born after the use of ART is noteworthy. The results require further efforts to reduce the number of preterm births, to study the follow-up of children to establish the relationship between the health problems of children born after ART.

Key words: *ART, outcomes of labor, children's health.*

DOI 10.37800/RM2020-1-13

МРНТИ 76.29.48

УДК 618.14-002

ФАКТОРЫ СНИЖЕНИЯ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов, Ю.С. Тимофеева

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Россия. - Россия, Новосибирск

АННОТАЦИЯ

Эндометриоз, или эндометриозная болезнь, - хроническое эстроген-зависимое гинекологическое заболевание, обусловленное внематочной локализацией ткани эндометрия, преимущественно в малом тазу и яичниках. Однако на современном этапе развития репродуктивной медицины классическое топографическое определение эндометриоза должно быть расширено новыми значимыми характеристиками, установленными с помощью достижений клеточной и молекулярной биологии, позволивших более детально изучить патогенез данного заболевания. Кроме того, в связи с внедрением персонализированных подходов к лечению пациенток с эндометриозом и бесплодием все больше внимания необходимо уделять поиску предикторов и формированию групп риска с наблюдением пациенток от пубертатного возраста до менопаузы. В этом обзоре приводим данные литературы и собственные исследования с акцентом на факторах и маркерах снижения рецептивности эндометрия у пациенток с эндометриозом, а также на болевом синдроме, проявления которого могут способствовать диагностике наружного генитального эндометриоза.

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, эндометрий, рецептивность, болевой синдром.*

Эндометриоз диагностируют у почти 10 % женщин репродуктивного возраста (порядка 200 миллионов во всех странах), страдающих от хронических или периодических болей в сочетании с первичным или вторичным бесплодием [1]. В последние годы исследования патогенеза эндометриоза были сосредоточены на эндометрии (в слизистой оболочке матки) – эндометрии, который у пациенток, страдающих эндометриозом, во многом отличается от эндометрия здоровых женщин. При эндометриозе эндометрий демонстрирует гетерогенные изменения как в пролиферативную, так и в секреторную фазу цикла. В эндометрии выявлено множество проангиогенных факторов, обуславливающих при эндометриозе нарушения ангиогенеза, в основном в сторону возрастания. Важные роли в патогенезе эндометриоза отводят генетической предрасположенности, изменениям в иммунной и эндокринной функциях, а также факторам окружающей среды [2]. Недавно было показано, что эндометриоз, расцениваемый как хроническое воспалительное заболевание, характеризуется «резистентностью к прогестерону» - т.е. нарушением скоординированной реакции на прогестерон по всему репродуктивному тракту, включая эндометрий, что лежит в основе бесплодия и привычного невынашивания беременности.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭУЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

У пациенток с эндометриозом эндометрий, рассматриваемый по одной из теорий как источник эндометри-

оидных гетеротопий, имеет ряд отличий от эндометрия нормальной локализации у женщин без эндометриоза.

При эндометриозе в эндометрии нарушена экспрессия различных белков, участвующих в инвазии, ангиогенезе, метилировании ДНК, дифференцировке клеток, иммуномодуляции и действии стероидных гормонов. По-видимому, очаги эндометриоза способны активировать пути передачи сигналов, которые изменяют экспрессию генов в эндометрии, вызывая воспалительный ответ, который влияет на экспрессию прогестероновых рецепторов и / или изменяет весь эпигенетический ландшафт эндометрия со всеми его клетками-мишенями.

Действительно, и в пролиферативную, и в секреторную фазу цикла эндометрий у женщин с эндометриозом имеет ряд отличий. В норме регенерация эндометрия начинается на 4-5-й день цикла с толщины М-эха 4,5 мм и плавно нарастает к 9-м суткам до 10 мм. Максимальная толщина эндометрия у пациенток с эндометриозом I – II стадий, однако, значительно меньше по сравнению со здоровыми женщинами, что может быть связано с дефектом регенерации в период пролиферативной фазы [3]. Большинство таких пациенток страдают бесплодием и имеют диагноз «хронический эндометрит». С другой стороны, среди женщин репродуктивного возраста с диагнозом «хронический эндометрит» возросла доля пациенток с тонким эндометрием (М-эхо менее 6 мм в пролиферативную фазу цикла), которые торпидны к большинству лечебных воздействий [4].

Тонкий эндометрий исследован на предмет экспрес-

сии транскриптома, т.е. всех матричных РНК (мРНК): уровни экспрессии в тонком эндометрии по сравнению с эндометрием нормальной толщины либо снижены (322 гена), либо повышены (318 генов). Экспрессия каких генов изменена в тонком эндометрии? Провоспалительных цитокинов – повышена; связанных с метаболизмом и с антиоксидантной защитой – снижена [5]. При этом клиническое значение этих модификаций остается неопределенным.

При наличии гетеротопий эуэндометрий в секреторную фазу цикла характеризуется гетерогенными ультраструктурными изменениями glandулярного эпителия [6]. Следует отметить, что аналогичные изменения выявлены и у пациенток с привычным невынашиванием беременности без эндометриоза: железы и эпителий со смешанным фенотипом, т.е. с наличием структурных признаков, соответствующих как стадии секреции, так и свойственных пролиферативной фазе [7 - 12]. При наличии тяжелого эндометриоза эти нарушения дифференцировки эпителия были более выраженными и сопровождалась изменениями гликозилирования белков в эуэндометрии [6].

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ЭНДОМЕТРИОЗ

В эуэндометрии женщин репродуктивного возраста в рамках повторяющихся маточных циклов осуществляется сложный контроль над пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом клеток эпителия и стромы, и в стадию секреции эуэндометрий подготовлен к «открытию окна имплантации» бластоцисты для последующей беременности. В этот период активизируются клеточные реакции, принимающие участие в различных биологических процессах, в т.ч. в воспалительных. Эти реакции обладают универсальностью как в отношении имплантации, так и в отношении фазы десквамации эуэндометрия, поэтому в условиях эндометриоза повышается вероятность хронизации воспаления, лимитирующего рецептивность эуэндометрия и вызывающего бесплодие и/или аномальное кровотечение. Клинический опыт демонстрирует, что у женщин с эндометриозом эуэндометрий менее восприимчив к имплантации эмбрионов, и изменения эуэндометрия прямо коррелируют с уменьшением показателя «плодовитости цикла» при наличии этого заболевания [13].

Пациенткам с эндометриозом часто ставят диагноз «хронический эндометрит». Рекомендуют его учитывать и при необходимости исключать у женщин с эндометриозом, особенно если у них аномальное маточное кровотечение, поскольку правильный диагноз и соответствующее лечение эндометрита помогают избежать ненужной операции [14].

Этиологические связи между хроническим эндометритом и эндометриозом тщательно изучают. Десквамированный эндометрий высоко контаминирован *E. coli* и другими микроорганизмами. Лечение аналогами ГнРГ женщин с эндометриозом дополнительно отягощает внутриматочную микробную колонизацию с последующим развитием эндометрита. Кроме того, в развитии эндометриоза изучена роль бактериального эндотоксина

липополисахаридной природы (LPS) и Toll-подобного рецептора-4 (TLR4). Установлено, что липополисахарид регулирует провоспалительный статус в брюшной полости и развитие эндометриоза через каскад LPS/TLR4, что позволило сформулировать новую концепцию патогенеза эндометриоза - бактериальной контаминации [15]. Она была поддержана и в недавнем исследовании [16].

Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в большинстве тканей обеспечиваются с помощью определенного спектра биологически активных соединений, среди которых видные роли играют крупные белково-углеводные молекулы – протеогликаны. Один из протеогликанов - трансмембранный гепарансульфат синдекан-1 (более известный как CD138) локализуется на плазматических клетках, наличие которых в эндометрии в пролиферативную фазу цикла признано самым надежным маркером хронического эндометрита. Биологическая роль синдекана-1 состоит, прежде всего, в связывании его внеклеточными углеводными цепями некоторых факторов роста, в частности, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Нами исследована экспрессия синдекана-1 и гепараназы (фермента его биодеградации) в выстилке капсулы эндометрием яичников у 20 женщин репродуктивного возраста в пролиферативную фазу цикла с оценкой степени выраженности воспалительной инфильтрации и корреляции с болевым синдромом. Для синдекана-1 достоверные закономерности не выявлены; при этом выраженная экспрессия гепараназы в эпителии овариальных эндометрием ассоциирована с воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома [17].

АНГИОГЕНЕЗ В ЭУЭНДОМЕТРИИ

Ангиогенез, ангиогенез и лимфангиогенез эндометрия обеспечивают непрерывное развитие сосудов, важное для циклического восстановления эуэндометрия и развития плаценты, которое часто нарушено при гинекологических заболеваниях, в т.ч. при эндометриозе. Эуэндометрий, с его мощной популяцией стволовых клеток и выраженными регенерационными способностями, является богатым источником проангиогенных факторов, в т.ч. VEGF. Ключевыми регуляторами ангиогенеза в эуэндометрии являются VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D и их рецепторы VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, а также сигнальная система ангиопоэтин-TIE.

Сравнили плотность микрососудов, пролиферативную активность и ангиогенез в эуэндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению с гетеротопическими очагами, а также со здоровыми женщинами. Кроме того, изучили содержание VEGF-A в сыворотке крови и перитонеальной жидкости и экспрессию рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2 к данному фактору роста в строме, железах и микрососудах. В секреторную фазу цикла в эуэндометрии у пациенток с эндометриозом выявлены значительно более высокие показатели плотности микрососудов, экспрессии VEGF-A в железистом эпителии и VEGFR-2 - в сосудах эндометрия. Установлены прямые корреляции между плотностью микрососудов в гетеротопиях и высокой пролиферативной активностью, а также с повышенной экспрессией в сосудах VEGFR-2. Эти изменения

сопровождались повышением концентрации VEGF-A в перитонеальной жидкости и сыворотке крови [18].

Проведено сравнение маточного лимфо- и кровотока у 42 женщин с эндометриозом и 37 - без эндометриоза в течение маточного цикла по экспрессии D2-40 и CD31. С помощью компьютерного анализа изображения продуктов иммуногистохимической реакции показано, что в эуэндометрии при эндометриозе изменена плотность и лимфо-, и микрососудов. С учетом повышенного ангиогенного потенциала эуэндометрия сделан вывод о высокой вероятности лимфогенного распространения гетеротопий [19].

В мышинной модели эндометриоза эстрогены способны индуцировать как проангиогенный, так и антиангиогенный ответ эндометрия; при этом прогестерон имел проангиогенный эффект, хотя и ослабляемый эстрогенами. Однако ангиогенез, усиливающийся при воздействии прогестероном, эстрогенами не ингибировался [20].

При лечении пациенток с эндометриозом аналогами ГнРГ выявлен выраженный эффект на иммунные клетки и на ангиогенез в эуэндометрии, характеризующийся снижением числа CD68-позитивных макрофагов и плотности микрососудов, позитивных в отношении фактора фон Виллебранда. При этом значительное снижение воспалительного и ангиогенного ответов на аналог ГнРГ было ассоциировано со значительным возрастанием апоптотического индекса и в эу-, и в гетеротопическом эндометрии [21].

БИОСИНТЕЗ ЭСТРОГЕНОВ В ЭНДОМЕТРИИ

Эндометриоз рассматривают как эстроген-зависимое заболевание, при этом ароматаза является ключевым ферментом, ответственным за превращение C19-андрогенов в эстрогены. В норме в эуэндометрии экспрессия и активность ароматазы отсутствуют, но у женщин с эндометриозом - имеют место в эутопическом и/или эктопическом эндометрии. Более того, эндометриоз характеризуется относительным дефицитом 17 β -дегидрогеназы II типа - фермента, ответственного за инактивацию эстрадиола с образованием эстрона. Эти данные указывают на то, что локальное производство эстрогенов, стимулируя экспрессию циклооксигеназы (COX-2) и синтез простагландина E2 (PGE2), поддерживает эндометриозидные гетеротопии [22]. Клиническая значимость этих результатов была подтверждена успешным лечением случая постменопаузального эндометриоза с использованием ингибитора ароматазы [23].

После этих классических исследований было предпринято несколько попыток проверить, может ли экспрессия ароматазы в эуэндометрии служить маркером наличия эндометриозидных гетеротопий, а также предиктором неудачи ЭКО. Однако эти исследования не имели убедительных результатов. Исследование [24] не смогло обнаружить иммунореактивность ароматазы в гетеротопиях или эуэндометрии, независимо от типа эндометриоза. Кроме того, экспрессия мРНК ароматазы была едва детектируемой, что позволяет предположить, что вклад этого фермента в локальный биосинтез эстрогенов, вероятно, не так важен, как предполагалось ранее.

Также была изучена взаимосвязь между эстрогенами

и воспалением, поскольку персистентная активность гетеротопий и перифокальное воспаление ответственны за хроническую тазовую боль и бесплодие при эндометриозе. Эстрогены повышают устойчивость ткани гетеротопий, тогда как простагландины и цитокины являются медиаторами боли и воспаления, приводящими к бесплодию [25].

Положительная взаимосвязь между выработкой эстрогенов и воспалением при эндометриозе способствует сверхэкспрессии ключевых генов стероидогенеза, прежде всего ароматазы, сверхэкспрессии COX-2 и непрерывной локальной продукции эстрадиола и PGE2 в гетеротопиях эндометрия. Поскольку ингибирование ароматазы блокирует весь биосинтез эстрадиола, среди стероидогенных ферментов он является подходящей терапевтической мишенью. Ингибиторы ароматазы уменьшают или уничтожают гетеротопии и сопровождающие их боли, устойчивые к доступным в настоящее время методам лечения [26].

В дополнение к синтезу эстрогенов с участием ароматазы, стероид-сульфатаза (STS) отвечает за гидролиз сульфатов эстрогена, таким образом играя ключевую роль в регуляции образования биологически активных эстрогенов. Выявили, что активность STS и в эу-, и в гетеротопическом эндометрии в несколько раз выше и менее изменчива, чем активность ароматазы. Более того, активность STS в гетеротопиях коррелировала с тяжестью заболевания и могла быть полностью исключена в эу- и гетеротопиях с помощью одного из синтетических ингибиторов STS, тестируемого для лечения рака молочной железы [27].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭУЭНДОМЕТРИЯ К ПРОГЕСТЕРОНУ

В эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом нарушена экспрессия ряда прогестерон-зависимых генов, что и означает термин «прогестероновая резистентность» [28]. Резистентность к прогестерону также свойственна эндометриозидным гетеротопиям и, по-видимому, она играет роль в овариальной дисфункции и патологии труб, ассоциированными с эндометриозом [29].

В средне-секреторную фазу цикла с помощью секвенирования генов в эуэндометрии у пациенток со слабыми и умеренными стадиями эндометриоза выявлено более 200 генов с изменением экспрессии по сравнению со здоровыми женщинами [30]. Последующее исследование показало, что нарушение экспрессии генов в эуэндометрии у пациенток с эндометриозом охватывает весь цикл, включая пролиферативную фазу, хотя наиболее значительные нарушения были обнаружены в ранне-секреторную фазу [31]. Многие из идентифицированных во время этой фазы цикла генов были непосредственными прогестероновыми мишенями, при этом общий анализ результатов свидетельствовал о стойком пролиферативном фенотипе эндометрия. Важно отметить, что резистентность к прогестерону относится в первую очередь к нарушениям в передаче гормонального сигнала и последующей экспрессии генов-мишеней.

РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ

Эндометрий находится в центре внимания, когда речь идет о неудаче имплантации, что приводит к бесплодию или потере беременности. Многие из причин снижения рецептивности эндометрия приобретаются в течение жизни женщины. Эндометриоз, ассоциированный с воспалительным процессом в эндометрии, резистентностью к прогестерону и изменениями экспрессии многих генов эндометрия, также является одной из причин бесплодия и невынашивания беременности [32].

Эндометриоз рассматривают как одну из наиболее распространенных причин дефектов рецептивности эндометрия. Для имплантации необходимо взаимодействие между эндометрием и бластоцистой, в котором участвуют локальные медиаторы микроокружения, в частности, проангиогенный белок PROK1 (prokineticin-1), регулирующий экспрессию множества генов, связанных с имплантацией. Несмотря на то, что эндометриоз характеризуется повышенным уровнем ангиогенеза в эндометрии, уровни транскриптов PROK1 значительно снижены или не обнаруживаются. Более того, недостаточная экспрессия PROK1 была отмечена в культуре стромальных клеток эндометрия, выделенных у пациенток с эндометриозом [33].

При ПНБ в биоптатах эндометрия средне-секреторной фазы цикла уменьшена экспрессия децидуального маркера пролактина и увеличена концентрация PROK1. Наиболее вероятно, нарушение циклической децидуализации эндометрия приводит к более длительному периоду «окна имплантации», но лежит в основе последующего прерывания беременности из-за «отключения» естественного отбора эмбрионов и нарушения материнской реакции на эмбриональные сигналы [34]. По-видимому, экспрессия PROK1 в средне-секреторную фазу цикла в эндометрии более важна для рецептивности эндометрия, чем местный ангиогенез.

В период имплантации эмбрион взаимодействует с эндометрием, используя несколько молекул клеточной адгезии, локализованных как на трофобласте бластоцисты, так и на эпителиальных клетках эндометрия: интегрины и лиганды ЭЦМ, регулируемые гормонами, цитокинами и факторами роста. Ряд исследователей показали, что эндометриоз – наиболее частая причина дефектов рецептивности эндометрия, особенно в случаях минимального или «легкого» заболевания, «механические» причины которого не объясняют потерю фертильности.

Интегрины принадлежат к семейству молекул клеточной адгезии. Вместе с другими белками они опосредуют межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, и на плазмолемме каждой из различных клеток могут быть несколько типов интегринов. Они передают информацию от внешнего окружения внутрь клетки и наоборот.

Одним из хорошо охарактеризованных биомаркеров эндометрия, имеющих отношение к дефектам рецептивности, является $\alpha\beta 3$ -интегрин. Его экспрессия на апикальных плазмолеммах покровных и железистых клеток совпадает с открытием окна имплантации. Интересно, что он сначала экспрессируется в ядерных гранулах

эпителиоцитов эндометрия, но транслоцируется на апикальную мембрану к 19 или 20 дню цикла. Экспрессия и NOXA10, и $\alpha\beta 3$ -интегрин редуцирована в эндометрии женщин с легким, но не средним или тяжелым эндометриозом [35], а также и аденомиозом [36].

Гистологически эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом выглядит идентично таковому у женщин без эндометриоза. Тем не менее, значительная часть клинических и молекулярных данных подтверждает существование качественных и количественных отклонений в эутопической ткани эндометрия у женщин с эндометриозом [30]. Например, стромальные клетки эндометрия женщин с эндометриозом содержат резко повышенные уровни ароматазы, COX-2 и мРНК и белка интерлейкина-6 [37]. Изучение экспрессии генов эндометрия с или без эндометриозом подтвердили эти выводы и обнаружили дисрегуляцию ряда генов, имеющих отношение к имплантации, в т.ч. к адгезии бластоцисты, токсичности, иммунной дисфункции и апоптозу, а также генов, имеющих отношение к патогенезу эндометриоза, включая ароматазу, прогестероновые рецепторы и ангиогенные факторы [30].

Сравнили локализацию белков адгезии (ламинина и фибронектина) и их интегриновых рецепторов при эндометриозе. Не обнаружено различий в молекулах клеточной адгезии или в их рецепторах интегрин между гетеро- и эутопическим эндометрием. Их экспрессия сохранялась вокруг гетеротопий, но не в эндометрии [38]. В целом, интегрины не являются полезными биомаркерами для женщин с эндометриозом и бесплодием.

В результате исследования экспрессии ряда молекул-маркеров рецептивности эндометрия – $\beta 3$ -интегрин, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), лейкоингибирующего фактора (LIF) и маркера CD56 в средне-секреторную фазу цикла, показан тяжелый дефицит указанных молекул, имеющих отношение к ангиогенезу. Бесплодие при эндометриозе может быть связано с нарушением производства активина А эндометрия, который нарушает экспрессию молекул клеточной адгезии в клетках трофобласта. И это может быть в основе слабой регенерации эндометрия, остающегося тонким в средне-секреторную фазу цикла [39].

Эуэндометрий у женщин с эндометриозом характеризуется различными биохимическими нарушениями, в том числе резистентностью к прогестерону, повышенной инфильтрацией иммунными клетками и повышенной экспрессией ряда цитокинов и хемокинов [31]. Выявлены повышение концентрации С3-компонента комплекса, Е-кадгерина и общего β -катенина и уменьшение $\alpha\beta 3$ интегрин, гликоделина, NOXA10 и 11. Нарушение регуляции этих генов может привести к нарушению имплантации [40]. Изменение экспрессии $\alpha\beta 3$ интегрин можно корректировать ингибиторами ароматазы [41].

ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭУЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Анализ клеточных и молекулярных изменений эндометрия при эндометриозе выявил ряд проблем. Например, нарушения экспрессии многих генов при эндоме-

триозе не являются специфическими, но связаны также с другими расстройствами репродуктивной системы, такими как аденомиоз, миома матки и синдром поликистозных яичников. Поиск биомаркеров эндометриоза сопряжен с методологическими трудностями, такими как потенциальный эффект предыдущего хирургического лечения эндометриоза на микроокружение эндометрия и различные проявления маркера в разные фазы цикла и стадии заболевания [42].

Например, в течение цикла у пациенток с нарушением рецептивности эндометрия рецепторы стероидных гормонов - эстрогенов и прогестерона - экспрессировались нормально в первой биопсии и были снижены во второй биопсии. Поразительно, что все исследованные молекулы-маркеры показали отрицательную или слабую и неадекватную экспрессию в середине секреторной фазы. Количество CD56-позитивных клеток оставалось таким же низким, как и в пролиферативной фазе. Напротив, было обнаружено, что у фертильных пациенток эти маркеры четко выражены в средне-секреторную фазу.

В настоящее время также совершенно очевидно, что экспрессия генов эндометрия сильно различается в зависимости от дня цикла, между циклами и между клиническими наблюдениями. Дополнительной проблемой, которая продолжает препятствовать клинической интерпретации результатов, является экспериментальный дизайн многих исследований. Нередко для пациенток с эндометриозом контрольными группами являются роженицы. Это может привести к серьезному отклонению от реальных данных, поскольку беременность, характеризующаяся специфичным ремоделированием ткани, влияет на эстроген- и прогестерон-зависимую экспрессию генов в последующих циклах. Эти препятствия не являются непреодолимыми. Например, в отличие от транскриптов, белков или активности ферментов, некоторые эпигенетические маркеры, такие как метилирование ДНК, могут быть стабильными во время и между циклами, что значительно повышает их потенциал в качестве клинических биомаркеров.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Исследования плотности нервных волокон в эндометрии и миометрии у пациенток с наружным генитальным эндометриозом показали, что наличие сенсорных и адренергических нервных волокон в матке может играть важную роль в формировании боли. Интересно, что гормональное лечение прогестинами, а также прием комбинированных оральных контрацептивов снижают плотность нервных волокон в функциональном и базальном слоях эндометрия и миометрии. Кроме того, экспрессия фактора роста нервов и его рецептора p75 значительно снижена у женщин на гормонотерапии [43].

В болевой синдром, связанный с наружным генитальным эндометриозом, может быть вовлечена комбинация периферических сенсibilизаторов боли, включая различные хемокины и цитокины крови и перитонеальной жидкости. Кроме того, вероятно, задействованы центральные механизмы сенсibilизации, такие как структурные изменения головного мозга, вегетативной

нервной системы и изменения в поведенческом и центральном ответе на патологическую стимуляцию [44]. В большинстве исследований болевой синдром при наружном генитальном эндометриозе анализируют с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), что является стандартом в исследовании субъективных болевых ощущений [45]. С целью определения стадии эндометриоза перед оперативным лечением важен дифференцированный подход к диагностике боли. Поскольку хроническая тазовая боль может быть проявлением воспалительных заболеваний органов малого таза и ряда соматических патологий, необходима дифференцированная оценка боли при эндометриозе. По мнению экспертов Консенсуса [46], оценка болевого синдрома должна производиться комплексно несмотря на четкую симптоматическую и временную (циклическую) дифференцировку болевых ощущений.

Нами проведен сравнительный статистический анализ болевого синдрома у 92 пациенток с наружным генитальным эндометриозом I – III стадий с акцентом на выраженности дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли [47]. Оперированные пациентки разделены согласно Классификации американского общества по проблемам фертильности на три репрезентативные по возрасту группы: 1-я - 12 пациенток с эндометриозом I-й стадии, 2-я - 60 пациенток со II-й стадией и 3-я группа - 20 пациенток с III-й стадией. Контрольная группа - 90 женщин аналогичного возраста, подвергшихся лапароскопии при подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям.

С помощью методов непараметрической статистики нами подтверждено, что болевой синдром при наружном генитальном эндометриозе прогрессирует по мере увеличения стадии заболевания с присоединением новой болевой симптоматики к уже существующей, а также нарастанием оцениваемой по ВАШ степени интенсивности болевых ощущений. Специфичных для конкретной стадии заболевания проявлений болевого синдрома и их комбинаций не выявлено. Нет однозначного ответа на вопрос, существует ли прямая зависимость стадии эндометриоза от оценки интенсивности диспареунии по ВАШ: среди наших пациенток с I-й стадией болезни встречалась оценка диспареунии по ВАШ в 7 баллов, а пациентки с III-й стадией могли оценивать боль лишь до 5 баллов.

В рамках созданной регрессионной модели зависимость между субъективной оценкой болевых ощущений по ВАШ и локализацией очагов эндометриоза носила эпизодический характер, однако доказана для диспареунии при эндометриозе брюшины малого таза и крестцово-маточных связок ($p = 0,001$), а также для симптома хронической тазовой боли при очаговых поражениях брюшины мочевого пузыря ($p < 0,001$), яичников ($p < 0,001$) и ретроцервикальном эндометриозе ($p = 0,008$). Хроническая тазовая боль является одним из ведущих проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе II-й и III-й стадии из-за очаговых поражений брюшины малого таза и развивающегося рубцово-спаечного процесса.

В целом, наличие и интенсивность диспареунии явля-

ются достоверно выраженными признаками при наличии (распространенности) эндометриоза брюшины малого таза и крестцово-маточных связок, что имеет прогностическое значение при выработке тактики обследования и планировании оперативного вмешательства [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Эндометриоз – мультифакторное заболевание, поражающее женщин преимущественно в наилучшем репродуктивном возрасте. Эндометриальный фактор бесплодия у женщин с эндометриозом продолжает оставаться в центре внимания. За последнее десятилетие появилось множество молекулярно-биологических исследований, демонстрирующих, что эуэндометрий при эндометриозе сильно отличается от эндометрия у женщин без данной патологии. Как пролиферативный, так и секреторный эуэндометрий демонстрируют различные изменения при эндометриозе. Эндометрий является богатым источником проангиогенных факторов, и сосудистые явления часто нарушаются при эндометриозе с общим увеличением ангиогенеза. Эндометриоз также связан с относительным дефицитом 17 β -дегидрогеназы II типа, обуславливающим в сочетании с активностью ароматазы локальное производство эстрогенов в гетеротопиях. Характеризующее эндометриоз увеличение количества сенсорных и адренергических нервных волокон в матке может играть важную роль в формировании болевого синдрома.

Молекулярное фенотипирование эуэндометрия меняет парадигму заболевания - эндометриоз, являющийся прежде всего эстроген-зависимым заболеванием, становится патологией с ведущей ролью резистентности к прогестерону по всему репродуктивному тракту. Это имеет глубокие последствия для выбора цели для разработки перспективных методов лечения. Поиск предикторов и биомаркеров эндометриоза сопряжен с методологическими трудностями.

В целом, эндометриоз рассматривают как одну из наиболее распространенных причин снижения рецептивности эндометрия. У женщин с эндометриозом эуэндометрий менее восприимчив к имплантации эмбрионов, и изменения эуэндометрия прямо коррелируют с уменьшением показателя «плодовитости цикла» при наличии этого заболевания [13]. Однако по другим данным, у страдающих эндометриозом реципиенток ооцитов рецептивность эндометрия и наступление беременности не редуцируются. Более того, «подавление» яичников с использованием агониста ГнРГ или орального контрацептива перед применением вспомогательной репродуктивной технологии значительно улучшает показатели имплантации [48]. Таким образом, клиническое влияние эндометриального фактора бесплодия при эндометриозе находится в центре внимания, а факторы снижения рецептивности эуэндометрия и точный патогенез данного заболевания все еще не известны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S., Kohlmeier A., Yin P., Milad M., Wei J.J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1048-1079. DOI: 10.1210/er.2018-00242
2. Carvalho L., Podgaec S., Bellodi-Privato M., Falcone T., Abrao M.S. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011; 18: 419–427.
3. Bromer J.G., Aldad T.S., Taylor H.S. Defining the proliferative phase defect. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 698–704.
4. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Серяпина Ю.В., Никитенко Е.В., Макаров К.Ю., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: Ультразвуковые и гистологические корреляции. *Проблемы репродукции.* 2017; 1: 29-36.
5. Maekawa R., Taketani T., Mihara Y., Sato S., Okada M., Tamura I., Jozaki K., Kajimura T., Asada H., Tamura H., Takasaki A., Sugino N. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. *Reprod. Med. Biol.* 2017; 16(2): 206–227. DOI:10.1002/rmb2.12030
6. Jones C.J., Inuwa I.M., Nardo L.G., Litta P., Fazleabas A.T. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls – a pilot observational study. *Reprod. Sci.* 2009; 16: 559–572.
7. Шаклеин А.В., Кулешов В.М., Бгатова Н.П., Маринкин И.О. Морфологические критерии восстановления менструальной функции у пациенток с неразвивающейся беременностью. *Бюл. Экспер. Биол. Мед.* 2002; 134(11): 585-589.
8. Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А., Бгатова Н.П., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Ультраструктурные и гистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Бюл. Экспер. Биол. Мед.* 2009; 148(10): 468–472.
9. Илизарова Н.А., Айдагулова С.В., Маринкин И.О., Фаткуллин И.Ф. Холистичный подход в диагностике и терапии привычного выкидыша. *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология.* 2014; 1(89). С. 60 - 63.
10. Маринкин И.О., Непомнящих Г.И., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности. *Вестник РУДН «Медицина. Акушерство и гинекология».* 2012; 5: 223-229.
11. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Семченко Т.О., Айдагулова С.В. Ультраструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН.* 2014; 34(2): 29 - 33.
12. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Закрытое окно. Новая интерпретация снижения

- рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2014; 6: 74 - 80.
13. Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: It is affected, and let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (1), 19-27. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031
 14. Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C., Resta L., de Ziegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (2): 289-295.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016
 15. Khan K.N., Fujishita A., Hiraki K., Kitajima M., Nakashima M., Fushiki S., Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: A new concept in endometriosis. *Review Reprod. Med. Biol.* 2018; 17 (2): 125-133 eCollection. DOI: 10.1002/rmb2.12083
 16. Noh E.J., Kim D.J., J.Y. Lee, Park J.H., Kim J.-S., Han J.W., Kim B.C., Kim C.J., Lee S.K. Ureaplasma urealyticum infection contributes to the development of pelvic endometriosis through toll-like receptor 2. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2373. eCollection. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02373.
 17. Маринкин И.О., Тимофеева Ю.С., Кулешов В.М., Волчек А.В., Макаров К.Ю., Омигов В.В., Айдагулова С.В. Особенности экспрессии синдекана-1 и гепараназы в эпителии эндометриоидных кист яичников третьей стадии // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 11. С. 86-91.
 18. Bourlev V., Volkov N., Pavlovitch S., Lets N., Larsson A., Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006; 132: 501–509.
 19. Hey-Cunningham A.J., Ng F.W., Busard M.P.H., Berbic M., Manconi F., Young L., Zevallos H.B.-V., Fraser I.S. Uterine lymphatic and blood micro-vessels in women with endometriosis through the menstrual cycle. *J. Endometriosis.* 2010; 2: 197–204.
 20. Girling J.E., Rogers P.A. Regulation of endometrial vascular remodelling: role of the vascular endothelial growth factor family and the angiopoietin-TIE signalling system. *Reproduction.* 2009; 138: 883–893.
 21. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum. Reprod.* 2010; 25: 642–653.
 22. Ebert A.D., Bartley J., David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions – old answers? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122: 144–150.
 23. Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: The next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1307–1318.
 24. Colette S., Lousse J.C., Defrere S., Curaba M., Heilier J.F., Van Langendonck A., Mestdagt M., Foidart J.M., Loumaye E., Donnez J. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 2133–2141.
 25. Bulun S.E., Monsivais D., Kakinuma T. et al. Molecular biology of endometriosis: From aromatase to genomic abnormalities. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33: 220–224.
 26. Vercellini P., Vigano P., Somigliana E. et al. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10: 261–275.
 27. Purohit A., Fusi L., Brosens J., Woo L.W.L., Potter B.V.L., Reed M.J. Inhibition of steroid sulphatase activity in endometriotic implants by 667 COUMATE: A potential new therapy. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 290–297.
 28. Aghajanova L., Tatsumi K., Horcajadas J.A., Zama A.M., Esteban F.J., Herndon C.N., Conti M., Giudice L.C. The protein kinase A pathway-regulated transcriptome of endometrial stromal fibroblasts reveals compromised differentiation and persistent proliferative potential in endometriosis. *Endocrinology.* 2010; 151: 1341–1355.
 29. Mansour G., Sharma R.K., Agarwal A., Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: A possible cause of infertility. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1894–1899.
 30. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S., Lobo S., Yang J.P., Taylor R.N., Osteen K., Lessey B.A., Giudice L.C. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144: 2870–2881.
 31. Burney R.O., Talbi S., Hamilton A.E., Vo K.C., Nyegaard M., Nezhat C.R., Lessey B.A., Giudice L.C. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007; 148: 3814–3826.
 32. Lessey B.A., Lebovic D.I., Taylor R.N. Eutopic endometrium in women with endometriosis: Ground zero for the study of implantation defects. *Semin. Reprod. Med.* 2013; 31 (2): 109-124. DOI: 10.1055/s-0032-1333476
 33. Tiberi F., Tropea A., Romani F., Apa R., Marana R., Lanzzone A. Prokineticin 1, homeobox A10, and progesterone receptor messenger ribonucleic acid expression in primary cultures of endometrial stromal cells isolated from endometrium of healthy women and from eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2558–2563.
 34. Salker M., Teklenburg G., Molokhia M., Lavery S., Trew G., Aojanepong T. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS ONE.* 2010; 5(4): e10287.
 35. Szczepanska M., Wirstlein P., Luczak M., Jagodzinski P.P., Skrzypczak J. Reduced expression of HOXA10 in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomed. Pharmacother.* 2010; 64: 697–705.
 36. Fischer C.P., Kayisili U., Taylor H.S. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil.*

12. Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aydagulova S.V. Zakryitoe okno. Novaya interpretatsiya snizheniya retseptivnosti endometriya pri privyichnom nevyinashivanii beremennosti. Status Praesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyiy brak. 2014; 6: 74 - 80.
13. Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: It is affected, and let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (1), 19-27. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031
14. Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C., Resta L., de Ziegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (2): 289-295.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016
15. Khan K.N., Fujishita A., Hiraki K., Kitajima M., Nakashima M., Fushiki S., Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: A new concept in endometriosis. *Review Reprod. Med. Biol.* 2018; 17 (2): 125-133 eCollection. DOI: 10.1002/rmb2.12083
16. Noh E.J., Kim D.J., J.Y. Lee, Park J.H., Kim J.-S., Han J.W., Kim B.C., Kim C.J., Lee S.K. Ureaplasma urealyticum infection contributes to the development of pelvic endometriosis through toll-like receptor 2. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2373. eCollection. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02373.
17. Marinkin I.O., Timofeeva Yu.S., Kuleshov V.M., Volchek A.V., Makarov K.Yu., Omigov V.V., Aydagulova S.V. Osobennosti ekspressii sindekana-1 i geparanazyi v epitelii endometrioidnykh kist yaichnikov tretey stadii // Akusherstvo i ginekologiya. 2018. # 11. S. 86-91.
18. Bourlev V., Volkov N., Pavlovitch S., Lets N., Larsson A., Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006; 132: 501–509.
19. Hey-Cunningham A.J., Ng F.W., Busard M.P.H., Berbic M., Manconi F., Young L., Zevallos H.B.-V., Fraser I.S. Uterine lymphatic and blood micro-vessels in women with endometriosis through the menstrual cycle. *J. Endometriosis.* 2010; 2: 197–204.
20. Girling J.E., Rogers P.A. Regulation of endometrial vascular remodelling: role of the vascular endothelial growth factor family and the angiopoietin-TIE signalling system. *Reproduction.* 2009; 138: 883–893.
21. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum. Reprod.* 2010; 25: 642–653.
22. Ebert A.D., Bartley J., David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions – old answers? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122: 144–150.
23. Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: The next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1307–1318.
24. Colette S., Lousse J.C., Defrere S., Curaba M., Heilier J.F., Van Langendonck A., Mestdagt M., Foidart J.M., Loumaye E., Donnez J. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 2133–2141.
25. Bulun S.E., Monsivais D., Kakinuma T. et al. Molecular biology of endometriosis: From aromatase to genomic abnormalities. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33: 220–224.
26. Vercellini P., Vigano P., Somigliana E. et al. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10: 261–275.
27. Purohit A., Fusi L., Brosens J., Woo L.W.L., Potter B.V.L., Reed M.J. Inhibition of steroid sulphatase activity in endometriotic implants by 667 COUMATE: A potential new therapy. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 290–297.
28. Aghajanova L., Tatsumi K., Horcajadas J.A., Zamah A.M., Esteban F.J., Herndon C.N., Conti M., Giudice L.C. The protein kinase A pathway-regulated transcriptome of endometrial stromal fibroblasts reveals compromised differentiation and persistent proliferative potential in endometriosis. *Endocrinology.* 2010; 151: 1341–1355.
29. Mansour G., Sharma R.K., Agarwal A., Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: A possible cause of infertility. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1894–1899.
30. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S., Lobo S., Yang J.P., Taylor R.N., Osteen K., Lessey B.A., Giudice L.C. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144: 2870–2881.
31. Burney R.O., Talbi S., Hamilton A.E., Vo K.C., Nyegaard M., Nezhat C.R., Lessey B.A., Giudice L.C. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007; 148: 3814–3826.
32. Lessey B.A., Lebovic D.I., Taylor R.N. Eutopic endometrium in women with endometriosis: Ground zero for the study of implantation defects. *Semin. Reprod. Med.* 2013; 31 (2): 109-124. DOI: 10.1055/s-0032-1333476
33. Tiberi F., Tropea A., Romani F., Apa R., Marana R., Lanzzone A. Prokineticin 1, homeobox A10, and progesterone receptor messenger ribonucleic acid expression in primary cultures of endometrial stromal cells isolated from endometrium of healthy women and from eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2558–2563.
34. Salker M., Teklenburg G., Molokhia M., Lavery S., Trew G., Aojanpong T. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS ONE.* 2010; 5(4): e10287.
35. Szczepanska M., Wirstlein P., Luczak M., Jagodzinski P.P., Skrzypczak J. Reduced expression of HOXA10 in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomed. Pharmacother.* 2010; 64: 697–705.

36. Fischer C.P., Kayisili U., Taylor H.S. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2010; 95: 1133–1136.
37. Ota H., Igarashi S., Sasaki M. et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 561–566.
38. Beliard A., Donnez J., Nisolle M., Foidart J.-M. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 266–272.
39. Alfer J., Happel L., Dittrich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A., Buck V.U., Classen-Linke I. Insufficient angiogenesis: Cause of abnormally thin endometrium in subfertile patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77 (7): 756–764. DOI: 10.1055/s-0043-111899.
40. Matsuzaki S., Canis M., Darcha C. et al. HOXA-10 expression in the midsecretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 3180–3187.
41. Miller P.B., Parnell B.A., Bushnell G. et al. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Hum Reprod.* 2012; 27: 881–888.
42. Benagiano G., Brosens I. Adenomyosis and endometriosis have a common origin. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2011; 61 (2): 146–152.
43. Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2008; 90: 1589–1598.
44. Morotti M., Vincent K., Becker C.M. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 8–13. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497.
45. de Freitas Fonseca M., Aragao L.C., Sessa F.V., Dutra de Resende J.A. Jr, Crispi C.P. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61(5): 605–614. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.605
46. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D., Keckstein J., Taylor H.S., Abrao M.S., Bush D., Kiesel L., Tamimi R., Sharpe-Timms K.L., Rombauts L., Giudice L.C. for the World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32(2): 315–324. DOI: 10.1093/humrep/dew293
47. Timofeeva Yu.S., Volchek A.V., Kuleshov V.M., Marinkin I.O., Aydagulova S.V. Analiz proyavleniy bolevoogo sindroma pri naruzhnom genitalnom endometrioze I–III stadiy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019; 11: 129–35.
48. de Ziegler D., Pirtea P., Galliano D. et al. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertil. Steril.* 2016; 105: 844–854.

ТҮЙІНДЕМЕ

ГЕНИТАЛЬДЫ ЭНДОМЕТРИОЗ КЕЗІНДЕ ЭНДОМЕТРИЯНЫҢ РЕЦЕПТИВТІЛІГІН ТӨМЕНДЕТУ ФАКТОРЛАРЫ

И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов, Ю.С. Тимофеева

Новосибирск мемлекеттік медицина университеті Ресей, Новосибир

Эндометриоз немесе эндометриозидтық ауру, - эндометрия тінінің жатырдан тыс орналасуына байланысты созылмалы эстрогенге тәуелді гинекологиялық ауру, негізінен кіші жамбас пен аналық бездерде. Алайда репродуктивті медицина дамуының қазіргі кезеңінде эндометриоздың классикалық топографиялық анықтамасы осы аурудың патогенезін егжей-тегжейлі зерттеуге мүмкіндік беретін жасушалық және молекулалық биология жетістіктерінің көмегімен белгіленген жаңа маңызды сипаттамалармен кеңейтілуі тиіс. Бұдан басқа, эндометриоз және бедеулігі бар пациенттерді емдеуге жекелендірілген тәсілдерді енгізуге байланысты пубертат жасынан менопаузаға дейінгі пациенттерді бақылай отырып, предикторларды іздеуге және тәуекел топтарын қалыптастыруға көбірек көңіл бөлу қажет. Бұл шолуда эндометриозы бар емделушілерде эутопиялық эндометрияның рецептивтілігін төмендету факторлары мен маркерлеріне, сондай-ақ сыртқы генитальды эндометриозды диагностикалауға ықпал ететін ауырсыну синдромына назар аударып, әдебиеттер мен өз зерттеулерін келтіреміз.

Түйін сөздер: сыртқы генитальды эндометриоз, бедеулік, эндометрия, рецептивтілігі, ауырсыну синдромы

SUMMARY

FACTORS OF ENDOMETRIAL RECEPTIVITY DOWN-REGULATION IN GENITAL ENDOMETRIOSIS

I.O. Marinkin, S.V. Aidagulova, V.M. Kuleshov, Yu.S. Timofeeva

FSBEI HE NSMU HMR - Federal State Budget Educational Foundation of the High Education «Novosibirsk State Medical University» of the Health Ministry of Russia.
Russia, Novosibirsk

Endometriosis, or endometrioid disease, is a chronic estrogen-dependent gynecological disease caused by ectopic localization of endometrial tissue, mainly in the pelvis and ovaries. However, at the present stage of development of reproductive medicine, the classical topographic definition of endometriosis should be expanded with new significant characteristics established using the achievements of cell and molecular biology, which allowed a more detailed study of the pathogenesis of this disease. In addition, the introduction of personalized approaches to the treatment of patients with endometriosis and infertility, more attention should be paid to the search for disease predictors and the formation of risk groups with the observation of patients from puberty to menopause. In this review, we have analyzed the literature data and our own studies with an emphasis on factors and markers of decreased receptivity of eutopic endometrium in women with endometriosis, as well as pain, the manifestations of which can contribute to the exact diagnosis of external genital endometriosis.

Key words: *external genital endometriosis, infertility, endometrium, receptivity, pain*

Маринкин Игорь Олегович – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии и ректор Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ).
+7(383)222-32-04, rectorngmu@yandex.ru

Айдагулова Светлана Владимировна – доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ НГМУ.
+7-913-909-22-51, s.aydagulova@gmail.com

Кулешов Виталий Михайлович – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии НГМУ.
+7(383)341-04-36, kuleshov_vm@mail.ru

Тимофеева Юлия Сергеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии НГМУ.
+7-906-194-77-55, julie_srg@mail.ru

DOI 10.37800/RM2020-1-16

MPHTH 76.29.48

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF PELVIC FLOOR DYSFUNCTION, REVIEW

M. R. Orazov¹, L.R. Toktar¹, A.N. Rybina², D.A. Gevorgian¹, Sh.M. Dostieva¹,
M.S. Lologaeva^{1,3}, G.A. Karimova^{1,3}

¹RUDN University
Russian Federation, Moscow

²ICCR Persona
Kazakhstan, Almaty

³State Clinical Hospital № 29 named after N.E. Bauman "Department of Health in Moscow"
Russian Federation, Moscow

SUMMARY

Pelvic floor dysfunction is an important medical and social problem in the female population. The impact of pelvic floor disorders (PFD) is likely to grow as the prevalence of these disorders increases with an aging population. Pregnancy and delivery are considered major risk factors in the development of POP and stress urinary incontinence. Pelvic floor dysfunction may involve pelvic organ prolapse and/or pelvic floor relaxation. Organ prolapse can include any combination of the following: urethra (urethrocele), bladder (cystocele), or both (cystourethrocele), vaginal vault and cervix (vaginal vault prolapse), uterus (uterine prolapse), rectum (rectocele), sigmoid colon (sigmoidocele), and small bowel (enterocele). Given the paucity of understanding of PFD pathophysiology, multicompartamental pathology, the high rate of recurrence and repeat surgery, imaging plays a major role in its clinical management. The magnetic resonance imaging (MRI) allows noninvasive, radiation-free, rapid, high-resolution evaluation of the multicompartamental defects in one examination. Findings reported at MR imaging of the pelvic floor are valuable for selecting candidates for surgical treatment and for indicating the most appropriate surgical approach.

Key Words: *magnetic resonance imaging, pelvic organ prolapse, pelvic floor dysfunction.*

Pelvic organ prolapse (POP) is a common condition, affecting 25–41% of middle-aged and elderly women [1, 2]. Pelvic floor disorders (PFD) are associated with a negative impact on quality of life (QoL) and health-care expenditures. The impact of POP is likely to grow as the prevalence of these disorders increases with an aging population [3-7].

The etiology is multifactorial including advanced age, multiparity, obesity, connective tissue diseases, pelvic surgery, and disorders resulting in increased intra-abdominal pressure [8].

Physical exam (PE) remains the primary modality to evaluate POP [9,10], but clinical examination alone is not enough diagnosing pelvic floor dysfunction. Physical examination can lead to underestimate or misdiagnose the site, degree, and nature of visceral prolapse of pelvic organ prolapse in 45–90% of patients and caused result in incorrect treatment and recurrence of symptoms in 10–30% of patients after surgery [11-13].

Magnetic resonance imaging (MRI) is a noninvasive diagnostic study with its multiplanar capability, lack of ionizing radiation and excellent soft tissue resolution. Static MRI demonstrates pelvic floor anatomy and defects of the supporting structures, while dynamic MRI (dMRI) visualizes pelvic organ mobility, pelvic floor laxity, (POP) and associated compartment defects [14,15].

Urinary incontinence (UI), (POP), and anal/fecal incontinence (AI/FI) symptoms commonly occur after pregnancy and delivery [16-18]. Hans Van Geelen et al. studied the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques with quantitative data carried out during pregnancy and after childbirth. They were performed a literature search in journals from 1960 until 2017 for articles dealing with the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement methods. The authors concluded that a pregnancy, especially first pregnancy, is associated with pelvic organ descent, decreased levator ani strength, and decreased urethral resistance. These changes were accentuated after vaginal delivery. Cesarean delivery was not completely protective. In most women, pelvic floor muscle function was recovered in the year after delivery. So, objective measurement techniques during pregnancy may allow identification of women susceptible to pelvic floor dysfunction later in life. It will offer the opportunity to initiate preventive treatment strategies, such as supervised pelvic floor muscle training and/or pessary placement [19].

To help standardize interpretation and grading of pelvic floor dysfunction with MRI, the HMO (H line, M line, organ prolapse) system was developed, which allows grading of various forms of PFD at dynamic MR images, by the use of

reference lines. The most commonly used reference line is the pubococcygeal line (PCL), which is drawn from the inferior border of the symphysis pubis to the last visible coccygeal joint. The PCL is not influenced by pelvic tilt, and includes the 2 important bony attachments of the pelvic floor (symphysis and coccyx). An alternative reference line is the midpubic line (MPL), which extends across the long axis of the pubic symphysis and denotes the level of the vaginal hymen, a landmark for clinical staging. The PCL is graded by the “rule of three” (see Table 1) [20,21] and the MPL is quantitated 5 stages (see Table 2). The anteroposterior diameter of the urogenital or levator hiatus is demarcated by the H line, which is drawn from the inferior border of the pubic symphysis to the posterior wall of the rectum at the level of the anorectal junction. A vertical line drawn at a right angle from the PCL to the most posterior aspect of the H line is called an M Line and signifies the vertical descent of the levator hiatus [22]. The HMO (H line, M line, and organ prolapse) system clearly defines and differentiates between the two main components of PFD: pelvic floor relaxation (assessed by the H and M lines) and pelvic organ prolapse which measure by using the PCL or MPL (see Table1,2) [23].

Table 1 - HMO classification: diagnostic criteria.

	Small/Mild	Moderate	Large/Severe
H line(cm)	6-8	8-10	>10
M line(cm)	2-4	4-6	>6
Organ descent			
(rule of 3) (cm)	<3	3-6	>6

Table 2 - Grading of pelvic organ prolapse using MPL.

Stage	Distance from the MPL
0	> 3 cm above the MPL
1	>1- 3 cm above the MPL
2	Within 1 cm above or below the MPL
3	> 1 cm below the MPL
4	Complete organ eversion

Frank C. Lin at al. compared dMRI defecography phase findings with physical examination (PE) grading in the evaluation of pelvic organ prolapse (POP). They retrospectively reviewed 274 consecutive patients who underwent Baden-Walker (B-W) grading and dMRI with defecography. Anatomically significant POP on PE was defined as B-W Grade ≥ 3 and on dMRI by dMRI Grade ≥ 2 . The dMRI defecography demonstrated good correlation for anatomically significant prolapse in anterior and posterior compartments. dMRI was superior to PE for enterocele detection and was better able to distinguish an enterocele from a rectocele. The authors recommend that patients with difficult or ambiguous physical examinations, multicompartment prolapse, or prior failed repairs may have dMRI performed for additional evaluation [24].

The pelvic floor is divided anatomically into the anterior,

middle, and posterior compartments [25]. Pelvic floor dysfunction can involve any of these compartments and lead to respective symptoms, such as urinary or fecal incontinence or chronic constipation, pelvic pain, and organ prolapse. As abnormalities of the three pelvic compartments are frequently associated, the treatment of pelvic floor dysfunction is becoming increasingly dependent on preoperative imaging [26].

Urethral hypermobility can be frequently associated with cystocele. In these severe cases, the posterior wall of the bladder descends disproportionately more than the anterior wall, resulting in a downward and clockwise bladder rotation as well as urethral prolapse. In the postoperative period, in such patients will occur stress urinary incontinence after the elimination of cystocele. In order to avoid such cases, Boyajyan at al. propose to conduct a separate preoperative assessment of the location of the urethra and bladder using dMRI [27].

The structures supporting the uterus and vagina include the pubocervical fascia, cardinal, and uterosacral ligaments. At rest, the normal position of the uterus is well above the PCL. Prolapse can be graded as mild (<3 cm), moderate (3–6 cm), or large (>6 cm) [22]. The laxity of the uterosacral ligaments allows the cervix to move anteriorly, resulting in progressive uterine retroversion and subsequent prolapse [28]. The vagina pathologically displaces inferiorly on dynamic MRI, and distal portion moves anteriorly. Due to the shared fascial supports, uterine prolapse often associates with cystocele and anterior vaginal wall eversion. [26] In some patients often develop concurrent enteroceles as the small bowel descends in the potential space of the dead end. So, vaginal vault prolapse can be associated with multicompartmental defects, therefore comprehensive assessment of the entire pelvis with MRI is particularly important [29].

The diagnosis of prolapse of the posterior vaginal compartment, which is common in women with symptoms of prolapse and obstructed defecation: gynecologists call posterior vaginal wall descent a ‘rectocele’, but this appearance may be caused different anatomical conditions, which are difficult to identify without imaging. These include true radiological rectocele, perineal hypermobility, enterocele, rectoenterocele, sigmoidocele, mesenterocele and rectal intussusception [30,31]. These herniation defects present the diagnostic challenge at physical examination, especially when multiple organs are involved. DMRI is ideally suited to preoperative characterization of these bulges. For example, MRI differentiates enteroceles and high rectoceles, enabling more efficient surgical planning with safer planes for intraoperative dissection [32-34].

Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) gathered expert consensus for develop recommendations that can be used as guidance for standardized approach regarding indications, patient preparation, sequences acquisition, interpretation and reporting of MRI for diagnosis and grading of PFD. They created reporting template which include two main sections for measurements and grading. The experts commend to use the PCL as the reference line to measure pelvic organ prolapse, «the rule of three» for the grading system in the anterior and

middle compartments starting at 1 cm below the PCL and «the rule of two» - for grading the anterior rectal wall bulge in rectoceles [35].

PFD is an important medical and social problem in the female population. As abnormalities of the three pelvic compartments are frequently associated, a complete survey of the entire pelvis is necessary before surgical repair. Because

of its inherent soft tissue contrast and multiplanar capabilities, functional MRI can provide comprehensive details of pertinent disorders without radiation exposure. MRI plays an integral part in both the diagnosis and management of pelvic floor dysfunction [36-38]. In addition, it has tremendous potential to be used as a research tool in trying to understand the pathophysiology of POP.

REFERENCES:

1. Nygaard I, Barger M. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA*. 2008;300(11):1311–6.
2. Hendrix S, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1160–6.
3. Jacobsen LA, Kent M, Lee M, Mather M (2011) America's aging population. *Popul Bull* 66:1–18
4. Law YM, Fielding JR. MRI of pelvic floor dysfunction: review. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(Suppl 6): S45–53
5. Wu J, Hundley A, Fulton R, Myers E. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1278–1283
6. M.R. Orazov, L.R. Toktar, M.B. Khamoshina, D.A. Gevorgyan, Sh.M. Dostieva, M.S. Lologaeva, G.A. Karimova. Possibilities of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Pelvic Organ Prolapse. *T-pacient №1–2/18/ 2020*. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10002 (in Russ.).
7. V. Lokshin, R. Valiev, A. Rybina, K. Zaichenko “Poor responders” – modern ideas, principles of management in ART programs. Review. *Bulletin the National academy of sciences of the Republic of Kazakhstan ISSN 1991-3494 Volume 2, Number 378 (2019), 177 – 188* <https://doi.org/10.32014/2019.2518-1467.54>
8. Garcna del Salto L, de Miguel Criado J, Aguilera del Hoyo LF, Gutiérrez Velasco L, Fraga Rivas P, Manzano Paradela M, Dñez Pírez de las Vacas MI, Marco Sanz AG, Fraile Moreno E. MR imaging–based assessment of the female pelvic floor. *Radiographics*. 2014;34(5);1417-39.
9. Gupta S, Sharma JB, Hari S, Kumar S, Roy KK, Singh N. Study of dynamic magnetic resonance imaging in diagnosis of pelvic organ prolapse. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(4):953-958. doi:10.1007/s00404-012-2381-8.
10. Comiter C V., Vasavada SP, Barbaric ZL, Gousse AE, Raz S. Grading pelvic prolapse and pelvic floor relaxation using dynamic magnetic resonance imaging. *Urology*. 1999;54(3):454-457. doi:10.1016/S0090-4295(99)00165-X.
11. Maglinte DD, Kelvin FM, Fitzgerald K, Hale DS, Benson JT. Association of compartment defects in pelvic floor dysfunction. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Feb;172(2):439-444.
12. Kelvin FM, Hale DS, Maglinte DD, Patten BJ, Benson JT. Female pelvic organ prolapse: diagnostic contribution of dynamic cystoproctography and comparison with physical examination. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jul;173(1):31-37.
13. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, Spino C, Whitehead WE, Wu J, Brody DJ; Pelvic Floor Disorders Network. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA*, 2008; 300(11): p.1311-1316.
14. Etlik O, Arslan H, Odabasi O et al (2005) The role of the MR fluoroscopy in the diagnosis and staging of the pelvic organ prolapse. *Eur J Radiol* 53:136–141
15. Grassi R, Lombardi G, Reginelli A et al (2007) Coccygeal movement: assessment with dynamic MRI. *Eur J Radiol* 61: 473–479
16. Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194:339–45. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.07.051>.
17. Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW, Luber KM. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol*. 2006; 107:1253–60. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000218096.54169.34>.
18. Burgio KL, Borello-France D, Richter HE, Fitzgerald MP, Whitehead W, Handa VL, et al. Risk factors for fecal and urinary incontinence after childbirth: The Childbirth and Pelvic Symptoms Study. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1998–2004. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01364.x>.
19. Hans Van Geelen, Donald Ostergard, Peter Sand. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. *International Urogynecology Journal* 2018
20. Garcna del Salto L, de Miguel Criado J, Aguilera del Hoyo LF, Gutiérrez Velasco L, Fraga Rivas P, Manzano Paradela M, Dñez Pírez de las Vacas MI, Marco Sanz AG, Fraile Moreno E. MR imaging–based assessment of the female pelvic floor. *Radiographics*. 2014;34(5);1417-39.
21. Kobi M, Flusberg M, Paroder V, Chernyak V. Practical guide to dynamic pelvic floor MRI. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 2018;47(5): p.1155-1170.
22. Colaiacomo MC, Masselli G, Poletti E, et al. Dynamic MR imaging of the pelvic floor: a pictorial review. *Radiographics* 2009;29(3): e35.
23. Frank C. Lin MD, Joel T. Funk MD, Hina Arif Tiwari MD, Bobby T. Kalb MD, Christian O. Twiss MD, Dynamic Pelvic MRI Evaluation of Pelvic Organ Prolapse Compared to Physical Exam Findings, *Urology* (2018), doi: 10.1016/j.

- urology.2018.05.031
24. Bitti GT, Argiolas GM, Ballicu N, Caddeo E, Cecconi M, Demurtas G, Matta G, Peltz MT, Secci S, Siotto P. Pelvic floor failure: MR Imaging evaluation of anatomic and functional abnormalities. *Radiographics* 2014; 34:429-448.
 25. Kelvin FM, Maglinte DD, Hornback JA, Benson JT. Pelvic prolapse: assessment with evacuation proctography (defecography). *Radiology* 1992; 184:547-551.
 26. Boyadzhyan L., Raman S.S., Raz S. Role of static and dynamic MRImaging in surgical pelvic floor dysfunction // *RadioGraphics*. – 2008. – Vol. 28. – P. 949–967.
 27. Raz S, Stothers L, Chopra A. Vaginal reconstructive surgery for incontinence and prolapse. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's urology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1998; 1059–1094.
 28. Maglinte DD, Kelvin FM, Fitzgerald K, Hale DS, Benson JT. Association of compartment defects in pelvic floor dysfunction. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Feb;172(2):439-444.
 29. Deval B, Haab F. What's new in prolapse surgery? *Curr Opin Urol* 2003; 13:315–323.
 30. Dietz HP, Steensma AB. Posterior compartment prolapse on two- dimensional and three- dimensional pelvic floor ultrasound: the distinction between true rectocele, perineal hypermobility and enterocele. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26:73–7.
 31. Perniola G, Shek K, Chong C, Chew S, Cartmill J, Dietz H. Defecation proctography and translabial ultrasound in the investigation of defecatory disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol*.2008; 31:567–71
 32. Rodriguez LV, Raz S. Diagnostic imaging of pelvic floor dysfunction. *Curr Opin Urol* 2001;11: 423–428.
 33. Lienemann A, Anthuber C, Baron A, Reuser M. Diagnosing enteroceles using dynamic magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 205–212.
 34. Gousse AE, Barbaric ZL, Safir MH, Madjar S, Marumoto AK, Raz S. Dynamic half Fourier acquisition single shot turbo spin-echo magnetic resonance imaging for evaluating the female pelvis. *J Urol* 2000; 164:1606–1613.
 35. El Sayed RF, Alt CD, Maccioni F et al (2017) Magnetic resonance imaging of pelvic floor dysfunction – joint recommendations off the ESUR and ESGAR Pelvic Floor Working Group. *Eur Radiol* 27:2067–2085
 36. Hetzer FH, Andreisek G, Tsagari C, Sahrbacher U, Weishaupt D. MR defecography in patients with fecal incontinence: imaging findings and their effect on surgical management. *Radiology*, 2006; 240(2): p. 449-457.
 37. Devaraju Kanmaniraja, Hina Arif-Tiwari Suzanee, L.at al. MR defecography review. *Abdominal Radiology*. doi.org/10.1007/s00261-019-02228-4
 38. W, Häcker A, Baumann C, Heinzlbecker J, Schoenberg SO, Michaely HJ. The value of dynamic magnetic resonance imaging in interdisciplinary treatment of pelvic floor dysfunction. *Abdom Imaging*. 2015 Oct;40(7):2242-2247.

DOI 10.37800/RM2020-1-17

MPHTI 76.29.48

ПРИЧИНЫ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ

М.Р. Оразов¹, В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Л.М. Михалева², С.В. Волкова¹, М.З. Абитова¹¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, Москва²ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека
Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

В данной статье обсуждаются причины и механизмы возникновения бесплодия при эндометриозе в рамках версий и контраргументов. Выделено четыре основных фактора эндометриоз-ассоциированного бесплодия: трубно-перитонеальный, овариальный, эмбриональный и эндометриальный. Учитывая противоречивость научных данных, отмечена необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие

Учитывая, что симптомы эндометриоза были описаны еще в 1690 г. [1] и по прошествии 330 лет до сих пор нет единого мнения о причинах и механизмах развития этого уникального заболевания, которое называют «болезнью-загадкой и эпидемией XXI века», то в ассоциации с бесплодием эта проблема приобретает еще более масштабное значение.

Истинные причины и механизмы бесплодия, вызванного эндометриозом, в полной мере не известны, вопросы о вкладе того или иного фактора крайне дискуссионны, а ответы носят контраргументный характер. С целью структуризации данных мы выделяем четыре причинно-значимых фактора эндометриоз-ассоциированного бесплодия: трубно-перитонеальный, овариальный, эмбриональный и эндометриальный. Возможно, как их сочетание, так и изолированные формы.

Трубный и перитонеальный факторы

В части случаев причиной бесплодия при эндометриозе является непроходимость маточных труб, обусловленная анатомическими изменениями в полости малого таза за счет спаечного процесса. Существует и контраргументное мнение о наличии нарушений функциональной активности маточных труб при эндометриозе [2]. Но в связи с немногочисленными работами, посвященными этой теме, данный фактор не столь сильно принимается во внимание в качестве веской причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Интересна связь между степенью поражения органов малого таза эндометриозом и влиянием на фертильность. Во многих наблюдениях отмечается следующая зависимость: чем выраженнее степень поражений, тем хуже вероятность спонтанного зачатия [3]. Контраргументом выступают изолированные «малые» формы перитонеального эндометриоза, которые, казалось бы, вряд ли способны влиять на фертильность. Но в свете современных исследований поверхностный перитонеальный эндометриоз

признается одним из главных факторов риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия [4], а долгие годы мучающая ученых загадка: как один единственный очаг эндометриоза на брюшине может вызвать бесплодие при отсутствии других факторов, – на наш взгляд, практически разгадана.

Ответ кроется в том, что эндометриоз, признанный хроническим воспалительным заболеванием, ассоциируемым с нарушенным иммунным статусом, способен изменять состав перитонеальной жидкости, тем самым ухудшая качество ооцитов, сперматозоидов, эмбрионов и способность blastocysts к имплантации. Эндометриозидные перитонеальные импланты сперва индуцируют острую воспалительную реакцию, которая связана с рекрутингом и активацией подмножества T-хелперов и регуляторных T-клеток (Treg), продуцирующих большое количество медиаторов воспаления [5]. Окислительный стресс выступает кофактором в данном процессе, запускающая аномальную продукцию цитокинов через индукцию ядерного фактора каппа-легкой цепи-энхансера активированных B-клеток (NF-κB), что способствует усилению роста эндометриозидных гетеротопий [6]. Длительная активация перитонеальных макрофагов цитокинами приводит к переходу в хроническое воспаление и способствуют образованию адгезивных поражений на брюшине [7].

Небезызвестный факт, что огромная роль в патогенезе эндометриоза принадлежит гормональным факторам, но существует контраргументный вопрос: как в данном случае объяснить продолжение роста и прогрессирования эндометриоза у овариоэктомированных животных? Ответ кроется во врожденной иммунной системе [8].

Микробные патогены распознаются Toll-подобными рецепторами, которые экспрессируются на макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, натуральных киллерах и эпителиальных клетках женского репродуктивного тракта [9]. Активируют данные рецепторы эндотоксины и

липополисахариды грамотрицательных бактерий, что через каскады реакций индуцирует все тот же транскрипционный фактор NF- κ B, который в свою очередь активирует транскрипцию контролируемых генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [10]. Таким образом, развитие и прогрессирование эндометриоза запускается и поддерживается путем повышения концентрации липополисахаридов в менструальной крови, которая ретроградно попадает в брюшную полость и становится источником ежемесячно повторяющейся активации врожденного иммунитета [8], а агрессивная перитонеальная жидкость становится ключевым фактором нарушения фертильности у больных эндометриозом.

ОВАРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР

Причины бесплодия, обусловленного овариальным фактором эндометриоза, заключаются прежде всего в снижении овариального резерва и нарушениях фолликулогенеза, а отсюда ухудшении качества ооцитов и эмбрионов.

Морфологические изменения, затрагивающие нормальную ткань яичника, инициированные эндометриомой, характеризуются низкой плотностью распределения и ускорением процессов атрезии фолликулов, изменениями стромального компартмента, а также фиброзирующей деформацией коркового вещества [11]. Описанные выше метаболические процессы, изменяющие состав перитонеальной жидкости, можно экстраполировать и на влияние токсического содержимого эндометриом на фолликулярный аппарат яичника. Действительно, в окружающем эндометриому корковом слое имеет место повышение уровня маркеров оксидативного стресса, медиаторов воспаления, цитотоксичных веществ, протеолитических ферментов, увеличение синтеза коллагена и фибронектина, а также ремоделирование коллагенового матрикса [12].

У женщин с эндометриозом отмечаются повышенные уровни цитокинов в фолликулярной жидкости, что негативно влияет на процессы созревания ооцитов [13,14]. Напротив, выявленное отсутствие значимых различий в уровне цитокинов, породило контраверсионное мнение о не столь важном значении воспалительной микросреды в нарушении качества ооцитов и эмбрионов [15]. В связи с этим необходимо сосредоточить внимание на роли половых стероидов и окислительного стресса.

Овариальный резерв – отражение репродуктивного потенциала женщины. Считается, что эндометриомы могут влиять на резерв яичника двумя способами: нарушением кровообращения в корковом веществе за счет его сдавления кистой и, следовательно, потерей фолликулов; и/или воспалительной микросредой, инициируемой кистой, приводящей к повреждению фолликулов [16]. Но в результате масштабного многофакторного анализа эндометриома не оказалась статистически значимой как фактор риска бесплодия [4], что представляет контраверсию о ее пагубном воздействии на репродуктивный потенциал у неоперированных пациенток. В подтверждение этому в мета-анализе было показано, что женщины с эндометриомой *in situ* имеют сходное количество антральных фолликулов (КАФ) по сравнению с женщинами без эндо-

метриоза [17]. Но стоит отметить, что при эндометриозе подсчет КАФ не обладает высокой прогностической ценностью в связи со снижением качества получаемых сонографических изображений за счет фиброзивно-адгезивных деформаций, нарушающих нормальную анатомию органов малого таза, поэтому результаты мета-анализа оказались контраверсионными.

Более надежным и простым способом оценки овариального резерва является определение уровня антимюллерового гормона (АМГ) в сыворотке крови. В последнем систематическом обзоре и мета-анализе (2018) было продемонстрировано значительное снижение уровня АМГ у неоперированных женщин с эндометриомой [18]. Несмотря на наличие единичных контраверсионных публикаций об отсутствии снижения уровня АМГ у женщин с эндометриодными кистами яичников, ни разу не подвергавшихся хирургическому лечению [19], этой глобальной работой, на наш взгляд, поставлена точка в вопросе негативного влияния эндометриомы на овариальный резерв. В связи с этим снижение и так обедненного овариального резерва при эндометриозах в результате их хирургического удаления не вызывает сомнений и подтверждено многочисленными исследованиями [20], но вопросы патогенеза до сих пор остаются нерешенными.

ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ФАКТОР

Существуют мнения о том, что бесплодие при эндометриозе может быть связано со снижением качества эмбрионов. Действительно, отмечается более низкое количество и качество извлекаемых ооцитов и получаемых в результате ЭКО эмбрионов, а также более медленное формирование бластоцисты [21]. Морфокинетические профили эмбрионов от пациенток с эндометриозом изменены, что указывает на негативное влияние заболевания на их качество [22], и наиболее часто наблюдаются анеуплоидии [23].

Основной причиной снижения качества эмбрионов считается несбалансированное окислительно-восстановительное состояние, которое приводит к их генетической нестабильности. Окислительный стресс препятствует развитию эмбрионов и вызывает эмбриотоксичность и тератогенез [24], а у женщин с эндометриозом отмечается сниженная антиоксидантная активность [25].

Значимость эмбрионального фактора бесплодия при эндометриозе поставлена под сомнение убедительными контраверсионными исследованиями, не выявившими принципиальных отличий в эмбрионах и их способности к имплантации в когорте пациенток с эндометриозом и без него [26].

Таким образом, эмбриональный фактор как причина эндометриоз-ассоциированного бесплодия, является достаточно привлекательным для проведения научных исследований, в связи с малым количеством накопленных данных и потенциальным влиянием на фертильность, но не лишенным контраверсий.

ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР

Феномен эндометриального бесплодия является предметом пристального интереса исследований в области фундаментальной и прикладной медицины, однако пред-

ставления о структурно-метаболических особенностях эндометрия и его роли в преодолении бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом, весьма разрозненны и неоднозначны [27].

Современные данные свидетельствуют о том, что эндометрий при эндометриозе имеет особые характеристики. Установленная молекулярно-генетическая дисрегуляция на фоне измененного рецепторного профиля эндометрия приводит к нарушению его рецептивности, детерминируя неудачи имплантации [28-30].

При эндометриозе, ассоциированном с бесплодием, во время «окна имплантации» наблюдается снижение таких критически значимых молекул для имплантации эмбриона, как LIF (фактор ингибирующий лейкемию – инициирует процесс децидуализации и имплантации), HOXA-10 (ген, кодирующий транскрипционные факторы, участвующие в росте, дифференциации и рецептивности эндометрия), гликоделин А (обладает иммуносупрессивным влиянием на эндометрий, необходимым для имплантации и сохранения беременности) и интегрины (потенцируют адгезию трофобласта эмбриона, способствуя имплантации) [27]. Кроме того, очень важную роль в рецептивности эндометрия играют локальные гормональные факторы и их взаимодействие со стероидными рецепторами, дисрегуляция которых отмечается при эндометриозе.

Существуют и контраверсионные мнения о роли эндометриального фактора в реализации нарушений репродуктивной функции при эндометриозе. У женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после программы ЭКО не было выявлено различий в частоте наступления беременности и ее прерывания на малых сроках [31]. Кроме того, пациентки с эндометриозом, получавшие донорские ооциты от здоровых женщин, не имели статистически значимых различий в частоте наступления беременности. Напротив, у пациенток, которые получали ооциты от женщин с эндометриозом, показатели имплантации были значительно ниже [32]. Трудности в преодолении бесплодия при тяжелом эндометриозе с помощью донорских ооцитов от здоровых женщин не базировались на снижении имплантации [33]. Данные факты подчеркивают то, что эндометриоз-ассоциированное бесплодие вызвано не причинами нарушений рецептивности эндо-

метрия, а, вероятнее всего, овариальным и/или эмбриональными факторами.

Взгляд на маркеры рецептивности эндометрия остается контраверсионным. Учитывая сложность организации как самого эндометрия, так и процесса имплантации подвергается критике использование единичных маркеров для оценки его рецептивности в виду их малой информативности [34]. В связи с этим необходим комплексный подход. Благодаря тесту ERA (endometrial receptivity analysis) появилась возможность анализировать сразу 238 генов, ответственных за восприимчивость эндометрия к имплантации [35]. После исследования эндометрия с помощью ERA у женщин с эндометриозом не было обнаружено каких-либо изменений его рецептивности [36], что послужило важным доводом в опровержении значимости эндометриального фактора как причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Учитывая контраверсионность данной темы, важно отметить, что в последнем систематическом обзоре и мета-анализе было сделано ясное заключение: эффективность применения ни отдельных маркеров, ни комплексного анализа генов (ERA) с целью оценки рецептивности эндометрия не доказана [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С медицинских и социально-экономических позиций эндометриоз-ассоциированное бесплодие является проблемой глобального масштаба, пролить свет на загадки которой пытается каждый ученый, причастный к данному вопросу. К сожалению, на современном уровне развития науки имеет место большое количество противоречивых и дискуссионных исследований, неоднозначность как причин, так и механизмов развития бесплодия при эндометриозе, а также версии и контраверсии о вкладе того или иного фактора в формирование репродуктивных нарушений. В данном случае мы можем лишь парировать словами Сократа: «В споре рождается истина», – а мир продолжает создавать целые фонды и консорциумы, чтобы оптимизировать направления для будущих исследований с целью поиска ответов на контраверсионные вопросы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. How old is endometriosis? Late 17th and 18th century description of the disease. *Fertil Steril.* 1999; 72: 10-4.
2. Стрижаков А.Н. Современные аспекты этиологии и патогенеза различных форм генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 1980; 10:13–17 [Strizhakov A.N. Sovremennyye aspekty etiologii i patogeneza razlichnyh form genital'nogo endometrioza. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1980; 10:13–17 (In Russian)].
3. Sun TT, Chen SK, Li XY et al. Fertility Outcomes After Laparoscopic Cystectomy in Infertile Patients with Stage III-IV Endometriosis: a Cohort with 6-10 years of Follow-up. *Adv Ther.* 2020. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11968545>.
4. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31(8): 1765-75.
5. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 795976.
6. Nanda A, K T, Banerjee P, Dutta M et al. Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. *Ann Lab Med.* 2020; 40(5): 390-397.
7. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (об-

- зор литературы). Проблемы репродукции. 2018; 24(2): 28-33. [Adamyan L.V., Martirosyan YA.O., Asaturova A.V. Etiopatogenez endometrioz-associirovannogo besplodiya (obzor literatury). Problemy reprodukcii. 2018; 24(2): 28-33 (In Russian)].
8. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018;17(2):125-133.
 9. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4: 499–511.
 10. Оразов М.Р. Токтар Л.Р. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(3): 29–37. [Orazov M.R. Toktar L.R. Bakterial'naya kontaminaciya: novoe slovo v patogeneze endometrioz. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 6(3): 29–37 (In Russian)].
 11. Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 1031–1037.
 12. Jwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 848595.
 13. Wu G., Bersinger N., Mueller M., Von Wolff M. et al Intrafollicular inflammatory cytokines but not steroid hormone concentrations are increased in naturally matured follicles of women with proven endometriosis. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2017; 34: 357-364
 14. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R et al. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33: 1363–1372.
 15. Yland J, Carvalho LFP, Beste M et al. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online.* 2020; 40(3): 399-408.
 16. RCOG. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility: Scientific Impact Paper No. 55. *BJOG.* 2018; 125: e19-e28.
 17. Hamdan M, Dunselman G, Li TC et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 809–825.
 18. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018; 110: 932–940.:e931.
 19. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod.* 2012; 27(11): 3294-303.
 20. Yılmaz Hanege B, Güler Çekic S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019; 11(2): 151-157.
 21. Kucera R, Babuska V, Ulcova-Gallova Z, Kulda V, Topolcan O. Follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone, insulin-like growth factor 1 and leptin in women with fertility disorders. *Syst Biol Reprod Med.* 2018; 64: 220–223.
 22. Freis A., Dietrich J.E., Binder M. et al. Relative Morphokinetics Assessed by Time-Lapse Imaging Are Altered in Embryos From Patients With Endometriosis. *Reprod. Sci.* 2018; 25: 1279–1285.
 23. Juneau C, Kraus E, Werner M et al. Patients with endometriosis have aneuploidy rates to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertil Steril.* 2017; 108: 284–8.
 24. Máté G, Bernstein LR, Török AL. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 725.
 25. Da Broi MG, Jordão AA, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev.* 2018; 85: 128–36.
 26. Sanchez AM, Pagliardini L, Cermisoni GC et al. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(2). pii: E83.
 27. М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент.* 2020; 1(18): 23-32. [M.R. Orazov, M.B. Hamoshina, L.M. Mihaleva i dr. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-associirovannom besplodii. *Trudnyj pacient.* 2020; 1(18): 23-32. (in Russian)].
 28. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Seminars in reproductive medicine.* 2013; 31: 109–24.
 29. Lessey BA, Young SL. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. *Seminars in reproductive medicine.* 2014; 32: 365–75.
 30. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial Receptivity in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis It is affected, let me show you why. *Fertil Steril.* 2017; 108(1): 19–27.
 31. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 152–6.
 32. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725–9.
 33. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III – IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; 74: 31–4.

34. Miravet-Valenciano J, Ruiz-Alonso M, Gomez E, Garcia-Velasco JA. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. *Fertil Steril*. 2017; 108: 28–31.
35. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alama P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011; 95: 50–60.
36. Garcia-Velasco JA, Fassbender A, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Thomas DH, Simon C. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 647–54
37. Craciunas L, Gallos I, Chu J et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(2): 202-223.

REFERENCES

1. How old is endometriosis? Late 17th and 18th century description of the disease. *Fertil Steril*. 1999; 72: 10-4.
2. Strizhakov A.N. Sovremennyye aspekty etiologii i patogeneza razlichnyh form genital'nogo endometrioz. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1980; 10:13–17 [Strizhakov A.N. Sovremennyye aspekty etiologii i patogeneza razlichnyh form genital'nogo endometrioz. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1980; 10:13–17 (In Russian)].
3. Sun TT, Chen SK, Li XY et al. Fertility Outcomes After Laparoscopic Cystectomy in Infertile Patients with Stage III-IV Endometriosis: a Cohort with 6-10 years of Follow-up. *Adv Ther*. 2020. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11968545>.
4. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod*. 2016; 31(8): 1765-75.
5. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 795976.
6. Nanda A, K T, Banerjee P, Dutta M et al. Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. *Ann Lab Med*. 2020; 40(5): 390-397.
7. Adamyana L.V., Martirosyan Ya.O., Asaturova A.V. Etiopatogenez endometrioz-assotsirovannogo besplodiya (obzor literatury). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2018; 24(2): 28-33. [Adamyana L.V., Martirosyan Ya.O., Asaturova A.V. Etiopatogenez endometrioz-assotsirovannogo besplodiya (obzor literatury). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2018; 24(2): 28-33 (In Russian)].
8. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2018;17(2):125-133.
9. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 499–511.
10. Orazov M.R. Toktar L.R. Bakterial'naya kontaminatsiya: novoe slovo v patogeneze endometrioz. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6(3): 29–37. [Orazov M.R. Toktar L.R. Bakterial'naya kontaminatsiya: novoe slovo v patogeneze endometrioz. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6(3): 29–37 (In Russian)].
11. Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril*. 2014; 101: 1031–1037.
12. Jwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 848595.
13. Wu G., Bersinger N., Mueller M., Von Wolff M. et al. Intrafollicular inflammatory cytokines but not steroid hormone concentrations are increased in naturally matured follicles of women with proven endometriosis. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2017; 34: 357-364
14. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R et al. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2016; 33: 1363–1372.
15. Yland J, Carvalho LFP, Beste M et al. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40(3): 399-408.
16. RCOG. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility: Scientific Impact Paper No. 55. *BJOG*. 2018; 125: e19-e28.
17. Hamdan M, Dunselman G, Li TC et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015; 21: 809–825.
18. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018; 110: 932–940.:e931.
19. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod*. 2012; 27(11): 3294-303.
20. Yılmaz Hanege B, Güler Çekiç S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019; 11(2): 151-157.
21. Kucera R, Babuska V, Ulcova-Gallova Z, Kulda V, Topolcan O. Follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone, insulin-like growth factor 1 and leptin in women with fertility disorders. *Syst Biol Reprod Med*. 2018; 64: 220–223.
22. Freis A., Dietrich J.E., Binder M. et al. Relative Morphokinetics Assessed by Time-Lapse Imaging Are Altered in Embryos From Patients With Endometriosis. *Reprod. Sci*. 2018; 25: 1279–1285.
23. Juneau C, Kraus E, Werner M et al. Patients with endometriosis have aneuploidy rates to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertil Steril*. 2017; 108: 284–8.

24. Máté G, Bernstein LR, Török AL. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 725.
25. Da Broi MG, Jordão AA, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev*. 2018; 85: 128–36.
26. Sanchez AM, Pagliardini L, Cermisoni GC et al. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(2). pii: E83.
27. М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент*. 2020; 1(18): 23-32. [M.R. Orazov, M.B. Hamoshina, L.M. Mihaleva i dr. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-associirovannom besplodii. *Trudnyj pacient*. 2020; 1(18): 23-32. (in Russian)].
28. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Seminars in reproductive medicine*. 2013; 31: 109–24.
29. Lessey BA, Young SL. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. *Seminars in reproductive medicine*. 2014; 32: 365–75.
30. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial Receptivity in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis It is affected, let me show you why. *Fertil Steril*. 2017; 108(1): 19–27.
31. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 152–6.
32. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725–9.
33. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III – IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; 74: 31–4.
34. Miravet-Valenciano J, Ruiz-Alonso M, Gomez E, Garcia-Velasco JA. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. *Fertil Steril*. 2017; 108: 28–31.
35. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alama P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011; 95: 50–60.
36. Garcia-Velasco JA, Fassbender A, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Thomas DH, Simon C. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 647–54
37. Craciunas L, Gallos I, Chu J et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(2): 202-223.

SUMMARY

REASONS FOR ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

M.R. Orazov¹, V.E. Radzinsky¹, M.B. Khamoshina¹, L.M. Mikhaleva², S.V. Volkova¹, M.Z. Abitova¹

¹FGAOU VO "Peoples' Friendship University of Russia"
Russia, Moscow

²FGBNU Research Institute of Human Morphology
Russia, Moscow

This article discusses the causes and mechanisms of the occurrence of infertility in endometriosis within the framework of versions and contraversions. The magnitude of the described problem is noted not only from a medical, but also from a socio-economic perspective. Four main factors of endometriosis-associated infertility were identified: tubal-peritoneal, ovarian, embryonic and endometrial. Given the inconsistency of scientific data, the need for further research is noted.

Keywords: *endometriosis, infertility*

ТҮЙІНДЕМЕ

ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН БЕДЕУЛІКТИҢ СЕБЕПТЕРІ

М.Р. Оразов¹, В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Л.М. Михалева², С.В. Волкова¹, М.З. Абитова¹¹«Ресей халықтар достығы университеті» ЖКБ ФМББМ
Ресей, Мәскеу²Адам морфологиясы ғылыми-зерттеу институты ФМББМ,
Ресей, Мәскеу

Бұл мақалада болжамдар мен контраверсиялар аясында эндометриоз кезінде бедеуліктің пайда болу себептері мен механизмдері талқыланады. Эндометриоз-ассоциацияланған бедеуліктің төрт негізгі факторы анықталды: түтікше-перитонеальді, овариалды, эмбрионалды және эндометриалды. Ғылыми мәліметтердің қарама-қайшылығын ескере отырып, одан әрі зерттеу қажеттілігі атап өтілді.

Түйін сөздер: эндометриоз, бедеулік

Информация об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва. E-mail: omekan@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

Mekan R. Orazov – MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia, Moscow. E-mail: omekan@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, засл. деят. науки РФ, Москва. E-mail: radzinsky@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>

Хамошина Марина Борисовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва. E-mail: khamoshina@mail.ru. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1940-4534>

Михалева Людмила Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕ, директор ФГБНУ Научно-исследовательского института морфологии человека, Москва. E-mail: mikhalevam@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Волкова Снежана Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва. E-mail: dr.slupus@yandex.ru. Тел. 89264160146. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2198-7927>

Абитова Марианна Заурбиевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва. E-mail: abitovamarianna@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2684-5322>

DOI 10.37800/RM2020-1-15

МРНТИ 76.29.47

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ АКУШЕРСКОГО ТРАВМАТИЗМА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

И.А. Жабченко

Д.м.н, профессор, зав. отделением патологии беременности и родов ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины"
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В статье предоставлены современные данные относительно частоты, факторов риска и причин акушерских травм мягких тканей родового канала. Представлены направления профилактических мер относительно предупреждения как самих травм, так и их ближайших и отсроченных осложнений. В качестве профилактических мер представлены преимущества двухэтапной санации родовых путей с помощью селективного пробиотика «Вагилак», что позволяет быстро устранить клинические признаки вагинального воспаления и предупреждает рецидивы процесса. В качестве вспомогательных средств для профилактики акушерского травматизма и лечения его последствий представлены возможности и преимущества увлажняющего геля и мыла для интимной гигиены «Вагилак». В статье определен профиль пациенток, которым показано применение данных препаратов перед родами, в родах и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: послеродовой период, акушерские травмы, вагинальное воспаление, профилактика, селективный пробиотик «Вагилак», увлажняющий гель, средство для интимной гигиены.

Актуальность и практическая значимость проблемы травматизма женщин во время вагинальных родов объясняется большой частотой травм мягких тканей родового канала (более 30% в отношении всех родов), что приводит к повышенной кровопотери в родах, развитию воспалительных и септических заболеваний, функциональной несостоятельности и предраковым заболеванием шейки матки, опущению и выпадению половых органов [12, 16].

Родовая травма – это нарушение целостности тканей родового канала матери, тканей и органов вследствие механического воздействия в процессе родов.

Около 20% родов осложняются травмами мягких тканей родового канала (вульвы, влагалища), 6-15% - повреждениями шейки матки, 1-2% - травмами тазовых органов (мочевого пузыря, прямой кишки). Значительно реже встречаются травмы костей и сочленений таза – 1%, разрывы матки – 1 на 3000-5000 родов. Также к акушерским травмам относятся послеродовой выворот матки и послеродовые свищи (мочеполовые, кишечно-влагалищные), частота которых точно не известна в силу разных причин (сокрытие информации в отделениях, позднее выявление свищей, когда женщина находится уже вне больницы и др.) [12,15,16].

По поводу акушерских свищей в последнее время появилась неутешительная статистика ВОЗ, которая гласит, что эти травмы в странах с низким уровнем доходов зафиксированы более, чем у 2 миллионов женщин, причем ежегодно количество таких больных увеличивается на 50-100 тысяч [20]. В этих странах акушерский свищ

образуется в 5% случаев рождения живых детей. По данным различных исследователей, при родах, которые приводят к образованию акушерских свищей, дети чаще всего умирают: в период 2004-2008 г.г. дети умирали в 85-92%, а потом еще часть выживших детей умирала в период новорожденности. В то же время такие травматические роды являются причиной 8% всех случаев смерти матерей и одной из четырех основных причин материнской смертности и заболеваемости в беднейших странах мира [7].

К факторам риска развития родовых травм можно отнести: рубцовые изменения тканей, длительные воспалительные заболевания (вульвовагинит, цервицит и т. п.), половой инфантилизм, ригидность тканей у первобеременных старшего возраста, крупный плод.

Причиной развития материнского травматизма может стать патологическое течение родов, а именно: наличие крупного плода, переносная беременность, анатомически/клинически узкий таз, стремительные/затяжные роды, разгибательные вставления головки плода, тазовое предлежание плода с запрокидыванием ручек/головки, несвоевременное излитие околоплодных вод [12, 15].

Другими причинами травматизма матери во время вагинальных родов могут стать акушерские операции (несоблюдение техники наложения акушерских щипцов, экстракция плода за тазовый конец, неадекватное обезболивание женщины) [12].

Часто имеет место сочетание двух и более причин и факторов риска, что усиливает степень травматизации

родовых путей. Даже у практически здоровых женщин частота разрывов мягких тканей родового канала составляет 9,3-13,3%, эпизио- и перинеотомий - 11,9% [1, 15].

КЛАССИФИКАЦИЯ РОДОВЫХ ТРАВМ МАТЕРИ

По причинам возникновения: - самопроизвольные; принудительные (осложнения акушерских вмешательств)

По механизму возникновения: - механические (связаны с перерастяжением тканей); - морфологические (обусловленные гистохимическими и рубцовыми изменениями в тканях); - смешанные (механо-гистопатические).

Родовые травмы опасны своими как ближайшими, так и отдаленными последствиями в отношении качества жизни и здоровья женщины.

Так, к *ближайшим последствиям* можно отнести повышенную кровопотерю в родах, нарушение иннервации, рецепции и трофики поврежденных тканей, что приводит к неэффективному их восстановлению и заживлению (до 30% - вторичным натяжением), развитие воспалительных и септических заболеваний, болевой синдром, психологическую напряженность, нарушение формирования контакта «мать-новорожденный ребенок» [12...16].

К *отсроченным проблемам, связанным с акушерскими травмами* следует отнести функциональную несостоятельность половых органов, фоновые и предраковые заболевания шейки матки, опущение и выпадение половых органов, зияние половой щели, нарушение иннервации, рецепции и трофики поврежденных тканей, хронизацию воспалительных процессов, и, как следствие, ухудшение общего качества жизни.

Несвоевременная диагностика и неадекватное лечение воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта, связанных с урогенитальными инфекциями и вирусными поражениями, приводят к хронизации процесса и становятся одной из предпосылок трансформации фоновых процессов шейки матки в предраковые и онкологические процессы, послеродовых септических осложнений у женщины и новорожденного, а в будущем - инвалидизации женщин репродуктивного возраста [2, 4, 5, 8, 9, 11].

Именно из этих соображений особое значение приобретает необходимость проведения профилактических мероприятий, которые можно разделить на первичную и вторичную профилактику родовых травм матери.

Итак, к мерам *первичной профилактики* можно отнести:

- выявление и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний половой сферы у супружеской пары на этапе прегравидарной подготовки;
- восстановление вне беременности повреждений и несостоятельности шейки матки после предыдущих родов/вмешательств; коррекция зияния половой щели (дает уменьшение инфицирования влагалища на 20 %);
- своевременное выявление и лечение экстрагенитальных заболеваний, которые могут способствовать повышенному акушерскому травматизму (сахарный диа-

бет, ожирение, санация хронических очагов инфекций экстрагенитальной локализации);

- адекватное ведение беременности (профилактика развития крупного плода, патологической прибавки массы тела беременной, периодический контроль состояния вагинальных выделений и двухэтапная санация при необходимости с использованием селективного пробиотика на втором этапе).

Первый этап санации половых путей направлен на элиминацию выявленных возбудителей (по результатам культурального исследования). На втором этапе показано использование пробиотика селективного действия за счет тропности входящих в него штаммов лактобактерий к вагинальному и уретральному эпителию. Именно такими свойствами обладает пробиотик «Вагилак».

Lactobacillus rhamnosus GR-1®	Lactobacillus reuteri RC-14®
Выделен из дистальных отделов уретры здоровых женщин в 1980г.	Выделен из влагалища здоровых женщин в 1980г.
Безопасность подтверждена многочисленными исследованиями	Безопасность подтверждена многочисленными исследованиями
Способен колонизировать влагалище; разрушать биопленки условных патогенов	Способен колонизировать влагалище; разрушать биопленки условных патогенов
Продуцирует бактерициноподобные вещества, биосурфактант	Продуцирует перекись водорода, биосурфактант
Обладает антиграмположительной активностью	Обладает антиграмположительной активностью
Сохраняет жизнеспособность после прохождения через ЖКТ	Сохраняет жизнеспособность после прохождения через ЖКТ

Таким образом, этот препарат отвечает всем требованиям, предъявляемым к пробиотикам, а именно: выраженная адгезивная способность; способность уменьшать или исключать "прилипание" патогена; способность выживать и размножаться во влагалищной среде; способность синтезировать органические кислоты, перекись водорода, бактериоцины; способность проявлять стойкость к влагалищным бактерицидным средствам, в т.ч. и спермицидам; неспособность вызывать токсичное действие на влагалищный биотоп; способность коагрегировать с эндогенными бактериями, образуя колонии (Г. Рейд, Э. Брюс, 1980, Канада).

Несомненным преимуществом данного пробиотика является его выпуск в двух формах – вагинальной и пероральной, что позволяет провести последовательное заселение влагалища тропными к его эпителию штаммами лактобактерий с доказанной эффективностью. Начиная с 7-дневного курса вагинального восстановления микрофлоры половых путей препаратом «Вагилак», мы создаем благоприятные условия не только для заселения нормальной микрофлорой, но и для ее размножения и питания, а также поддержки имеющейся лактофлоры организма хозяина, за счет входящих в состав препарата фруктоолигосахаридов в качестве питательного субстрата и молочной кислоты для создания благоприятной среды обитания.

В дальнейшем можно продолжить 2-3-недельный курс санации уже с помощью пероральной формы данного же пробиотика, что позволяет закрепить достигнутый результат и профилаксировать рецидивы дисбиоза вла-

галища. Уникальность пероральной формы «Вагилака» заключается в сохранении всех свойств лактобактерий при прохождении их через желудочно-кишечный тракт и способности заселения влажной области благодаря анатомической близости перинеальной области.

К мерам вторичной профилактики можно отнести:

- взвешенную оценку соответствия размеров таза матери и головки плода накануне родов;
- профилактику аномалий родовой деятельности;
- уменьшение акушерской агрессии во время родов (отказ от рутинной стимуляции родовой деятельности окситоцином, использования недопустимых приемов по типу метода Кристеллера и т.п.);
- адекватное обезболивание родов;
- соблюдение современных принципов ведения нормальных родов: выбор позы роженицей во время родов, применение приемов защиты промежности и т.п. (согласно Рекомендациям ВОЗ, 2018 г.) [22];
- применение во втором периоде родов специальных увлажняющих гелей для облегчения продвижения головки по родовому каналу и уменьшения акушерского травматизма (гель «Вагилак»);
- своевременный осмотр родовых путей, скорейшее и эффективное восстановление их целостности с применением правил асептики и антисептики и современных шовных материалов [22, 23].

Увлажняющий гель «Вагилак» является средством для интимного ухода с дополнительным лечебно-профилактическим действием. К его эффектам можно отнести физиологичное увлажнение слизистой, быстрое устранение сухости, жжения, дискомфорта. Гель способствует поддержанию оптимального pH и восстановлению естественной микрофлоры, а также предупреждает образование микротрещин на слизистой и способствует ее восстановлению.

В контексте рассматриваемой темы следует отметить, что гель «Вагилак» уменьшает силу трения при прохождении плода по родовым путям, снижая риск материнского и детского травматизма, особенно при крупном плоде и перенесенной беременности, что расширяет возможности его использования в акушерской практике.

В практической деятельности врач послеродового отделения сталкивается уже с фактом существования родовой травмы, поэтому его задачей является скорейшее и эффективное восстановление целостности родовых путей женщины и не допущение развития гнойно-септических осложнений с последующим нарушением функции половых органов.

Важно учитывать еще и психологическую составляющую: послеродовой период совпадает с началом формирования новых семейных связей, а болезнь матери или ребенка может нарушить этот процесс [4, 15, 20]. Первые дни после родов очень важны для формирования взаимоотношений между мамой и ребенком. Поэтому эффективное и безопасное уменьшение боли и воспаления является важным не только для быстрого заживления ран и предупреждения осложнений, но и для психологического здоровья женщины и формирования адекватной лактации.

Предотвращению этих неблагоприятных моментов должны способствовать разработка и применение новых подходов и средств лечения и профилактики последствий родового травматизма.

Таким образом, при ведении послеродового периода у женщин с травмами мягких тканей родовых путей следует придерживаться следующего алгоритма действий:

- активный двигательный режим;
- соблюдение правил личной гигиены с применением специальных средств интимной гигиены с молочной кислотой и антисептическим эффектом (мыло для интимной гигиены «Вагилак»);
- профилактика гнойно-септических осложнений (по показаниям - антибиотикотерапия, применение местных комплексных антимикробных средств, разрешенных в период лактации; восстановление микробиоценоза половых путей с использованием селективных пробиотиков в вагинальной или пероральной форме – «Вагилак»);
- устранение вагинального дискомфорта (зуд, жжение) и профилактика нарушений заживления ран и хронизации воспалительного процесса в поврежденных тканях (местная противовоспалительная терапия, средства для интимной гигиены).

Мыло для интимной гигиены «Вагилак» рекомендовано к использованию не только взрослым женщинам, но и девочкам для ежедневной гигиены, особенно для гигиены во время менструации, в период беременности и после родов, после посещения бассейна, после полового контакта.

Экстракты ромашки и календулы, входящие в его состав, оказывают противовоспалительное, антисептическое, увлажняющее действие, а молочная кислота восстанавливает и поддерживает нормальный уровень pH половых путей, что является действенной профилактикой развития и хронизации инфекций половых путей.

В послеродовом периоде, особенно при наличии травм мягких тканей родовых путей, мыло для интимной гигиены «Вагилак» быстро устраняет зуд и неприятные ощущения, нормализует pH во влажной области, что предотвращает развитие вагинальных инфекций, и выступает в качестве вспомогательного средства в терапии вагинальных дисбиозов на фоне терапии пробиотиками (например, «Вагилаком», per os).

При обнаружении патогенной микрофлоры следует применять двухэтапную этиотропную терапию в сочетании с противовоспалительным лечением и пробиотиками, что позволит быстрее устранить симптомы острого воспаления и элиминировать возбудитель, тем самым не допустив хронизации процесса [20, 25].

Обобщая, можно определить профиль пациенток послеродового отделения, которым показана профилактика воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей:

- родильницы с травмами мягких тканей родовых путей
- родильницы после применения вагинальных родоразрешающих операций (акушерские щипцы, вакуум-экстракция плода, экстракция плода за тазовый конец, плодоразрушающие операции) и вспомогательных опе-

раций (эпизио-, перинеорафия и -ррафия)

- родильницы после длительных затяжных родов;
- родильницы старшего возраста (35 л. +)
- родильницы с соматическими заболеваниями (са-

харный диабет, ожирение, метаболический синдром, заболевания опорно-двигательного аппарата с ограничением движений женщины и т.д.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жабченко І.А. Прогнозування та профілактика акушерської та перинатальної патології у здорових вагітних. – Автореф. дис. ... д.мед.н.: 14.01.01. – Київ, 2003. – 32 с.
2. Жабченко І.А. Современные представления о патогенезе и лечении воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей у женщин // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. – № 25 (110). – 2017. – С. 5-11.
3. Евсеев А.А. Вагинальный дисбиоз и методы его коррекции // Вестник акушерства и гинекологии. – 2007. – № 4. – С. 65-69.
4. Жабченко І.А., Бондаренко Е.Н., Коваленко Т.Н. Современный взгляд на профилактику и лечение акушерских травм мягких тканей родового канала // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2007. – Т.143, Ч. III. – С. – 71-75.
5. Жабченко І.А., Буткова О.И., Черненко Т.С., Шевель Т.Г. Дисбиоз половых путей у беременных: причины, механизмы развития и современные методы коррекции (обзор литературы) / Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2009. – Т.145, Ч. II. – С. – 124-128.
6. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Н.Т. Савченко. – М: МЕДпресс-информ, 2007.
7. Лехновська Т. Минуле та сучасність акушерської нориці // З турботою про жінку. – 2019. – № 7 (100). – С. 63-66.
8. Обоскалова Т.А. Особенности современного течения инфекционных процессов половых путей у женщин и пути их коррекций. Эффективная фармакотерапия // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5.
9. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Пути повышения эффективности терапии микст-инфекций гениталий у женщин репродуктивного возраста // Медико-социальные проблемы семьи. – 2012. – № 1. – С.1-3.
10. Прилепская Е.А., Зайцев А.В., Тупикина Н.В. Роль междисциплинарного подхода в лечении инфекций нижних мочевых путей // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 1. – С. 26-33.
11. Сидорова И.С., Боровкова Е.И. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста. – М: Практическая медицина, 2007.
12. Сытник І.А. Родовой травматизм, прогнозирование и пути его профилактики. – Дис...д.мед.н.: 14.00.01. – Киев, 1988. – 32 с.
13. Татарчук Т.Ф. Что нового в лечении синдрома аномальных вагинальных выделений // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – № 6 (44).
14. Туманова Л.Е., Коломиец О.В. Микроэкология влагалища и цервикального канала у беременных с патологией шейки матки // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 46- 48.
15. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовой период. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 272 с.
16. Чужа Н.Н. Отдаленные последствия акушерских травм шейки матки // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2005. – Випуск 14, книга 3. – С. 75-78.
17. Feghali C.A, Wright T.M. Cytokines in acute and chronic inflammation // Front Biosci. 1997. – Jan 1;2: P. 12-26. Review.
18. Sironi M., Massimiliano L., Transidico P. et al. Differential effect of benzydamine on pro-versus anti-inflammatory cytokine production: lack of inhibition of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist // Intern.J.Clin.Labor.Research. – 2000. – Vol. 30, Issue 1. – P. 17-19.
19. Stelmachow J., Sawiski W., Spiewankiewicz B., Cendrowski K. Efficacy and tolerance of benzydamine in the treatment of vaginal infections // Med Sci Monit. – 1998. – № 4 (6). – P. 1040-1042.
20. Czajka R. et al. Исследование эффективности бензидамина (Тантум Роза) в форме вагинального лаважа при лечении болей и дискомфорта в перинеальной области в раннем послеродовом периоде // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – № 1 (том 18).
21. worldwifistulafund.org.www.who.int.
22. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. WHO, 2018. – 210 p.
23. WHO recommendations for prevention and treatment peripartum infections. URL:http://aapps.who.int/iris/bitstream/10665/186171/1/9789241549363_eng.pdf.

REFERENCES

1. Zhabchenko I.A. Prognozuvannya ta profilaktika akusherskoYi ta perinatalnoYi patologiyi u zdorovih vagItnih. – Avtoref. dis. ... d.med.n.: 14.01.01. - KiYiv, 2003. - 32 s.
2. Zhabchenko I.A. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze i lechenii vospalitelnykh zabolevaniy nizhnih otdelov polovykh putey u zhenshin // Medichni aspekti zdorov'ya zhInki. - 2017. - # 25 (110). – 2017. – S. 5-11.
3. Evseev A.A. Vaginalnyy disbioz i metody ego korrektsii // Vestnik akusherstva i ginekologii. - 2007. - # 4. - S. 65-69.
4. Zhabchenko I.A., Bondarenko E.N., Kovalenko T.N. Sovremennyy vzglyad na profilaktiku i lechenie akusherskikh travm myagkikh tkaney rodovogo kanala // Trudy Krymskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. S.I. Georgievskogo «Problemy, dostizheniya i perspektivy razvitiya mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdavoohraneniya». – 2007. – T.143, Ch. III. - S. - 71-75.
5. Zhabchenko I.A., Butkova O.I., Chernenko T.S., Shevel T.G. Disbioz polovykh putey u beremennykh: prichiny, mehanizmy razvitiya i sovremennyye metody korrektsii (obzor literatury) / Trudy Krymskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. S.I. Georgievskogo «Problemy, dostizheniya i perspektivy razvitiya mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdavoohraneniya». – 2009. – T.145, Ch. II. - S. - 124-128.
6. Infektsii v akusherstve i ginekologii / Pod red. O.V. Makarova, V.A. Aleshkina, N.T. Savchenko. - M: MEDpress-inform, 2007.
7. Lehnovska T. Minule ta suchasni akusherskoYi norisi // Z turbotoyu pro zhInku. - 2019. - # 7 (100). – S. 63-66.
8. Oboskalova T.A. Osobennosti sovremennogo techeniya infektsionnykh protsessov polovykh putey u zhenshin i puti ih korrektsiy. Effektivnaya farmakoterapiya // Akusherstvo i ginekologiya. – 2012. - # 5.
9. Perlamutrov Yu.N., Chernova N.I. Puti povysheniya effektivnosti terapii mikst-infektsiy genitaliy u zhenshin reproduktivnogo vozrasta // Mediko-sotsialnye problemy semi. - 2012. - # 1. - S.1-3.
10. Prilepskaya E.A., Zaytsev A.V., Tupikina N.V. Rol mezhdistsiplinarnogo podhoda v lechenii infektsiy nizhnih mochevykh putey // Meditsinskie aspekty zdorovya zhenshiny. – 2015. - # 1. - S. 26-33.
11. Sidorova I.S., Borovkova E.I. Mikroflora polovykh putey u zhenshin reproduktivnogo vozrasta. - M: Prakticheskaya meditsina, 2007.
12. Syitnik I.A. Rodovoy travmatizm, prognozirovanie i puti ego profilaktiki. - Dis...d.med.n.: 14.00.01. - Kiev, 1988. - 32 s.
13. Tatarchuk T.F. Chto novogo v lechenii sindroma anomalnykh vaginalnykh vyideleniy // Reproaktivna endokrinologiya. – 2018. - # 6 (44).
14. Tumanova L.E., Kolomiets O.V. Mikroekologiya vlagalisha i tservikalnogo kanala u beremennykh s patologiyey sheyki matki // Zdorove zhenshiny. - 2005. - # 2. - C. 46- 48.
15. Chernuha E.A. Normalnyy i patologicheskyy poslerodovoy period. - Moskva: GEOTAR-Media, 2006. - 272 s.
16. Chuzha N.N. Otdalennyye posledstviya akusherskikh travm sheyki matki // ZbInik naukovih prats spIvrobItnikIv KMAPO Im. P.L. Shupika. - 2005. - Vipusk 14, kniga 3. - S. 75-78.
17. Feghali C.A, Wright T.M. Cytokines in acute and chronic inflammation // Front Biosci. 1997. - Jan 1;2: R. 12-26. Review.
18. Sironi M., Massimiliano L., Transidico P. et al. Differential effect of benzydamine on pro-versus anti-inflammatory cytokine production: lack of inhibition of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist // Intern.J.Clin.Labor.Research. - 2000. - Vol. 30, Issue 1. - P. 17-19.
19. Stelmachow J., Sawiski W., Spiewankiewicz B., Cendrowski K. Efficacy and tolerance of benzydamine in the treatment of vaginal infections // Med Sci Monit. - 1998. - # 4 (6). - R. 1040-1042.
20. Czajka R. et al. Issledovanie effektivnosti benzidamina (Tantum Roza) v forme vaginalnogo lavazha pri lechenii boley i diskomforta v perinealnoy oblasti v rannem poslerodovom periode // Mediko-sotsialnye problemy semi. – 2013. - # 1 (tom 18).
21. worldwidefistulafund.org. www.who.int.
22. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. WHO, 2018. – 210 p.
23. WHO recommendations for prevention and treatment peripartum infections. URL:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186171/1/9789241549363_eng.pdf.

SUMMARY

MODERN GOING NEAR PROPHYLAXIS OF OBSTETRIC TRAUMATISM AND ITS CONSEQUENCES

I.A. Zhabchenko

PhD, Chief by the department of pathology of pregnancy and delivery of Institute of paediatrics, obstetrics and gynaecology the named of acad. O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine
Ukraine, Kyiv

The article provides up-to-date data on the frequency, risk factors and causes of obstetric injuries of the soft tissues of the birth canal. The directions of preventive measures regarding the prevention of both the injuries themselves and their immediate and delayed complications are presented. As a preventative measure, the advantages of two-stage rehabilitation of the birth canal with the help of the selective probiotic «Vagilak» are presented, which allows you to quickly eliminate the clinical signs of vaginal inflammation and prevents relapse of the process. As an aid to the prevention of obstetric injuries and the treatment of its consequences, the possibilities and advantages of «Vagilak» moisturizing gel and soap for intimate hygiene are presented. The article defines the profile of patients who show the use of these drugs before childbirth, in childbirth and in the postpartum period.

Key words: *postpartum period, obstetric trauma, vaginal inflammation, prophylaxis, selective probiotic Vagilak, moisturizing gel, means for intimate hygiene.*

ТҮЙІНДЕМЕ

АКУШЕРЛІК ЖАРАҚАТТАНУДЫҢ ЖӘНЕ ОНЫҢ ЗАРДАПТАРЫНЫҢ АЛДЫН АЛУДЫҢ
ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ

И.А. Жабченко

"Украина ҰМҒА акад. Е. М. Лукьянова атындағы педиатрия, акушерия және гинекология институты" ММ
жүктілік және босану патологиясы бөлімшесінің меңгерушісі
Украина, Киев

Мақалада босану арнасының жұмсақ тіндерінің акушерлік жарақаттарының жиілігі, қауіп факторлары мен себептеріне қатысты қазіргі заманауи деректер берілген. Жарақаттардың өздерінің, сондай-ақ олардың жақын және кейінге қалдырылған асқынуларының алдын алуға қатысты шаралардың бағыттары көрсетілген. Алдын алу шаралары ретінде "Вагилак" селективті пробиотикасының көмегімен босану жолдарының екі кезеңді санациясының артықшылықтары берілген, бұл қынаптық қабынудың клиникалық белгілерін тез жоюға мүмкіндік береді және процестің қайталануын болдырмайды. Акушерлік жарақаттанудың алдын алу және оның салдарын емдеу үшін көмекші құралдар ретінде "Вагилак" ішкі гигиенасына арналған ылғалдайтын гель мен сабынның мүмкіндіктері мен артықшылықтары берілген. Мақалада осы препараттарды босану алдында, босану кезінде және босанғаннан кейінгі кезеңде қолдану көрсетілген пациенттердің профилі анықталған.

Түйін сөздер: *босанғаннан кейінгі кезең, акушерлік жарақаттар, қынаптық қабыну, алдын алу, "Вагилак" селективті пробиотигі, ылғалдандыратын гель, интимдік гигиена құралы.*

Автор: **Жабченко Ирина Анатольевна** - д.м.н, профессор, зав. отделением патологии беременности и родов ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины".

DOI 10.37800/RM2020-1-14

МРНТИ 76.29.47

УДК 618.5-06 – 618.5-089.888.61

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, СТАВШЕЙ ПРИЧИНОЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

О.В. Грищенко, С. Мамедова

Харьковская медицинская академия последипломного образования
Украина, Харьков

АННОТАЦИЯ

В статье приведены результаты анализа клинико-anamnestических показателей для создания модели прогноза развития слабости родовой деятельности, ставшей причиной кесарева сечения. Наиболее значимыми прогностическими факторами, которые вошли в прогностическую модель, стали плодово-тазовые диспропорции, сахарный диабет, отягощенный гинекологический анамнез и сердечно-сосудистые заболевания при первых родах женщин позднего репродуктивного возраста. Оценка совокупности факторов риска позволила достичь точного прогноза в 88,6% случаев с чувствительностью 40,4%, специфичностью – 92,1%.

Ключевые слова: роды, слабость родовой деятельности, кесарево сечение, прогноз.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современного акушерства остается определение показаний к оперативному родоразрешению (кесареву сечению – КС). Рекомендованная ВОЗ частота КС в структуре родов составляет 15% [1], однако, во многих регионах и в отдельных центрах она значительно выше, достигая 69,9% [2]. В показанных случаях КС, выполненное в плановом порядке, позволяет предотвратить неизбежные осложнения в родах. Однако экстренное КС, значительно увеличивает риск осложнений для матери и плода [2]. Одной из частых причин КС, выполняемого в ургентном порядке являются аномалии родовой деятельности, в структуре которых ведущее место принадлежит слабости родовой деятельности (СРД). По сообщениям отдельных авторов, частота экстренного КС при пролонгированной индукции родов (более 24 часов) составляла 57% [3].

Выявление факторов риска осложнений в родах, которые могут причиной экстренного КС, представляется весьма важным для рационального планирования тактики ведения родов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен анализ историй беременности и родов 484 женщин, родоразрешенных в Харьковском городском перинатальном центре в течение 2018-2019 гг., которые отвечали следующим критериям: одноплодная доношенная беременность (срок беременности от 37 недель и более), головное предлежание плода, отсутствие рубца на матке. Обследование и лечение женщин, вошедших в исследование, отвечали современным клиническим протоколам.

При анализе акцентировали внимание клинико-anamnestические факторы с потенциальным негативным эффектом та течение родов (акушерский и гинекологический анамнез, сопутствующая экстрагенитальная патология, течение настоящей беременности).

Анализируемые факторы кодировались в виде номинальной шкалы (нет - «0», есть - «1») с последующей статистической обработкой методом бинарной логистической регрессии (БЛР). В основе метода БЛР лежит расчет вероятности возникновения события (зависимая переменная) на основании анализа значений отдельных показателей (независимые переменные) в соответствии с уравнением:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

где p – вероятность прогнозируемого события (в нашем случае СРД, ставшая причиной КС)

e – экспонента, основа натуральных логарифмов;

z – степень влияния суммы значимых факторов на величину вероятности события ($= a_n \cdot x_n + a_{n-1} \cdot x_{n-1} + \dots + a_0$);

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии;

$x_1 \dots x_n$ – факторы.

При « p » больше 0,5 – событие считается вероятным.

Оценку информативности прогнозу выполняли на основании расчета чувствительности и специфичности модели по соотношению истинных и ложных позитивных и негативных прогнозов. Качество модели проверяли с помощью ROC-анализа с определением площади под кривой (англ. area under ROC curve – AUC).

В качестве зависимой переменной кесарево сечение у рожениц с СРД (да, нет), клинико-качественные клинико-anamnestические показатели приняты как независимые переменные.

Для выявления факторов риска СРД, закончившейся КС, женщины были разделены на две группы: I (основную) группу составили 65 женщин с СРД+КС; II группа (сравнения) - 419 женщины, родоразрешенные естествен-

ным путем при отсутствии СРД.

Дизайн исследования был рассмотрен комиссией по вопросам этики Харьковской медицинской академии последипломного образования на этапе планирования исследования и признан соответствующим международным и украинском правовым и этическим нормам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прежде всего привлекает внимание, что в окончательный расчет кроме акушерско-гинекологических показателей вошла сопутствующая патология: разрыв околоплодных оболочек (x1), преэклампсия (x2), поздний репродуктивный возраст (x3), плодово-тазовые диспропорции (ПТД) (x4), сахарный диабет (СД) (x5), отягощенный гинекологический анамнез (ОГА) (x6), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (x6) и паритет (x7) (табл. 1).

Таблица 1 - Результаты регрессионного анализа вероятности СПД с КС (пошаговый метод включения Вальда - последний шаг)

	<i>B</i>	Вальд	<i>p</i>	<i>Exp(B)</i>
Разрыв околоплодных оболочек	1,431	15,898	0,000	4,183
Преэклампсия	1,439	3,416	0,065	4,218
Поздний репродуктивный возраст	1,682	11,530	0,001	5,375
ПТД	2,294	6,339	0,012	9,917
СД	2,251	7,828	0,005	9,495
ОГА	2,618	13,580	0,000	13,703
ССЗ	1,664	8,913	0,003	5,283
Паритет	-1,916	16,003	0,000	0,147
Константа	-0,530	0,872	0,350	0,589

Примечания. *B* - коэффициент регрессии; *p* - значимость; СД - сахарный диабет ПТД - плодово-тазовые диспропорции; ОГА - отягощенный гинекологический анамнез; ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания.

Влияние большинства признаков на развитие СРД было достоверным ($p < 0,05$), кроме значения преэклампсии, в которой значимость была меньшей ($p = 0,065$). Признак «паритет» - имел коэффициент регрессии (*B*) со знаком «минус»: при значении «1» (первые роды) вероятность возрастает. Все остальные показатели имели коэффициенты регрессии положительного значения.

Кроме этого, исходя из величины показателя Вальда, кроме паритета наиболее значительное влияние имели разрыв околоплодных оболочек, ОГА, поздний репродуктивный возраст, ССЗ, СД, ПТД и паритет. При этом, величина коэффициента *Exp(B)*, которой является аналогом отношения шансов (OR), оказался наиболее значимым в ОГА, СД и ПТД.

Итоговое значение $-z$ уравнения регрессии для расчета вероятности развития СРД имеет следующий вид:

$$\text{де } z = -0,530 + x_1 \cdot 1,431 + x_2 \cdot 1,439 + x_3 \cdot 1,682 + x_4 \cdot 2,294 + x_5 \cdot 2,251 + x_6 \cdot 2,618 + x_7 \cdot 1,664 - x_8 \cdot 1,916$$

При проверке точности прогноза получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2 - Таблица классификации прогноза СРД, закончившейся КС, с помощью логистического анализа

Реальные		Прогнозируемые		
		СРД		% корректных
		нет	да	
СРД	нет	398	21	95,0
	да	34	31	47,7
Общий %				88,6
Разграничительное значение = 0,500				

Общая точность прогноза составила 88,6%, прогностическая ценность отрицательного результата - 95,0%, прогностическая ценность положительного результата - 47,7%. Чувствительность модели для определения вероятности КС при СРД составила 40,4%; специфичность - 92,1%.

Полученные данные подтверждается результатами ROC-анализа - величина AUC составила 0,701 (95% ДИ 0,621 - 0,781) ($p < 0,001$), что свидетельствует о достаточном качестве прогностической модели.

Для оценки устойчивости модели общую выборку пациенток разделили на две подгруппы (обучающую и экспериментальную с использованием распределения Бернулли. Результаты проверки модели на устойчивость приведены в табл. 3.

Таблица 3 - Таблица классификации прогноза экстренного КС при СРД в обучающей и экспериментальной выборках

Реальные	Прогнозируемые					
	Обучающая выборка			Экспериментальная выборка		
	КР		% корректных	КР		% корректных
нет	да	нет		да		
КР	187	15	92,6	207	10	95,4
	14	16	53,3	21	14	40,0
Общий			87,5			87,7

Общая точность прогнозов в учебной и экспериментальной выборках почти не отличается (87,5% и 87,7% соответственно), но в экспериментальной выборке уменьшилась прогностическая ценность положительного результата, но это может быть объяснено значительным уменьшением выборки.

Таким образом, полученные результаты свидетель-

ствуют о возможности прогнозирования СРД, ставшего причиной КС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Попытки спрогнозировать течение родов и необходимости КС на основании доступных клинико-анамнестических данных предпринимались многими исследователями и исследования в этом направлении продолжаются. Известны многочисленные факторы, влияющие на частоту КС, часто объединяемые в комплексные прогностические модели. Так, в комплексную прогностическую модель V.A. Danilack и соавт. (2019) вошли гестационный возраст, раса, возраст матери, ожирение, фибромы, большой рост плода, и герпес в анамнезе. [4]. В модель прогноза КР у рожениц с индукцией родов факторами риска КР были старший возраст матери, меньший рост матери, большой показатель ИМТ, большой прирост веса матери во время беременности, большой гестационный возраст, гипертензия, сахарный диабет, незрелая шейка матки (менее 3 см)[5]. По результатам многофакторного анализа наиболее значимыми независимыми факторами риска экстренного КС были аномальное количество околоплодных вод, первые роды, индукция родов и аномальный состав околоплодных вод. Кроме этого, риск возрастал у матерей в возрасте более 30 лет, с индексом массы тела до беременности более 20,5 кг/м², при аномальной пуповине и массе новорожденного более 3550 г. [6].

Известны также результаты исследований, посвященных прогнозированию СРД. К факторам, способствующим развитию аномалий родовой деятельности, относят патологию репродуктивной системы (перенесенные аборт, операции на матке, воспалительные процессы женских органов и др.), акушерские факторы (преждевременный разрыв околоплодных оболочек, диспропорция таза матери и головки плода, перерастяжение матки при многоводии, аномальные положения плода и др.), соматические заболевания, аномалии плода и ятрогенные факторы (необоснованное использование утеротоников, несвоевременная амниотомия и др.) [7; 8]. Способствовать развитию СРД может СД, ожирение, артериальная гипертензия и многие другие факторы [9-12].

Большая часть исследований отличается по критериям включения и применяемым методам анализа. При

создании моделей прогноза КС нередко включаются и случаи оперативного родоразрешения, выполненного в плановом порядке по традиционным показаниям, а при прогнозировании СРД объединяются случаи, закончившиеся естественными родами и экстренным КР.

В отличие от других исследователей мы включили в анализ беременных с доношенной, одноплодной беременностью, с головным предлежанием плода и без рубца на матке, так как во всех этих случаях КС выполнялось по ургентным показаниям, а конкретно в связи со СРД (изолированно или в совокупности с другими показаниями (дистресс плода, клинически узкий таз, большой плод). В результате в прогностическую модель вошли акушерско-гинекологические факторы, являющиеся по сути причиной развития СРД, и дополнительные отягощающие факторы, которые вероятно стали причиной безуспешной стимуляции родов и необходимости оперативного родоразрешения, для минимизации опасности для матери и плода.

В тоже время, обращает внимание, что несмотря на определенную общность результатов, полученных разными исследовательскими группами, полных совпадений не наблюдается, а нередко полученные данные прямо противоположны. По-нашему мнению, это связано с субъективным фактором – опыт врача, желание пациентки, особенности принятой стандартной практики. В связи с этим, целесообразно создание таким моделей с учетом местных особенностей родовспоможения.

ВЫВОДЫ

Причины и факторы риска КС и СРД во время родов очень разнообразны. Своевременное выявление потенциальных рисков осложненного течения родов позволит оптимизировать подготовку и тактику ведения родов.

Оценка совокупности клинико-анамнестических факторов с помощью регрессионного анализа позволяет создать прогностическую модель вероятности СРД с завершением родов КС с общей точностью прогноза 88,6%.

Наиболее сильным влиянием на вероятность СРД с завершением родов КС обладают плодово-газовые диспропорции, сахарный диабет, отягощенный гинекологический анамнез и сердечно-сосудистые заболевания при первых родах женщин позднего репродуктивного возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization Human Reproduction Programme A. WHO statement on caesarean section rates. *Reprod Health Matters*. 2015;23(45): 149–50
2. Safe prevention of the primary cesarean delivery. American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine, Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Mar;210(3):179-93. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.026
3. Highley LL, Previs RA, Dotters-Katz SK, Brancazio LR, Grotegut CA. Cesarean delivery among women with prolonged labor induction. *J Perinat Med*. 2016;44(7):759-766. doi: 10.1515/jpm-2014-0357
4. Danilack VA, Hutcheon JA, Triche EW, Dore DD, Muri JH, Phipps MG, Savitz DA. Development and validation of a risk prediction model for cesarean delivery after labor induction. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Oct 29. doi: 10.1089/jwh.2019.7822
5. Tolcher MC, Holbert MR, Weaver AL, McGree ME, Olson JE, El-Nashar SA, Famuyide AO, Brost BC. Predicting cesarean

- delivery after induction of labor among nulliparous women at term. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):1059-68. doi: 10.1097/AOG.0000000000001083
6. Guan P, Tang F, Sun G, Ren W. Prediction of emergency cesarean section by measurable maternal and fetal characteristics. Guan P, et al. *J Investig Med.* 2020;0:1–8. doi:10.1136/jim-2019-001175
 7. Миляева Н.М. Современные подходы к прогнозированию первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2017; 14(2): 147–155, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-147-155;
 8. Ткачик С.Я. Возможности прогнозирования слабости родовой деятельности. *Здоровье женщины.* 2016, 1 (107): 107-109
 9. Al-Qahtani S, Heath A, Quenby S, Dawood F, Floyd R, Burdyga T, Wray S. Diabetes is associated with impairment of uterine contractility and high Caesarean section rate. *Diabetologia.* 2012; 55:489–498;
 10. Gam CMBF, Larsen LH, Mortensen OH, Engelbrechtsen L, Poulsen SS, Qvortrup K et al. Unchanged mitochondrial phenotype, but accumulation of lipids in the myometrium in obese pregnant women. *J Physiol.* 2017;595(23):7109-7122. doi: 10.1113/JP274838;
 11. Hautakangas T, Palomäki O, Eidstø K, Huhtala H, Uotila J. Impact of obesity and other risk factors on labor dystocia in term primiparous women: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1):304. doi: 10.1186/s12884-018-1938-3;
 12. Herstad L, Klungsøyr K, Skjærven R, et al. Elective cesarean section or not? Maternal age and risk of adverse outcomes at term: a population- based registry study of low-risk primiparous women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:230

REFERENCES

1. World Health Organization Human Reproduction Programme A. WHO statement on caesarean section rates. *Reprod Health Matters.* 2015;23(45): 149–50
2. Safe prevention of the primary cesarean delivery. American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine, Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Mar;210(3):179-93. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.026
3. Highley LL, Previs RA, Dotters-Katz SK, Brancazio LR, Grotegut CA. Cesarean delivery among women with prolonged labor induction. *J Perinat Med.* 2016;44(7):759-766. doi: 10.1515/jpm-2014-0357
4. Danilack VA, Hutcheon JA, Triche EW, Dore DD, Muri JH, Phipps MG, Savitz DA. Development and validation of a risk prediction model for cesarean delivery after labor induction. *J Womens Health (Larchmt).* 2019 Oct 29. doi: 10.1089/jwh.2019.7822
5. Tolcher MC, Holbert MR, Weaver AL, McGree ME, Olson JE, El-Nashar SA, Famuyide AO, Brost BC. Predicting cesarean delivery after induction of labor among nulliparous women at term. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):1059-68. doi: 10.1097/AOG.0000000000001083
6. Guan P, Tang F, Sun G, Ren W. Prediction of emergency cesarean section by measurable maternal and fetal characteristics. Guan P, et al. *J Investig Med.* 2020;0:1–8. doi:10.1136/jim-2019-001175
7. Мильяева Н.М. Современные подходы к прогнозированию первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2017; 14(2): 147–155, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-147-155
8. Ткачик С.Я. Возможности прогнозирования слабости родовой деятельности. *Здоровье женщины.* 2016, 1 (107): 107-109
9. Al-Qahtani S, Heath A, Quenby S, Dawood F, Floyd R, Burdyga T, Wray S. Diabetes is associated with impairment of uterine contractility and high Caesarean section rate. *Diabetologia.* 2012; 55:489–498;
10. Gam CMBF, Larsen LH, Mortensen OH, Engelbrechtsen L, Poulsen SS, Qvortrup K et al. Unchanged mitochondrial phenotype, but accumulation of lipids in the myometrium in obese pregnant women. *J Physiol.* 2017;595(23):7109-7122. doi: 10.1113/JP274838;
11. Hautakangas T, Palomäki O, Eidstø K, Huhtala H, Uotila J. Impact of obesity and other risk factors on labor dystocia in term primiparous women: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1):304. doi: 10.1186/s12884-018-1938-3;
12. Herstad L, Klungsøyr K, Skjærven R, et al. Elective cesarean section or not? Maternal age and risk of adverse outcomes at term: a population- based registry study of low-risk primiparous women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:230

SUMMARY**PROGNOSTICATION LABOR DYSTOCIA AND CESAREAN SECTION****O.V. Grishchenko, S. Mamedova**Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education
Ukraine, Kharkov

The article presents the results of the analysis of clinical and anamnestic indicators to create a model for predicting the development of labor dystocia that caused Caesarean section. The most significant prognostic factors included in the prognostic model were fetus-pelvic imbalances, diabetes mellitus, a burdened gynecological history and cardiovascular diseases in the nulliparous women of late reproductive age. Assessment of the totality of risk factors made it possible to achieve an accurate prognosis in 88.6% of cases with a sensitivity of 40.4%, specificity - 92.1%.

Key words: *childbirth, labor dystocia, cesarean section, prognosis*

ТҮЙІНДЕМЕ**КЕСАР ТІЛІГІ СЕБЕП БОЛҒАН БОСАНУ ӘРЕКЕТІНІҢ ӘЛСІЗДІГІН БОЛЖАУ****О.В.Грищенко, С.Мамедова**Харьков медициналық дипломнан кейінгі білім беру академиясы
Украина, Харьков

Мақалада кесар тілігінің себебі болған босану әрекетінің әлсіздігінің дамуын болжау моделін құру үшін клиникалық-анамнестикалық көрсеткіштерді талдау нәтижелері келтірілген. Болжамдық модельге енген неғұрлым маңызды болжамдық факторлар іштегі нәресте-жамбас диспропорциясы, қант диабеті, ауыр гинекологиялық анамнез және кеш репродуктивті жастағы әйелдердің алғашқы туыстарында жүрек-қан тамырлары аурулары болды. Тәуекел факторларының жиынтығын бағалау сезімталдығы 40,4%, ерекшелігі – 92,1% жағдайларда 88,6% нақты болжамға қол жеткізуге мүмкіндік берді.

Түйін сөздер: *босану, босану әрекетінің әлсіздігі, кесар тілігі, болжам*

Авторы:

Грищенко Ольга Валентиновна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, кафедра перинатологии и гинекологии, Харьковской медицинской академии последипломного образования

Украина, 61103, г. Харьков, ул. Амосова, 53.

Тел. : +38 (050) 5906275

E-mail: ovgrishchenko@yahoo.com

Мамедова Севиндж Шахин кизи - аспирант кафедры перинатологии и гинекологии

Харьковской медицинской академии последипломного образования

Украина, 61103, г. Харьков, ул. Амосова, 53.

Тел. : +38 (095) 8734242

E-mail: sevindzhmamedova10@gmail.com

DOI 10.37800/RM2020-1-18

ВРТ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ: ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛАБОРАТОРИЙ ВРТ

04.05.2020

Международная встреча экспертов

В.Н. Локшин¹, В.С. Корсак², Д. Фельдберг³, А.А. Смирнова², Ю.А. Колода², А.Ершова⁴, О.В. Шурыгина⁵¹Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы²Российская ассоциация репродукции человека
Россия, Санкт-Петербург³Клиника акушерства и гинекологии
им. Хелен Шнайдер медицинского центра им. Рабина
Израиль, Петах-Тиква⁴ООО «Мерк»
Россия, Москва⁵ИДК «Мать и Дитя», Россия, Самара

ОНЛАЙН ВСТРЕЧА



2-АЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ ОНЛАЙН ВСТРЕЧА ЭКСПЕРТОВ «ВРТ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ: ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛАБОРАТОРИЙ ВРТ»

4 МАЯ 2020

ЛОКШИН ВЯЧЕСЛАВ
НОТАНОВИЧ
проф. Президент КАРМКОРСАК ВЛАДИСЛАВ
СТАНИСЛАВОВИЧ
проф. Президент РАРЧPROF. LUCA GIANAROLI
FRCOG, Научный директор
S.I.S.Me.R., ИталияЮЗЬКО АЛЕКСАНДР
МИХАЙЛОВИЧ
проф. Президент
Украинской ассоциации
репродуктивной медициныPROF. DOV FELDBERG
Руководитель отделения
акушерства и гинекологии
им. Хелен Шнайдер
медицинского центра
им. Рабина, ИзраильЗУКИН ВАЛЕРИЙ
ДМИТРИЕВИЧ
к.м.н. Вице-президент
Украинской ассоциации
репродуктивной медициныШУРЫГИНА ОКСАНА
ВИКТОРОВНА
проф. Заведующий
лабораторией ВРТ
Клинического госпиталя
ИДК ГК «Мать и дитя»,
Россия

ОПЫТ ИТАЛИИ

Лука Джанароли, директор по научной работе клиники SISMeR, Болонья, Италия

Luca Gianaroli, MD, scientific director of SISMeR, Bologna, Italy

Текущая ситуация в Италии: 153 медицинских сотрудника умерли от COVID-19, спасая жизни на своем посту; более 20.000 медицинских сотрудников инфицировано.

Практика в Италии показала, что в случае нарастания эпидемической ситуации блокировку страны (режим самоизоляции) надо объявлять как можно раньше. Подобную картину мы видим в Китае, когда ограничения ввели при отметке общего количества инфицированных 1200 человек, тогда как в Италии страна мобилизовалась на цифре 10.5 тыс. инфицированных, что в свою очередь привело к драматическим последствиям. На данный мо-

мент в Италии около 35% инфицированных выздоровели; 41% находятся в режиме строгой самоизоляции; 10% - госпитализированы; 1% находятся в интенсивной терапии; 14% смертей.

Безусловным фактором риска COVID-19 является старший возраст и сопутствующие этому возрасту заболевания. В Европе и, в частности, в Италии самый высокий процент населения 70 лет и старше. Наблюдаются региональные отличия по % инфицированных: наиболее пострадавшие зоны в Италии это Lombardia, Emilia-Romana, Piemonte. Одна из самых серьезных опасностей нового вируса - это его способность к мутации: за период с января по март отмечена высокая скорость видоизменения вируса COVID-19 как в разных регионах, так и в одном и том же регионе с течением времени. Крайне важно констатировать, что ВРТ вносит значительный вклад в рождаемость. Профессор Джанароли представил дан-

ные, демонстрирующие, что именно ВРТ дает стабильно положительную динамику по родам (2,7% детей ВРТ в структуре всех новорожденных в 2017 году в Италии). С учетом того, что общая рождаемость снижается, крайне нежелательным является факт закрытия клиник ВРТ на длительное время, т.к. это неблагоприятно отразится на ситуации в целом. Необходимо отметить, что в структуре пациенток роддомов отмечен достаточно высокий процент инфицированных пациенток: 14% инфицированные, бессимптомное течение; 2% инфицированные, симптомы манифестируют (публикация Desmond Sutton, USA, апрель 2020).

На сайте ESHRE есть раздел фиксирования данных по COVID-19 при ВРТ (случаев заболевания / течение беременности). Докладчик обратился к сообществу с просьбой оповещать о таких случаях в целях глобального мониторинга. <https://www.eshre.eu/Home/COVID19WG>. С 18 марта Общество акушеров-гинекологов Италии приняло решение приостановить ВРТ циклы (исключения: незавершенные циклы с обязательной последующей криоконсервацией и сохранение фертильности по медицинским показаниям). Профессор в заключении сообщил, что в течении недели планируется возобновить протоколы, базируясь на данных по заболеваемости – анализ демонстрируют, что страна находится на этапе стабильного снижения показателей. Мероприятия для рестарт-плана опираются на рекомендации ESHRE.

ОПЫТ ФРГ

Мартин Гройнер, старший клинический эмбриолог клиники IVFSAAR, Саарбрюккен, Германия

Martin Greuner, MD, Senior clinical embryologist, IVF-SAAR Saarbrücken-Kaiserslautern, Germany

Каковы особенности в организации деятельности лаборатории ВРТ в условиях пандемии (кроме организации бригад): санитарноэпидемиологический режим?

Ключевой фактор - это именно организация бригад: необходимо организовать две команды, на случай, если у члена одной из бригад выявят COVID-19. Мы меняем бригады еженедельно, возможно чередовать смены утренняя/вечерняя. В начале пандемии были остановлены все ЭКО-программы; текущие программы – freeze all.

Сейчас недовольство/запросы от пациентов растут, система здравоохранения Германии не перегружена, нет доказательств негативного влияния вируса на беременность, нет данных передачи вируса с гаметам – формируется стратегия терапии urgentных групп пациенток: старший возраст, неблагоприятный прогноз, множественные неудачные попытки. Каковы особенности в организации деятельности лаборатории ВРТ в условиях пандемии (кроме организации бригад):

Размещение информации относительно терапии методами ВРТ в период пандемии на информационных ресурсах; дистанционная коммуникация с пациентами, включая сбор анамнеза; пациентами подписывается анкета, касающаяся их здоровья и эпидконтактов особенно с регионами риска; пациенты должны ожидать вне клиники (например в машине); только 5 человек могут одновре-

менно находиться в зоне ожидания (режим разрежения); вход пациентов в клинику возможен только согласно вызову от регистратора и только после дезинфекции рук и одевания маски; стойка регистрации защищена плексигласовым стеклом; мужчины входят только для подписания документов и сдачи спермы; дезинфекция проводится после каждого пациента.

При обнаружении С COVID-19 у пациентки перед пункцией фолликулов какие особенности работы в лаборатории с биологическим материалом?

Пункция отменяется. Главное – избежать рисков для пациентки и персонала. Если принимается решение о продолжении лечения, то ведём по протоколу пациентов с гепатитом В/С; манипуляции- в конце рабочего дня; работаем как обычно в масках и перчатках; не производится перенос эмбрионов; инкубация в идеале в bench-top или time-lapse инкубаторе (Geri); дезинфекция после инкубации; витрификация клеток в закрытой автоматизированной системе (Gavi); использование отдельного Дьюара, но личное мнение - это не обязательно (закрытая система не увеличивает риск контаминации).

При обнаружении COVID-19 у пациента перед сдачей спермы в день проведения трансвагинальной пункции фолликулов наши действия: замораживаем сперму, ооциты, откладываем цикл или проводим оплодотворение, замораживаем эмбрионы?

Главное - избежать рисков для пациентки и персонала. Лечение отменяется. Если принимается решение о продолжении лечения, то ведём по протоколу пациентов с гепатитом В/С; градиентное центрифугирование с последующей промывкой; медленное замораживание в герметичных соломинках; использование отдельного Дьюара, но личное мнение - это не обязательно (закрытая система не увеличивает риск контаминации). Есть ли смысл хранить сперму/ооциты/эмбрионы пациентов COVID-19 в отдельном сосуде Дьюара (инфекция не является гемоконтактной)? Смысла нет, риск контаминации крайне невелик

Есть ли смысл культивирования эмбрионов в отдельном инкубаторе в случае обнаружения COVID-19 у пациентов? Риск перекрестной контаминации крайне невелик, целесообразно использование Benchtop или time-lapse инкубатора.

ОПЫТ УКРАИНЫ

Валерий Дмитриевич Зукин, д.м.н, генеральный директор клиники репродуктивной медицины «Надия», Киев, Украина

Valery Zukin, general director of Nadia clinic, Kiev, Ukraine

• В Украине карантин введен с 11.03.2020, количество случаев COVID-19 сравнительно невелико: инфицированных около 12000, смертей 288, активных подтвержденных случаев около 11000.

• Аргументы в пользу возрождения работы клиник ЭКО: Длительная отмена IVF циклов может отрицательно сказаться на демографической ситуации; лечение бесплодия является приоритетным; риски заболеть коронавирусом для «возрастных» пациентов значительно

меньше, чем остаться без детей; до сих пор не получено доказательств о возможности передачи коронавируса с гаметам и эмбрионами; нет доказательств об особых осложнениях при коронавирусе во время беременности.

Возобновление работы планируется проводить согласно рекомендациям ESHRE.

ОПЫТ ИТАЛИИ

Лаура Риенци, директор лабораторий сети клиник GENERA, Италия

Laura Rienzi, PhD, Laboratory Director GENERA Centres for Reproductive Medicine, Italy

Отработаны программы по введению клиники в карантин, поддержанию работы криохранилища в условиях карантина, выходу клиники из карантина.

Подана в печать и вскоре ожидается к выходу публикация по рестарт-плану для эмбриолабораторий (Nickman et al, 2020, RBM online accepted).

Практикуют рекомендации ESHRE по работе в условиях COVID-19.

Сотрудники работают бригадами по 2 недели и перед тем, как приступить к работе в 2-х недельную смену, им проводится тестирование на IgM и IgG, т.о. мы уверены, что сотрудники были на карантине все это время до начала работы. Принципы в отношении пациентов, как потенциального источника инфицирования: сокращение личного контакта с пациентами там, где это возможно; регулярное мытье рук; использование средств защиты (масок, перчаток) все время, даже во время письма и работы на компьютере; дезинфекционные процедуры в кабинетах, комнатах для сбора спермы и других помещениях для пациентов между пациентами; увеличение кратности воздухообмена в кабинетах, где находятся пациенты (не менее 2-х кратного воздухообмена в час); увеличение времени между процедурами для обеспечения достаточного обновления воздуха; регулирование потока пациентов (индивидуальное ожидание пациентов до проведения процедур), введение скрининга пациентов и персонала на COVID-19 Принципы в отношении персонала, который может быть источником инфекции (повышение осведомленности персонала в целях сокращения рисков): не рекомендуется излишне часто прикасаться к лицу и поверхностям; стерилизация рабочих станций, включая окуляры микроскопов до и после каждого использования; стерилизация внешних поверхностей криотанков после каждого использования Рекомендации: дезинфицируйте рабочие места как между пациентами, так и между сменами сотрудников; дезинфицируйте воздух в помещении, проветривайте помещение; ограничьте количество процедур: пункций, сбора спермы или переноса эмбрионов, максимум - один пациент в час.

Технологии, связанные с автоматизацией, могут помочь оптимизировать лабораторную работу: Электронная система идентификации; Time-lapse культивирование (позволяющая проводить дистанционную оценку эмбриона); одношаговые среды; автоматизированная витрификация, автоматизированный контроль криохранилища; автоматизированные системы мониторинга оборудова-

ния и сигнализации. Мы должны принять как должное, что все биологические образцы потенциально инфекционно опасны. Все процедуры экстракорпорального оплодотворения (ИКСИ, денудация яйцеклеток, витрификация и перенос эмбрионов) должны быть модифицированы таким образом, чтобы включать многократные смены чашек / промывки клеток новыми средами для достижения разведения любого потенциального инфекционного агента и, следовательно, ограничения риска присутствия вируса в культуральной среде. Снижение рисков по работе с биологическим материалом, как потенциальным источником контаминации: дополнительные мероприятия при обработке спермы (очистка поверхности контейнера); криоконсервация спермы в закрытых системах; изменение расходных материалов на одного пациента (напр. увеличение использования пипеток); индивидуальное культивирование зигот после ИКСИ; не прикасайтесь к криосоломине без перчаток во время каждой фазы криоконсервации (маркировка, загрузка, хранение); использование стерильного азота во время разморозки.

ОПЫТ ИСПАНИИ

Наталия Базиль, старший эмбриолог клиники IVI, Мадрид, Испания

Natalia Basile, PhD, Senior embryologist at IVI, Madrid, Spain

Современные данные не свидетельствуют о повышенном риске тяжелых заболеваний на фоне COVID-19 среди беременных женщин, как это наблюдалось при гриппе. Обострения респираторных заболеваний, наблюдаемые у женщин в послеродовом периоде, скорее всего, связаны с патофизиологическими изменениями (например, увеличением объема циркулирующей крови), происходящими в этот период. Клиника начала работу: проводят лечение по программе онкофертильности, социальной криоконсервации, старший возраст, пациентки 2,3,4 групп POSEIDON. В клинике алгоритм работы базируется на тестировании по COVID-19: IVI проводит тест на IgM и IgG персонала (приступающего к работе, при подозрении на заражение инфекцией COVID-19) и пациентов.

Если у сотрудника положительный результат на IgM: сотрудник уходит домой на больничный лист; если положительный результат на IgG: сотрудник остается на работе и должен следовать мерам защиты, как и любой другой (риск того, что иммунитет остается не сформирован); если отрицательный результат на IgM & IgG остается на работе и должен следовать мерам защиты, как и любой другой. Персонал не будет повторно тестироваться каждую неделю.

Пациенты классифицируются на 2 группы: иммунизированные и еще не зараженные. До 1го визита пациентки в клинику подход следующий: если есть симптомы вирусной инфекции - не посещать клинику; при плановом визите быть пунктуальной; приходить без сопровождения, в маске; оплата только через интернет; пройти инструктаж по приезде в клинику Перед началом стимуляции: сортировочный опросник; серология IgM, IgG во время 1-го визита или перед началом стимуляции; если

IgG положительный, продолжают лечение; если IgM положительный, отправляют домой на 15 дней, после этого возвращаются, если не появляется клинических симптомов, нет необходимости в повторном тестировании; если IgM, IgG отрицательный пациент может начать лечение после подписания согласия.

Во время стимуляции: ПЦР на 5-8 день стимуляции: если результат отрицательный, продолжают лечение; если положительный результат, лечение отменяют; если отрицательный результат, но клинические симптомы появились, лечение отменяют; перед переносом не повторяют ПЦР.

Донация ооцитов и криопротоколы: ПЦР перед переносом - если результат отрицательный, продолжают лечение; если положительный результат, лечение отменяют; если отрицательный, но клинические симптомы появились, лечение отменяют.

По работе лаборатории крайне мало изменений: надлежащая практика в лаборатории и так проводится. Основные принципы: ношение хирургической маски для лица постоянно; Маски FFP2/N95 (только для аэрозолей) постоянно; все время в перчатках; обратить внимание на правильную работу системы вентиляции; находиться в лаборатории только в случае необходимости; по окончании работы - сразу домой.

В течение дня мы дезинфицируем оборудование после каждого использования мыльным раствором. В конце дня дезинфекция растворами на основе аммония, этанола 70%, H₂O₂ или NaClO. Для операционных: маски + хирургическая маска поверх все время; перчатки и одноразовые халаты меняются после каждой процедуры; ограничьте количество людей до 3 человек; эмбриолог не входит в операционную; планируйте прием пациентов каждые 45 минут; уборка после каждой процедуры.

Есть ли смысл культивирования эмбрионов в отдельном инкубаторе в случае обнаружения COVID-19 у пациентов? Ответ неоднозначный: Нет - основываясь на научных доказательствах, да - исходя из практической осторожности. Рецепторы ACE2 определяются в яйцеклетках, нет доказательств, что есть на мембране яйцеклеток; ACE2 экспрессируется только на клетках Лейдига, никаких признаков в сперме нет; ACE2 экспрессируется в эпителии эндометрия; наличие рецептора ACE2 не означает наличия вируса; не следует забывать об эффекте разбавления; SARS-COV-2 - это респираторный вирус.

Есть ли смысл хранить сперму/ооциты/эмбрионы пациентов COVID-19 в отдельном сосуде Дьюара (инфекция не является гемоконтактной)?

Ответ неоднозначный: Нет - основываясь на научных доказательствах, да - исходя из практической осторожности. Ранее проведенные исследования не выявили вирусных последовательностей (кроссконтаминация) после культивирования и витрификации ооцитов и эмбрионов серопозитивных пациентов при различных типах вируса, таких как ВИЧ, гепатит С и гепатит В.

Осторожность - неотъемлемая специфика работы в лаборатории. COVID 19 - невысокий риск контаминации, скудная доказательная база - нет необходимости значимо видоизменять эмбриологический этап Франсуа Оливьенн, руководитель отделения ВРТ клиники

Ambroise Paré, Pierre Cherest and Hartmann, Париж, Франция François Olivennes, PhD, Head of Medically Assisted Reproduction, Ambroise Paré, Pierre Cherest and Hartmann, Paris, France. 15 марта Национальным Агентством Здравоохранения был анонсирован запрет на проведение любых видов вмешательств ВРТ. На данный момент никаких протоколов не проводится. Во Франции ожидают выход национального руководства по ВРТ в условиях пандемии, возможно, что это руководство будет базироваться на гайдлайне ESHRE. Ключевым моментом также будет выход региональных приказов, которые могут отличаться от национального руководства и по-иному регламентировать работу ВРТ клиник Мы прогнозируем, что будут ограничения на лечение пациенток с факторами риска (ожирение, диабет, тромбозы в анамнезе и т.д.). Возможно регламентироваться будут urgentные группы: возраст, неблагоприятный прогноз. Ожидаемо должны регулироваться пациентопотоки, особенно в многопрофильных клиниках (дистанция между пациентами, количество пациентов в холлах). Мы прогнозируем/не исключаем вторую волну пандемии, соответственно должны быть продуманы информированные согласия по немедленной отмене протоколов в случае форс-мажора. Важным фактором также являются опасения анестезиологов, которые не готовы делать анестезию пациенткам с COVID-19 (с подозрением на COVID-19) без предварительной оценки С-реактивного белка и лейкоцитарной формулы, и в случае неблагоприятных результатов анализов - рентгенографии грудной клетки. По многим остальным моментам практика и алгоритмы Франции согласуются с опытом итальянских и испанских коллег.

ОПЫТ ИЗРАИЛЯ

Павел Ицыксон, заведующий лабораторией ЭКО клиники Асута Ришон, Израиль

Pavel Itsykson, PhD, IVF Laboratory Manager, Assuta Medical Center in Rishon, Israel

На следующей неделе начинают пункции после 1,5 мес. перерыва. В первые недели возобновления активности будет введено ограничение пациенток по возрасту: от 39 лет и старше (~50% от общего количества циклов) Каковы особенности в организации деятельности лаборатории ВРТ в условиях пандемии (кроме организации бригад): санитарно-эпидемиологический режим?

В протокол обработки биологического материала внесено одно изменение: введен дополнительный этап промывки ооцит-кумулюсного комплекса после пункции; Минздравом рекомендовано использовать ламинарные шкафы типа BIOHAZARD CLASS II при работе с фолликулярной жидкостью и нативной спермой и центрифуги типа BIOHAZARD при обработке спермы

При обнаружении COVID-19 у пациентки перед пункцией фолликулов какие особенности работы в лаборатории с биологическим материалом?

Пункция отменяется. Если отмена пункции опасна для здоровья пациентки - пункция будет проведена в конце дня со всеми вытекающими для операционной последствиями или в отделенной операционной; не произво-

дится перенос эмбрионов При обнаружении COVID-19 у пациента перед сдачей спермы в день проведения трансвагинальной пункции фолликулов наши действия: замораживаем сперму, ооциты, откладываем цикл или проводим оплодотворение, замораживаем эмбрионы? Пункция отменяется или по согласованию с пациентами пункция проводится и ооциты криоконсервируются; сперма пациента не принимается (пациент вообще не допускается в клинику). Есть ли смысл хранить сперму/ооциты/эмбрионы пациентов COVID-19 в отдельном сосуде Дьюара (инфекция не является гемоконтактной)?

СМЫСЛА НЕТ(!), но придётся выделить отдельный сосуд Дьюара Есть ли смысл культивирования эмбрионов в отдельном инкубаторе в случае обнаружения COVID-19 у пациентов?

СМЫСЛА НЕТ! (и в рекомендациях Минздрава нет).

Дополнительные меры защиты персонала лаборатории ВРТ: соблюдать, по возможности, дистанцию между эмбриологами во время работы; исключить присутствие в лаборатории врачей, медсестёр супервайзеров и медсекретарей; разделить коллектив на бригады с постоянным составом; на пересменках бригады между собой не пересекаются; на обеденных перерывах эмбриологи не пересекаются с остальным коллективом клиники (медсестрами, врачами, медсекретарями); поверхности общего пользования (клавиатуры, джойстики, объективы микроскопов, пипеторы и т.п.) обрабатываются влажными дезинфицирующими салфетками между пользователями.

ОПЫТ РОССИИ

Шурыгина Оксана Викторовна, д.м.н., председатель Секции клинической эмбриологии Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ), заведующая эмбриологической лабораторией клинического госпиталя ИДК «Мать и Дитя», Самара, Россия

Oksana Shurygina, the Head of the Special embryological group of Russian Association of Human Reproduction, the Head of the IVF laboratory, Clinical hospital «Mother and Child», Samara, Russia

С конца марта в регионах вводят запреты на оказание плановой амбулаторной помощи за исключением неотложных состояний; Указами Президента РФ от 25 марта и 2 апреля 2020 года период с 30.03.2020 до 11.05.2020 года объявлен нерабочими днями. Введен режим самоизоляции. Заключение РАРЧ от 02.04.2020: в полном объеме проводить в центрах ВРТ противоэпидемические мероприятия; отказаться от первичного амбулаторного приема; отказаться от начала новых циклов ВРТ и ИИ; все полученные эмбрионы криоконсервировать и хранить; перенос размороженных эмбрионов проводить по окончании введенных ограничительных мер. Т.о. на данный момент приостановлены новые циклы ВРТ; завершены текущие циклы стимуляции с последующим freeze all; осуществляется онлайн консультирование пациентов в установленных системах дистанционной медицины, а также посредством мессенджеров и социальных сетей Данные по COVID-19 в России динамически отражаются в СМИ: на 3 мая отмечается рост контаминации коро-

навирусом: общее количество случаев COVID19 134687 человек, прирост за сутки +10633 человек; 1280 смерти с диагнозом COVID19; сделано около 4,2 млн тестов. Если оценить динамику прироста общего количества случаев заражения и смертности в России, то мы видим, что активность инфекции еще далека от плато. Возможным объяснением этому может быть как обширная территория страны, так и высокая плотность населения в европейской части РФ. Ориентируясь на прогностические модели развития инфекции (по материалам университета Дж. Хопкинса), можно оценить хороший потенциал в РФ по достижении плато и последующего спада в ближайшие месяцы, в частности, благодаря своевременным противоэпидемическим мерам. Если говорить о специфике работы ВРТ лаборатории, то, безусловно, необходимо организовать работу в эмбриоблоке бригадами, сделать обязательный фокус на системе вентиляции, т.к. это приобретает наиважнейшее значение для безопасности персонала и клиники в целом. Каковы особенности в организации деятельности лаборатории ВРТ в условиях пандемии (кроме организации бригад): санитарно-эпидемиологический режим? Все процедуры персонал должен выполнять с использованием головных уборов, масок и перчаток; все процедуры должны проводиться в ламинарах второго класса; текущая и завершающая дезинфекция проводится в обычном режиме; утилизация биологического материала осуществляется в закрытых контейнерах, предотвращающих его распространение по поверхности. При обнаружении с COVID-19 у пациентки перед пункцией фолликулов какие особенности работы в лаборатории с биологическим материалом? Эмбриологический этап проводится по аналогии с любым другим биологическим материалом, то есть принимается во внимание потенциальный риск перекрестной контаминации; применяется стратегия freeze-all.

При обнаружении COVID-19 у пациента перед сдачей спермы в день проведения трансвагинальной пункции фолликулов наши действия: замораживаем сперму, ооциты, откладываем цикл или проводим оплодотворение, замораживаем эмбрионы? Обработка образца спермы в градиентах с последующей отмывкой; на сегодняшний момент нет убедительных данных о рецепторах к COVID-19 на мембранах гамет и эмбрионов; ИКСИ проводится строго при наличии клинических показаний (например, мужской фактор); применяется стратегия freeze-all.

Есть ли смысл хранить сперму/ооциты/эмбрионы пациентов COVID-19 в отдельном сосуде Дьюара (инфекция не является гемоконтактной)?

COVID-19 не является гемоконтактной инфекцией; нет никаких свидетельств о персистенции и репликации в жидком азоте; но для снижения риска рекомендуется раздельное хранение гамет и эмбрионов у пациентов с положительными результатами COVID-19 Есть ли смысл культивирования эмбрионов в отдельном инкубаторе в случае обнаружения COVID-19 у пациентов?

Культивирование эмбрионов в отдельном инкубаторе не имеет смысла; не рекомендуем использовать Bench-top инкубаторы или Time-lapse инкубаторы для культивирования эмбрионов.

ОПЫТ США

Зев Розенвакс, директор центра репродуктивной медицины, США

Zev Rosenwaks, MD, Director of the Center for Reproductive Medicine, USA

Краткий обзор ситуации COVID 19 в США: около 1.200.000 случаев инфицирования; 300.000 случаев в одном Нью-Йорке; приблизительно 70 тыс. смертей. Все протоколы ВРТ были приостановлены, за редким исключением пациенток по профилю онкофертильности. На сегодняшний день предприняты серьёзные изменения в работе клиники: реорганизованы холлы, чтобы значительно сократить количество ожидающих приема пациентов; усилена безопасность персонала, подготовлены все возможные средства защиты; пришли к решению о тестировании всех пациентов методом ПЦР до протокола стимуляции и за 1 день до пункции (докладчик отметил необходимость делать тест не за 1 день, а за два у пациенток с прогнозом гиперответа, т.к. риски СГЯ значительны даже при замене триггера). Профессор Розенвакс отметил, что, к сожалению, сейчас существует дефицит реагентов для серодиагностики, однако он надеется в ближайшее время ввести возможность проведения этого тестирования согласно рекомендациям ESHRE.

ОПЫТ США

Никица Занинович, директор лаборатории ЭКО клиники Cornell, Нью-Йорк, США

Nikica Zaninovic, PhD, Director of Embryology Laboratory, PhD Weill-Cornell Medicine, NY, US

Протоколы остановлены, за редким исключением пациенток по программе онкофертильности. На данный момент продумана и организована работа медицинскими бригадами (2 бригады, которые не пересекаются). Выработан алгоритм минимального контактирования с пациентами (основной контакт приходится на операционную). Ко всем пациенткам, посетившим клинику с начала 2020 года (включая тех, которые проходили криоконсервацию с января месяца) относятся как к потенциально COVID+. Значительно усилен фокус на многократную отмывку гамет (если раньше промывание делали 5-7, сейчас эта процедура удвоена). В связи с тем, что они 100% используют time-lapse и хранение в парах азота, особых хранилищ и инкубаторов для COVID-19+ не будут предусматривать.

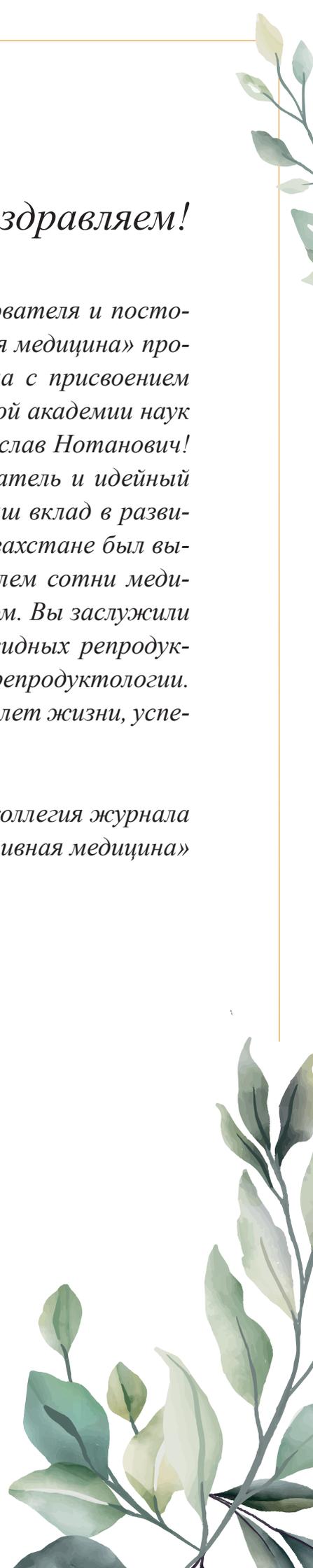
Со следующей недели, возможно, откроют приемы. На этой неделе начнут биопсии трофоэктодермы (манипуляции, которые не требуют присутствия пациентов в клинике).



Поздравляем!

Поздравляем главного редактора, основателя и постоянного автора журнала «Репродуктивная медицина» профессора Вячеслава Нотановича Локишина с присвоением почетного звания академика Национальной академии наук Республики Казахстан! Уважаемый Вячеслав Нотанович! Для нашего журнала Вы — вечный двигатель и идейный вдохновитель! Мы рады и горды, что Ваш вклад в развитие медицины, науки и образования в Казахстане был высоко оценен! Вас считают своим учителем сотни медиков, как в нашей стране, так и за рубежом. Вы заслужили международное признание как один из видных репродуктологов и как ученый, создавший школу репродуктологии. Хотим пожелать долгих и плодотворных лет жизни, успехов, здоровья и деятельного труда!

*Редакционная коллегия журнала
«Репродуктивная медицина»*



Правила оформления статей

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

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

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

Статьи в формате PDF не высылать.

4. Титульное оформление статьи:

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

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

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

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

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

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

10. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с 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. Клинико-геронтологический анализ. 1995; 1:3-5; Ringold A., Davanger M. Brit. J. Ophthalmol. 1981; 65:138-141. Кроме того, список должен быть приведен в латинской транслитерации.

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

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

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

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

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

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

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



Рекомендовано
Республиканским
центром развития
здравоохранения

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



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

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

Методические

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



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

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

МЕДИЦИНСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРЕВОДЫ

Письменные переводы

-  Документация к медицинскому оборудованию и инструментам
-  Фармацевтическая документация
-  Документация по клиническим испытаниям лекарственных препаратов
-  Научно-популярная литература
-  Медицинская документация
-  Медицинские книги и монографии

Устные переводы

На профессиональных мероприятиях:

(Medica, Arab Health, Expomed Eurasia, KINE, TIME, BIHE, KIMES и т. д.)

-  Синхронный перевод
-  Последовательный перевод
-  Аренда оборудования для синхронного перевода

Дополнительные услуги

-  Технический перевод
-  Финансовый и банковский перевод
-  Юридический перевод
-  Перевод субтитров
-  Редактирование
-  Корректурa
-  Нотариальное заверение





Опыт, знания,
технологии -
для рождения
новой жизни



Организатор:

Конгресс-оператор:



XII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС -2020

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

АЛМАТЫ | RIXOS | 13-14 НОЯБРЯ

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Бесплодие. Современные принципы диагностики и лечения
- Организационные аспекты развития вспомогательных репродуктивных технологий. Государственная поддержка
- Беременность и роды. Состояние детей после ВРТ. Безопасное материнство
- Андрология. Диагностика и лечение мужского бесплодия, роль ВРТ
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала. Донорство гамет и эмбрионов. Суррогатное материнство
- Репродуктивная эндокринология. Подготовка к программам ВРТ
Эндовидеохирургия в репродуктологии
- Заболевание урогенитального тракта.

www.karm.kz

www.repromed.kz

www.medmedia.kz

+7 (727) 250 00 11
+7 (776) 250 05 58
karm@medmedia.kz

корешок