

# РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

3 (44) 2020

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
научно-практический журнал



- **V.N. Lokshin, M.D. Omar, Sh.K. Karibaeva, T.M. Dzhusubalieva, S.B. Baikoshkarova, A.A. Akhmetova, L.I. Pokotilo, K.S. Dyusembinov, S.S. Tararaka, N.S. Tararaka**

Assisted reproductive technologies in Kazakhstan in 2017: summary report on efficiency and availability

- **Т. М. Джусубалиева, И.А. Музыченко, Г.А. Гребенникова, Л.Г. Баймурзаева, В.Г. Хорун**  
Результативность программ и течение беременности при переносе размороженных и свежих эмбрионов

- **М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, С.В. Волкова, М.З. Абитова, В.Б. Шустова**  
Эндометриальный фактор эндометриоз-ассоциированного бесплодия

- **Памяти учителя. Мезинова Надежда Никитична**



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. Dirmfeld (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](mailto:karm@medmedia.kz)  
Электронная версия журнала на сайте [www.repromed.kz](http://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](mailto: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

## Содержание

## Мазмұны

*From the chief of editor*

*От главного редактора*

*Бас редактордан*

6

### *Public health*

#### **Assisted reproductive technologies in Kazakhstan in 2017: Summary report on efficiency and availability**

*V.N. Lokshin, M.D. Omar,  
Sh.K. Karibaeva, T.M. Dzhusubalieva,  
S.B. Baikoshkarova, A.A. Akhmetova,  
L.I. Pokotilo, K.S. Dyusembinov,  
S.S. Tararaka, N.S. Tararaka*

### *Общественное здравоохранение*

#### **Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане за 2017 год: краткий отчет по эффективности и доступности**

*В.Н. Локишин, М.Д. Омар,  
Ш.К. Карибаева,  
Т.М. Джусубалиева,  
С.Б. Байкошкарлова, А.А. Ахметова,  
Л.И. Покотило, К.С. Дюсембинов,  
С.С. Тарарака, Н.С. Тарарака*

### *Қоғамдық денсаулық*

#### **2017 жыл бойынша Қазақстандағы қосалқы репродуктивті технологиялар: тиімділік пен қолжетімділік жөніндегі қысқа есеп**

*В.Н. Локишин, М.Д. Омар,  
Ш.К. Карибаева,  
Т.М. Джусубалиева,  
С.Б. Байкошкарлова,  
А.А. Ахметова, Л.И. Покотило,  
К.С. Дюсембинов,  
С.С. Тарарака, Н.С. Тарарака*

10

#### **Gamete donation. Ethical and legal aspects**

*L. Chalova, V. Lokshin, A. Guseva,  
A. Kinzhibayev*

#### **Донорство половых гамет. Этические и правовые аспекты**

*Л.Р. Чалова, В.Н. Локишин,  
А. Гусева, А.А. Кинжибаев*

#### **Этикалық және құқықтық аспектілердегі жыныстық гаметалар донорлығы**

*Л.Р. Чалова, В.Н. Локишин,  
А. Гусева, А.А. Кинжибаев*

16

### *Reproduction problems*

#### **The effectiveness of programs and the course of pregnancy during the transfer of thawed and fresh embryos**

*T. M. Dzhusubalieva,  
I. A. Muzychenko, G.A. Grebennikova,  
L.G. Baimurzaeva, V.G. Horun*

### *Проблемы репродукции*

#### **Результативность программ и течение беременности при переносе размороженных и свежих эмбрионов**

*Т. М. Джусубалиева,  
И.А. Музыченко, Г.А. Гребенникова,  
Л.Г. Баймурзаева, В.Г. Хорун*

### *Тұқым шығару мәселелері*

#### **Ерітілген және жаңа эмбриондарды беру кезіндегі бағдарламалардың тиімділігі және жүктіліктің барысы**

*Т. М. Джусубалиева,  
И.А. Музыченко,  
Г.А. Гребенникова,  
Л.Г. Баймурзаева, В.Г. Хорун*

23

#### **Syndrome of hyperstimulated ovaries. Experience IRM**

*D.V. Dzhaupov, T.K. Kudaibergenov,  
J.U. Sultanova, Z.E. Barmanasheva,  
R.A. Zholdasov*

#### **Синдром гиперстимулированных яичников. Опыт ИРМ**

*Д.В. Джжаупов, Т.К. Кудайбергенов,  
Ж.У. Султанова,  
З.Е. Барманашева, Р.А. Жолдасов*

#### **Гиперстимуляцияланған аналық без синдромы. Тәжірибе ИРМ**

*Д.В. Джжаупов,  
Т.К. Кудайбергенов,  
Ж.У. Султанова,  
З.Е. Барманашева, Р.А. Жолдасов*

28

### *Women Health*

#### **Endometrial factor of endometriosis-associated infertility**

*M.R. Orazov, V.E. Radzinsky,  
M.B. Khamoshina, S.V. Volkova,  
M.Z. Abitova, V.B. Shustova*

### *Женское здоровье*

#### **Эндометриальный фактор эндометриоз-ассоциированного бесплодия**

*М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский,  
М.Б. Хамошина, С.В. Волкова,  
М.З. Абитова, В.Б. Шустова*

### *Әйелдер денсаулығы*

#### **Эндометриозға байланысты бедеуліктің эндометрийлік факторы**

*М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский,  
М.Б. Хамошина, С.В. Волкова,  
М.З. Абитова, В.Б. Шустова*

33

#### **For a few steps to..., or how to avoid for iron deficiency at pregnancy. Literature review**

*I.A. Zhabchenko*

#### **За несколько шагов до..., или как беременной избежать железодефицита**

*И.А. Жабченко*

#### **..дейін бірнеше қадам бұрын немесе жүктілік кезінде темір тапшылығын қалай болдырмауға болады**

*И.А. Жабченко*

45

<i>Perinatology</i>	<i>Перинатология</i>	<i>Перинатология</i>	
<b>Early markers of diagnosis fetal growth restriction syndrome</b>	<b>Ранние маркеры синдрома ограничения роста плода</b>	<b>Синдромдың диагностикалық ертегі маркерлері ұрықтық өсуді шектеу</b>	54
<i>G.A. Ikhtiyarova, M.J. Aslonova, N.K. Dustova</i>	<i>Г.А. Ихтиярова, М.Ж. Аслонова, Н.К. Дустова</i>	<i>Г.А. Ихтиярова, М.Ж. Аслонова, Н.К. Дустова</i>	
<i>Operative gynecology</i>	<i>Оперативная гинекология</i>	<i>Жедел гинекология</i>	
<b>Laparoscopic pectopexy. IRM experience</b>	<b>Лапароскопическая пектопексия. Опыт ИРМ</b>	<b>Лапароскопиялық пектопексия. Тәжірибе ИРМ</b>	58
<i>D.V. Dzhakupov, T.K. Kudaibergenov, Z.E. Barmanasheva, N.B. Karabekov</i>	<i>Д.В. Джакупов, Т.К. Кудайбергенов, З.Е. Барманашева, Н.Б. Карабеков</i>	<i>Д.В. Жақыпов, Т.К. Құдайбергенов, З.Е. Барманашева, Н.Б. Қарабекөв</i>	
<i>Andrology</i>	<i>Андрология</i>	<i>Андрология</i>	
<b>Influence of the territorial factor on morphofunctional sperm characteristics men of reproductive age according to the clinic "Mother and child"</b>	<b>Влияние территориального фактора на морфофункциональные характеристики сперматозоидов мужчин репродуктивного возраста по данным клиники «Мать и дитя»</b>	<b>«Ана мен бала» клиникасының деректері бойынша репродуктивті жастағы ерлер шәуетінің морфофункционалды сипаттамаларына аумақтық фактордың</b>	63
<i>M.T. Tugushev, Yu.V. Myakishcheva, A.M. Shchelochkov, I.V. Fedoseikin, O.Ya. Skazkina, O.V. Shurygina</i>	<i>М.Т. Тугушев, Ю.В. Мякишева, А.М. Щелочков, И.В. Федосейкина, О.Я. Сказкина, О.В. Шурыгина</i>	<i>М.Т. Тугушев, Ю.В. Мякишева, А.М. Щелочков, И.В. Федосейкина, О.Я. Сказкина, О.В. Шурыгина</i>	
<i>Case from practice</i>	<i>Случай из практики</i>	<i>Тәжірибеден алынған оқиға</i>	
<b>Pregnancy after IVF in a patient with Shereshevsky-Turner syndrome</b>	<b>Беременность после ЭКО у пациентки с синдромом Шерешевского-Тернера</b>	<b>Шерешевский-Тернер синдромы бар науқаста IVF-дан кейінгі жүктілік</b>	68
<i>Sh.K. Sarmuldayeva</i>	<i>Ш.К. Сармұлдаева</i>	<i>Ш.К. Сармұлдаева</i>	
<i>Developments</i>	<i>События</i>	<i>Оқиғалар</i>	
<b>Endometriosis: time to do more</b>	<b>Эндометриоз: время сделать больше</b>	<b>Эндометриоз: Орындауға уақыт көбірек</b>	73
<b>Summary of results research "Orchid"</b>	<b>Краткий обзор результатов исследования «Орхидея»</b>	<b>Нәтижелердің қысқаша мазмұны «Орхидея» зерттеуі</b>	76
<i>In Memory of the Teacher</i>	<i>Памяти Учителя</i>	<i>Ұстаз туралы естелік</i>	
<i>Mezinova Nadezhda Nikitichna</i>	<i>Мезинова Надежда Никитична</i>	<i>Мезинова Надежда Никитична</i>	79
<i>Letter to the President of the RK K.Zh. Tokayev</i>	<i>Письмо Президенту РК К.Ж. Токаеву</i>	<i>ҚР Президентіне хат К.Ж. Тоқаев</i>	85
<i>Reproductive Medicine</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	
<b>Statement of formalities</b>	<b>Правила оформления статей</b>	<b>Ережені рәсімдеу ережесі</b>	87

## 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 приходиться 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.

# From the editor-in-chief

---

*Dear colleagues!*

*The next issue of our magazine is coming out on the eve of the XII International Online KARM Congress of. Unfortunately, for the first time, forum participants from more than 20 countries of the world will gather in the virtual space. We will miss personal communication, strong hugs and backstage meetings and late discussions in the halls of hotels and workshops. But zoom conferences also have their advantages - the possibility of simultaneous participation of speakers from different countries of the world, saving time and money for flights, dependence on the weather and technical capabilities of the audience. The Congress will come to the homes and workplaces of each forum participant. Many opinion leaders from all over the world have confirmed their consent to participate in the Congress.*

*The most important event in the autumn of 2020 was the Message of the Head of State Kasym-Zhomart Tokayev to the people of Kazakhstan on September 1, 2020. The President of the country announced that the number of quotas for IVF in 2021 would be increased 7 times and brought to 7000. I am glad that our appeal to the Head of State at the end of 2019 (published in the 4th issue of our 2019 magazine) has found support. We understand that this is just the beginning. Our country's need for IVF is at least 1000 cycles per 1 million population. Today, the country's clinics participating in the fulfillment of the state order will require high professionalism of their staff, compliance of the laboratory facilities with ESHRE standards. The upcoming forum and our magazine must become a good platform for discussing our participation in the implementation of government decisions in the field of health care arising from the provisions of the Message from President.*

*Our journal continues to publish the works of scientists and practitioners from Kazakhstan and other countries. They are dedicated to topical issues of modern obstetrics and gynecology, reproductive medicine, embryology, medical genetics, urology and andrology. The information that we publish is highly sought by specialists in our country - evidence of this is that our impact factor in the Kazakhstan citation base has grown significantly over the past three years, that is, the magazine has become one of the sources on which Kazakhstani reproductive specialists rely. I really hope that the importance of the scientific journal for the development of medical science in the field of reproductive medicine will increase.*

*Over the past decades, reproductive medicine in Kazakhstan has changed significantly - from a small trend of medicine, it has become a large industry represented in almost all large cities of Kazakhstan - the number of clinics dealing with ART issues is increasing every year. Many of them represent the full range of technologies that reproductive medicine currently possesses. The number of medical tourists is increasing; today their share in the leading ART clinics exceeds 11%. Reproductology is one of the leaders in the field of medical tourism. Kazakhstani doctors have become active participants in many international forums and conferences.*

*I am sincerely greeting the participants and guests of the XII International KARM Congress and wish you professional success, good health, happiness and good luck!*

**Respectfully yours, Professor V. Lokshin,  
Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan,  
President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, Editor-in-Chief.**



Дорогие друзья!

Хотим сообщить радостную новость: приказом 402 от 8 октября 2020 года МОН РК журнал "Репродуктивная медицина" включен в перечень изданий, рекомендованных для публикации результатов научной деятельности. Это результат многолетней работы авторов, членов редколлегии, издательства "МедМедиа" и, конечно, главного редактора В.Н. Локшина. Приглашаем к публикации в нашем журнале!

12.10.2020-ғы № 17-5/31-ВН шығыс  
хаты  
08.10.2020-ғы № 402  
«ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ  
ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІНІҢ  
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ САЛАСЫНДА  
САПАНЫ ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУ  
КОМИТЕТІ» РММ



РГУ «КОМИТЕТ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ  
КАЧЕСТВА В СФЕРЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
И НАУКИ МИНИСТЕРСТВА  
ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН»

БҰЙРЫҚ

ПРИКАЗ

Нұр-Сұлтан қаласы

№ \_\_\_\_\_  
город Нур-Султан

«Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау Комитеті ұсынатын ғылыми баспалар Тізбесін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау Комитеті төрағасының 2012 жылғы 10 шілдедегі № 1082 бұйрығына толықтыру енгізу туралы

«Құқықтық актілер туралы» Қазақстан Республикасы Заңының 65-бабының 3-тармағына және Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрінің 2016 жылғы 12 қаңтардағы № 20 бұйрығымен бекітілген Ғылыми қызметтің нәтижелерін жариялау үшін ұсынылатын басылымдар тізбесіне қосу үшін ғылыми басылымдарға қойылатын талаптардың 2-тармағына сәйкес **БҰЙЫРАМЫН:**

1. «Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау Комитеті ұсынатын ғылыми баспалар Тізбесін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау Комитеті төрағасының 2012 жылғы 10 шілдедегі № 1082 бұйрығына мынадай толықтыру енгізілсін:



Білім және ғылым саласындағы бақылау Комитеті ұсынатын ғылыми баспалар Тізбесінде:

«Денсаулық сақтау және әлеуметтік қамтамасыз ету (медицина)» бөлімі мынадай мазмұндағы 157-4 - жолмен толықтырылсын:

«

157-4. Репродуктивная медицина
--------------------------------

».

2. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау төраға орынбасары М. Әбдікәрімге жүктелсін.

3. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: «Репродуктивная медицина» журналының қолдау хаты.

**Төраға**

**Г. Көбенова**

**Результаты согласования**

06.10.2020 15:43:04: Калыбеккызы К. . (Управление внутреннего администрирования) - - согласовано без замечаний

06.10.2020 16:58:24: Абдыкарим М. С. (Руководство) - - согласовано без замечаний

DOI 10.37800/RM2020-1-19

MPHTI 76.29.48

## ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN KAZAKHSTAN IN 2017: SUMMARY REPORT ON EFFICIENCY AND AVAILABILITY

V.N.Lokshin<sup>1</sup>, M.D. Omar<sup>1</sup>, Sh.K. Karibaeva<sup>1</sup>, T.M. Dzhusubalieva<sup>2</sup>, S.B. Baikoshkarova<sup>3</sup>, A.A. Akhmetova<sup>4</sup>,  
L.I. Pokotilo<sup>5</sup>, K.S. Dyusembinov<sup>6</sup>, S.S. Tararaka<sup>7</sup>, N.S. Tararaka<sup>8</sup>

1. ICCR Persona,  
Kazakhstan, Almaty
2. Institute of Reproductive Medicine  
Kazakhstan, Almaty
3. ECOMED clinic  
Kazakhstan, Almaty
4. Astana ECOLIFE  
Kazakhstan, Astana
5. FAMILY DOCTOR AND CO  
Kazakhstan, Aktobe
6. GENOME  
Kazakhstan, Astana
7. Marriage and family  
Kazakhstan, Shymkent
8. IVF Center of Dr. Tararaka  
Kazakhstan, Shymkent

### ANNOTATION

The article contains a descriptive analysis to study the characteristics and outcomes of treatment with various methods of assisted reproductive technologies (ART). The report includes data on ART cycles registered by the Kazakhstan Association for Reproductive Medicine for the period from January 1 to December 31, 2017. A total of 10,523 ART treatment cycles and 2,037 newborns were registered in 2017. The accessibility of ART treatment was 583 cycles per million population. The Instruction of the President of the Republic of Kazakhstan given in the Message of September 1, 2020 is an important step to improve the reproductive potential of the country.

**Key words:** ART in Kazakhstan, the effectiveness of ART, the availability of ART.

### SUMMARY

The article contains a descriptive analysis to study the characteristics and outcomes of treatment with various methods of assisted reproductive technologies (ART). The report includes data on ART cycles registered by the Kazakhstan Association for Reproductive Medicine for the period from January 1 to December 31, 2017. A total of 10,523 ART treatment cycles and 2,037 newborns were registered in 2017. The accessibility of ART treatment was 583 cycles per million population. The Order of the President of the Republic of Kazakhstan given in the Message of September 1, 2020 is an important step to improve the reproductive potential of the country.

### Introduction

Infertility is a pressing challenge both for Kazakhstan and for most countries of the world. Since the birth of the first child conceived by in vitro fertilization in 1996, the

era of ART development in the country had started. Since then, the number of assisted reproductive technology (ART) cycles has been increasing every year. Almost all innovative technologies used throughout the world are applied in the country.

An important stimulus for the development of ART is tracking the trend and development of situations in the field of ART executed in the country. To this end, the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine (KARM) launched the registration system for ART programs in 2008, from the beginning of its activities. Since then, all reports from IVF clinics participating in the data collection have been sent to the database of the European ART register (ESHRE-EIM) [1]. Since the maintenance of ART reports, their control and analysis is not mandatory, some clinics are not involved in the collection of IVF data.

In 2010, as a result of the efforts of the medical community and patients, and the active participation of the Ministry of Health, a program of state funding for ART cycles was

launched for some patients who needed it [2]. In 2010, 100 married couples were provided with the quota. On September 1, 2020, the President of the Republic of Kazakhstan instructed to launch a special program "Ansagansabi" from 2021 and announced an increase in ART programs for guaranteed volume of medical aid to 7000, which once again actualizes the problem of introducing a national register.

According to various sources, the rate of infertile marriage in the Republic of Kazakhstan ranges from 12 to 15.5% [3]. From the point of view of the development of the state, infertility has a very strong effect on both demographic indicators [4] and the socio-economic development of the country and the psychoemotional and physical state of health of the nation [5]. With the increase in infertility, the need for treatment with assisted reproductive technologies is also growing [6].

The purpose of this study is providing data on the registered ART cycles executed in the Republic of Kazakhstan in the period from 2017 from January 1 to December 31.

### Register participants, number of ART cycles

Nine clinics (46.6%) out of 15 ART centers that, according to our data, had worked in this period in Kazakhstan, took part in the 2017 report.

The total number of ART cycles available for analysis performed in ART centers of the Republic of Kazakhstan in 2017 is 10,523 (in 2016 – 9,520 cycles; + 10.6%), In 2017, the population of the Republic of Kazakhstan, according to the statistics committee of the Republic of Kazakhstan (<http://taldau.stat.gov.kz>), amounted to 18,037,776. Thus, 583 ART cycles have been conducted per 1 million population.

In 2017, out of 9 clinics participating in the report, 4 were in, 2 in Nur-Sultan, 1 in Aktob, 1 in Taraz and 1 clinic in.

### The pattern of ART cycles

In 2017, the proportion of IVF in clinics of the Republic of Kazakhstan amounted to 19.3% (in 2016 - 18.1%) of all ART cycles, the share of ICSI - 40.4% (in 2016 - 45.7%); frozen embryos were transferred in 25.2% (in 2016 - 21.6%) cycles, the oocyte donation program was performed in 10.9% (in 2016 - 8.2%) cycles, pre-implantation genetic diagnosis - in 4, 7% (in 2016 - 6.4%) cycles (table 1).

In the Embryo Donation program, 1,232 embryo transfers were carried out, as a result, 552 (44.8%) pregnancies occurred (in 2016 - 44.5%), 229 pregnancies ended in childbirth, of which 293 with unknown outcomes.

**The number of embryos transferred.** In 2017, the share of transfers of 1 and 2 embryos in IVF and ICSI programs was 39.2% and 55.3%, respectively (in 2016 - 25.2 and 69.1%). The proportion of transfers of 3 embryos decreased by almost one percent - 5.5% (in 2016 - 6.2%), and 4 embryos and more amounted to 0.2% (in 2016 - 0%).

**Pregnancy.** There were 2970 known pregnancies. In the IVF program, the pregnancy rate (PR) in 2017 was 24.3% per puncture, and 30.8% per embryo transfer (in 2016 - 38.9%). In the ICSI program, these indicators were 23.7 and 38.1%, respectively (in 2016 - 42.3%). In the program for the transfer of frozen embryos, PR per cycle was 49.1%, and for embryo

transfer - 51.3% (in 2016 - 42.5%). In programs with PGT, PR per cycle - 47.0%, for embryo transfer program - 57.2% (in 2016 - 54.9%).

**Patient age and ART outcome.** In the group of patients aged 35-39 years, the pregnancy rate and birth rate in the IVF programs (29.2 and 14.6%) and ICSI (33 and 15%) are lower compared to these indicators in the group of women aged 34 and younger (IVF - 36.4 and 19.5%; ICSI - 30 and 18%). The pregnancy rate in women 40 years and older was 2 times lower (IVF - 21.5%, ICSI - 14.8%), and the frequency of pregnancy completion in childbirth is for IVF - 9.7%, and for ICSI - 8%. During the transfer of frozen embryos, the pregnancy rate in all age groups was higher than for IVF and ICSI - 56.0, 41.2, 33.0%, respectively. The proportion of childbirth in the FET program in the group of 40 years and older (17.3%) is 1.5 times lower than in younger women (31.2 and 23.0%). When assessing the overall effectiveness for IVF / ICSI / FET cycles - in the age groups 34 and younger, 25-39, and over 40 years old, the overall pregnancy rate is 40.9%, 34%, 23.0%. The birth rate is 22.8%, 17.5%, 11.6% (Fig. 1).

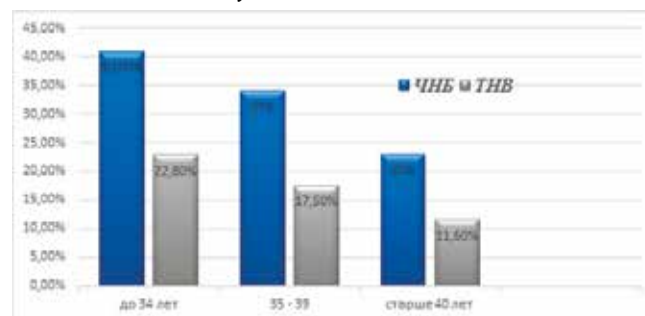
A high frequency of pregnancy and childbirth was noted in all age groups in the Oocyte Donation program (49.1% 51.2%, 41.0%, respectively). However, this program also confirmed the negative influence of a female's age on the main result - completion of pregnancy with childbirth (23.5, 23.1, 15.3%, respectively).

### Distribution by age

The women were divided into 3 age groups. In IVF cycles, women under 34 years old accounted for 51.4% of the total number of IVF cycles, at the age from 35 to 39 years old - 36.6%, over 40 years old - 11.8%. Similarly, women in ICSI cycles were distributed by age group. Up to 34 years old - 55.5%, from 35 to 39 years old - 29.7%, over 40 years old 14.8%.

The age distribution of patients in FET programs was as follows: 60.2% among those were under the age of 34, 25.2% aged 35 to 39, and 14.6% were over 40. Accordingly, in cycles with donor oocytes, the distribution was inversely proportional, at the age of over 40 years 60.7%, from 35 to 39 years old 21.8%, up to 34 years old 17.6%.

Figure 1. Distribution of PR and DR by age groups in the IVF / ICSI and FET cycle.



PR – Pregnancy rate

DR – Delivery rate.

IVF –in vitro fertilization

ICSI –intracytoplasmic spermatozoa injection.

FET– Frozen embryo transfer.

### The pregnancy rate in IVF program patients according to the age groups.

In IVF cycles, the pregnancy rate (PR) in the age group under 34 years was 30.3%, almost twice the same rate in women over 40 (17.9%). PR is two times lower than DR, under the age of 34 - 17.8%, from 35 to 39 years - 10.7%. In ICSI cycles, the PR in the age group under 34 has been 27%, while DR - 16%, at the age of 35 to 39 years PR (23%), DR (10%), a low percentage of effectiveness was noted in women over 40 years, PR - 11%, DR - 7%.

In FET cycles, the more optimistic results of PR under the age of 34 years - 56.4%, PR - 30.8%. The PR and DR decreases with increasing age. In women over 40 years old in FET cycles, PR - 32.3%, DR - 16.7%. Pregnancy rates in recipients in donor programs over the age of 40 are 40.7%, and DR - 14.2%.

**Childbirth and other pregnancy outcomes.** In the reports, all pregnancy terminations starting at 22 complete weeks are categorized as "childbirth".

The outcome of 1,111 pregnancies resulting from ART is not known; this is 29.5% of all pregnancies. 2,037 (54.2%) pregnancies ended in childbirth at 22 weeks or later, 733 (19.5%) pregnancies were lost at different periods of up to 22 weeks.

Among the known outcomes, the frequency of termination of the onset pregnancies with childbirth at 22 weeks and more in IVF and ICSI programs in total amounted to 37.4%, RE - 55.4%, Egg Donation - 41.4%, Preimplantation genetic testing - 75.1%.

### The timing of the completion of pregnancy with childbirth according to the type of ART procedure and the number of fetuses.

In 2017, 10,523 cycles and 2,037 newborns have been registered, which is 0.52% of all newborns born in the Republic of Kazakhstan (the total number of newborns in 2017 was 390,262).

In IVF / ICSI cycles, the proportion of births of one child has been 83.3%, twins - 16.3%, triplets - 0.47%. In the cycles of frozen embryos, the proportion of births of one child has been 81.6%, twins - 16.5%, triplets - 1.1%. In the cycles of oocyte donation, respectively 85.1%, 13.7%, triplets have not been registered.

**Pre-implantation genetic testing.** In 2017, genetic diagnostics in these centers has been carried out in 491 cycles, embryo transfer has been performed in 362 cases, pregnancy occurred in 185 (51.1%) cases, childbirth at 22 weeks or later resulted in 139 (75.1%) pregnancies.

**"Parameters of excellence".** As such indicators, the EIM ESHRE determined the ratio of the number of pregnancies received to the number of embryos transferred (PR / ET) and the ratio of the number of transferred embryos to the number of pregnancies received (ET / PR). The ideal value of these parameters is 1. In the centers of the Republic of Kazakhstan, PR / ET has been 0.254, and ET / PR - 3.93.

Table 1- Absolute numbers of assisted reproductive technologies methods by effectiveness.

	IVF	ICSI	FET	PGT IVF/ICSI	PGT FET	ED	FDE
Induced cycles	2028	4205		340		614	
TVP (transvaginal puncture)	1632	4186		319		614	
Frozen embryo transfer			2648		151		100
Embryos ER	1336	2720	2542	211	151	409	261
Pregnancies PR	526	1202	1292	94	91	233	98
Deliveries DR	306	647	716	68	71	84	88
Unknown outcome of pregnancy	118	178	15	67	12	111	79

IVF – in vitro fertilization ICSI – intracytoplasmic injection of spermatozoa, FTET – frozen embryo transfer, PGT – preimplantation genetic diagnostics, ED – Egg Donation program, FDE – Frozen donor egg program  
EDFET - program with donor eggs in the cycle of transfer of frozen embryos.

### CONCLUSION

Thus, the 2017 ART register data made it possible to note the tendency of an increase in the number of ART programs by 10.6%. Unfortunately, the data collection system requires high-quality digitalization and further improvement. The high number of unknown pregnancy outcomes, incomplete reporting on programs obstruct complete data processing and reveal the absence of a monitoring system for the effectiveness of ART clinics. The introduction of a mandatory

national register should become an integral and important requirement in the improving of ART in Kazakhstan.

Affordability rate per million of population also indicates low ability to pay and inadequate government funding for IVF programs in the country. The Message of the President of the Republic of Kazakhstan on increasing number of quota programs allows a favorable forecast for the reproductive health of the country's population.

## Clinics participating in the Unified National Register

1. ICCR "Persona", Republic of Kazakhstan,  
Address: Almaty, st. Utepov, house 32a. Tel: + 7 727 382 77 77  
email: info@persona-ivf.kz
2. Institute of Reproductive Medicine.  
Address: Almaty, Tole bi str. 99, corner of st. A. Baitursynov, tel: + 7-707-934-934-5, email: mustafayeva.s@irm.kz
3. ECOMED clinic  
Address: Almaty, Gagarin Ave. 78, corner. st. Shevchenko, tel: +7 (775) 007-07-00, e-mail: email: info@ecomед.kz
4. Astana ECOLIFE  
Address: Nur-Sultan, B. Momysuly Avenue 2 D, tel: +7 (708) 177-07-77  
email: info@ecolife.kz
5. IVF Center "FAMILY DOCTOR AND CO"  
Address: Aktobe (Aktyubinsk), Sankibay Batyr Ave., 175P, tel: +7 (7132) 55 50 01, email: aktobe.vrt@mail.ru
6. CLINIC "GENOME"  
Address: Nur-Sultan, Valikhanov str., 3/1, tel: +7 (7172) 282-338,  
email: reg.ast@genom-eko.kz
7. Clinic "Nuray".  
Address: Almaty, st. Abdulliny d. 56, tel: 8 (727) 291 61-61. email: econuray@mail.ru
8. Clinic "Marriage and Family"  
Address: Taraz, st. Shostakovich, 24A, tel: +7 (7262) 31 07 28. email: tararaka@list.ru
9. Clinic "IVF Center Dr. Tararak"  
Address: Shymkent, Kazybek-bi str., 33, tel: +77778888585. email: tararaka@list.ru

## REFERENCES

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, Mouzon J De, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Hum Reprod [Internet] 2017;32:1786–1801. OxfordUniversityPress.
2. Lokshin V.N. Razvitie vspomogatelnykh reproductivnykh tekhnologiy v Kazahstane. Reproktivnaya meditsina 2011; 3-4 (08-09).
3. Lokshin V.N., Ahmetova E. A. Vspomogatelnyie reproductivnyie tekhnologii v respublike Kazahstan po dannym registra 2011 g. Reproktivnaya meditsina. 2013;275:5–10
4. Lutz W, Skirbekk V. Policies Addressing the Tempo Effect in Low-Fertility Countries. Population and Development Review. 2005;31:699–720. doi.org/10.1111/j.1728-4457.2005.00094.x
5. Wolf DA, Lee RD, Miller T, Donehower G, Genest A. Fiscal externalities of becoming a parent. Popul Dev Rev. 2011;37(2):241–266. doi:10.1111/j.1728-4457.2011.00410.x
6. Lokshin V.N., Karibaeva Sh.K., Omar M.D. Dostupnost lecheniya besplodiya s pomoschyu VRT v razlichnykh sotsialno-ekonomicheskikh gruppah. Obzor literatury. 3 (40) 2019.

## РЕЗЮМЕ

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАЗАХСТАНЕ ЗА 2017 ГОД:  
КРАТКИЙ ОТЧЕТ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И ДОСТУПНОСТИ**

**В.Н. Локшин<sup>1</sup>, М.Д. Омар<sup>1</sup>, Ш.К. Карибаева<sup>1</sup>, Т.М. Джусубалиева<sup>2</sup>, С.Б. Байкошкарлова<sup>3</sup>, А.А. Ахметова<sup>4</sup>,  
Л.И. Покотило<sup>5</sup>, К.С. Дюсембинов<sup>6</sup>, С.С. Тарака<sup>7</sup>, Н.С. Тарака<sup>8</sup>**

1. МКЦР Persona,  
Казахстан, Алматы
2. Институт Репродуктивной Медицины  
Казахстан, Алматы
- 3.ECOMED clinic  
Казахстан, Алматы
- 4.Astana ECOLIFE  
Казахстан, Астана
5. «СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ И СО»  
Казахстан, Актөбе
6. «ГЕНОМ»  
Казахстан, Астана
7. «Брак и семья»  
Казахстан, Шымкент
- 8 «ЭКО Центр доктора Тарака»  
Казахстан, Шымкент

Статья содержит описательный анализ для изучения характеристик и результатов лечения разными методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В отчет включены данные циклов ВРТ, зарегистрированных Казахстанской Ассоциацией Репродуктивной Медицины за период с 1 января по 31 декабря 2017 года. В общей сложности за 2017 год были зарегистрированы 10,523 циклов лечения с помощью ВРТ и 2037 новорожденных. Доступность лечения с помощью ВРТ составила 583 циклов на 1 млн населения. Поручение Президента РК в послании от 1 сентября 2020 является важным шагом для улучшения репродуктивного потенциала страны.

*Ключевые слова:* ВРТ в Казахстане, эффективность ВРТ, доступность ВРТ.

## ТҮЙІНДЕМЕ

**2017 ЖЫЛ БОЙЫНША ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАР:  
ТИІМДІЛІК ПЕН ҚОЛЖЕТІМДІЛІК ЖӨНІНДЕГІ ҚЫСҚА ЕСЕП**

**В.Н. Локшин<sup>1</sup>, М.Д. Омар<sup>1</sup>, Ш.К. Карибаева<sup>1</sup>, Т.М. Джусубалиева<sup>2</sup>, С.Б. Байкошкарлова<sup>3</sup>, А.А. Ахметова<sup>4</sup>,  
Л.И. Покотило<sup>5</sup>, К.С. Дюсембинов<sup>6</sup>, С.С. Тарака<sup>7</sup>, Н.С. Тарака<sup>8</sup>**

1. Persona ХҚРО,  
Қазақстан, Алматы
2. Репродуктивті Медицина Институты  
Қазақстан, Алматы
- 3.ECOMED clinic  
Қазақстан, Алматы
- 4.Astana ECOLIFE  
Қазақстан, Астана
5. «СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ И СО»  
Қазақстан, Ақтөбе
6. «ГЕНОМ» Қазақстан, Астана
7. «Брак и семья»  
Қазақстан, Шымкент
- 8 «Доктор Тарака ЭҚҰ орталығы»  
Қазақстан, Шымкент

Мақалада қосалқы репродуктивті технологиялардың (ҚРТ) әртүрлі әдістерімен емдеудің сипаттамалары мен нәтижелерін зерттеу үшін сипаттамалық талдау бар. Есепке 2017 жылғы 1 қаңтардан бастап 31 желтоқсанға дейінгі мерзімде Қазақстандық Репродуктивті Медицина Қауымдастығы тіркеген ҚРТ циклдерінің деректері енгізілген. Жалпы алғанда 2017 жыл ішінде ҚРТ көмегімен емдеудің 10,523 циклы және 2037 нәресте тіркелген. ҚРТ көмегімен емдеудің қолжетімділігі 1 млн. халыққа 583 циклды құрады. 2020 жылғы 1 қыркүйектегі ҚР Президентінің Тапсырмасы елдің репродуктивті әлеуетін жақсарту үшін маңызды қадам болып табылады.

**Түйін сөздер:** Қазақстандағы ҚРТ, ҚРТ тиімділігі, ҚРТ қолжетімділігі.

DOI 10.37800/RM2020-1-21

МРНТИ 76.01.07

## ДОНОРСТВО ПОЛОВЫХ ГАМЕТ. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

Л.Р. Чалова<sup>1</sup>, В.Н. Локшин<sup>2</sup>, А. Гусева<sup>3</sup>, А.А. Кинжибаев<sup>4</sup>

1. ТОО «М1» Health and Science Center,

Казахстан, Нур-Султан

2. МЦКР Persona,

Казахстан, Алматы

3. Бостонский университет

США, Бостон

### АННОТАЦИЯ

В обзоре, проведенном по данным мировой литературы, мы постарались определить значение донорства половых гамет во вспомогательных репродуктивных технологиях. Определить доступность методов лечения с применением донации в программах экстракорпорального оплодотворения.

Донорство половых гамет в разных странах регулируется национальными законодательствами каждой отдельной страны и довольно часто они совершенно разные. Между ними практически нет одинаковых стандартов и/или правил, что в свою очередь могут формировать противоположное отношение к репродуктивным практикам.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, донорство половых гамет, донорство ооцитов, донорство спермы, реформы в области ВРТ.

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из проблем последнего столетия является востребованное направление донации половых гамет и человеческих эмбрионов. Существуют проблемы с зачатием, при которых, достичь наступления беременности и рождения здорового ребенка, возможно только с использованием донорских половых гамет или эмбрионов.

В середине двадцатого столетия процедура донорства спермы стала использоваться в программе лечения женского бесплодия и постепенно приобрела определенную необходимость. Описание использования спермы донора впервые было описано в древних медицинских трактатах. Донорство же яйцеклеток стало применяться значительно позднее, с момента внедрения нового направления медицины и науки - репродуктивных технологий.

В 1983 году впервые было сообщено о рождении первого ребенка с использованием донорских ооцитов в Австралии. И с тех пор, ведущие клиники экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), стали с успехом применять донорские ооциты в лечении женского бесплодия и набрали особую популярность в последние четверть века.

Донорство половых гамет является одной стороной части вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и/или частью биомедицинских исследований. К тому же применение донорского материала создало платформу улучшения репродуктивного здоровья, в том числе и у пар, имеющих риск рождения детей с генетическими заболеваниями.

Под донорством половых гамет понимают донацию ооцитов/яйцеклеток, спермы и эмбрионов.

До наступления достижений в области ЭКО и донорства половых гамет, тысячи бесплодных женщин, одиноких мужчин и гомосексуальных пар имели единственный путь к родителству — это усыновление [2].

По данным Society for Assisted Reproductive Technology (SART) за 2017, донорство яйцеклеток и эмбрионов в настоящее время составляет примерно 18% зарегистрированных рождений при экстракорпоральном оплодотворении в США. За последние 25 лет в США было зарегистрировано, и продолжают регистрироваться, более 47 000 живорождений в результате проведения программ ВРТ, с использованием донорских ооцитов [3].

В свою очередь все нововведения в области медицины репродукции, генетики и исследований, которые проводятся с эмбрионами приводят к спорам как в области законодательства, так и с этической стороны.

Большинство стран в вопросах донорства половых гамет следуют нормативно-правовым актам собственного государства, но есть страны, где свою позицию и влияние на принятие решений в вопросах репродукции и их применения, имеют религиозные направления.[4]

В исламе отмечается негативная реакция на участие третьей стороны в деле деторождения считается изменой(фикха)- харам — значит строго запрещено. Донорство возможно только в браке(никах), разрешено многоженство.

В христианстве- донорство и суррогатное материнство не разрешено. Обоснованием является то, что человек занимается выполнением функции Бога (таинство зачатия), заморозка эмбрионов и в дальнейшем их неис-



пользование, редукция плодов при многоплодной, уничтожение генетически нездоровых эмбрионов после ПГД.

Буддизм отдает предпочтение на воспитание приемного ребенка и в редких случаях разрешает применение донорской спермы. То есть существует отсутствие единства мировых конфессий.[5]

Разрешение на применение донорских половых гамет, может базироваться на таких конституциональных понятиях, как «репродуктивные права» и/или «репродуктивная справедливость», а также «право на самоопределение семей».[6]

В 2014 году в Италии отменили запрет, существовавший до этого времени, на использование донорских половых гамет, аргументируя легализацию нарушением права иметь детей, право на самоопределение семей и право на психическое здоровье, которое может возникнуть в связи с отсутствием детей. Запрет, который вынуждал итальянцев, обращаться за репродуктивными услугами в страны, где таких ограничений не было. К тому же запрет вызвал резкое снижение количества проводимых программ ЭКО в стране.[7]

Следует отметить, что физическое и психическое состояние семьи зависит от возможности использовать свой генетический материал для осуществления своего репродуктивного потенциала.[8]

В современном мире широкое значение приобрел медицинский и репродуктивный туризм. В странах с более

либеральными взглядами на проведения программ ЭКО с использованием донорского материала отмечается более высокий процент проводимых программ ВРТ [9]

Из недостатков репродуктивного туризма можно отметить:

1) эксплуатация женщин, определенных стран (чаще экономически слабых по сравнению скупающей стороной, и/или внешне схожих по фенотипу) Израиль- в Румынии, Европа в Чехии, Украине, Китай в Казахстане и т.д.

2) слабые возможности контроля выезда и въезда.

3) нарушения и ограничения прав граждан других государств, приезжающих для донации, что часто связано с осложнениями после проведенных манипуляций

4) новое явление со-parenting- это ситуация, когда люди желающие иметь детей или стать бесплатным донором/ суррогатной матерью, договариваются между собой о создании ребенка при помощи ВРТ и о взаимном его воспитании( специальные социальные сети и каналы youtube – где встречаются дети одного донора и т.д).[6,9] Это размывает понятие семьи и родственных связей.

5) невольная встреча в будущем потенциально генетически родных людей.

Правовой статус и особенности стоимости / компенсации донорства яйцеклеток значительно различаются в зависимости от страны (таблица 1,2)

Таблица 1 - Страны дальнего зарубежья

Страна	ДО		ДС	
	платно	бесплатно	платно	бесплатно
Способы использования				
Франция	+	+ анонимно	- *6 семей	+ анонимно (для пар в браке)
Канада	-	+ не анонимно	-	+ анонимно
Великобритания		+ не анонимно (компенсация за неудобство)	+ (не анонимно) (для пар в браке)	-
Швеция		+ не анонимно (компенсация за неудобство)	+ не анонимно	
Швейцария	запрещено		+ 8 детей	-не анонимно (для пар в браке)
Италия	запрещено			
Германия	запрещено		- до 15 детей	+ не анонимно (для пар в браке)
Австрия	запрещено		+ на 3 пары	+ (не анонимно)
Тунис	запрещено		+	- анонимно
Турция	запрещено		+	- анонимно
Норвегия	запрещено		+ не анонимно	
Япония	запрещено		- 10 детей	+ анонимно (для пар в браке)
Испания	+ анонимно (компенсация за неудобство)	-	Нет данных	+ (для всех)

Чешская республика	+анонимно (компенсация за неудобство)	- донорам не оплачивают		
Вьетнам	+	- донорам не оплачивают	+ анонимно	
Тайланд	+ анонимно	- донорам не оплачивают		
Греция	+	- донорам не оплачивают	+	+
Корея	+	- донорам не оплачивают		- анонимно
Южная Африка	+	+анонимно (компенсация за неудобство)		
Словения	-	+ анонимно (только на 2 семьи) ** 6 мес карантин	+	-
Индия	+ анонимно	-		
США	+ (компенсация за неудобство)	+	+ 25 детей на 850 тыс населения	+ (анонимно/не анонимно - по выбору)
Австралия	+ анонимно		- от 4 до 10 семей (в разных штатах по-разному)	+ не анонимно
Израиль	+ анонимно Донором может быть только замужняя женщина	- своих доноров практически нет- ввоз донорского материала с других стран	+ анонимно- до 10 детей	-
Сингапур	+ анонимно Донором может быть только замужняя женщина, родственница		-	+ только родственник
Венгрия	Только родственница супружеской пары	-	+	-
Новая Зеландия			+ 4 семьи (10 детей)	+ (с 2005 г- не анонимно)
Нидерланды	Не анонимно		+ 25 детей	-не анонимно
Дания			+ 12 детей	-активно используется транспортировка спермы в другие страны
Бельгия			+ 6 семей	-активно используется транспортировка спермы в другие страны

\*Во Франции донор спермы может быть донатором для 6 семей (но количество детей от него в каждой из этих семей не ограничено).

\*\*6-месячный карантин во многих странах предусмотрен только для донорской спермы, в Словении же предусмотрен и для донорских ооцитов. Использование донорских половых гамет-только с разрешения этического комитета. [8,19,21]

Таблица 2. Страны ближнего зарубежья

Страна	ДО		ДС	
	платно	бесплатно	платно	бесплатно
Казахстан**	+	По договоренности	+* анонимно	По договоренности
Россия**	+	По договоренности	-	- анонимно
Украина**	+ анонимно	По договоренности	+ анонимно	По договоренности
Белоруссия	+ до 20 пар	Нет информации	+ до 20 пар	Нет информации
Грузия**	+ анонимно	+По договоренности	+	+ По договоренности
Азербайджан	запрещено			
Таджикистан	запрещено			
Узбекистан**	+ анонимно	+По договоренности	+	+ По договоренности анонимно
Молдова**	+ анонимно	+По договоренности	+	+ По договоренности
Киргизия	+	+По договоренности	+ анонимно	- анонимно
Армения	+ анонимно	+По договоренности	+	+ анонимно
Туркменистан	Нет данных		+	

\*В Казахстане количество детей, рожденных от одного донора, законодательно не регулируется

\*\* Право быть донором имеют мужчины и женщины в возрасте от 18 до 35 лет, которые были подвергнуты медико-генетическому обследованию и не имеют медицинских противопоказаний к донорству. [10,11,12,13,14,15,16]

Благодаря лояльности законодательств многих стран СНГ – они становятся желанными объектами для проведения программ ВРТ, с использованием донорских половых гамет, для многих супружеских пар и одиноких людей со всего мира с определенными обстоятельствами. Юридически, зачастую предполагаемые будущие родители ребенка, не встречают больших препятствий со стороны оформления малыша и вывоза его в свою страну, так как ни доноры половых гамет, ни суррогатная мама, не могут быть признаны родителями рожденного ребенка.

В Казахстане программы репродуктивной медицины, в частности программы суррогатного материнства, контролируются и решаются на уровне и при активном участии законодательства. При котором суррогатное материнство является законным и предлагается только парам состоящих в законном браке. Это позволяет медицинским специалистам-репродуктологам установить четкие границы и исключить недобросовестное и незаконное проведение программ суррогатного материнства. [17]

Основная причина введения ограничений донорства спермы — это риск случайного кровного родства или

кровного родства(инцеста) между потомками доноров. В некоторых странах (например, Япония и США) такие ограничения являются добровольными, в то время как в других они устанавливаются законом. Во многих странах, законодательных ограничений нет. Большинство ограничений распространяется на семью, внутри которой использование спермы одного и того же донора не ограничено в получении единокровных братьев и сестер.

Во некоторых странах (Бельгия, Дания, США, Голландия) законодательно разрешен экспорт донорской спермы (международный репродуктивный туризм), что создает проблемы в учете рождения потомства от одного и того же донора, в то время как импорт донорской спермы может регулироваться местными ограничениями и проведения учета.

Законодательные позиции и доступность вспомогательных репродуктивных технологий на сегодняшний день имеют существенные нерешенные стороны с позиции как медицины, так и со стороны репродуктивных прав человека. Действия сексуальных меньшинств способствуют появлению либеральных взглядов на концепцию планирования семьи, иными словами, за помощью в получении беременности и/или получение ребенка к услугам клиник, использующих методы ВРТ, обращаются как здоровые одинокие женщины и мужчины, а также лесбийские и гомосексуальные пары. Однако законодательство в разных странах имеют различное отношение

к проведению таких программ. В том числе в странах Европы выносятся на обсуждение введение запрета на анонимность доноров. [18,19]

Отмечается склонность и желание одиноких людей и супружеских пар, которые не могут воспользоваться своим донорским материалом (как женщина, так и мужчина) воспользоваться яйцеклетками или спермой у брата или сестры. Это можно объяснить тем, что снижается настороженность в плане, когда донор анонимный, и появляется информация о генетическом здоровье донора, так как он родной [19,20]

Учитывая вышеизложенные данные, следует понимать, что общество пришло к пониманию необходимости решений биоэтических и законодательных проблем. Должны учитываться как нормы этических систем, так и прав человека, и возможно религиозных постулатов.

Необходимо всего лишь попытаться осмыслить социальные, медицинские и генетические последствия такого развития и обратить внимание общества в цели принятия социально-ответственных решений.

С одной стороны весов находится права человека на репродукцию, с другой стороны право на анонимность. [21,22]

## ВЫВОДЫ

Существует множество взглядов на проблему донорства половых клеток: моральное право ребенка, зачатого

с использованием донорского материала, репродуктивная свобода, свобода выбора, право на тайну и частную жизнь донора, семейной пары и личности в целом. Юридические права сопряжены с целым рядом практических, медицинских и социальных проблем, которые в свою очередь требуют нахождения баланса в принятии решений.

Идея создания единого международного регистра банка донорских половых гамет, вероятно на сегодняшний день может показаться фантастической, но учитывая то, что прогресс развития науки и медицинского-репродуктивного туризма стремительно идет вперед, опережая изменения сознания людей и законодательства, нам видится в недалеком будущем- осуществимой.

Действительно ли правдивость и знание является абсолютным благом, грозит ли обществу опасность близкородственных связей и как следствие увеличение генетических заболеваний, как сбалансировать доступ к донорской генетической и медицинской информации- все эти и другие вопросы предстоит решить в ближайшем будущем. Возможно создание единого международного регистра доноров половых гамет, ведение учета доноров международного репродуктивного туризма, принятие ограничений в возможности участия одного донора в программах донорства, учета ведения рождения детей от одного донора, является одним из началом решений вышеуказанных вопросов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katarina Lee M.A. Laura Gotti Tedeschi. Comment on Reproductive Ethics. Worldwide Human Eggs Laws 2015
2. Benagiano G., Filippi V., Sgargi S., Gianaroli L. Italian Constitutional Court removes the prohibition on gamete donation in Italy // Reproductive BioMedicine Online. 2014. 29. Pp. 662—664. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.08.013>.
3. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology (2014). Assisted reproductive technology fertility clinic success rates report in 2012. Atlanta, GA: US Department of health and human services. Published online 2018 Feb 16. doi: 10.15585/mmwr.ss6703a1
4. Präg P, Mills MC. Cultural determinants influence assisted reproduction usage in Europe more than economic and demographic factors. Human Reproduction, Volume 32, Issue 11, November 2017, Pages 2305–2314, <https://doi.org/10.1093/humrep/dex298>
5. Savvina O. V. Detorozhdenie: ot prezhnih tabu do tehnologii uluchsheniya cheloveka. M.: Lenand, 2018. S. 133—148.
6. Savvina O.V. Filosofiya i etika prava. Eticheskie osnovaniya regulirovaniya donatsii gamet i praktiki co-parenting. doi: 10.17803/1994-1471.2019.101.4.019-026
7. Kupka M.S., T. D'Hooghe, A.P. Ferraretti, J. de Mouzon, K. Erb, J.A. Castilla, C. Calhaz-Jorge, Ch. de Geyter, V. Goossens (2016). Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE, The European IVF-monitoring consortium (EIM) for the European Society of human reproduction and embryology (ESHRE) // Hum Reprod . 2016 Feb;31(2):233-48. doi: 10.1093/humrep/dev319. Epub 2016 Jan 5.
8. F. Zegers-Hochschild, a G. D. Adamson, b J. de Mouzon, c O. Ishihara, d R. Mansour, e K. Nygren, f E. Sullivan, g and S. Vanderpoel. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009\* Fertility and Sterility Vol. 92, No. 5, November 2009 Copyright ©2009 World Health Organization. All rights reserved. Published with permission. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.009
9. K Berg Brigham 1, B Cadier, K Chevreul. The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization. Hum Reprod. 2013 Mar;28(3):666-75. doi: 10.1093/humrep/des418. Epub 2012 Dec 6.
10. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года # 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения», раздел II, глава 12, статья 79.
11. Постановление МЗ Республики Беларусь от 24 декабря 2019 г. # 124 О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий
12. К. И. Vonsovich Vспомогательные репродуктивные технологии как метод повышения рождаемости: правовые аспекты. Электронный журнал «Вестник Новосибирского государственного педагогического университета» 1(11) 2013 [www.vestnik.nsbu.ru](http://www.vestnik.nsbu.ru)

nspu.ru ISSN 2226-3365

13. Zakon Respubliki Uzbekistan ot 11 marta 2019 goda # ZRU-528 Ob ohrane reproduktivnogo zdorovya grazhdan
14. Zakon Respubliki Moldova ot 15 iyunya 2012 goda # 138 O reproduktivnom zdorove
15. Federalnyiy zakon ot 21.11.2011 N 323-FZ (red. ot 31.07.2020) "Ob osnovah ohranyi zdorovya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.09.2020) Statya 55.
16. Prikaz Ministerstva Zdravoohraneniya Ukrainyi # 787 ot 09 sentyabrya 2013 goda «Ob utverzhdenii poryadka primeneniya vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy»
17. A. Gyseva, V.N.Lokshin. Medical conceptions of control in the field of commercial surrogacy in Kazakhstan. Article in Salute e Societa • February 2019 DOI: 10.3280/SES2019-001003
18. Sabatello M. Regulating Gamete Donation in the U.S.: Ethical, Legal and Social Implications // Laws. — 2015. — Vol. 4 (3). — Pp. 352—376. — DOI:10.3390/laws4030352.
19. Pennings G1 Incest, gamete donation by siblings and the importance of the genetic link. Reproductive Biomedicine Online, 01 Jan 2002, 4(1):13-15 doi: 10.1016/s1472-6483(10)61908-6 PMID: 12470346
20. A. Dyuka. Aktualnyie problemy zakonodatelstva Frantsii v sfere pravovogo regulirovaniya vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy. 2020 doi 10.37800/RM2020-1-11 MRNTI 76.01.80
21. Chast glavyyi IV "VRT i obschestvo" iz knigi: "Rusanova N.E. Reprodukivnyie vozmozhnosti demograficheskogo razvitiya" M.: Izd-vo "Sputnik " 2008, s. 158-172, 191-226
22. C. Calhaz-Jorge 1,2, Ch De Geyter3, M.S. Kupka4, C. Wyns5, E. Mocanu6, T. Motrenko7, G. Scaravelli8, J. Smeenk9, S. Vidakovic10, and V. Goossens10 Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Human Reproduction Open, pp. 1–15, 2020 doi:10.1093/hropen/hoz044

## SUMMARY

### GAMETE DONATION. ETHICAL AND LEGAL ASPECTS.

L. Chalova<sup>1</sup>, V. Lokshin<sup>2</sup>, A. Guseva<sup>3</sup>, A. Kinzhibayev<sup>1</sup>

1. LLP Health and Science Center "M1"  
Nur-Sultan, Kazakhstan
2. ICCR PERSONA,  
Almaty, Kazakhstan
3. Boston University  
USA, Boston

This world literature review tries to determine the significance of the gamete donation in the field of assisted reproductive technologies as well as the availability of treatment methods using donation in in vitro fertilization programs.

Gamete donation is regulated by every country's national legislation system, and quite often the laws vary between the states. There are practically no universal standards and/or rules in this area, which, in turn, leads to an ambivalent reaction towards reproductive practices.

**Keywords:** *assisted reproductive technologies, gametes donation, oocyte donation, sperm donation, reforms in the field of ART.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ЭТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ҚҰҚЫҚТЫҚ АСПЕКТІЛЕРДЕГІ ЖЫНЫСТЫҚ ГАМЕТАЛАР ДОНОРЛЫҒЫ.

Л.Р.Чалова<sup>1</sup>, В.Н. Локшин<sup>2</sup>, А. Гусева<sup>3</sup>, А.А. Кинжибаев<sup>1</sup>

4. ЖШС «М1» Health and Science Center,  
Қазақстан, Нұр-Сұлтан
5. ХКРО Persona,  
Қазақстан, Алматы
6. Бостон университеті,  
США, Бостон

Әлемдік әдебиеттерге сәйкес жүргізілген осы шолуда , біз жыныстық гаметалар донорлығының көмекші репродуктивті технологиялардағы маңыздылығын анықтауға тырыстық. Экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларында донорлықты қолдана отырып , емдеу әдістерінің қол жетімділігін анықтау.

Әр түрлі елдердегі жыныстық гаметалардың донорлығы ,әр елдің ұлттық заңдарымен реттеледі және көбінесе олар бір-біріне ұқсамайды. Олардың арасында іс жүзінде бірдей стандарттар және / немесе ережелер жоқ, бұл өз кезегінде репродуктивті тәжірибеге қарама-қайшы көзқарас қалыптастыруы мүмкін.

**Түйін сөздер:** көмекші репродуктивті технологиялар, жыныстық гаметалар донорлығы, ооциттер доноры, сперматозоидтар доноры, КРТ реформалары.

#### Информация об авторах:

**Чалова Ләйла** – магистр медицины, репродуктолог, акушер-гинеколог высшей категории, директор TOO Health and Science Center "M1", Нур-Султан, Казахстан; [lsaat@mail.ru](mailto:lsaat@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3040-3751>;

**Локшин Вячеслав** – академик НАН РК, д.м.н., профессор, директор МКЦР PERSONA, Алматы, Казахстан; [v\\_lokshin@persona-ivf.kz](mailto:v_lokshin@persona-ivf.kz); <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>;

**Гусева Аля** – Доктор философии (PhD), Социология, Калифорнийский университет Сан-Диего, Член Исполнительного совета SASE, доцент кафедры социологии Бостонского университета (США); [aguseva@bu.edu](mailto:aguseva@bu.edu)

**Кинжибаев Арман** – клинический эмбриолог, TOO Health and Science Center "M1", Нур-Султан, Казахстан; [kinzhibay@gmail.com](mailto:kinzhibay@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-1752-0964>

DOI 10.37800/RM2020-1-23

MPHTI 76.29.48

## РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРОГРАММ И ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПЕРЕНОСЕ РАЗМОРОЖЕННЫХ И СВЕЖИХ ЭМБРИОНОВ

Т. М. Джусубалиева, И.А. Музыченко, Г.А. Гребенникова, Л.Г. Баймурзаева, В.Г. Хорун

Институт репродуктивной медицины  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

В последние годы все чаще проводятся программы ЭКО, в которых используются эмбрионы, подвергшиеся криоконсервации. Наряду с этими программами проводятся и процедуры ЭКО, в которых переносятся «свежие» эмбрионы. Перед репродуктологами естественным образом возникает проблема выбора: какой программе отдать предпочтение – Fresh или FET?

Специалисты Института репродуктивной медицины (г. Алматы, РК) провели ряд наблюдений. После тщательной выборки данных различий в ЧНБ % в программах Fresh и FET (Frozen Embryo Transfer) не было выявлено. Частота осложнений во время беременности и родов при FET протоколах оказалась достоверно выше в сравнении с Fresh, что требует дальнейшего изучения. При анализе показателя «Take home baby», между протоколами FET и Fresh статистически достоверных различий обнаружено не было.

**Ключевые слова:** программа Fresh, программа FET (Frozen Embryo Transfer), показатель «Take home baby».

### АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день нет единого мнения о проблеме выбора программ переноса Fresh или FET. Ряд исследований показывает, что различия в ЧНБ при переносе эмбрионов в свежих и размороженных циклах нет. [1] Другие авторы сообщают, что результативность циклов с криоэмбрионами более эффективна и имеет меньше случаев самопроизвольных аборт. [2]

По данным некоторых авторов, перинатальная смертность при переносе криоконсервированных эмбрионов ниже, чем при переносе свежих. [3] Однако использование криоконсервированных эмбрионов статистически значимо чаще ассоциируется с развитием гипертензивных расстройств при беременности, таких как гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия. [4] К тому же, при использовании замороженных эмбрионов возрастает риск развития предлежания плаценты и ее вращаения, а также риск развития послеродовых кровотечений. [5]

### ЦЕЛЬ

Оценить разницу частоты наступления беременности (ЧНБ) в программах ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) при переносе эмбрионов в «свежем» цикле (группа А) и при переносе размороженных эмбрионов FET (группа Б) и проанализировать качество ее течения в обеих референтных группах.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен проспективный анализ показателя частоты

наступления беременности (ЧНБ) и оценка ее течения в программах ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) при переносе эмбрионов в свежем цикле (группа А) и при переносе размороженных эмбрионов FET (группа Б) в Институте репродуктивной медицины (г. Алматы). Были заморожены методом витрификации эмбрионы только хорошего качества (AA, AB, BA, BB - по Гарднеру). Для переноса эмбрионов использовали среду с содержанием гилаурановой кислоты (UTM Origio).

### МОДЕЛЬ, РАЗМЕР И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 3 этапа: I. Оценка ЧНБ без критериев отбора 6846 протоколов (FET n=3884, Fresh n=2962) II. Оценка ЧНБ протоколов 1414 (FET n=623, FRESH n=791) с критериями отбора III. Анамнез течения и исхода беременностей с четкими критериями отбора 375 карт беременных (FET n=158, Fresh n=221). Объектом сравнительного анализа эффективности стали женщины, чей возраст варьировался от 25 до 40 лет. Исследование проводилось в 2017-2018 годах. Статистический анализ был выполнен с использованием Хи квадрата Пирсона.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно I этапу показатель ЧНБ в FET 51% протоколах выше по сравнению с FRESH 44%, (Хи квадрат Пирсона 32,88 (p value 0,0000<0,005), что статистически достоверно, но только за счет широкого внедрения ПГД с переносом зуплоидных эмбрионов с высоким потен-

циалом результативности, а также переносом эмбрионов только отличного и хорошего качества. (Рисунок 1). Доля FET составила 48% от всех циклов ВРТ. Отличного и хорошего качества эмбрионов подсаженных в свежем цикле составило 81% эмбриотрансферов.

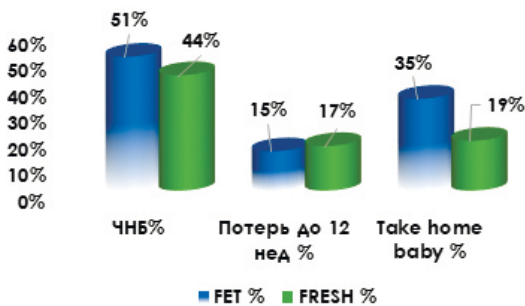


Рисунок 1 – Показатели эффективности FET и Fresh.

II этапом нашего исследования, проведенным после тщательной выборки, при которой были исключены эмбрионы низкого качества (1, morula, CC, CB), подсадки на 3, 4 день, мужской фактор и перенос после ПГД; показатель ЧНБ в обеих группах сравнялся и составил 45% и 46% соответственно. Достоверной разницы не было выявлено. (X2 Пирсона 0,16 (p value 0,6873>0,05) (Рис. 2)

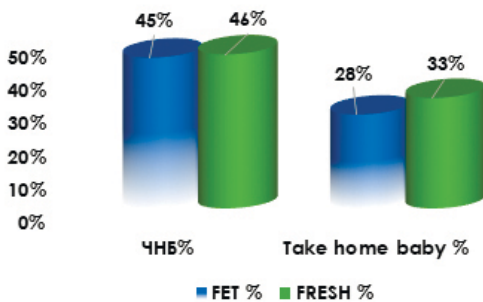


Рисунок 2 – Показатели эффективности FET и Fresh с тщательной выборкой.

III этап. Показатель частоты осложнений во время беременности и родов в группе Б был выше на 45% чем показатель группы А. Статистически доказано, что во время течения беременности и при родах в группе после переноса размороженных эмбрионов больше осложнений, связанных с гипертензией, цервикальной недостаточностью (ИЦН), а также чаще случаются преждевременные роды. Достоверны различия при анализе гипертензивных осложнений в группах А и Б: гестационной АГ 4,7% и 8,2%, и преэклампсии 5,8% против 16,8% соответственно (X2 Пирсона - 12,52 (p value 0,0000<0,05)(Рис. 3).



Рисунок 3 - Гипертензивные осложнения

Осложнений по ИЦН в группе Б наблюдалось достоверно больше – 23% против 34%, соответственно (Хи квадрат Пирсона 5,82 (p value 0,02<0,05) (Рис. 4).



Рисунок 4 - ИЦН, коррекция

Показатель преждевременных родов в группе Б и группе А был достоверно выше, что составило 14,4% и 8% (Хи квадрат Пирсона - 3,93 (p value 0,1359>0,005).

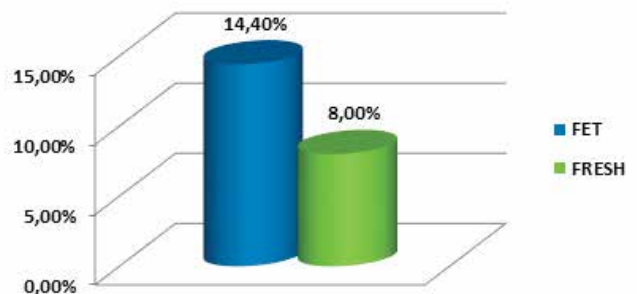


Рисунок 5 - Преждевременные роды

Показатель угрозы выкидыша до 12 недель (Хи квадрат Пирсона -2,61 (p value 0,1100>0,05)) также приближается к пороговому значению (3,841), что говорит об необходимости углубленного изучения данной проблемы.

Было зафиксировано, что вес плода после FET программ меньше чем после Fresh. Макросомии не наблюдалось (Таб. 1).



Таблица 1 – Показатели веса

Средний вес:
FET -3300 гр.
FRESH-3400 гр.
Вес от 4000 до 4500 гр
FRESH -19 новорожденных (8,5%)
FET -5 новорожденных (3%)

Таблица 2 – Осложнения во время беременности и родов.

Программа	гестационный диабет	холестаз	ЗВУР	МГВП	КТГ	доплер маточно-плацентарный	доплер плодово-плацентарный	предлежание плаценты	самопроизвольный выкидыш до 22 нед	кесарево сечение	ПОНРП	послеродовое кровотечение
%FRESH	5,99%	3,23%	1,84%	2,30%	7,37%	15,21%	0,92%	23,50%	1,81%	60,83%	0,92%	2,76%
%FET	8,50%	5,23%	1,96%	2,61%	11,11%	14,38%	1,96%	20,92%	3,16%	79,08%	1,31%	5,23%

В таблице 2 указаны осложнения во время беременности и родов, показатели которых не имели статистической значимости, но были проанализированы.

Разница между двумя группами достаточно велика, однако выборку следует увеличить для получения более точных результатов и более статистически значимых показателей.

### ВЫВОДЫ

Результаты данного исследования показывают, что рекомендуется тщательно и индивидуально оценивать показания к FET протоколу. Каждый пациент должен наблюдаться в группе риска после проведения переноса размороженных эмбрионов, учитывая возможные будущие осложнения в течение беременности и родов.

### Практические рекомендации:

Для репродуктологов:

Программа FET не должна стать рутинной, имея целью повышение шансов на наступление беременности.

Показания для FET должны быть тщательно взвешенными и учитывать безопасность конкретной пациентки.

Для акушеров-гинекологов:

Беременные после FET протоколов должны быть включены в группу риска по ожидаемым осложнениям с целью их своевременной профилактики.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey I. - « Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a metaanalysis.» Fertility and Sterility. - 2018;109(2):330-342.e9.
2. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. - « Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. » Human Reproduction Update.- 2013;19:433-457.
3. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB - « Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CONARTAS Group. » Human Reproduction. - 2013;28:2545-2553.
5. Aflatoonian A, Mansoori Moghaddam F. - « Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. » Journal of Assisted Reproduction and Genetics. - 2010;27:695-700.
6. Zhu D, Zhang J, Cao S, Zhang J. - «Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates

- compared with fresh blastocyst transfer cycles-time for a new embryo transfer strategy» *Fertility and Sterility*.- 2011;95:1691-1695.
7. Шурыгина О.В., Петрова А.А., Иванова О.В., Быкова Т.В., Кулакова О.В. Ретроспективный анализ эффективности витрификации blastocyst человека в практике эмбриологических лабораторий. *Репродуктивная медицина*. 2019. №4 (41). С.44-49.
  8. Яхьярова М.П., Досалиева Д.Н. О результативности переноса размороженных blastocyst в протоколах медленной заморозки и витрификации. *Репродуктивная медицина*. 2014. №1 (18). С.44-49.

## REFERENCES

1. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey I. - «Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a metaanalysis.» *Fertility and Sterility*. - 2018;109(2):330-342.e9.
2. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. - «Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. » *Human Reproduction Update*.- 2013;19:433-457.
3. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB - «Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CONARTAS Group. » *Human Reproduction*. - 2013;28:2545-2553.
5. Aflatoonian A, Mansoori Moghaddam F. - «Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. » *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. - 2010;27:695-700.
6. Zhu D, Zhang J, Cao S, Zhang J. - «Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles-time for a new embryo transfer strategy» *Fertility and Sterility*.- 2011;95:1691-1695.
7. Shuryigina O.V., Petrova A.A., Ivanova O.V., Byikova T.V., Kulakova O.V. Retrospektivnyiy analiz effektivnosti vitrifikatsii blastotsist cheloveka v praktike embriologicheskikh laboratoriy. *Reproduktivnaya meditsina*. 2019. #4 (41). S.44-49.
8. Yah'yarova M.P., Dosaliev D.N. O rezultativnosti perenosa razmorozhennykh blastotsist v protokolakh medlennoy zamorozki i vitrifikatsii. *Reproduktivnaya meditsina*. 2014. #1 (18). S.44-49

## SUMMARY

### THE EFFECTIVENESS OF PROGRAMS AND THE COURSE OF PREGNANCY DURING THE TRANSFER OF THAWED AND FRESH EMBRYOS

**T. M. Dzhusubalieva, I. A. Muzychenko, G.A. Grebennikova, L.G. Baimurzaeva, V.G. Horun**

Institute of Reproductive Medicine  
Kazakhstan, Almaty

In recent years, IVF programs have been increasingly carried out in which cryopreserved embryos are used. Along with these programs, IVF procedures are carried out, in which "fresh" embryos are transferred. The problem of choice naturally arises before reproductive specialists: which program to give preference to - FRESH and FET?

Specialists of the Institute of Reproductive Medicine (Almaty, RK) conducted a number of observations. After careful sampling of these data, no differences in CNB% were found in Fresh and FET (Frozen Embryo Transfer) programs. The incidence of complications during pregnancy and childbirth with FET protocols was significantly higher in comparison with Fresh, which requires further study. When analyzing the "Take home baby" indicator, there were no statistically significant differences between the FET and Fresh protocols.

**Key words:** *Fresh program, FET (Frozen Embryo Transfer) program, "Take home baby" indicator.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

ЕРІТІЛГЕН ЖӘНЕ ЖАҢА ЭМБРИОНДАРДЫ БЕРУ КЕЗІНДЕГІ БАҒДАРЛАМАЛАРДЫҢ ТИІМДІЛІГІ  
ЖӘНЕ ЖҮКТІЛІКТІҢ БАРЫСЫ

Т.М. Джусубалиева, И.А. Музыченко, Г.А. Гребенникова, Л.Г. Баймурзаева, В.Г. Хорун

Репродуктивті медицина институты  
Қазақстан, Алматы

Соңғы жылдары криоконсервіленген эмбриондар қолданылатын ЭКО бағдарламалары көбірек жүргізілуде. Осы бағдарламалармен бірге «жаңа» эмбриондар тасымалданатын ЭКО процедуралары жүзеге асырылады. Таңдау мәселесі табиғи түрде репродуктивті мамандар алдында туындайды: қай бағдарламаға артықшылық беру керек - FRESH және FET?

Репродуктивті медицина институтының мамандары (Алматы, ҚР) бірқатар бақылаулар жүргізді. Осы деректерді мұқият іріктеп алғаннан кейін Fresh және FET (Frozen Embryo Transfer) бағдарламаларында CNB% -ге ешқандай айырмашылықтар табылған жоқ. FET протоколдарымен жүктілік және босану кезіндегі асқынулардың жиілігі Fresh-пен салыстырғанда едәуір жоғары болды, бұл әрі қарай зерттеуді қажет етеді. «Баланы үйге апарыңыз» индикаторын талдағанда FET пен Fresh хаттамалары арасында статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар болған жоқ.

**Түйін сөздер:** *Fresh бағдарламасы, FET (Frozen Embryo Transfer) бағдарламасы, «Үйге нәресте алып барыңыз» индикаторы.*

## СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛИРОВАННЫХ ЯИЧНИКОВ. ОПЫТ ИРМ

Д.В.Джакупов, Т.К.Кудайбергенов, Ж.У.Султанова, З.Е.Барманашева, Р.А.Жолдасов

Институт репродуктивной медицины  
Казахский медицинский университет непрерывного образования  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

В статье представлен опыт гинекологического отделения Института репродуктивной медицины в консервативном лечении синдрома гиперстимулированных яичников у женщин, подвергшихся стимуляции овуляции в центре ЭКО.

**Ключевые слова:** бесплодие, синдром гиперстимуляции яичников, вспомогательные репродуктивные технологии.

### ВВЕДЕНИЕ

В международной литературе описан ряд осложнений программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), аллергические реакции, связанные с введением препаратов для индукции суперовуляции и поддержки лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла, наружное и внутреннее кровотечение после пункции яичников, перекрут яичника, острое воспаление или обострение хронического воспаления органов женской половой системы, внематочная беременность, многоплодная маточная и гетеротопическая беременность [3,10]. Наиболее частым осложнением ЭКО представляется СГЯ, так как в легкой степени практически всегда сопутствует стимуляции суперовуляции. СГЯ (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) - гетерогенный синдромокомплекс ятрогенной природы, возникающий, в ответ на последовательное введение гонадотропинов при стимуляции суперовуляции, проводимой как один из основных компонентов программ вспомогательных репродуктивных технологий, развивающийся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками [5]. СГЯ характеризуется повышением проницаемости сосудистой стенки капилляров, что приводит к выходу жидкости, накоплению ее в окружающих тканях и гемоконцентрации. [1,3]. Основными критериями для прогнозирования СГЯ являются уровень антимюллеровского гормона (АМГ) ( $>3,6$  нг/мл), количество пунктированных фолликулов ( $>14$ ), молодой возраст ( $<35$  лет), низкий индекс массы тела ( $<18,5$ ), синдром поликистозных яичников (СПЯ), мультифолликулярные яичники (8-10 фолликулов, диаметром до 10 мм) и СГЯ в анамнезе [1,3,6]. Частота возникновения СГЯ колеблется в широких пределах в связи с отсутствием единой классификации синдрома. СГЯ встречается в 10,6 - 33% всех циклов ВРТ, а тяжелые формы составляют 0,2 - 10,0%. [2,4,7,13,14,18,19]. Летальность колеблется от 1 случая на 45 000 до 1 случая на 500 000 женщин [3,5,8,9,12]. В настоящее время актуальность этой проблемы увеличива-

ется в связи с ростом числа женщин, которые прибегают к помощи ВРТ [4]. Почти у 1-2% пациенток, подвергающихся стимуляции кломифеном или хорионическим гонадотропным гормоном (ХГЧ), в последующем развивается синдром гиперстимуляции яичников [17].

Проводя индукцию суперовуляции и добываясь одновременного созревания нескольких фолликулов, репродуктологи сознательно выходят за рамки физиологических параметров, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках, так как в норме организм женщин запрограммирован, как правило, на созревание только одного преовуляторного ооцита и моноовуляцию. Таким образом, выход за рамки физиологических параметров процесса роста и созревания фолликулов у части пациенток в циклах индукции суперовуляции создаёт условия для развития СГЯ [11].

Помимо опасности для женщины, средние и, в особенности, тяжелые проявления СГЯ создают неблагоприятные условия и для развития имплантировавшегося эмбриона. Следствием этого становится и возрастание частоты ранних репродуктивных потерь, что особенно заметно у беременных с тяжелой формой СГЯ. Так, по наблюдению отдельных специалистов, репродуктивные потери у пациенток программ ЭКО с СГЯ средней и тяжелой степени могут достигать 26,7% или даже доходить до 67,4%, тогда как у женщин без СГЯ или с его легкой формой они не превышают 10-15% [6,11].

Единой классификации данной патологии не существует. Однако выделяют степени тяжести, для которых характерны определенные клинические признаки и изменения результатов лабораторных данных (таблица 1). Также СГЯ классифицируют на ранний (развивается как ответ на чрезмерную стимуляцию, от 3 до 7 дней после начала) и поздний (развивается на 12-17-й день после стимуляции в связи с наступившей беременностью). Следует отметить, что тяжелая и критическая стадии развиваются только при поздней форме синдрома, т. е. у забеременевших пациенток [4,7,15,16,17].

Таблица 1 - Степени тяжести синдрома гиперстимулированных яичников.

Категория	Характеристика
Легкая	Вздутие живота Легкая боль в животе Размер яичника обычно <8 см
Умеренная	Умеренная боль в животе Тошнота ± рвота Ультразвуковое исследование асцита Размер яичника обычно 8–12 см
Тяжелая	Клинический асцит (± гидроторакс) Олигурия (<300 мл / день или <30 мл / час) Гематокрит > 0,45 Гипонатриемия (натрий <135 ммоль / л) Гипоосмоляльность (осмоляльность <282 мОсм / кг) Гиперкалиемия (калий > 5 ммоль / л) Гипопротеинемия (сывороточный альбумин <35 г / л) Размер яичника обычно > 12 см
Критическая	Напряженный асцит / большой гидроторакс Гематокрит > 0,55 Количество белых клеток > 25 000 / мл Олигурия / анурия Тромбоэмболия Острый респираторный дистресс-синдром

В настоящее время патофизиология синдрома изучается в трёх основных направлениях:

1. активация ренин-ангиотензиновой системы;
2. взаимосвязи иммунной системы и яичников;
3. роль эндотелиального васкулярного фактора роста.

[11]

Решающую роль в патогенезе СГЯ играет фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) за счет увеличения проницаемости капилляров. Человеческий хорионический гонадотропин воздействует на клетки гранулы, стимулируя секрецию ФРЭС. Другими вазоактивными медиаторами, которые могут влиять на развитие СГЯ, являются ангиотензин II, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа и бета, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин -1В и интерлейкин-6,3,4. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является еще одним патофизиологическим механизмом, связанным с СГЯ. Доказано, что ХГЧ активирует РАС, что подтверждается высокой активностью ренина в фолликулярной жидкости женщин с СГЯ [3]. Последствиями этого патологического процесса являются гиповолемия и гемоконцентрация, большие потери белка, формирование полисерозитов, нарушение почечной перфузии, олигурия, нарушение функции печени, развитие абдоминальной гипертензии, развитие острой дыхательной недостаточности, тромбоэмболические осложнения. Гиповолемию усугубляют рвота и нарушение энтерального приема жидкости и пищи. Эти же факторы являются главными в генезе олигурии, что исключает применение диуретиков для её коррекции. Увеличенные яичники и экссудат вызывают раздражение брюшины и болевой синдром, который может имитировать картину «острого живота», что в ряде случаев требует дифференциальной диагностики с СГЯ [5].

Лечение легкой степени тяжести осуществляется в амбулаторных условиях. Оно включает в себя ежедневную оценку веса и диуреза, ограничение избыточной физической активности и половой жизни, употребление жидкости по потребности (только для утоления жажды). При средней или тяжелой степенях тяжести больные госпитализируются для лечения в стационар [4,7,18].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** определить особенности течения, диагностики и терапии у пациенток с синдромом гиперстимулированных яичников

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В гинекологическое отделение Института репродуктивной медицины за период с 2012 по 2019 год на стационарное лечение было госпитализировано 70 пациенток с диагнозом «синдром гиперстимулированных яичников» умеренной и тяжелой степени. Все пациентки находились в программах вспомогательных репродуктивных технологий с целью наступления долгожданной беременности. Стимуляция суперовуляции проводилась в коротких и длинных протоколах экстракорпорального оплодотворения препаратами группы фолликулостимулирующего гормона. Средний возраст пациенток составил 31,3±1,7, среднее время бесплодия – 3,4 года. Основными жалобами женщин являлись: увеличение объема живота, снижение суточного диуреза, боли внизу живота, одышка. Начальные симптомы гиперстимуляции яичников проявлялись преимущественно на 3-5-е сутки после пункции и забора фолликулов. Большинству пациенток стимуляция суперовуляции проводилась впервые (58 женщин), 9 женщин находились в программе ВРТ во второй раз, три – в третий. Средний индекс массы тела составил 24,2±1,5. Среднее количество полученных ооцитов - 24±1,6, мини-

мальное – 6, максимальное – 106. У 50 женщин перенос эмбриона был отложен в связи с признаками гиперстимуляции яичников или при заборе более 20 ооцитов с обоих яичников. Двоим женщинам произведена подсадка двух эмбрионов. Для запуска конечного созревания фолликулов овуляции и лютеинизации после стимуляции роста фолликулов у 38 женщин использовались препараты на основе хориогонадотропина «Овирель» 250 мкг и «Хорапур» 10000МЕ – у 6 женщин, «Хорагон» 10000МЕ – введен 4-м пациенткам, «ХГЧ» 1500 ЕД – 3-м пациенткам, у 19 пациенток использовались агонисты гонадотропин-рилизинг гормона – «Декапептил» 0,2мг (12 пациенток) и «Диферелин» 0,2мг (7 пациенток). На стационарное лечение были направлены пациентки с признаками асцита и олигурией, одышкой и умеренными болями внизу живота.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение легкой формы СГЯ не требует госпитализации и проводится в амбулаторных условиях. Умеренная и тяжелая степени требуют лечения в условиях круглосуточного стационара.

Интенсивная терапия СГЯ имела несколько направлений и была направлена на устранение угрожающих жизней состояний:

1. Инфузионная терапия – рефортан 6%, гелофузин 4%, изотонический раствор NaCl, дисоль;
2. Обезболивание – кетонал, кеторол, парацетамол, трамадол;
3. Профилактика тошноты и рвоты – церуллин;
4. Лечение системного воспалительного ответа – преднизолон в/в и в/м до 90мг в сутки с последующим снижением;
5. Тромбопрофилактика – фраксипарин 0,3, клексан 0,4, тромбо асс 50-100мг;
6. Улучшение микроциркуляции – трентал 100мг, пентоксифиллин;
7. Нутритивная поддержка – аминоклазма 10% Е, альбумин 10%, 20%, препараты, содержащие аминокислоты.

Среднее количество дней, проведенных в стационаре составило  $7 \pm 1,5$  дня, минимальное – 3 дня, максимальное – 14 дней. Из 70 госпитализированных пациенток, 18 женщинам, при диагностировании в брюшной полости общего объема жидкости более 3000 мл, произведена

пункция заднего свода и выведена жидкость максимальным объемом не более 700 мл. Одной пациентке, в связи с объемом жидкости более 350 мл в правой плевральной полости и выраженной одышкой, произведена пункция и дренирование плевральной полости. Критическая степень СГЯ зарегистрирована у одной пациентки, у которой, несмотря на проводимую терапию, с прогрессированием беременности, развилась острая почечная недостаточность. Данной пациентке маточная беременность прервана на сроке 7-8 недель, после чего ее состояние улучшилось, симптомы СГЯ были купированы. Срочными родами живорожденным плодом разрешилась беременность у 19 пациенток.

Проведенное ретроспективное исследование позволило оценить риски развития СГЯ у женщин, планирующих проведение программы ЭКО. По полученным данным можно сделать вывод, что умеренная и тяжелая степени СГЯ регистрируются у пациенток с уровнем АМГ >2,5, количество пунктированных фолликулов более 15, синдром поликистозных яичников в анамнезе и человеческий хорионический гонадотропин в качестве разрешающего препарата.

Таким образом, главным направлением лечения СГЯ является коррекция водного и электролитного балансов, стабилизации внутрисосудистого давления, снижение вязкости крови. Синдром гиперстимулированных яичников можно охарактеризовать как часть синдрома системного воспалительного ответа организма, поэтому применение антибиотиков также является обоснованным. Уменьшение признаков СГЯ при легкой степени происходит через две-три недели после начала развития первых симптомов. Пациенты с диагностированной тяжелой степенью СГЯ должны находиться под наблюдением до регрессии таких признаков, как одышка, асцит, олигурия, дисфункция печени и почек. У женщин с отсроченной формой синдрома, которым был осуществлен перенос эмбриона, дальнейшее развитие симптомов наблюдается вплоть до 12 недель беременности. Однако среди беременных женщин с синдромом СГЯ высок риск репродуктивных потерь – до 67,4% с тяжелой формой болезни [11]. К сожалению, на современном этапе развития медицины не разработано методов для предотвращения развития СГЯ и не существует единого метода профилактики. СГЯ – состояние, угрожаемое для жизни женщины и попытки предупредить данное состояние не должны прекращаться.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аншина М.Б., Исакова Э.В., Калинина Е.А и др. Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации // РАРЧ, 2013. С. 3-4, 14. 2.
2. Ветров В. В., Васильев В. Е., Иванов Д. О., Бараташвили Г. Г., Петров Ю. А. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) // Дет. медицина Северо-Запада. 2012. Т. 3. № 2. С. 61–65.
3. Гудкова П.И., Даниленко В.С. Синдром гиперстимуляции яичников и методы его прогнозирования. Наука России: Цели и задачи. С.70-74
4. Егорова Е. А., Терентьева А. П. Синдром гиперстимуляции яичников (обзор литературы и клиническое наблюдение). РАДИОЛОГИЯ — ПРАКТИКА № 3 (51) 2015. .29-36
5. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников Клинические рекомендации. Протоколы лечения. 2014г. Москва. С.1-16

6. Комиссарова Ю.В., Гарданова Ж.Р. Прогнозирование и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2007. №3. С. 8-9
7. Корнеева И. Е., Калинина Е. А., Сароян Т. Т., Смольникова В. Ю., Серебренникова К. Г., Пырегов А. В., Сухих Г. Т. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников. М.: ООО «Российское общество акушеров-гинекологов», 2013. 27 с.
8. Краевая Е.Е., Петросян Я.А., Тапильская Н.И. Синдром гиперстимуляции яичников как частный случай ятрогенного синдрома повышенной проницаемости капилляров. Казанский медицинский журнал, 2019 г., том 100, №2. С.270-276
9. Куликов А.В., Шифман Е.М., Портнов И.Г. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников (клинические рекомендации) // Анестезиология и реаниматология. 2015. №1. С. 73-76.
10. Сухих Г.Т., Корнеева И.Е., Калинина Е.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015г.
11. Чермянинова О.В., Ковалёв В.В. Современные представления о патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы). Уральский медицинский журнал №11, 2012г. С.1-16
12. Щербаклова Л.Н., Иванова Н.В., Бугеренко А.Е. Предупреждение развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения // Российский медицинский журнал. 2015. №1. С. 28-31.
13. Abuzeid M., Warda H., Joseph S., Corrado M. G., Abuzeid Y., Ashraf M., Rizk B. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with placement of pigtail catheter // FVV in ObGyn. 2014. V. 6. № 1. P. 31–37.
14. Davydov A.I., Pashkov V.M. The severe form of ovarian hyperstimulation syndrome, complicated by anabruption of an ovary and a massive intraabdominalbleeding. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014, т. 13, №5, с. 82–85.
15. Humaidan P., Quartarolo J., Papanikolaou E. G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician // Ibid. 2010. V. 94. № 2. P. 389–400.
16. Lainas G. T., Kolibianakis E. M., Sfontouris I. A., Zorzovilis I. Z., Petsas G. K., Tarlatzi T. B., Tarlatzis B. C., Lainas T. G. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study // Reproductive Biology and Endocrinology. 2012. Published: 31.08.2012. URL: <http://www.rbej.com/content/pdf/1477-7827-10-69.pdf> (24.09.2014).
17. Oriowo MA. Ex vivo reactivity of the ovarian vascular bed to noradrenaline and carbachol during ovarian hyperstimulation syndrome. Med Princ Pract. 2004 May-Jun;13(3):115-21.
18. Sansone P., Aurilio C., Pace M. C., Esposito R., Passavanti M. B., Pota V., Pace L., Pezzullo M. G., Bulletti C., Palagiano A. Intensive care treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) // Ann. NY Acad. Sci. 2011. № 1221. P. 109–118
19. Tomić V., Tomić J., Kuna K., ŽžigmundovacKlai D. Heterotopic triplet pregnancy complicated with ovarian hyperstimulation syndrome following in vitro fertilization // Acta Clin. Croat. 2011. № 50. P. 595–598.

## REFERENCE

1. Anshina MB, Isakova EV, Kalinina E.A. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. Clinical recommendations // RARCH, 2013.S. 3-4, 14. 2.
2. Vetrov V.V., Vasiliev V.E., Ivanov D.O., Baratashvili G.G., Petrov Yu.A. Ovarian hyperstimulation syndrome (clinical observation) // Det. Northwest medicine. 2012. Vol. 3. No. 2. P. 61–65.
3. Gudkova P.I., Danilenko V.S. Ovarian hyperstimulation syndrome and methods for its prediction. Science of Russia: Goals and Tasks. S.70-74
4. Egorova E. A., Terentyeva A. P. Ovarian hyperstimulation syndrome (literature review and clinical observation). RADIOLOGY - PRACTICE No. 3 (51) 2015 .29-36
5. Intensive care of ovarian hyperstimulation syndrome. Clinical recommendations. Treatment protocols. 2014 Moscow. S.1-16
6. Komissarova Yu. V., Gardanova Zh.R. Prediction and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology programs // Bulletin of new medical technologies. 2007. No3. S. 8-9
7. Korneeva I. E., Kalinina E. A., Saroyan T. T., Smolnikova V. Yu., Serebrennikova K. G., Pyregov A. V., Sukhikh G. T. Federal clinical recommendations. Diagnosis and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. M. : Russian Society of Obstetricians and Gynecologists LLC, 2013.27 p.
9. Kulikov A.V., Shifman E.M., Portnov I.G. Intensive care of ovarian hyperstimulation syndrome (clinical recommendations) // Anesthesiology and Intensive Care. 2015. No1. S. 73-76.
10. Sukhikh G.T., Korneeva I.E., Kalinina E.A. Diagnosis, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Clinical recommendations (treatment protocol). 2015
11. Chermyaninova OV, Kovalev VV Current views on the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome (literature review). Ural Medical Journal №11, 2012 S.1-16
12. Shcherbakova L.N., Ivanova N.V., Bугеренко А.Е. Prevention of the development of ovarian hyperstimulation syndrome in the program of in vitro fertilization // Russian Medical Journal. 2015. No1. S. 28-31.
13. Abuzeid M., Warda H., Joseph S., Corrado M. G., Abuzeid Y., Ashraf M., Rizk B. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with placement of pigtail catheter // FVV in ObGyn. 2014. V. 6. № 1. P. 31–37.

14. Davydov A.I., Pashkov V.M. The severe form of ovarian hyperstimulation syndrome, complicated by anabruption of an ovary and a massive intraabdominal bleeding. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014, т. 13, №5, с. 82–85.
15. Humaidan P., Quartarolo J., Papanikolaou E. G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician // Ibid. 2010. V. 94. № 2. P. 389–400.
16. Lainas G. T., Kolibianakis E. M., Sfontouris I. A., Zorzovilis I. Z., Petsas G. K., Tarlatzi T. B., Tarlatzis B. C., Lainas T. G. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study // Reproductive Biology and Endocrinology. 2012. Published: 31.08.2012. URL: <http://www.rbj.com/content/pdf/1477-7827-10-69.pdf> (24.09.2014).
17. Oriowo MA. Ex vivo reactivity of the ovarian vascular bed to noradrenaline and carbachol during ovarian hyperstimulation syndrome. Med Princ Pract. 2004 May-Jun;13(3):115-21.
18. Sansone P., Aurilio C., Pace M. C., Esposito R., Passavanti M. B., Pota V., Pace L., Pezzullo M. G., Bulletti C., Palagiano A. Intensive care treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) // Ann. NY Acad. Sci. 2011. № 1221. P. 109–118
19. Tomić V., Tomić J., Kuna K., Žžigmundovac Klai D. Heterotopic triplet pregnancy complicated with ovarian hyperstimulation syndrome following in vitro fertilization // Acta Clin. Croat. 2011. № 50. P. 595–598.

## SUMMARY

### SYNDROME OF HYPERSTIMULATED OVARIES. EXPERIENCE IRM.

**D.V. Dzhakupov, T.K. Kudaibergenov, J.U. Sultanova, Z.E. Barmanasheva, R.A. Zholdasov**

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

The article presents the experience of the gynecological department of the Institute of Reproductive Medicine in the conservative treatment of hyperstimulated ovary syndrome in women who underwent ovulation stimulation in the IVF center.

**Keywords:** *infertility, ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproductive technologies.*

## ТҮІНДЕМЕ

### ГИПЕРСТИЛЯЦИЯЛАНҒАН АНАЛЫҚ БЕЗ СИНДРОМЫ. ТӘЖІРИБЕ ІРМ

**Д.В. Жақыпов, Т.К. Құдайбергенов, Ж.У.Султанова, З.Е. Барманашева, Р.А.Жолдасов**

Репродуктивті медицина институты  
Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті  
Қазақстан, Алматы

Мақалада репродуктивті медицина институтының гинекологиялық бөлімінің IVF орталығында овуляцияны ынталандырған әйелдерде гиперстимуляцияланған аналық синдромды консервативті емдеудегі тәжірибесі келтірілген.

**Түйін сөздер:** *бедеулік, аналық гиперстимуляция синдромы, көмекші репродуктивті технологиялар.*



DOI 10.37800/RM2020-1-22

MPHTI 76.29.48

## ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, С.В. Волкова<sup>1</sup>, М.З. Абитова<sup>1</sup>, В.Б. Шустова<sup>2</sup>

1. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Россия, Москва

2. ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic»

Россия, Москва

### АННОТАЦИЯ

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на многочисленные исследования и не снижающееся количество эндометриоза и связанной с ним инфертильности, изучение эндометриоз-ассоциированного бесплодия не теряет своей актуальности, а особенности состояния эндометрия представляются центральными и предиктивными факторами, определяющими успех преодоления бесплодия.

#### ЦЕЛЬ

Отразить молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриозе, ассоциированным с бесплодием, расширить представления о его патогенезе, обосновать теоретические аспекты применения гормональной предимплантационной подготовки эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref и пр.) за последние 1–16 лет.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ.

На модели изменения рецептивности эндометрия рассмотрены механизмы резистентности к прогестерону и гиперпродукции эстрогенов в качестве ключевых эндометриальных факторов в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, дано теоретическое обоснование применения гормональной терапии с целью предимплантационной подготовки скомпрометированного эндометрия.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Несмотря на большое количество публикаций не существует единого мнения и одинаковых подходов к определению рецептивности эндометрия и его роли в имплантационных нарушениях при эндометриозе, а также четких представлений о патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Персонализированный подход в ведении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием позволит привести к единому знаменателю множество факторов, влияющих на репродукцию, и определить их потенциальную роль как в диагностике, так и в лечении конкретной пациентки.

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, рецептивность эндометрия, имплантация, резистентность к прогестерону, дидрогестерон.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Более 186 миллионов человек в мире инфертильны [1], а частота бесплодия составляет 8–12% [2]. В России уровень заболеваемости бесплодием варьирует от 15,0 до 17,4% [3], а в отдельных регионах этот показатель приближается к критическим 20% [4]. В условиях не снижающегося количества бесплодия и ухудшения демографических показателей особенно остро стоит вопрос о выявлении конкретных факторов, влияющих на фертильность, с целью разработки стратегий диагностики, профилактики и лечения ассоциированных заболеваний.

Эндометриоз признается заболеванием, часто сочетающимся с бесплодием. По статистике 30–50% женщин с эндометриозом бесплодны, а 25–50% женщин с бесплодием имеют эндометриоз [5]. Каждая 3-я пациентка, обращающаяся в центр вспомогательных репродуктивных технологий для проведения экстракорпорального оплодотворения, имеет наружный генитальный эндометриоз [6].

Патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия не определен, а заболевание обусловлено мультифакторной этиологией. Согласно современным представлениям, выделяют 4 причинных фактора инфертильности

при эндометриозе: эндометриальный, ооцитарный, эмбриональный и перитонеальный [7]. Феномен эндометриального бесплодия является предметом пристального интереса исследований в области фундаментальной и прикладной медицины, однако представления о структурно-метаболических особенностях эндометрия и его роли в преодолении бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом, весьма разрозненны и неоднозначны. Вероятно, это связано со сложностью организации и функционирования эндометрия.

Эндометрий – уникальная ткань человеческого организма, претерпевающая циклические изменения под воздействием стероидных гормонов, чтобы обеспечить «плодородную» почву для имплантации бластоцисты и формирования в последующем плаценты. Вызывает удивление осознание того, что человеческий эндометрий за короткий период времени подвергается острому воспалительному процессу, десквамации, эпителизации с последующей регенерацией и трансформацией, восстанавливается без рубцов и патологического фиброобразования, к чему не способны другие ткани организма [8]. Регуляция этих процессов достигается за счет сложных структурно-метаболических изменений, под воздействием иммунных, молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов, которые приводят к изменению уровня половых стероидов и их эффектов на эндометриальную ткань.

В научной литературе широко используется термин «рецептивность эндометрия», под которым понимают комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, характеризующими его способность к имплантации и вынашиванию беременности [9]. Считается, что изменение рецептивности эндометрия является важным механизмом в генезе репродуктивных неудач. Отечественные ученые единодушны во мнении, что в основе патогенеза трудновывяемых форм бесплодия, равно как и низкой эффективности их преодоления, зачастую лежат морфо-функциональные нарушения в эндометрии, приводящие к дефектам его рецептивности. В связи с этим не так давно был введен новый термин «эндометриальное бесплодие», который отражает изменения рецептивности гистологически нормального эндометрия в период «окна имплантации» [10].

В исследованиях Lessey В.А. и соавт. (2002, 2013, 2014, 2017 гг.), посвященных изучению роли эндометриального фактора в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, было показано, что молекулярная дисрегуляция, приводящая к нарушению рецептивности эндометрия, негативно влияет на фертильность у женщин с эндометриозом [11-14]. Современные данные свидетельствуют о том, что зютопический эндометрий у женщин, страдающих эндометриозом, отличается преимущественно функциональными, а не структурными характеристиками. Предполагают, что очаги эндометриоза способны активировать пути передачи сигналов путем эпигенетической модуляции экспрессии генов в зютопическом эндометрии, вызывая локальную гиперпродукцию эстрогенов и воспаление, препятствующих осуществлению своих ключевых функций главному гормону беременности – прогестерону [15]. Таким обра-

зом, молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия играют важную роль в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, а локальный гормональный дисбаланс является ключевым механизмом в развитии и поддержании этого заболевания.

## РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ

В настоящее время выделяют группы морфологических и молекулярных маркеров, характеризующих рецептивность эндометрия, а также уровни рецептивности эндометрия – генетический, протеомный и гистологический. К морфологическим характеристикам относят состояние стромы и желез эндометрия, количество и качество эндометриальных пиноподий. К молекулярным маркерам относят молекулы клеточной адгезии, цитокины, некоторые плацентарные белки, экспрессию отдельных генов, а также состояние рецепторов эндометрия к стероидным гормонам [16].

Одними из главных маркеров рецептивности признаны пиноподии – выпячивания на апикальных поверхностях мембран эпителия эндометрия, возникающие в период «окна имплантации», – количество и качество которых оценивают с целью прогнозирования вероятности имплантации. Известно, что при патологических состояниях эндометрия, ассоциированных с такими внутриматочными заболеваниями как гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, аденомиоз, хронический эндометрит и другие происходит нарушение формирования пиноподий и как следствие снижение рецептивности эндометрия.

Данные по характеру изменений пиноподий в эндометрии у женщин с эндометриозом и бесплодием противоречивы. Так, в исследовании Парамоновой Н.Б. и соавт. (2018 г.), отмечено уменьшение количества клеток поверхностного эпителия, содержащих зрелые пиноподии в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой, имеющих трубно-перитонеальную причину бесплодия [17]. В пилотном исследовании Da Broi M.G. и соавт. (2017 г.) при ультраструктурной оценке зютопического эндометрия у женщин с бесплодием и эндометриозом, а также без него, не было обнаружено статистически значимых различий между группами в отношении наличия и стадии развития пиноподий, что указывает на отсутствие существенных структурных изменений в эндометрии у бесплодных женщин с эндометриозом во время окна имплантации [18]. Стоит отметить, что в этом исследовании выборка была меньше, чем в работе отечественных авторов и кроме того, не все ученые придерживаются мнения о том, что пиноподии являются специфическим маркером рецептивности эндометрия [19, 20]. Таким образом, контраверсионно положение о том, что при эндометриоз-ассоциированном бесплодии имеются структурные изменения в эндометрии и для уточнения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Имплантация эмбриона – сложный скоординированный биологический процесс, который находится под строгим контролем стероидных гормонов, активирующих или ингибирующих аутокринные и паракринные сигнальные молекулы, составляющие огромные каскады

сигнальных путей. Данный механизм обеспечивается разными классами молекул, наиболее важные из них – цитокины.

**LIF** (Leukemia Inhibitory Factor) является полифункциональным цитокином, принадлежащим к семейству интерлейкина-6 (ИЛ-6), который относят к маркерам рецептивности эндометрия. В 1992 году Stewart C.L. и соавт. впервые продемонстрировали, что у самок мышей, лишенных функционального гена LIF, бластоцисты не могут имплантироваться и развиваться в эндометрии [21], что послужило толчком к проведению дальнейших исследований. В последующих работах было продемонстрировано, что LIF, индуцируемый эстрадиолом (Е2), экспрессируется в железистом и покровном эпителии эндометрия преимущественно во время «окна имплантации», а усиление его экспрессии инициирует процесс децидуализации и имплантации [22]. В настоящее время раскрыты и некоторые патогенетические аспекты влияния этого маркера на репродукцию. LIF индуцирует передачу сигналов в железистом эпителии через специфический рецептор LIFR, который связывается с гликопротеином 130 (gp130) и активирует STAT3 посредством фосфорилирования [23]. **STAT3** (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) – это сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT, обеспечивающий ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста. Активированный фосфо-STAT3 (pSTAT3) взаимодействует с передачей сигналов от рецептора прогестерона PGR, способствуя успешной имплантации и децидуализации [24]. Кроме того, в поверхностном эпителии эндометрия LIF регулирует несколько важных сигнальных путей, таких как передача сигналов IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1), Wnt/ $\beta$ -catenin, FGF (фактор роста фибробластов) и ERK-MAPK, которые инициируют каскад изменений, влияющих на полярность клеток эпителия, эпителиально-мезенхимальные взаимодействия, ангиогенез, децидуализацию стромальных клеток и ингибирование пролиферации клеток [24].

При эндометриозе, ассоциированным с бесплодием, было продемонстрировано снижение экспрессии LIF в железистом эпителии, что негативно влияет на рецептивность эндометрия, а значит ухудшает имплантацию [17, 25, 26]. Напротив, в работе Kim B.G. и соавт. (2015 г.) было отмечено усиление экспрессии STAT3 [27]. Активация STAT3 представляется центральной в воспалительных процессах, происходящих в эндометрии у женщин с эндометриозом. Yoo J.Y. и соавт. (2016 г.) продемонстрировали, что одним из возможных механизмов повышения активности STAT3 при эндометриозе является подавление белкового ингибитора активированного STAT3 (PIAS3) [28]. Таким образом, показана важная роль LIF в качестве диагностического маркера успешности имплантации и патогенетического фактора при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

**Интегрины** – это трансмембранные гликопротеины, которые взаимодействуют с внеклеточным матриксом и передают различные межклеточные сигналы. Интегрин  $\alpha\beta3$  при вступлении в связь со своим рецептором, остеопонтином, потенцирует адгезию трофобласта

эмбриона, что способствует имплантации. Пик выработки интегрин  $\alpha\beta3$  четко совпадает с наличием зрелых пиноподий [29]. Исследования экспрессии интегрин  $\alpha\beta3$  при эндометриоз-ассоциированном бесплодии немногочисленны и противоречивы. Интересно отметить, что впервые роль интегрин  $\alpha\beta3$  в имплантации в 1992 году показал Lessey V.A. и соавт. [30]. Несколькими годами позже группа ученых под руководством Lessey V.A. (1994 г.) показали, что экспрессия этого интегрин в эндометрии при эндометриозе, сочетанным с бесплодием, снижается [31]. В отечественных исследованиях также была выявлена взаимосвязь снижения или полного прекращения экспрессии интегрин  $\alpha\beta3$  у женщин с эндометриозом [17, 32]. Но парадоксально отметить, что в других современных работах, как правило, были выявлены незначительные колебания или даже повышение экспрессии интегрин  $\alpha\beta3$  [26, 32, 33]. Таким образом, роль интегринов как маркеров рецептивности при эндометриоз-ассоциированном бесплодии не ясна и требует дальнейшего уточнения.

**Гликоделин А** является гликопротеином, экспрессируемым в секреторном и децидуализированном эндометрии и оказывает иммуносупрессивное влияние на эндометрий, необходимое для имплантации и сохранения беременности. Уровень гликоделина А в эндометрии находится под влиянием прогестерона и увеличивается во время беременности [34]. В исследовании Парамоновой Н.Б. и соавт. (2018 г.), было выявлено снижение экспрессии гликоделина А в поверхностном эпителии эндометрия у женщин с эндометриозом, что может играть важную роль в изменении иммунотолерантности фетоплацентарной системы и приводить к нарушению имплантации или невынашиванию беременности [17]. Снижение экспрессии гликоделина А в период «окна имплантации» в эндометрии по сравнению со здоровыми были продемонстрированы и в работе Focarelli R. и соавт. (2018 г.) [35].

В 2005 году впервые было предположено участие в имплантации эпидермального **фактора роста 8 глобул молочного жира (MFG-E8)**, по-другому именуемого лактогерином, в связи с его повышенной экспрессией в период «окна имплантации» [36]. В последующем было установлено, что MFG-E8 преимущественно секретируется поверхностным эпителием эндометрия, является белком клеточной адгезии, участвует в воспалительных процессах и регулируется TNF- $\alpha$  в эндометрии человека, а блокирование этого белка нарушает процесс имплантации [37]. Также *in vitro* была продемонстрирована роль пролактина, секретируемого стромальными клетками эндометрия, в модуляции экспрессии MFG-E8 [38]. Учитывая вышеописанные характеристики MFG-E8, в 2017 году Schmitz C.R. и соавт. впервые исследовали экспрессию этого белка у женщин с бесплодием и эндометриозом. Было выявлено, что такие пациенты имеют повышенную экспрессию MFG-E8 в эндометрии во время предполагаемого «окна имплантации», сниженную экспрессию основного маркера рецептивности - LIF, при практически не меняющихся уровнях интегрин  $\alpha\beta3$  [26]. Таким образом, MFG-E8 представляется новым и интересным маркером рецептивности эндометрия при

эндометриоз-ассоциированном бесплодии, но механизм его действия и потенциальная роль не определены, что требует дальнейшего изучения.

**НОХА-10** – это ген, кодирующий транскрипционные факторы, участвующие в росте, дифференциации и рецептивности эндометрия. Экспрессия НОХА-10 значительно возрастает в среднюю и позднюю секреторную фазу менструального цикла. Под влиянием НОХА-10 происходит образование пиноподий, интегрин  $\alpha\beta 3$  и ИПФРСБ-1 [29]. Было продемонстрировано, что мутация гена *Noxa10* у мышей приводит к бесплодию из-за невозможности имплантации бластоцисты, но оказалось, что имплантация этих же эмбрионов возможна в эндометрии мышей без мутации. У человека мутаций в этом гене не обнаружено, но отмечено снижение частоты имплантации при низкой экспрессии этого гена в секреторную фазу менструального цикла [39]. Özcan С. и соавт. (2019 г.) оценили экспрессию НОХА-10 в эктопическом и эутопическом эндометрии у фертильных женщин без эндометриоза и у фертильных и инфертильных женщин с эндометриозом. Было обнаружено, что экспрессия гена НОХА-10 в эндометрии у женщин с эндометриозом значительно снижена по сравнению с женщинами без эндометриоза, а у пациентов с эндометриозом и бесплодием уровень экспрессии гена НОХА-10 был значительно ниже, чем в группе пациентов с эндометриозом, но без бесплодия. Снижение экспрессии коррелировало со степенью тяжести заболевания как в эктопическом, так и в эутопическом эндометрии [40]. Celik и соавт. (2015 г.) обнаружили, что лапароскопическая резекция эндометриомы увеличивала экспрессию НОХА-10 в эутопическом эндометрии, что свидетельствует об улучшении восприимчивости эндометрия к имплантации [41]. Таким образом, НОХА-10 является важным геном, регулирующим фертильность, и надежным маркером рецептивности эндометрия.

Важно отметить, что на сегодняшний день вопрос о маркерах рецептивности эндометрия остается открытым и дискуссионным в связи с большим количеством противоречий и отсутствием убедительной доказательной базы, а исследования, пытающиеся пролить свет на этот вопрос, носят преимущественно экспериментальный характер. Но, например, иммуногистохимическое исследование эндометрия, используемое для оценки его рецептивности, успешно применяется в диагностике эндометриального фактора бесплодия у пациентов, проходящих лечение в центрах вспомогательных репродуктивных технологий, что подтверждает важное не только теоретическое но и практическое значение таких исследований.

### РОЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ

Сигнальные пути, модулирующие экспрессию прогестерона (P4) и эстрадиола (E2), в основном индуцируются через их родственные ядерные рецепторы - рецептор прогестерона (PGR) и рецепторы эстрогена (ESR1 и ESR2). Эти пути преимущественно регулируются в эпителиально-стромальном компартменте эндометрия. E2 индуцирует пролиферацию эпителия в одноименную фазу менструального цикла, а P4 ингибирует E2 и позво-

ляет стромальным клеткам начать процесс децидуализации во время секреторной фазы. Когда строго регулируемый баланс передачи сигналов P4 и E2 нарушается, возникает резистентность к прогестерону и гиперпродукция эстрогенов, приводящая к острому воспалительному процессу, что играет важную роль в развитии и поддержании заболевания, и негативно влияет на функциональное состояние эутопического эндометрия, что впоследствии отражается на репродукции [42].

### ПРОГЕСТЕРОН И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Экспрессия PGR индуцируется действием E2 через ESR1, но, в свою очередь, PGR ингибирует экспрессию ESR1 и формируется обратная связь. Такое взаимодействие между гормональными системами прогестерона и эстрогена имеет решающее значение для нормального функционирования эндометрия и для уравнивания часто противоположных действий систем P4 / PGR и E2 / ESR. Считается, что дифференциальные эффекты прогестерона на эпителиальные и стромальные клетки эндометрия обусловлены специфическими различиями в экспрессии и функции его рецепторов PR-A и PR-B. Эти рецепторы присутствуют в эпителии эндометрия во время пролиферативной фазы и увеличиваются в соответствии с уровнями эстрогена, что согласуется с индукцией экспрессии PGR эстрогеном. Позднее в секреторной фазе уровни PR-A снижаются, тогда как уровни PR-B остаются постоянными в эпителиальных клетках, что позволяет предположить, что преимущественно этот рецептор участвует в контроле секреции желез. В стромальных клетках, напротив, преобладает экспрессия PR-A в течение менструального цикла, что, вероятно, отражает необходимость в длительной передаче сигналов P4 - PR-A в этом компартменте для поддержания беременности [43].

Существует большое количество сигнальных путей, индуцируемых прогестероном. Рассмотрим наиболее важные из них.

Одной из центральных мишеней для PGR, является **ИНН** (фактор роста индийского ежа), который индуцируется в эпителии и оказывает паракринное действие на строму. Важно отметить, что ИНН индуцирует экспрессию фактора транскрипции **COUPTFII** (стромального куриного овальбумина), который одновременно ингибирует индуцированную эстрогенами пролиферацию эпителия, чтобы обеспечить возможность имплантации, а также индуцирует **BMP2** (костный морфогенетический белок 2) в строме, что влияет на ее децидуализацию. В свою очередь BMP2 индуцирует **WNT4** - члена 4 семейства Wnt - лиганда, необходимого для успешной имплантации и децидуализации [44].

Недавние исследования, проведенные с помощью транскриптомного и цистромного анализов в масштабах всего генома, открыли новое понимание модификаторов передачи сигналов прогестерона [45]. Vasquez Y.M. и соавт. (2018 г.) в исследованиях *in vivo* продемонстрировали, что транскрипционный фактор **FOXO1** (Forkhead Box O1) является важным участником рецептивности эндометрия, регулирует децидуализацию его стромы, взаимодействуя с PGR. Условная абляция *Foxo1* в мышинной

матке приводила к бесплодию, прежде всего, из-за сохранения целостности эпителия во время «окна имплантации», что противодействовало инвазии эмбрионов. Транскриптомика и профилирование экспрессии дополнительно выявили взаимную регуляцию PGR и FOXO1 в эндометрии во время «окна имплантации», что было подтверждено в исследованиях, проведенных на образцах эндометрия человека [46].

**FKBP52** (FK506-связывающий белок пролилизоме-раза 4) является сигнальным регулятором прогестерона, который стимулирует активность PGR. Целенаправленное выключение гена *Fkbp52* у мышей приводило к неудаче имплантации в результате ослабления чувствительности к прогестерону из-за снижения его связывания с PGR [47]. Эксперименты *in vitro* по децидуализации в стромальных клетках эндометрия человека подтвердили роль FKBP52 в децидуализации и выявили NOXA10 в качестве регулятора FKBP52 в этом процессе [48].

В недавнем исследовании Rubel С.А. и соавт. (2016 г.) показали уникальную роль **GATA 2** – фактора транскрипции семейства цинковых пальцев – в качестве модулятора передачи сигналов прогестерона на мышечных моделях *in vivo* и при анализе транскриптома у человека. *Gata2* был условно удален из эндометрия мыши с последующим профилированием экспрессии по всему геному и анализом иммунопреципитации хроматина. Было выявлено, что 97% генов, чувствительных к прогестерону, не могли быть индуцированы без присутствия GATA2. Таким образом, GATA2 действует как посредник и партнер в передаче сигналов прогестерона в строме эндометрия. Полученные результаты были экстраполированы и подтверждены в исследованиях человеческого эндометрия и выявлена сигнальная сеть PGR-GATA2-SOX17, регулирующая фертильность женщин [49].

**SOX17** является транскрипционным фактором, идентифицированным как мишень PGR, который играет важную роль в имплантации, развитии и функционировании желез эндометрия [44]. Wang X. и соавт. (2018 г.) показали, что SOX17 контролирует пролиферацию и дифференцировку эпителия путем регуляции передачи сигналов PGR через путь ИНН и при иммунопреципитации хроматина с массивно-параллельным секвенированием ДНК (ChIP-seq) имеются значительные совпадения между SOX17, PGR и GATA2-связанными областями [50].

**Резистентность к прогестерону как ключевой эндометриальный фактор инфертильности в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия.**

Резистентность к прогестерону – это отсутствие закономерной реакции эндометрия на его воздействие, которая возникает из-за неудачной индукции прогестероновых рецепторов и/или нарушений транскрипции аналогичного гена в присутствии биодоступного прогестерона.

При изучении различий между экспрессией PR-A и PR-B в эутопическом эндометрии при эндометриозе в большинстве исследований было обнаружено снижение PR-B, тогда как сообщения о PR-A были слишком разнородными [44]. У пациентов с эндометриозом не было выявлено зависимой от фазы менструального цикла картины экспрессии PR-A и PR-B в эутопическом эндоме-

трии в отличие от пациентов без эндометриоза [51]. В недавнем исследовании было показано, что уровни экспрессии PGR были выше у женщин с эндометриозом, перенесших хирургическое лечение, которые в последующем спонтанно забеременели по сравнению с теми, кто не достиг беременности [52]. Эти результаты подтверждают важность соотношения PR-A/PR-B в физиологии эндометрия и указывают на дисбаланс изоформ PGR при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Важную роль в механизме резистентности к прогестерону при эндометриозе играют изменения в работе медиаторов и регуляторов передачи сигналов PGR.

В некоторых исследованиях было продемонстрировано снижение экспрессии медиаторов PGR-индуцированного пути ИНН-COUPTFII-WNT4 в эутопическом эндометрии при эндометриозе, принимающих участие в регуляции пролиферации и децидуализации эндометрия, что негативно сказывается на его рецептивности [44]. Экспрессия FOXO1 снижается в эндометрии у женщин с эндометриозом, что приводит к нарушению регуляции экспрессии PGR и передачи его сигналов, однако, основываясь на данных современной литературы, трудно сделать вывод о том, какая молекула первой страдает при эндометриозе, поскольку экспрессия FOXO1 регулируется PGR [53]. Кроме того, в различных работах было обнаружено, что экспрессия FKBP52, NOXA10 и SOX17 снижается в эутопическом эндометрии [44].

Одним из интереснейших фактов, связанных с патогенезом эндометриоза, впервые описанных Dyson M.T. и соавт. (2014 г.), является переход из прогестерон-чувствительного состояния управляемого GATA2, в прогестерон-устойчивое, управляемое GATA6 на основе паттернов метилирования CpG [54].

В последнее время накопленные данные свидетельствуют о том, что эпигенетика играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе и эндометриоза. Под эпигенетикой понимают «надгеномные» механизмы, регулирующие активность генов, но не изменяющих первичную структуру ДНК. Метилирование ДНК представляет собой одну из наиболее важных эпигенетических механизмов, которая заключается в добавлении метильных групп к остаткам цитозина CG (также называемых CpG) динуклеотидов ДНК.

Авторами приведенного выше исследования было показано, что GATA2 не метилирован в нормальном эндометрии, что позволяет ему адекватно выполнять свои функции, а преимущественно гиперметилирован в эктопическом эндометрии при эндометриозе. GATA6, наоборот, полностью гиперметилирован в нормальном эндометрии, а не метилирован в эктопическом. Белок GATA2 был сильно экспрессирован в стромальных клетках эндометрия, когда его едва можно было обнаружить в эктопических клетках. Напротив, выраженная экспрессия GATA6 была локализована преимущественно в ядрах стромы эктопического эндометрия, а в строме эутопического эндометрия практически не выявлялась [54].

Таким образом, предоставленные современные данные демонстрируют различные механизмы формирования резистентности к прогестерону, которые возникают в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом,

а изменения в регуляции GATA2 и GATA6 представляется потенциальным путем репрессии прогестерона в формировании репродуктивных нарушений.

**Локальная гиперпродукция эстрогенов как лидирующий эндометриальный фактор инфертильности в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия.**

Интересной особенностью эндометриоза является то, что эндометриозидные стромальные клетки обладают способностью синтезировать эстрадиол из холестерина посредством активации стероидогенного каскада, что за счет гиперпродукции эстрогенов и, возникающего вследствие этого воспаления, способствует росту поражений и нарушению рецептивности эндометрия.

Эффекты эстрадиола в первую очередь реализуются через его рецепторы - ESR $\alpha$  и ESR $\beta$ . Osiński M. и соавт. (2018 г.) продемонстрировали повышение экспрессии ESR $\alpha$  в эндометрии во время секреторной фазы у бесплодных женщин с эндометриозом по сравнению с фертильными при отсутствии значимых изменений в экспрессии ESR $\beta$  [55]. Другими учеными было отмечено, что уровень ESR $\beta$  обычно превышает ESR $\alpha$  при эндометриозе, в том числе и в эутопическом эндометрии [56], но учитывая малочисленность и контраверсионность этих данных требуются дальнейшие исследования.

ESR $\beta$  считается медиатором эстроген-индуцированного воспаления. Высокие уровни ESR $\beta$ , хроническая сверхэкспрессия ароматазы и COX2 (циклооксигеназа 2) поддерживают синтез эстрадиола и PGE2 (простогландин E2), который в свою очередь стимулирует экспрессию всех стероидогенных генов, что приводит к локальному синтезу эстрадиола de novo и формируется порочный круг [56].

Стромальные клетки эутопического эндометрия в норме не синтезируют эстрадиол, тогда как клетки стромы эктопического эндометрия его синтезируют. SF1 (стероидогенный фактор 1), известный также как NR5A1 (ядерный рецептор, регулирующий стероидогенез) имеет важнейшее значение в активации каскада синтеза эстрадиола, который включает в себя минимум пять стероидогенных ферментов [57]. При сайленсинге (выключении) гена GATA 6 в эктопическом эндометрии было выявлено, что его активация необходима для регуляции данного каскада. Bernardi L.A. и соавт. (2019 г.) продемонстрировали уникальную модель преобразования нормальной стромальной клетки эндометрия в эндометриозоподобную после одновременного добавления GATA6 и NR5A1, что проявлялось в активации каскада биосинтеза эстрадиола [58].

Функциональный анализ семейства GATA показал, что GATA2 регулирует ключевые гены, необходимые для гормональной дифференцировки нормальных стромальных клеток эндометрия, а в эктопическом эндометрии его активность блокирована путем метилирования соответствующего гена [59]. Напротив, GATA6 гипометилирован в эктопическом эндометрии и регулирует экспрессию генов, участвующих в метаболизме стероидов, а также подавляет GATA2 [59, 60].

Таким образом, в аспекте уникальных современных исследований роли GATA2 в механизме резистентности к прогестерону, а GATA6 – в гиперпродукции эстроге-

нов представляются потенциально перспективными для последующего изучения в эутопическом эндометрии с целью определения вклада эндометриального фактора в патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Стоит отметить, что исследования, посвященные пролиферативной и провоспалительной роли эстрогенов в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, в основном сосредоточены на изучении эктопического эндометрия, в котором ярко демонстрируются вышеописанные изменения. Данные о состоянии эутопического эндометрия немногочисленны и противоречивы.

**Теоретические аспекты применения гормональной предимплантационной подготовки эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии**

Лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия заключается в лапароскопическом удалении эндометриозидных очагов, гормональной терапии, экстракорпоральном оплодотворении и комбинации этих методов. В связи с высокой частотой рецидивирования эндометриозидных образований яичников и доказанного негативного влияния оперативного лечения на состояние овариального резерва, большинство авторов выступают в пользу программ ЭКО/ИКСИ в качестве терапии первой линии для преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия [61].

Предимплантационная подготовка эндометрия перед проведением процедуры ЭКО необходима для устранения нарушений его рецептивности, происходящих на фоне локальной гормональной дисрегуляции. Причинами таких неудач при эндометриозе можно считать резистентность прогестероновых рецепторов к эндогенному прогестерону, что выражается в недостаточности лютеиновой фазы, и локальную гиперпродукцию эстрогенов, приводящих к активации провоспалительных каскадов. Отложенное по времени развитие эндометрия является одной из главных причин снижения фертильности у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы, поскольку очень важным фактором для развития и сохранения беременности является синхронность между процессами созревания эндометрия и имплантацией.

К сожалению, многие согласны с тем, что полное излечение эндометриоза на современном этапе науки невозможно, но в случаях наличия эндометриального фактора инфертильности возможно создать условия для спонтанного или стимулированного наступления беременности. С этой целью препаратами выбора являются гестагены. При подборе препарата очень важно учитывать его гестагенную активность, способность связываться с рецепторами других стероидных гормонов как причину появления нежелательных эффектов, а также отсутствие влияния на возможность овуляции.

Гестагены пролонгированного действия угнетают гипоталамо-гипофизарную функцию и подавляют овуляцию. Механизм действия дидрогестерона отличается от механизма других прогестагенов тем, что в терапевтических дозах он не подавляет овуляцию, поэтому является препаратом выбора для предимплантационной подготовки эндометрия у пациенток с эндометриозом.

Торшин И.Ю. и соавт. (2009 г.) выяснили, что дидрогестерон при своей высокой селективности к прогесте-

роновым рецепторам интактен по отношению к рецепторам других гормонов (эстрогеновым, андрогеновым, глюко- и минералокортикоидным), что обуславливает низкое количество побочных эффектов. Активация прогестероновых рецепторов управляет транскрипцией около 1800 генов, большая часть которых ответственна за подготовку эндометрия к имплантации [62]. Как показали исследования *in vitro*, дидрогестерон на 50% активнее связывается с рецепторами прогестерона, чем эндогенный гормон, поэтому он эффективен в более низких дозах и способен преодолеть резистентность к эндогенному прогестерону [61].

Поддержка лютеиновой фазы во время ЭКО в настоящее время считается рутинной практикой для способствования имплантации и улучшения показателей беременности [63]. Дидрогестерон (6-дегидро-ретропрогестерон) представляет собой ретропрогестерон, который был введен для клинического применения в пероральной лекарственной форме в 1960-х годах для лечения состояний, связанных с дефицитом прогестерона. Это открытие возродило интерес к использованию перорального дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы и была проведена III фаза исследований Lotus I и Lotus II, которая привела к утверждению перорального дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО в 2017 году [64].

Препарат доказано снижает риск спорадического и привычного самопроизвольного патологического прерывания беременности при недостаточности лютеиновой фазы, его прием целесообразен во время беременности, так как при эндометриозе риск самопроизвольного патологического прерывания беременности повышен в 1,7—3 раза [65].

Кроме этого, не так давно появилось новое показание к применению дидрогестерона – эндометриоз; поэтому в данном случае его использование легитимно. Но на сегодняшний день опыт применения российскими врачами препарата в схемах, предназначенных для лечения эндометриоза, ограничен. В этой связи инициировано многоцентровое открытое наблюдательное клиническое исследование сравнения эффективности перорального применения дидрогестерона для лечения эндометриоза «ОРХИДЕЯ», которое проводится с 2018 по 2020 гг. Результаты исследования позволят получить дополнительные данные для рекомендаций по персонализации терапии эндометриоза дидрогестероном в зависимости от текущих потребностей пациентки [66].

Известно, что иммуномодулирующее действие гормонов имеет важное значение для поддержания нормальной функции эндометрия. Имеются данные, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF). Этот фактор увеличивает продукцию регуляторных цитокинов и блокирует продукцию провоспалительных цитокинов, что чрезвычайно важно при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Кроме того, прогестерон локально стимулирует продукцию протеинов, в частности, протеина Т6, который вызывает апоптоз естественных киллеров (ЕК или НК) в эндометрии. Дидрогестерон обеспечивает полную секретор-

ную активность эндометрия, не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и не вызывает изменений в системе гемостаза [67]. Под влиянием прогестерона клетки эндометрия продуцируют секреторный компонент, который снижает синтез простагландинов, активно участвующих в провоспалительных каскадах скомпрометированного эндометриозом эндометрия.

Таким образом, препаратом выбора для предимплантационной подготовки эндометрия у пациенток с эндометриозом как в естественном цикле, так и в стимулированном является дидрогестерон, что обусловлено следующими факторами: легитимностью его применения как с целью коррекции недостаточности лютеиновой фазы, так и для лечения эндометриоза; хорошим профилем безопасности в связи с высокоселективным гестагенным действием и низкой частотой побочных эффектов; преодолением резистентности к прогестерону за счет более сильного связывания с его рецепторами (на 50% активнее чем эндогенный прогестерон); устранением рецептивной дисфункции эндометрия за счет контроля около 1800 генов, большая часть которых ответственна за подготовку эндометрия к имплантации; коррекцией недостаточности лютеиновой фазы и дисинхронизации эндометрия, регуляцией «окна имплантации»; блокированием патологической пролиферации; подавлением синтеза простагландинов и противовоспалительным эффектом; иммуномодулирующим действием необходимым для поддержания имплантации и последующей беременности.

В свете данного обзора потенциальным механизмом улучшения рецептивности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии при помощи дидрогестерона представляется устранение локальной гиперпродукции эстрогенов и преодоление резистентности к прогестерону за счет эпигенетической модуляции работы генов, транскрибирующих факторы, ответственные за успешную имплантацию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема репродуктивных нарушений занимает лидирующие позиции в современной гинекологии. В данном обзоре представлена актуальная информация о молекулярно-генетических характеристиках эндометрия, а также освещены некоторые аспекты патогенеза бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, на модели изменения рецептивности эндометрия. Важно отметить, что не существует единого мнения и одинаковых подходов в определении рецептивности эндометрия и его роли в имплантационных нарушениях. Вполне вероятно, что это связано с индивидуальными особенностями организма каждой женщины, что не позволяет привести множество изученных факторов к единому знаменателю. Таким образом, медицина сегодняшнего дня постулирует персонализированный подход как в диагностике, так и в лечении мультифакториальных заболеваний, каким является эндометриоз.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M.C. Inhorn, P. Patrizio. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (4): 411–426.
2. Vander Borcht, M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018; 62: 2–10.
3. Под ред. В.Е. Радзинского. Бесплодный брак: версии и контраверсии. Москва. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 404 с. / Pod red. V.E. Radzinskogo. Besplodnyj brak: versii i kontraversii. Moskva. M.: GEOTAR-Media. 2018. 404 s. [in Russian]
4. Шмидт А. А., Замятнин С. А., Гончар И. С., Коровин А. Е., Городнюк И. О., Коцур А. В. Эпидемиология бесплодия в России и за рубежом. *Клиническая патофизиология*. 2019; 1: 9–12. / Shmidt A. A., Zamyatnin S. A., Gonchar I. S., Korovin A. E., Gorodnyuk I. O., Kocur A. V. Epidemiologiya besplodiya v Rossii i za rubezhom. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2019; 1: 9–12. [in Russian]
5. Evans MB, Decherney AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017; 60: 497–502.
6. Краснополяская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: Взгляд репродуктолога. М., 2019; с. 28–80. / Krasnopol'skaia K.V. Lechenie besplodiia pri endometriozе: Vzgliad reproduktologa. Moscow, 2019; p. 28–80. [in Russian]
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавтеладзе Е.В., Пухальская И.Ф., Шустова В.Б., Читанова Ю.С. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. *Гинекология*. 2019; 21 (1): 38–43. / Orazov M.R., Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., Kavteladze E.V., Puhalskaya I.F., SHustova V.B., CHitanava YU.S. Effektivnost' lecheniya besplodiya, obuslovlennogo recidiviruyushchim naruzhnym genital'nym endometriozom. *Ginekologiya*. 2019; 21 (1): 38–43. [in Russian]
8. Evans J, Salamonsen LA., Winship A, Menkhorst E, Nie G, Gargett CE, Dimitriadis E. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016; 12(11): 654–667.
9. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология*. 2011;7-2:9-13. / Shurshalina A.V., Demura T.A. Morfofunkcional'nye perestrojki endometriya v «okno implantacii». *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;7-2:9-13. [in Russian]
10. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. Национальное руководство по гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. / Pod red. Savel'evoy G.M., Suhih G.T., Serova V.N., Radzinskogo V.E., Manuhina I.B. Nacional'noe rukovodstvo po ginekologii. M.: GEOTAR-Media. 2017. [in Russian]
11. Lessey BA. Implantation defects in infertile women with endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 955: 265–80.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online*. 2012; 24(5): 496–502.
16. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66(4): 90–7. / Ponomarenko K.YU. Receptivnost' endometriya u zhenshchin s narusheniyami v reproduktivnoj sisteme. *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2017; 66(4): 90–7. [in Russian]
17. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018; 3: 11–18. / Paramonova N.B., Kogan E.A., Kolotovkina A.V., Burmenskaya O.V. Morfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie priznaki narusheniya receptivnosti endometriya pri besplodii zhenshchin, stradayushchih naruzhnym genital'nym endometriozom. *Arhiv patologii*. 2018; 3: 11–18. [in Russian]
18. Da Broi MG, Rocha CV Jr, Carvalho FM, Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA. Ultrastructural Evaluation of Eutopic Endometrium of Infertile Women With and Without Endometriosis During the Window of Implantation: A Pilot Study. *Reprod Sci*. 2017; 24(10): 1469–75.
19. Usadi RS, Murray MJ, Bagnell RC, Fritz MA, Kowalik AI, Meyer WR, Lessey BA. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 970–4.
20. Quinn CE, Casper RF. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*. 2009; 15(2): 229–36.
21. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Köntgen F, Abbondanzo SJ. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature*. 1992; 359 (6390): 76–9.
22. Cheng J, Rosario G, Cohen TV, Hu J, Stewart CL. Tissue-Specific Ablation of the LIF Receptor in the Murine Uterine Epithelium Results in Implantation Failure. *Endocrinology*. 2017; 158(6): 1916–28.
23. Song H., Lim H. Evidence for heterodimeric association of leukemia inhibitory factor (LIF) receptor and gp130 in the mouse uterus for LIF signaling during blastocyst implantation. *Reproduction*. 2006; 131: 341–9.
24. Rosario G.X., Stewart C.L. The Multifaceted Actions of Leukaemia Inhibitory Factor in Mediating Uterine Receptivity and Embryo Implantation. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2016; 75: 246–255.



25. Franasiak JM, Holloch KJ, Yuan L, Schammel DP, Young SL, Lessey BA. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus  $\alpha\beta 3$  testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2014; 101(6): 1724-31.
26. Schmitz CR, Oehninger S, Genro VK, Chandra N, Lattanzio F, Yu L, Cunha-Filho JS. Alterations in expression of endometrial milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) and leukemia inhibitory factor (LIF) in patients with infertility and endometriosis. *JBRA Assist Reprod.* 2017; 21(4): 313-320.
27. Kim BG, Yoo JY, Kim TH, Shin JH, Langenheim JF, Ferguson SD. Aberrant activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) signaling in endometriosis. *Hum Reprod.* 2015; 30(5): 1069-78.
28. Yoo JY, Jeong JW, Fazleabas AT, Tayade C, Young SL, Lessey BA. Protein Inhibitor of Activated STAT3 (PIAS3) Is Down-Regulated in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Biol Reprod.* 2016; 95(1): 11.
29. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы). *Гинекология.* 2012; 4: 9-14. / Kolotovkina A.V., Kalinina E.A., Kogan E.A. Morfofunkcional'nye osobennosti endometriya u bol'nyh endometrioz-associirovannym besplodiem (obzor literatury). *Ginekologiya.* 2012; 4: 9-14. [in Russian]
30. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in the human endometrium Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *The Journal of clinical investigation.* 1992;90:188-95.
31. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1994; 79:643-9.
32. Casals G, Ordi J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Casamitjana R, Balasch J. Expression pattern of osteopontin and  $\alpha\beta 3$  integrin during the implantation window in infertile patients with early stages of endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(3):805-813.
33. Demir M, Ince O, Ozkan B, Kelekci S, Sutcu R, Yilmaz B. Endometrial flushing  $\alpha\beta 3$  integrin, glycodelin and PGF2 $\alpha$  levels for evaluating endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome, myoma uteri and endometrioma. *Gynecol Endocrinol.* 2017; 33(9): 716-20.
34. Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Мороцкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66(3): 135-42. / Aganezov S.S., Aganezova N.V., Morockaya A.V., Ponomarenko K.YU. Receptivnost' endometriya u zhenshchin s narusheniyami reproduktivnoy funkcii. *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2017; 66(3): 135-42. [in Russian]
35. Focarelli R, Luddi A, De Leo V, Capaldo A, Stendardi A, Pavone V, Benincasa L, Belmonte G, Petraglia F, Piomboni P. Dysregulation of GdA Expression in Endometrium of Women With Endometriosis: Implication for Endometrial Receptivity. *Reprod Sci.* 2018; 25(4):579-86.
36. Mirkin S, Arslan M, Churikov D, Corica A, Diaz JI, Williams S, Bocca S, Oehninger S. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod.* 2005;20: 2104-7.
37. Schmitz C, Yu L, Bocca S, Anderson S, Cunha-Filho JS, Rhavi BS, Oehninger S. Role for the endometrial epithelial protein MFG-E8 and its receptor integrin  $\alpha\beta 3$  in human implantation: results of an in vitro trophoblast attachment study using established human cell lines. *Fertil Steril.* 2014;101: 874-882.
38. Franchi A, Bocca S, Anderson S, Riggs R, Oehninger S. Expression of milk fat globule EGF-factor 8 (MFG-E8) mRNA and protein in the human endometrium and its regulation by prolactin. *Mol Hum Reprod.* 2011; 17(6): 360-71.
39. Du H, Taylor HS. The Role of Hox Genes in Female Reproductive Tract Development, Adult Function, and Fertility. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;6(1): a023002.
40. Özcan C, Özdamar Ö, Gökbayrak ME, Doğer E, Çakıroğlu Y, Çine N. HOXA-10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: Does it differ between fertile and infertile women with endometriosis? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 233: 43-8.
41. Celik O, Unlu C, Otlu B, Celik N, Caliskan E. Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial HOXA-10 and HOXA-11 mRNA expression. *Fertil Steril.* 2015; 104(2): 356-365.
42. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(6): 623-632.
43. Patel B., Elguero S., Thakore S., Dahoud W., Bedaiwy M., Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21: 155-173.
44. Ryan M. Marquardt, Tae Hoon Kim, Jung-Ho Shin, Jae-Wook Jeong. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019; 20(15): 3822.
45. Wu SP, Li R, DeMayo FJ. Progesterone Receptor Regulation of Uterine Adaptation for Pregnancy. *Progesterone Receptor Regulation of Uterine Adaptation for Pregnancy. Trends Endocrinol Metab.* 2018; 29(7): 481-91.
46. Vasquez YM, Wang X, Wetendorf M, Franco HL, Mo Q, Wang T. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation. *PLoS Genet.* 2018;14(11): e1007787.
47. Yang H., Zhou Y., Edelshain B., Schatz F., Lockwood C.J., Taylor H.S. FKBP4 is regulated by HOXA10 during decidualization and in endometriosis. *Reproduction.* 2012; 143: 531-538.
48. Tranguch S., Cheung-Flynn J., Daikoku T., Prapapanich V., Cox M.B., Xie H., Wang H., Das S.K., Smith D.F., Dey S.K. Cochaperone immunophilin FKBP52 is critical to uterine receptivity for embryo implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 14326-31.

49. Rubel CA, Wu SP, Lin L, Wang T, Lanz RB, Li X. A Gata2-Dependent Transcription Network Regulates Uterine Progesterone Responsiveness and Endometrial Function. *Cell Rep.* 2016; 17(5): 1414-25.
50. Wang X, Li X, Wang T, Wu SP, Jeong JW, Kim TH, Young SL, Lessey BA, Lanz RB, Lydon JP, DeMayo FJ. SOX17 regulates uterine epithelial-stromal cross-talk acting via a distal enhancer upstream of *Ihh*. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4421.
51. Wölfler MM, Küppers M, Rath W, Buck VU, Meinhold-Heerlein I, Classen-Linke I. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. *Ann Anat.* 2016; 206: 1-6.
52. Moberg C., Bourlev V., Ilyasova N., Olovsson M. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and alphaB-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis. *Hum. Fertil. (Camb.)* 2015; 18: 30-7.
53. Su R.W., Strug M.R., Joshi N.R., Jeong J.W., Miele L., Lessey B.A., Young S.L., Fazleabas A.T. Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: E433-E442.
54. Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, Ercan CM, Pavone ME, Brooks DC, Kakinuma T, Ono M, Jafari N, Dai Y, Bulun SE. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* 2014; 10: e1004158.
55. Osinski M, Wirstlein P, Wender-Ożegowska E, Mikołajczyk M, Jagodziński PP, Szczepańska M. HSD3B2, HSD17B1, HSD17B2, ESR1, ESR2 and AR expression in infertile women with endometriosis. *Ginekol Pol.* 2018; 89(3): 125-34.
56. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1048-79.
57. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009; 360(3): 268-79.
58. Bernardi LA, Dyson MT, Tokunaga H, Sison C, Oral M, Robins JC, Bulun SE. The Essential Role of GATA6 in the Activation of Estrogen Synthesis in Endometriosis. *Reprod Sci.* 2019; 26(1): 60-9.
59. Serdar E. Bulun, Diana Monsivais, Toshiyuki Kakinuma, Yuichi Furukawa, Lia Bernardi, Mary Ellen Pavone, Matthew Dyson. *Molecular Biology of Endometriosis: From Aromatase to Genomic Abnormalities.* *Semin Reprod Med* 2015; 33 (03): 220-224
60. Izawa M, Taniguchi F, Harada T. GATA6 expression promoted by an active enhancer may become a molecular marker in endometriosis lesions. *Am J Reprod Immunol.* 2019; 81(2): e13078.
61. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавтеладзе Е.В., Шустова В.Б., Цораева Ю.Р., Новгинов Д.С. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный пациент.* 2019; 1-2(17): 6-12. / Orazov M.R., Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., Kavteladze E.V., Shustova V.B., Coraeva YU.R., Novginov D.S. Besplodie, associirovannoe s endometriozom: ot legendy k surovoj real'nosti. *Trudnyj pacient.* 2019; 1-2(17): 6-12. [in Russian]
62. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Галицкая С.А., Юргель И.С. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. *Гинекология.* 2009; 05: 9-15. / Torshin I.YU., Gromova O.A., Suhih G.T., Galickaya S.A., YUrgel' I.S. Molekulyarnye mekhanizmy didrogesterona (Dyufaston®). Polnogenomnoe issledovanie transkripcionnyh effektorov progesterona, androgenov i estrogenov. *Ginekologiya.* 2009; 05: 9-15. [in Russian]
63. Linden M. van der, Buckingham, K., Farquhar, C., Kremer, J.A., and Metwally, M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015: CD009154.
64. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, van Amsterdam P, Pexman-Fieth C, Fauser BC. Dihydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2019; 38(2): 249-259.
65. Pallacks C, Hirchenhain J, Krüssel JS, Fehm TN, Fehr D. Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI. *European Journal of Obstetric, Gynecology, and Reproductive Biology.* 2017; 213: 33-38.
66. Коллектив авторов. Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»)». *Проблемы репродукции.* 2018; 5: 41-44. / Kollektiv avtorov. Rezolyuciya soveshchaniya ekspertov na temu «Vozmozhnosti personalizacii gormonal'noj terapii endometrioza s ispol'zovaniem preparata didrogesteron. Uverzhdenie protokola mnogocentrovogo otkrytogo nablyudatel'nogo issledovaniya po primeneniyu didrogesterona dlya lecheniya endometrioza v Rossii (issledovanie «ORHIDEYA»)». *Problemy reprodukcii.* 2018; 5: 41-44. [in Russian]
67. Камлюк А.А. Опыт гестагенной поддержки сочетанием препаратов в циклах ЭКО. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2012; 4 (22): 143-149. / Kamlyuk A.A. Opyt gestagennoj podderzhki sochetaniem preparatov v ciklah EKO. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* 2012; 4 (22): 143-149. [in Russian]

## SUMMARY

## ENDOMETRIC FACTOR OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

M.R. Orazov<sup>1</sup>, V.E. Radzinsky<sup>1</sup>, M.B. Khamoshina<sup>1</sup>, S.V. Volkova<sup>1</sup>, M.Z. Abitova<sup>1</sup>, V.B. Shustova<sup>2</sup>

1. FGAOU VO "Peoples' Friendship University of Russia"

Russia, Moscow

2. ООО "MedInService" - Center for Reproduction and Genetics "Nova Clinic"

Russia, Moscow

**BACKGROUND**

Despite numerous studies and a not decreasing amount of endometriosis and associated infertility, the study of endometriosis-associated infertility does not lose its relevance, and the characteristics of the endometrium is appeared to be central and predictive factors that determine the success of overcoming infertility.

**OBJECTIVE.**

To reflect the molecular genetic features of the state of the endometrium with endometriosis associated with infertility, expand the understanding of its pathogenesis, substantiate theoretical aspects of the use of hormonal preimplantation preparation of the endometrium in endometriosis-associated infertility.

**MATERIALS AND METHODS.**

To write this review, we searched for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref, etc.) over the past 1–16 years.

**RESULTS.**

The model of changes in endometrial receptivity is examined the mechanisms of resistance to progesterone and overproduction of estrogens as key endometrial factors in the pathogenesis of endometriosis-associated infertility and theoretical justification for the use of hormonal therapy for the preimplantation preparation of compromised endometrium is given.

**CONCLUSION.**

Despite the large number of publications, there is no consensus and the same approaches to determining the receptivity of the endometrium and its role in implantation disorders in endometriosis, as well as clear ideas about the pathogenesis of endometriosis-associated infertility. A personalized approach in the management of patients with endometriosis-associated infertility will lead to a common denominator of many factors affecting reproduction and determine their potential role in both the diagnosis and treatment of a particular patient.

*Key words:* endometriosis, infertility, endometrial receptivity, implantation, progesterone resistance, dydrogesterone.

## ТҮЙІНДЕМЕ

## ЭНДОМЕТРИОЗҒА БАЙЛАНЫСТЫ БЕДЕУЛІКТІҢ ЭНДОМЕТРИЙЛІК ФАКТОРЫ

M.P. Оразов<sup>1</sup>, В.Е.Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, С.В. Волкова<sup>1</sup>, М.З. Абитова<sup>1</sup>, В.Б. Шустова<sup>2</sup>

1. «Российский университет дружбы народов» ФМА ЖББМ

Ресей, Мәскеу

2. ООО «МедИнСервис» – «Nova Clinic» репродукция және генетика орталығы

Ресей, Мәскеу

**ӨЗЕКТІЛІГІ**

Көптеген зерттеулерге және эндометриоз бен оған байланысты ұрықсыздық мөлшерінің азаймауына қарамастан, эндометриозға байланысты бедеулікті зерттеу өзектілігін жоғалтпайды, ал эндометрий күйінің ерекшеліктері бедеулікті женудің табыстылығын анықтайтын орталық және предиктивті факторлар болып көрінеді.

## МАҚСАТЫ

Бедеулікпен байланысты эндометриоз кезінде эндометрий күйінің молекулярлық-генетикалық ерекшеліктерін көрсету, оның патогенезі туралы түсінікті кеңейту, эндометриозға байланысты бедеулік кезінде эндометрийді имплантация алдындағы гормональды дайындауды қолданудың теориялық аспектілерін негіздеу.

## МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР

Осы шолуды жазу үшін ресейлік және халықаралық іздеу жүйелерінде (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref және т.б.) соңғы 1-16 жыл ішіндегі отандық және шетелдік жарияланымдарды іздеу жүзеге асырылды.

## НӘТИЖЕЛЕРІ

Эндометрийдің рецептивтілігін өзгерту моделінде эндометриозға байланысты бедеулік патогенезіндегі негізгі эндометрийлік факторлар ретінде прогестеронға төзімділік пен эстрогендердің гиперөнімділігінің механизмдері қарастырылған, сенімсізденген эндометрийді имплантация алдында дайындау мақсатымен гормональды терапияның қолданылуын теориялық негіздеу берілген.

## ҚОРЫТЫНДЫ

Жарияланымдардың көп мөлшеріне қарамастан, эндометрийдің рецептивтілігі мен эндометриоз кезіндегі имплантациялық бұзылуларда оның ролі туралы бірыңғай пікір мен бірдей тәсілдемелер, сондай-ақ эндометриозға байланысты бедеуліктің патогенезі туралы анық түсініктер жоқ. Эндометриозға байланысты бедеулігі бар пациент әйелдерді емдеудегі дербестендірілген тәсілдеме репродукцияға әсер ететін көптеген факторларды бірыңғай қорытындылап, олардың диагностикалауда да, нақты пациент әйелді емдеуде де әлеуетті ролін анықтауға мүмкіндік береді.

*Түйін сөздер:* эндометриоз, бедеулік, эндометрий рецептивтілігі, имплантациялау, прогестеронға төзімділік, ди-дрогестерон.

## Сведения об авторах:

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва. E-mail: omekan@mail.ru. Тел. 89152375292

**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.

**Хамошина Марина Борисовна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

**Волкова Снежана Владимировна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

**Абитова Марианна Заурбиевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

**Шустова Виктория Борисовна** – акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

DOI 10.37800/RM2020-1-20

МРПТИ 76.29.48

## ЗА НЕСКОЛЬКО ШАГОВ ДО..., ИЛИ КАК БЕРЕМЕННОЙ ИЗБЕЖАТЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

И.А. Жабченко

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

### АННОТАЦИЯ

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии хронической болезни (АХБ), с также их сочетания, накануне и во время беременности. Сделан акцент о роли железодефицита любой этиологии в развитии акушерских и перинатальных осложнений, особенно его влиянии на формирование центральной нервной системы и дальнейшее психофизическое развитие ребенка. На основе данных доказательной медицины показана необходимость проведения профилактики железодефицитных состояний у групп риска, к которым относятся все женщины репродуктивного возраста, имеющие менструации. Проведен анализ эффективности и безопасности современных препаратов, содержащих железо, в пероральной и парентеральной формах. Представлены убедительные данные о безопасности и эффективности инновационной формы трехвалентного железа в виде липосомального железа, отличающегося по механизму действия, усвояемости и отсутствию характерных для данной группы лекарственных средств побочных эффектов. Отмечены преимущества липосомального железа для профилактики анемии у групп пациентов с АХБ или ее сочетания с ЖДА (при воспалительных заболеваниях кишечника, ожирении, после резекции желудка и кишечника и др.). Инновационная форма липосомального железа в Украине представлена диетической добавкой Ферровью, содержащей 30 мг элементарного железа, что соответствует средней профилактической дозе, рекомендованной в документах ВОЗ.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, анемия хронической болезни, железодефицит, акушерские и перинатальные осложнения, профилактика, прегравидарная подготовка, липосомальное железо, Ферровью.

Современная демографическая ситуация в мире существенно различается в зависимости от региональных социально-экономических условий, религиозных и ментальных особенностей населения, уровня медицинской помощи, общей и санитарной культуры населения и множества других факторов. Говоря о безопасном материнстве, следует помнить, что, по данным ВОЗ, в мире ежедневно погибает около 830 женщин от осложнений беременности, родов и послеродового периода [10], хотя при современном уровне медицинских знаний и умений своевременная и адекватная врачебная помощь могла бы предотвратить столь трагические исходы.

С другой стороны, в мире имеет место тенденция вступления в беременность женщин старшего репродуктивного возраста, т.е. после 35 лет, имеющих уже накопленный багаж проблем в состоянии здоровья, которые могут усугубляться в период гестации, осложнять ее течение и ухудшать исход [12, 33].

Во всем мире снижается число заключенных браков, и, как следствие, - число рожденных детей, причем даже в регионах с традиционной многодетностью [14]. Статистика также свидетельствует о том, что более полумиллиона женщин в мире ежегодно умирают, не выполнив функцию воспроизведения потомства, а каждый десятый случай

материнской смерти в той или иной степени оказывается следствием врачебных ошибок [10].

Нельзя не согласиться с «портретом» современной беременной, столь красочно написанным профессором В.Е. Радзинским [10]: увеличение среднего возраста первородящих (28+ лет) (а от себя добавим – часто это возраст 35+, во многом благодаря успехам репродуктологии); рост доли женщин с экстрагенитальной патологией, и, как правило, не с одной нозологией (именно они лидируют в структуре причин материнской смертности с середины 2000-х годов); значительное увеличение количества беременных с избыточной массой тела и ожирением и, как следствие, – с гестационным сахарным диабетом, гипертензивными расстройствами, метаболическим синдромом, преэклампсией и т.д. Безусловно, накладывает свой отпечаток на взаимоотношения врача и пациентки доступность специальной информации в интернете, не всегда соответствующей действительности, но программирующей беременную на определенный стереотип поведения. Нельзя забывать также об увлечении ряда врачей полипрагмазией, использовании при беременности препаратов с недоказанной эффективностью в неадекватных дозах без всяческих показаний и ограничений.

Таким образом, снижение демографических показа-

телей с одновременным ухудшением состояния здоровья современных беременных ставят перед медицинским сообществом неотложную задачу обеспечения наилучших условий для вынашивания каждой желанной беременности и рождения здорового ребенка. Начинать эти действия нужно задолго до наступления беременности, оценивая состояние здоровья супружеской пары, мотивируя ее к сознательной и адекватной подготовке к зачатию и вынашиванию плода. Именно *за несколько шагов до наступления беременности, а не уже по факту ее наличия*, следует начинать этот долгий и нелегкий путь к появлению на свет долгожданного ребенка.

В плоскости решаемых до беременности проблем лежит и такое распространенное среди женского населения состояние, как анемия, чаще всего связанная с дефицитом железа. Именно женщины значительно чаще страдают от этого состояния: в развитых странах гендерное соотношение составляет 2:1, в развивающихся – 6:1, что подчеркивает явную взаимосвязь болезни с особенностями женского организма и алиментарным фактором [5, 14]. В экономически развитых странах дефицит железа у беременных встречается значительно реже, чем, например, в странах постсоветского пространства, что подчеркивает зависимость анемии от уровня экономики, этнических традиций, геохимических особенностей, места проживания и уровня медицинской помощи [5].

По данным ВОЗ (2017), самой частой формой анемии является железодефицитная анемия (ЖДА), на долю которой приходится 90% анемий беременных и родильниц [37]. Частота ЖДА у беременных по данным различных авторов колеблется от 15 % до 80% [2, 5, 6, 8, 14], у родильниц – от 20% до 40% [5, 6]. Существует зависимость между частотой выявления ЖДА и уровнем социально-экономического развития региона.

В целом число беременных, больных данной патологией, достигает 43,9 млн. человек, или 51 % от всего числа беременных [6, 14]. В конце беременности практически у всех женщин имеется латентный дефицит железа, при этом у 1/3 из них развивается ЖДА [1, 2, 8]. При постановке диагноза ЖДА по сывороточному железу и железосвязывающей способности сыворотки крови частота заболевания колеблется от 49 до 99% [14, 15]. По данным ВОЗ, частота ЖДА среди беременных в различных странах мира колеблется от 14% (в Европе) до 70% (в Юго-Восточной Азии). В целом число беременных, больных ЖДА достигает 43,9 млн. человек или 51% от всего числа беременных [5, 14, 23, 37]. Даже в развитых регионах Америки распространенность ЖДА составляет 53% [14]. Проблема влияния железодефицитных состояний на течение беременности, родов, состояние фетоплацентарного комплекса изучена довольно подробно, хотя мнения ученых по поводу необходимости коррекции этих состояний у беременных с помощью препаратов железа разнятся. Несомненным есть тот факт, что выраженная анемия вызывает гипоксические изменения в организме матери и плода, что требует проявления повышенного внимания к ведению этого контингента.

В Украине заболеваемость ЖДА остается на высоком уровне, особенно среди детей и женщин репродуктивного возраста. У беременных анемия регистрируется в 26-34%

случаев [5, 8].

По современным данным, у женщин репродуктивного возраста европейской части постсоветских стран имеет место высокая распространенность скрытого ферродефицита – 65-80%. Таким образом, именно у трех-четырех из пяти этих женщин беременность наступает на фоне недостатка железа, а у одной из пяти – на фоне уже выраженной ЖДА [14].

Кроме сугубо железодефицитной анемии сегодня выделяют еще и анемию хронической болезни (АХБ) – это анемия, связанная с хроническим воспалительным, инфекционным, опухолевым процессом, который угнетает продукцию эритроцитов и нарушает обмен железа [1, 2, 11, 13, 14, 19, 38]. Ее распространенность составляет 27-29%, чаще она встречается при заболеваниях мочевыделительных путей (пиелонефрит, цистит), бронхов и легких (часто ассоциировано с курением), при воспалительных процессах в ЖКТ (холецистит, колит, гастродуоденит), при ожирении, а также после перенесенных тяжелых вирусных инфекций [2].

Ранее встречался термин «инфект-анемия», по сути отражавший также роль хронических воспалительных заболеваний в течении анемии. Считалось, что «инфект-анемия» составляла около 4% всех анемий при беременности, а сама анемия – ведущий предиктор реализации инфекционно-воспалительных заболеваний как причины плацентарной дисфункции. Их влияние на фетоплацентарный комплекс прямо пропорционально степени анемии и минимально без нее. В ее развитии играет роль ранее начало половой жизни, частая смена партнеров, низкая сексуальная культура и социальный уровень. «Инфект-анемия» рассматривалась как более узкое понятие, связанное в большей степени с местными инфекционными процессами в нижних отделах половых путей беременных, т.к. анемия ведет к дефициту гликогена во влагалище, где не могут нормально существовать лактобактерии. На этом фоне формируется порочный круг: применение пробиотиков при дефиците гликогена не дает эффекта (не приживаются лактобактерии, не изменяется Рн, не вырабатывается молочная кислота), и, как следствие, развиваются дисбиозы и вагиниты, играющие существенную роль в перинатальном инфицировании. При сборе анамнеза у беременных женщин с анемией хронические воспалительные заболевания различной локализации встречались у 37%, дисбиозы влагалища – у 47% [9]. На сегодняшний день знания о влиянии хронических воспалительных и других процессов, угнетающих кроветворение и нарушающих обмен железа, существенно расширились, что и вылилось в принятие более широкого понятия анемии хронической болезни.

Таким образом, сочетание общих особенностей женского организма с объективными предпосылками к развитию ферродефицита в течение репродуктивного периода жизни (ежемесячная кровопотеря, большее число менструаций из-за снижения числа беременностей и отложенного материнства, увлечение различными диетами с ограничением железосодержащих продуктов, ухудшение общей структуры питания в сложных экономических условиях) и описанного выше «портрета» современной беременной старшего возраста с грузом хронических за-

болеваный, в том числе и воспалительного характера, что ведет к нарушению усвоения алиментарного железа и нарушению его обмена, в силу чего развивается АХБ, может приводить к наступлению и развитию беременности в условиях латентного или уже явного дефицита железа (сочетание ЖДА и АХБ).

Естественным источником железа служит пища. Женщина потребляет ежедневно с пищей 10–20 мг железа, из них усваивается не более 2 мг. До 75% здоровых женщин теряют за время менструации 20–30 мг железа. Такое количество железа не может быть усвоено даже при большом содержании его в пище. Возникает дисбаланс, ведущий к развитию анемии [2]. Основная часть железа (65%) находится в гемоглобине, меньше в миоглобине (3,5%), небольшое, но функционально важное количество в тканевых ферментах (0,5%), плазме (0,1%), остальное в депо (печень, селезенка и др.) – 31%. Среднее содержание железа в организме человека – 4,5–5 г. Сокращение запасов железа в организме сказывается не только на количестве гемоглобина. Роль железа в обмене веществ значительно шире: оно принимает участие в синтезе коллагена, метаболизме порфирина, терминальном окислении и окислительном фосфорилировании в клетках, работе иммунокомпетентной системы. Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании. В связи с этим для ЖДА характерна тканевая гипоксия и вызываемая ею патология: при дефиците железа возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств [2, 6]. Беременность предрасполагает к возникновению железодефицитного состояния, поскольку в этот период происходит повышенное потребление железа, необходимое для развития плода, связанное с гормональными изменениями, развитием раннего гестоза, препятствующим всасыванию в желудочно-кишечном тракте железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения. В период гестации железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ: в I триместре потребность в нём не превышает потребность до беременности и составляет 0,6–0,8 мг/сут; во II триместре увеличивается до 2–4 мг; в III триместре возрастает до 10–12 мг/сут. За весь гестационный период на кроветворение расходуется 500 мг железа, из них на потребности плода – 280–290 мг, плаценты – 25–100 мг. К концу беременности неизбежно наступает обеднение железом организма матери в связи с депонированием его в фетоплацентарном комплексе (около 450 мг), увеличением объёма циркулирующей крови (около 500 мг) и в послеродовом периоде в связи с физиологической кровопотерей в III периоде родов (150 мг) и лактацией (400 мг). Суммарная потеря железа к окончанию беременности и лактации составляет 1200–1400 мг. Процесс всасывания железа на протяжении беременности усиливается и составляет в I триместре 0,6–0,8 мг/сут, во II триместре 2,8–3 мг/сут, в III триместре до 3,5–4 мг/сут [1, 2, 6]. Однако это не компенсирует повышенный расход элемента, особенно в период, когда начинается костномозговое кроветворение плода (16–20 недель беременности) и увеличивается масса крови в материнском организме. Более того, для восстановления уровня депонированного железа, потраченного в период беременности, родов и

лактации, требуется не менее 2–3 лет. У 20–25% женщин выявляется латентный дефицит железа. В III триместре беременности он обнаруживается почти у 90% женщин и сохраняется после родов и лактации у 55% из них. Во второй половине беременности анемия диагностируется почти в 40 раз чаще, чем в первые недели, что, несомненно, связано с нарушением гемопоэза из-за изменений, вызванных гестацией [2].

Кровотечения при патологической беременности также могут быть причиной развития анемии беременных, например, повторяющиеся кровотечения при предлежании плаценты. Важно учитывать предшествующие беременности заболевания, часто приводящие к кровотечениям – миома матки, эндометриоз; обильные и длительные менструации также вызывают существенные потери – от 50 до 200 мг железа. Необходимо учитывать также скрытые кровотечения из желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, геморрой и т. д.). Повторные кровотечения нарушают равновесие между поступлением и выведением железа и приводят к развитию дефицита железа [7, 19, 29].

Наличие анемии у родильниц с присущими данной патологии изменениями в органах и тканях может стать пусковым моментом или неблагоприятным фоном для развития ряда осложнений у женщин после родов. Проблема усугубляется и тем, что в послеродовом периоде активно происходят процессы лактопоэза и лактогенеза, что, с одной стороны, увеличивает расход депонированного железа из организма матери на образование лактоферрина, а с другой, в связи с лактацией и возможным влиянием на новорожденного, родильница и ее врач резко ограничены в выборе методов коррекции дефицита железа как продуктами питания, так и специальными препаратами железа.

Чаще всего анемия у родильниц развивается вследствие кровопотери в родах в объеме свыше 1000 мл, которая бывает у 5% всех родивших [7]. Наиболее часто повышенная кровопотеря возникает при абдоминальном родоразрешении. Постгеморрагическая ЖДА приводит к более тяжелому течению послеродового периода и способствует развитию различных осложнений, в том числе инфекционных. Кроме того, имеются данные, что у родильниц с анемией наблюдаются снижение лактации и психоэмоциональный стресс. Изменения, происходящие в организме при данной патологии, приводят к развитию тканевой гипоксии с увеличением риска развития гнойно-септических осложнений у 10–12% родильниц, что подтверждено многочисленными исследованиями [6, 7, 19].

Следует отметить *негативное влияние ЖДА и на состояние иммунной системы беременных и родильниц*. Под влиянием истощения запасов железа происходит угнетение иммунологической реактивности, проявляющееся в снижении фагоцитарной активности лейкоцитов и комплементарной активности сыворотки крови, дефиците циркулирующих Т-лимфоцитов, их дисбалансе с увеличением количества Т-супрессоров и уменьшением Т-хелперов. При тяжелой степени ЖДА наблюдается снижение уровня В-лимфоцитов в периферической крови. За счет нарушения тканевого метаболизма на фоне гемической и циркуляторной гипоксии при ЖДА снижается сократительная способность миометрия, развивается слабость родовой деятельности (у 10–15% рожениц), увели-

чивается объем кровопотери в родах и их длительность: ЖДА является фактором, снижающим толерантность организма к кровопотере в родах. Кроме того, отмечена связь ЖДА с частотой выявления аутоантител [9].

Ферродефицит осложняет течение беременности, т.к. при тяжелой анемии не происходит полноценной трансформации спиральных артерий в маточно-плацентарные, что ведет к первичной плацентарной недостаточности и гипоксическим проявлениям у плода. Установлена корреляционная связь между ЖДА и самопроизвольными абортными, преждевременными родами, отслойкой плаценты, преэклампсией, слабостью родовой деятельности, акушерским сепсисом и неблагоприятными перинатальными исходами (рождение маловесных детей с низкой оценкой по шкале Апгар, риском развития аутизма в дальнейшем). Тяжелая анемия в III триместре ассоциирована с ростом показателя перинатальной смертности [2, 3, 18, 31, 34, 35]. ЖДА у беременной крайне негативно влияет на интеллектуальные способности, физическое развитие и устойчивость к инфекциям [2, 18].

В последние годы появились данные о влиянии латентного ферродефицита и анемии на формирование ЦНС плода и дальнейшее развитие психической сферы новорожденного ребенка.

Нехватка железа у матери в прегравидарном периоде и I триместре может вызывать более драматичные изменения в нервной системе плода, чем его дефицит в II и III триместрах. Особенно чувствительным к ферродефициту оказался фетальный нейрогенез, поскольку формирование мозга плода требует огромного количества кислорода и энергии, а дифференцировка нейронов и отделов ЦНС невозможна без железосодержащих ферментов.

Снижение количества тканевого железа (по уровню ферритина) в ЦНС происходит неравномерно: серое вещество мозга плода страдает раньше белого. Более чувствительными к латентному дефициту железа являются «архитектура» и созревание аксонов против более стойких процессов миелинизации. При материнской анемии у плода снижена оксигенация клеток ЦНС и энергетический обмен (в особенности, метаболизм глюкозы). В дальнейшей жизни ребенка антенатальный дефицит железа влияет на психомоторное развитие, черты поведения и познавательные способности детей [3, 17]. Важно помнить, что для нарушения когнитивных функций у потомков беременной достаточно иметь желездефицит без анемии!

Чем же отличается желездефицит от анемии?

При *скрытой нехватке железа* происходит уменьшение его запасов, что проявляется снижением уровня ферритина, увеличением концентрации эритроцитарного протопорфирина. При этом насыщение трансферрина уменьшено, а уровень гемоглобина (Hb) в норме.

При *желездефицитной анемии* уже наблюдается истощение запасов Fe, уменьшается количество ферритина, концентрация эритроцитарного протопорфирина растет, а насыщение трансферрина падает. На этом этапе уже уровень Hb снижается, что и позволяет выставить клинический диагноз ЖДА.

Схематически стадии развития ЖДА можно представить следующим образом (Siegenthaler, 1994) (рис. 1):

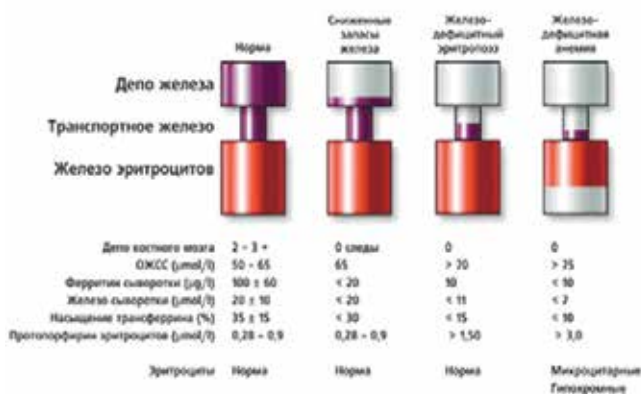


Рисунок 1 - Стадии нарастания желездефицита.

Ферростатус в организме обладает достаточной устойчивостью, поэтому для его нарушения нужно некоторое время. Недостаточное поступление железа становится сигналом к использованию его запасов из соединений с ферритином. Поэтому именно снижение этого показателя является ранним маркером нарушения айрон-статуса. Уже на этом этапе необходимо принимать меры по восстановлению депо железа как с помощью сбалансированного питания, так и путем использования железосодержащих препаратов, причем следует помнить, что в процессах эритропоэза существенную синергичную с железом роль оказывают такие витамины и микроэлементы, как цинк, селен, никель, кобальт, фолиевая кислота, пиридоксин, цианокобаламин, рибофлавин, аскорбиновая кислота, рутин, токоферол. Важен также нормальный гормональный статус (соматотропный гормон, тироксин, паратгормон). Интересным оказался вопрос гендерной принадлежности: андрогены оказывают стимулирующее действие на эритропоэз, а эстрогены – угнетающее, что объясняет различия в количестве эритроцитов у мужчин и женщин [1, 2, 5, 7].

Невозможно купировать желездефицитную анемию без препаратов железа лишь диетой, состоящей из богатых железом продуктов. Из пищи всасывается 2,5 мг железа в сутки, в то время как из лекарственных препаратов – в 15–20 раз больше. Наибольшее количество железа содержится в мясных продуктах. Содержащееся в них железо всасывается в организме человека на 25–30%. Всасывание железа из других продуктов животного происхождения (яйца, рыба) составляет 10–15 %, из растительных продуктов – всего 3–5%. Наибольшее количество железа (в мг на 100 г продукта) содержится в свиной печени (19,0 мг), какао (12,5 мг), яичном желтке (7,2 мг), сердце (6,2 мг), телячьей печени (5,4 мг), чёрством хлеба (4,7 мг), абрикосах (4,9 мг), миндале (4,4 мг), индюшином мясе (3,8 мг), шпинате (3,1 мг) и телятине (2,9 мг). Из белковых продуктов рекомендуются: говядина, бычья печень, язык, печень и сердце, птица, коровье молоко. Жиры содержатся в сыре, твороге, сметане, сливках. Углеводы должны восполняться за счёт: ржаного хлеба грубого помола, овощей (морковь, свекла, тыква и капуста), фруктов (гранаты, лимоны, яблоки), сухофруктов (курага, изюм, чернослив), орехов, ягод (смородина, шиповник), круп (овсяная, гречневая, рис). Обязательно в питание должны включаться свежая зелень и мед (рис. 2).



Название продукта	Количество Fe в 100 г, мг	Название продукта	Количество Fe в 100 г, мг
Печень свиная	19-20	Курага	12
Печень телячья	11	Алыча	1,9
Сердце	6-6,5	Изюм	3
Мозги говяжьи	6	Груша сушеная	16
Язык говяжий	5-6	Морская капуста	13
Мясо индюшки	4	Кизил	4
Мясо куриное	2,5	Рисовые отруби	18-19
Баранина	3,1	Персик	4,1
Молоко	0,1	Сушеные белые грибы	30-35
Картофель	0,8-1	Крупа гречневая	8
Горох	8-9	Сушеный укроп	40-45

Рисунок 2 - Содержание железа в продуктах питания (А.В. Соловьева, В.Г. Стуров и соавт., 2019)

Однако только сбалансированной диетой далеко не всегда удается создать адекватные запасы железа перед предстоящей беременностью, во время нее и в послеродовом периоде. Этот факт заставил искать альтернативные, но при этом реально выполнимые пути насыщения организма женщин репродуктивного возраста железом. Так, в 2016 году ВОЗ приняла соответствующие Рекомендации [28], направленные именно на профилактику ЖДА еще вне беременности. Основными посылами данного документа стали: наилучшая профилактика осложненной ферродефицита – коррекция дисбаланса Fe до наступления беременности и все 100% женщин, имеющих менструации, - группа риска по развитию ЖДА и железодефицита.

Исходя из этого, рекомендовано всем менструирующим женщинам репродуктивного возраста и девушкам-подросткам дополнительно принимать препараты железа в дозе 30-60 мг в день в течение 3 месяцев в году.

При ферродефиците прегравидарный профилактический прием Fe является критически необходимым, поскольку позволяет восстановить айрон-статус и до зачатия накопить необходимые для нужд матери и плода 700 мг Fe, одновременно с приемом фолиевой кислоты [28].

В 2017 году ВОЗ продолжила рекомендательную деятельность в отношении коррекции айрон-статуса, но уже в течение беременности, что отражено в «Рекомендациях ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности» [39]. В документе рекомендуется ежедневный прием внутрь препаратов железа в дозе 30-60 мг и фолиевой кислоты 400 мкг беременными, что позволяет снизить частоту послеродового сепсиса, преждевременных родов и рождения маловесных детей. В странах/регионах, где распространенность анемии среди беременных  $\geq 40\%$ , ежедневный прием железа в дозе 60 мг предпочтительнее приема меньшей дозы. В I и III триместрах анемию диагностируют при Hb  $< 110$  г/л, во втором –  $< 105$  г/л. В случае диагностики анемии дозу железа удваивают до достижения Hb  $\geq 110$  г/л, затем возобновляют прием профилактической дозы. Если ежедневный прием препаратов железа невозможен из-за побочных эффектов и распространенность анемии среди

беременных не превышает 20%, для улучшения материнских и перинатальных исходов рекомендуется принимать внутрь препараты железа 120 мг 1 раз в неделю и фолиевой кислоты 2800 мкг 1 раз в неделю [39].

Для коррекции железодефицита применяют две основные группы препаратов железа, различающихся по валентности атомов железа, – двухвалентные соли железа и трехвалентные комплексы. Эти препараты отличаются по переносимости и биологической доступности атомарного железа [2, 3, 20...22, 24...27, 29, 30, 32, 36].

Соли двухвалентного железа, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, подвергаются диссоциации и последующему окислению для связи с переносчиком, что может привести к образованию свободных радикалов, перекисному окислению и повреждению тканей. Нерастворимые остатки солей выводятся через желудочно-кишечный тракт вместе с избытком железа, претерпевающего повторное окисление в процессе экскреции. Биодоступность железа из препаратов солей двухвалентного железа составляет 5,5-11,1%, что в большинстве случаев недостаточно для ликвидации железодефицита. Увеличение доз подобных препаратов сопровождается побочными реакциями, в том числе болями в животе, метеоризмом, спастическими нарушениями, диареей или запорами, цитоллизом гепатоцитов [2, 20, 21]. Трехвалентные комплексы железа реже вызывают побочные эффекты. Активная абсорбция трехвалентных комплексов происходит без дополнительного окисления, поскольку они напрямую связываются с переносчиком. Однако биологическая доступность железа из трехвалентных комплексов ниже по сравнению с двухвалентным железом (2,4-4,1%), а увеличение дозы провоцирует развитие нежелательных реакций [24, 26]. Следует отметить, что избыточное пероральное поступление железа в двухвалентной или трехвалентной форме вызывает синдром избыточного бактериального роста, так как железо является кофактором и коферментом множества метаболических процессов у бактерий. Длительная терапия препаратами солей или комплексов железа способствует усилению бактериальной колонизации кишечника и вторичному связыванию поступающего железа микроорганизмами, что еще в большей степени

снижает биологическую доступность железа [4].

Особенности пациентов гастроэнтерологического профиля ограничивают применение стандартных пероральных препаратов из-за развития нежелательных эффектов и недостаточной биологической доступности железа, которая требует значительного удлинения курса лечения или использования парентерального пути введения. Парентеральные формы железа характеризуются высокой биодоступностью, но зачастую плохо переносятся пациентами, что наряду с высокой стоимостью препятствует их широкому применению в клинической практике. По сроку наступления эффекта и эффективности они не имеют значимых преимуществ перед пероральными средствами [24, 25, 27, 29].

Липосомальное железо, имеющее инновационный способ доставки железа в организм, – это новый препарат для лечения дефицита железа и железодефицитной анемии. Пирофосфат трехвалентного железа заключен в оболочку из двойного слоя липидов, аналогичную структуре клеточной мембраны. Липосомальное железо – это новая современная лекарственная форма железа, при которой железо находится в защитном окружении липосом и не контактирует со слизистой ЖКТ. При поступлении в просвет кишки липосомы с железом путем эндоцитоза проникают в энтероциты и транспортируются в лимфу, а затем поступают в печень, где трехвалентное железо высвобождается из липосомальной оболочки и включается в активный метаболизм [2, 15, 26].

Всасывание липосом происходит на всем протяжении тонкого кишечника. При этом полностью исключены попадание свободного железа в просвет кишки, его контакт со слизистой и ее местное раздражение с развитием побочных эффектов. Часть его транспортируется трансферрином в костный мозг и расходуется на синтез гемоглобина, а избыток железа депонируется в клетках печени в форме ферритина. Благодаря такому особому механизму всасывания липосомальное железо имеет чрезвычайно высокую биодоступность, что позволяет использовать его в низких дозировках. Уровень гепцидина не оказывает влияния на всасывание липосомального железа, таким образом, при анемии воспаления биодоступность железа не нарушается.

Доставка железа в липосомах позволяет избежать типичных побочных эффектов солей двухвалентного железа и комплексов трехвалентного железа [2, 15, 26]. Применение липосомального железа может быть эффективным у пациентов с дефицитом железа, связанным с нарушением всасывания, а также больных, которые не могут длительно принимать традиционные препараты железа из-за побочных эффектов, в том числе у пациентов, перенесших резекцию желудка или кишечника по поводу опухолевых заболеваний и имеющих дефицит железа, обусловленный невоспалительными причинами [4, 15, 26].

Учитывая все вышеизложенное, а также необходимость длительного применения препаратов железа как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время беременности (согласно современным рекомендациям ВОЗ и данных доказательной медицины), а зачастую и в период лактации, применение именно липосомальной формы трехвалентного железа является приоритетным.

Изменение возрастной структуры беременных в сторону более старшего возраста, соответственно, более частое выявление у них проблем с пищеварительным трактом, наличия ожирения, гиподинамии, запоров и т.д. являются дополнительными показаниями в пользу использования именно данной инновационной формы – липосомального железа – с профилактической целью в течение длительного времени. В пользу эффективности и безопасности такой тактики говорят и результаты научных исследований последних лет.

Так, в одном из проведенных в последние годы исследований доказано, что препарат липосомального железа может быть применен как антианемический препарат в составе комплексной терапии, умеренной ЖДА у пациенток с миомой матки, аденомиозом и меноррагиями. Показана эффективность препарата трехвалентного липосомального пирофосфата железа у 75% больных. У 25% больных вовремя должен быть решен вопрос о необходимости оперативного этапа лечения основного заболевания, которое является причиной хронической кровопотери [16].

Данная форма железа также показала свою высокую эффективность и безопасность и у такого сложного контингента пациентов, как больные с воспалительными заболеваниями кишечника, т.е. при анемии хронической болезни (АХБ) со специфическими нарушениями всасывания. Анемии, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника, в 85% случаев развиваются на фоне дефицита железа и соответствуют критериям «железодефицитная анемия + анемии хронической болезни», что требует использования препаратов железа в качестве монотерапии. С учётом крайне высоких показателей ферритина сыворотки у ряда больных (15%) рутинное использование препаратов железа противопоказано. С учётом наличия маркеров воспаления при анемии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника наиболее патогенетически обоснованным методом их лечения является использование липосомальной формы железа для перорального приёма. В процессе исследования доказана высокая эффективность данной формы железа для перорального приёма по достоверному приросту концентрации гемоглобина и сывороточного железа у 50% больных с воспалительными заболеваниями кишечника ( $p < 0,01$ ), получающих адекватное противовоспалительное лечение, у которых удалось полностью купировать анемию [15].

В Украине в качестве инновационной формы железосодержащего препарата используется диетическая добавка «Ферровью», содержащая 357,14 мг (мг) липосомального железа, что эквивалентно 30 мг (мг) железа (III) в виде пирофосфата железа.

Сегодня специалисты считают микроинкапсуляцию передовым решением для преодоления проблем нарушения всасывания железа и побочных эффектов других лекарственных форм, поскольку она обеспечивает защиту питательных и активных веществ, которые могут деградировать при обработке обогащенной пищи, а также в течение срока хранения [2].

«Ферровью» представляет собой легкоусвояемый источник железа в виде микроинкапсулированного ком-

плекса липосом пиррофосфата железа. Это добавка к пище, разработанная на основе патентованной технологии Lipofer®, благодаря которой липосомальное железо всасывается непосредственно из кишечника, не раздражая желудок. Липосомы формируют оболочку железа и защищают его от действия кислот и ферментов в желудке и кишечнике. Технология Lipofer® помогает избежать побочных эффектов, распространенных при усвоении железа, в том числе и у беременных женщин: окрашивание слизистых оболочек и эмали зубов, изжоги, раздражения кишечника, запора. Это обусловлено тем, что железо в «Ферровью» вложено в специальную капсулу и не контактирует со слизистыми оболочками желудка и кишечника.

Биодоступность липосомального железа в составе «Ферровью» в 3,5 раза выше, чем у пиррофосфата железа, и в 2,7 раза выше, чем у сульфата железа. Абсорбция железа в липосомальной форме почти в 5 раз выше, чем у традиционных солей железа.

Таким образом, инновационная форма в виде липосомального железа полностью отвечает дозам и требованиям, предъявляемым для длительного профилактического применения как на этапе прегравидарной подготовки (не менее 3 месяцев в году), так и в течение беременности, согласно рекомендаций ВОЗ 2016 и 2017 г.г. [28, 39]. Высокая биодоступность и минимум побочных эффектов, возможность безопасного применения у женщин с заболеваниями желудка и кишечника, с АХБ, ожирением и другими проблемами позволяет рекомендовать диетическую добавку «Ферровью» к широкому использованию в акушерско-гинекологической и терапевтической практике в сочетании с витаминным комплексом «Фемибийон», содержащим все необходимые для правильного метаболизма железа витамины группы В, С, Е, начиная с прегравидарного этапа, в течение беременности и периода лактации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемии: железодефицитная, В12-дефицитная и анемия хронических заболеваний: Информационное письмо для врачей-гематологов, терапевтов, врачей-интернов и врачей-ординаторов. Ростов-на-Дону, 2013. 20 с.
2. Анемии и репродуктивное здоровье. А.В. Соловьева, В.Г. Стуров и соавт. / под ред. В.Е. Радзинского. М. Редакция журнала StatusPraesens, 2019. 200 с.
3. Бриль Ю.А. Превентивные и лечебные стратегии при железодефицитных состояниях в практике акушера-гинеколога // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017. № 3 (39). С. 79-88.
4. Вялов С.С. Эффективность и безопасность липосомального железа в лечении анемии после резекции желудка или кишечника // Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 42-46.
5. Гопчук О.М. Залізодефіцитна анемія // Здоровье женщины. 2019. № 9 (145). С. 32-37.
6. Жабченко И.А. Анемия в послеродовом периоде // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». 2008. Т.144, Ч. III. С. 121-125.
7. Логутова Л.С. Анемия у беременных: вопросы этиологии, диагностики и лечения // РМЖ. 2016. № 5. С. 290-293.
8. Медведь В.І., Кирильчук М.Є. Профілактика залізодефіциту та анемії у вагітних // Жіночий лікар. 2019. № 4 (84). С. 28-30.
9. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. М.: Эксмо. 2009. 288 с.
10. Радзинский В.Е. Не мистика, а тайны мудрости // StatusPraesens. 2019. № 2 (55). С. 7-9.
11. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // Онкогематология. 2016. Т.11, № 1. С. 37-46.
12. Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и неконтрацептивные аспекты. Информационный бюллетень / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симонская, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. — 16 с.
13. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А. и др. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 238 с.
14. Стуклов Н.И. Ферродефицитные синдромы в вопросах и ответах // StatusPraesens. 2017. № 5 (42). С. 120-124.
15. Стуклов Н.И., Князев О.В., Парфенов А.И., Басиладзе И.Г., Пивник А.В. Сравнительная эффективность применения новой сукросомальной формы железа для перорального приёма и внутривенной ферротерапии в лечении анемий у больных воспалительными заболеваниями кишечника // Клин. мед. 2017; 95 (12): 1112—1117.
16. Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Бакуридзе Э.М. и др. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа // Гинекология. 2017; 19 (1): 68–72.
17. Ших Е.В., Бриль Ю.А. Железодефицит: катастрофа для нейрогенеза // StatusPraesens. 2018. № 10. С. 82-88.
18. Abu-Our N.M., Ja M.M. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health // Saudi Med. J. 2015. Vol. 36. № 2. P. 146-149. [PMID: 4375689].
19. Amstad Bencaiova G., Krafft A., Zimmermann R., Burkhardt N. Treatment of anemia of chronic disease with true iron deficiency in pregnancy // J. Pregnancy. 2017. Vol. 2017. Art. № 4265091. 7 p. [PMID: 29348938].
20. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010:338.

21. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34:707.
22. Boggs DR. Fate of a ferrous sulfate prescription. *Am J Med* 1987; 82:124.
23. Breymann C., Xu-ming B., Blanco-Capito L.R. et al. Expert recommendation for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region // *J. Perinatal Medicine*. 2011. Vol. 39. № 2. P.113-121. [PMID: 21870128].
24. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Blanco C, Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2013; 29:291.
25. Giordano G, Mondello P, Tambaro R et al. Intravenous iron support vs oral liposomal iron support in patients with refractory anemia treated with Epo alpha. Monocentric prospective study. *Leukemia Res* 2011;35: S137.
26. Giordano G, Mondello P, Tambaro R et al. Biosimilar erythropoietin alpha is effective as originator erythropoietin alpha plus liposomal iron and B12 and folates in patients with refractory anemia: A retrospective real-life approach. *Blood* 2014;124(21):4880.
27. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60:1309.
28. Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls: Guideline. Geneva: WHO, 2016.
29. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or hem synthesis. *Blood* 2014; 123:3873.
30. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med* 2010; 268:286.
31. Lozano R., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global burden of disease study 2010 // *Lancet Glob. Health*. 2013. Vol. 380. H. 2095-2128. [PMID: 23245604].
32. Okam MM, Mandell E, Hevelone N, et al. Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron. *Am J Hematol* 2012;87: E123.
33. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age Schwangerschaft und Geburt bei Frauen über 40 / Jahre A., Diel S., Cupisti M. et al. // *Zollner Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015. № 75 (08). P. 827-832.
34. Scott S.P., Chen-Edinboro L.P., Caulfield L.E., Murray-Kolb L.E. The impact of anemia on child mortality: An updated review // *Nutrients*. 2014. Vol. 6. № 12. P. 5915-5932. [PMID: 4277007].
35. Tandu-Umba B., Mbangma A.M. Association of maternal anemia with order risk factors in occurrence of Great obstetrical syndromes at university clinics, Kinshasa, DR Congo // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015. Vol. 15. P. 183. [PMID: 26292718].
36. Tarantino G. New delivery system for high bioavailable iron supplements. *Nutrafoods* 2013; 12:71-8.
37. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development. 88.
38. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of inflammation // *Blood*. 2019. Vol. 133. № 1. P. 40-50. Review. [PMID: 30401705].
39. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Женева: ВОЗ; 2017 г.

## SUMMARY

### FOR A FEW STEPS TO..., OR HOW TO AVOID FOR IRON DEFICIENCY AT PREGNANCY. LITERATURE REVIEW

**I.A. Zhabchenko**

MD, professor, head of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"  
Ukraine, Kyiv

The article presents modern data on the etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency anemia (IDA) and anemia of chronic disease, as well as their combination on the eve of and during pregnancy. The emphasis is made on the role of iron deficiency of any etiology in the development of obstetric and perinatal complications, especially its impact on the central nervous system formation and further psychophysical child development. Need for prevention of iron deficiency states in risk groups which includes all women of reproductive age who have menstruation is shown based on evidence-based medicine data. Effectiveness and safety of modern drugs containing iron in oral and parenteral forms has analyzed. The paper presents data on the safety and effectiveness of an innovative form of ferric iron in the form of liposomal iron, which differs in the mechanism of action, digestibility and the absence of side effects typical for this group of drugs. According to various authors the frequency of IDA in pregnant women ranges up to 80%, in puerperas up to 40%. It is impossible to stop IDA without iron supplementation only with an iron-rich diet. Two main groups of iron preparations are used to correct iron deficiency differing in the valence of iron atoms – bivalent iron salts and trivalent complexes. These drugs differ in the tolerability and bioavailability of atomic iron. Liposomal iron is a new drug for treatment of iron deficiency and IDA today; it has an innovative way of iron

delivery to the body. Liposomal iron has advantages for the prevention of anemia in patients with anemia of chronic disease or its combination with IDA (inflammatory bowel diseases, obesity, after resection of the stomach and intestines, etc.). An innovative form of liposomal iron in Ukraine is represented by a dietary supplement Ferroview containing 30 mg of elemental iron, that is corresponds to the average prophylactic dose recommended in WHO documents.

**Keywords:** *iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, iron deficiency, obstetric and perinatal complications, prevention, pregravid preparation, liposomal iron, Ferroview.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ...ДЕЙІН БІРНЕШЕ ҚАДАМ БҰРЫН НЕМЕСЕ ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕ ТЕМІР ТАПШЫЛЫҒЫН ҚАЛАЙ БОЛДЫРМАУҒА БОЛАДЫ

**И.А. Жабченко**

м.ғ.д., профессор, «Украина ҰМҒА академик Е. М. Лукьянова атындағы педиатрия, акушерия және гинекология институты» ММ жүктілік және босану патологиясы бөлімінің меңгерушісі, Украина, Киев

Мақалада темір тапшылығы анемиясының (ТТА) және созылмалы ауру анемиясының (САА) этиологиясы, патогенезі, диагностикасы, алдын алу және емдеу туралы қазіргі заманғы деректер, сондай-ақ олардың үйлесімі, жүктілік қарсаңында және жүктілік кезінде ұсынылған. Акушерлік және перинаталды асқынулардың дамуындағы кез келген этиологияның темір тапшылығының рөлі, әсіресе, оның орталық жүйке жүйесінің қалыптасуына және баланың одан әрі психофизикалық дамуына әсері туралы екпін жасалды. Дәлелді медицина деректері негізінде етеккірі бар, ұрпақ сүю жасындағы барлық әйелдер кіретін қауіп топтарында темір тапшылығы жағдайларының алдын алу қажеттілігі көрсетілген. Құрамында темір бар қазіргі заманғы препараттардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне ауызша және парентеральды түрде талдау жүргізілді. Липосомалық темір түріндегі тривалентті темірдің инновациялық формасының қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы сенімді мәліметтер келтірілген, олар әсер ету механизмімен, сіңімділігімен және дәрілік заттардың осы тобына тән жанама әсерлерінің болмауымен ерекшеленеді. САА бар пациенттер тобында анемияның алдын алу үшін липосомальді темірдің артықшылықтары немесе оның ТТА-мен үйлесуі (ішектің қабыну ауруларында, семіздікте, асқазан мен ішек резекциясынан кейін және т.б.) атап өтілді. Украинадағы липосомалық темірдің инновациялық формасы ДДҰ құжаттарында ұсынылған орташа профилактикалық дозаға сәйкес келетін 30 мг элементар темірден тұратын Ферровью диеталық қоспасымен ұсынылған.

**Түйін сөздер:** *темір тапшылығы анемиясы, созылмалы аурудың анемиясы, темір тапшылығы, акушерлік және перинаталдық асқынулар, алдын алу, прегравидарлық дайындық, липосомалық темір, Ферровью.*

DOI 10.37800/RM2020-1-25

МРНТИ 76.29.48

УДК:661.618.333

## РАННИЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА

Г.А. Ихтиярова, М.Ж. Аслонова, Н.К. Дустова

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сины  
Узбекистан, Бухара

### АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные об эффективности доплерометрии для оценки кровотока в крупных сосудах, включая пупочную, маточную артерию и среднюю мозговую артерию, обследовано 90 женщин во втором триместре беременности, у 45 женщин выявлены такие признаки фетоплацентарной недостаточности, как синдром ограничения роста плода в сроке 28-34 недель. Результаты исследования показали у 23 из них (51,1%) отмечались признаки субкомпенсированной недостаточности маточно-плацентарного кровотока, а у 11 (24,4%) – плодово-плацентарного кровотока. Изучение маточно-плацентарно-плодового кровотока позволяет своевременно выявить ранние признаки нарушения в фетоплацентарной системе и ее своевременной коррекции.

**Ключевые слова:** синдром ограничения роста плода, доплерометрия, средняя мозговая артерия, пупочная артерия.

### ВВЕДЕНИЕ

**Синдром ограничения роста плода (СОРП)** является показателем повышенного риска перинатальной смертности и заболеваемости для детей, которые родились с ним по сравнению с детьми, рожденными с нормальными показателями. В разных популяциях существует значительная разница в заболеваемости СОРП. Показатель заболеваемости СОРП также зависит от экономического состояния страны, при этом в развитых странах он относительно ниже (4-8%) по сравнению с развивающимися странами (6-30%) [1]. По данным ВОЗ в целом среди населения средняя частота СОРП составляет до 8%. В 35-40% случаев причинами СОРП являются патологическое состояние матери, фетоплацентарная недостаточность, гестационная гипертензия, преэклампсия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, а также низкий социально-экономический статус [2]. При многих исследованиях было выявлено тесная связь между неблагоприятным исходом беременности и СОРП, т.е. более половины мертворождений было связано с СОРП, а почти 10% перинатальной смертности стало следствием не выявленного СОРП [3, 6, 7].

Как известно, фетоплацентарная система является единственной нутритивной поддержкой для плода. Во время СОРП способности плаценты обеспечивать плод адекватным питанием ограничивается, это приводит к проблемам внутриутробного развития плода [4, 5]. Связи с этим улучшение маточно-плацентарного кровообращения необходимо для продолжения нормальной беременности. В норме прогрессирование беременности отмечено рядом изменений и адаптаций в сосудистой сети матери, плаценты и плода [5]. Неспособность адаптироваться к этим изменениям приводит к развитию патологического сосудистого сопротивления в маточно-плацентарном кро-

вотоке. Это может последовательно приводить к ухудшению состояния плода и, в конечном итоге, к СОРП [6]. Раннее выявление и прогнозирование СОРП в значительной степени зависит от способности эффективно и действенно оценивать центральный и регионарный кровоток в сосудах матери, плаценты и плода.

**Целью** этого исследования было оценить полезность значения доплеровских индексов для прогнозирования СОРП.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в отделении патологии беременных в Бухарском городском родильном доме. Всего в исследовании в период 2019-2020 гг. было 90 беременных женщин с клиническими критериями СОРП. Результат клинического обследования, акушерское доплеровское исследование и перинатальный исход удалось оценить только у 45 женщин. Контрольную группу составили 25 беременных женщин без признаков СОРП.

Клинические критерии для подбора пациенток подозреваемых случаев СОРП включали в себя:

- наличие в анамнезе преэклампсии, гестационной гипертензии,
- сердечно-сосудистые заболевания,
- наличие хромосомных аномалий плода при первой беременности,
- наличие цитомегаловируса и простого герпеса, TORCH инфекции,
- запущенный инсулинозависимый сахарный диабет,
- пациенты, у которых наблюдается продольное положение и высота стояния дна матки, которое меньше срока беременности на три-четыре недели.

Определение гестационного возраста основывалось на наиболее точных оценках последней менструальной

даты, а также на ультразвуковом исследовании (УЗИ) или рутинной биометрии плода в первом или начале второго триместра.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на аппарате Voluson E9 Expert с использованием датчиков с частотой 3,5 МГц. Для использования доплеровской обсервации пациентов сначала сканировали в обычном режиме с использованием В-режима. Затем интересующие сосуды были подтверждены с помощью цветного доплера. Затем доплеровский сигнал был получен путем размещения доплеровского затвора непосредственно над исследуемым сосудом. Кривые скорости потока были получены в периоды бездействия плода и апноэ. Для оценки риска задержки внутриутробного развития при продолжающейся беременности был предложен ряд индексов, основанных на цветовой доплеровской флоуметрии, включая индексы пульсации и индекса резистентности (ПИ и ИР) пупочной артерии (АП) и средней мозговой артерии (СМА). В настоящем исследовании была сделана попытка оценить эффективность этих доплеровских индексов в наших условиях при беременности в начале и конце третьего триместра [4,7-11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст женщин, включенных в исследование, составлял от 18 до 37 лет, средний возраст -  $26,13 \pm 4,21$  года.

Результаты показывают, что доплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока имеет прогностическую точность от умеренной до высокой для прогнозирования перинатальной смерти, что является наиболее важным критерием оценки исходов в отношении маточно-плацентарной недостаточности при предполагаемом СОРП. Во время посещений, значения среднего ПИ, ИР и СДО для пупочной артерии были значительно выше у беременных с СОРП по сравнению со случаями без СОРП. В средней мозговой артерии (СМА) значения ПИ, ИР и СДО были значительно ниже у беременных с СОРП, поскольку по сравнению со случаями, не связанными с СОРП.

Полученные нами результаты исследований методом доплерометрии показали, что изученные показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с СОРП отличались в отрицательную сторону по сравнению с контрольной группой. Данные средних значений показателей доплерометрии (ПИ, ИР, СДО), кривых скоростей маточно-плацентарно-плодового кровотока представлены в табл. 1

Таблица 1- Показатели доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в обследованных группах ( $M \pm m$ ).

Исследуемые параметры	СДО	ИР	ПИ
<b>Основная группа n = 45</b>			
<b>Маточные артерии</b>	2,36±0,05*	0,48±0,01	0,64±0,05
<b>Артерия пуповины</b>	3,04±0,05*	1,72±0,02	1,06±0,05

<b>Средняя мозговая артерия</b>	3,09±0,05*	0,51±0,03	0,95±0,02
<b>Группа контроля n = 25</b>			
<b>Маточные артерии</b>	2,18±0,02	0,39±0,05**	0,56±0,02о
<b>Артерия пуповины</b>	2,65±0,05	1,11±0,02**	0,65±0,05о
<b>Средняя мозговая артерия</b>	4,65±0,02	0,74±0,01**	1,39±0,02о

\*  $P < 0,05$  – разница достоверна между основной группой и группой сравнения; \*\*  $P < 0,05$  – разница достоверна между группой сравнения и группой контроля; о  $P < 0,05$  – разница достоверна между основной группой и группой контроля

Как видно из таблицы, данные доплерограммы отражали изменения в пуповинной артерии и СМА у беременных с СОРП. Все показатели, такие как ПИ, ИР и СДО были повышены на 1,5 раза в маточных и пупочной артериях.

ИР для маточной артерии колебался в пределах 0,48-0,65, для артерии пуповины – до 0,64, а для среднемозговой артерии – до 0,95. На стороне прикрепления плаценты ИР маточной артерии всегда был несколько ниже. Соотношения максимальной систолической и диастолической скоростей для этих сосудов колебались в пределах 2,36, 3,04, 3,09 соответственно. Величина ПИ колебалась в пределах 0,64, 1,06 и 0,95 для маточной артерии, артерии пуповины и СМА соответственно. У 23 (51,1%) женщин отмечались признаки субкомпенсированной недостаточности маточно-плацентарного кровотока, у 11 (24,4%) – плодово-плацентарного кровотока.

Субкомпенсированная недостаточность кровотока в русле соответствующих сосудов выражалась в повышении показателей сосудистого сопротивления, превышении их верхней границы допустимых величин.

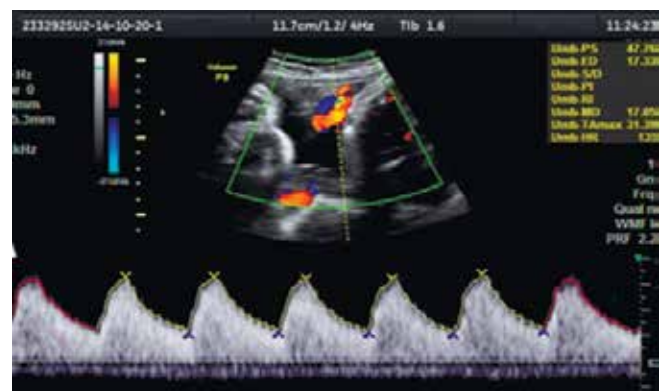


Рисунок 1- Кривая пупочной артерии на сроке гестации 32 недели, показывающая нормальный диастолический кровоток.

Допплеровский спектр патологического кровотока в СМА характеризовался как резким снижением индекса резистентности, так и его повышением, появлением реверсного кровотока. Значительное снижение периферического сопротивления кровотока в СМА являлось компенсаторным механизмом, реакцией на ухудшения плодово-плацентарного кровотока и считается косвенным признаком полнокровия мозга, что также указывает на критическое состояние плода.

Пациенты с двусторонним высоким индексом резистентности (ИР) и индексом пульсации (ПИ) или с наличием надреза показали значительно более высокую распространенность малых для гестационного возраста плодов и задержку внутриутробного развития (СОРП),

который исход беременности кончается рождением плодов с низким уровнем Апгар.

### ВЫВОД

Таким образом, исходя из результатов исследований можно предложить метод доплерометрии как ранний маркер диагностики СОРП. Изучение маточно-плацентарно-плодового кровотока позволяет своевременно выявить нарушение в фетоплацентарной системе. По данным результатов, аномальные доплеровские показатели в артериях пуповины и в СМА характерны для ранних стадий СОРП. В запущенных стадиях СОРП есть аномальные показатели доплера в средней мозговой артерии, и с нормальным или минимально повышенным сопротивлением в артериях пуповины.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова Т.Л., Драндров Г.Л., Допплерометрические показатели кровотока при плацентарной недостаточности. Вестник ЧГПУ им. И. Я. Яковлева. - 2011. № 2 (70). Ч. 1., - С-150-153.
2. Фомина М.П., Мацкевич Н.В. Прогностическая ценность 2d доплерометрии плодово-плацентарного кровотока для перинатальных исходов при задержке роста плода. Вестник ВГМУ. – 2019 – Том 18, №1. – С. 39-45.
3. Набережнев Ю.И., Луценко В.Д., Диагностика задержки внутриутробного развития плода, ВЕСТНИК ВГУ, СЕРИЯ: ХИМИЯ. БИОЛОГИЯ. ФАРМАЦИЯ, - 2012, № 2., С-227-232.
4. Aditya I, Tat V, Sawana A, Mohamed A, Tuffner R, Mondal T. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(2):117-126. doi:10.3233/NPM-16915132
5. Mavlyanova N.N, Ixtiyarova G.I, Tosheva I.I, et al. The State of the Cytokine Status in Pregnant Women with Fetal Growth Retardation. J Med - Clin Res & Rev. 2020; 4(6): 1-4.
6. Ratiu D, Hide-Moser K, Morgenstern B, et al. Doppler Indices and Notching Assessment of Uterine Artery Between the 19th and 22nd Week of Pregnancy in the Prediction of Pregnancy Outcome. In Vivo. 2019;33(6):2199-2204. doi:10.21873/invivo.11722
7. Visentin S, Londero AP, Calanducci M, et al. Fetal Abdominal Aorta: Doppler and Structural Evaluation of Endothelial Function in Intrauterine Growth Restriction and Controls. Fetale abdominale Aorta: Doppler und strukturelle Analyse der Endothelfunktion bei intrauteriner Wachstumsretardierung und Kontrollen. Ultraschall Med. 2019;40(1):55-63. doi:10.1055/s-0043-122230.

### REFERENCES

1. Smirnova T.L., Drandrov G.L., Dopplerometricheskie pokazateli krovotoka pri platsentarnoy nedostatochnosti. Vestnik ChGPU im. I. Ya. Yakovleva. - 2011. # 2 (70). Ch. 1., - S-150-153.
2. Fomina M.P., Matskevich N.V. Prognosticheskaya tsennost 2d dopplerometrii plodovo-platsentarnogo krovotoka dlya perinatalnyih ishodov pri zaderzhke rosta ploda. Vestnik VGMU. – 2019 – Tom 18, #1. – S. 39-45.
3. Naberezhnev Yu.I., Lutsenko V.D., Diagnostika zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya ploda, VESTNIK VGU, SERIYA: HIMIYA. BIOLOGIYA. FARMATSIYA, - 2012, # 2., S-227-232.
4. Aditya I, Tat V, Sawana A, Mohamed A, Tuffner R, Mondal T. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(2):117-126. doi:10.3233/NPM-16915132
5. Mavlyanova N.N, Ihtiyarova G.I, Tosheva I.I, et al. The State of the Cytokine Status in Pregnant Women with Fetal Growth Retardation. J Med - Clin Res & Rev. 2020; 4(6): 1-4.
6. Ratiu D, Hide-Moser K, Morgenstern B, et al. Doppler Indices and Notching Assessment of Uterine Artery Between the 19th and 22nd Week of Pregnancy in the Prediction of Pregnancy Outcome. In Vivo. 2019;33(6):2199-2204. doi:10.21873/invivo.11722
7. Visentin S, Londero AP, Calanducci M, et al. Fetal Abdominal Aorta: Doppler and Structural Evaluation of Endothelial Function in Intrauterine Growth Restriction and Controls. Fetale abdominale Aorta: Doppler und strukturelle Analyse der Endothelfunktion bei intrauteriner Wachstumsretardierung und Kontrollen. Ultraschall Med. 2019;40(1):55-63. doi:10.1055/s-0043-122230.



## ТҮЙІНДЕМЕ

## СИНДРОМДЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЕРТЕГІ МАРКЕРЛЕРІ ҰРЫҚТЫҚ ӨСУДІ ШЕКТЕУ

Г.А.Ихтиярова, М.Ж.Аслонова, Н.К.Дустова

Атындағы Бұқара мемлекеттік медицина институты Абу Али ибн Сина, №1 акушерлік және гинекология бөлімі.  
Өзбекстан, Бұхара қаласы

Мақалада доплерометрияның үлкен тамырлардағы, оның ішінде кіндік, жатыр артериясы және ортаңғы ми артериясындағы қан ағымын бағалаудың тиімділігі көрсетілген, екінші триместрде 90 әйел тексерілді, ал 45 әйелде плацента жеткіліксіздігінің белгілері байқалды, мысалы, 28-34 аптада ұрықтың өсуін шектеу синдромы. Зерттеу нәтижелері 23 (51,1%) әйелде жатырдың плацентарлы қан ағымының субкомпенсациялық жеткіліксіздігінің белгілері болғанын, ал 11-інде (24,4%) ұрық-плацентарлы қан ағымын көрсетті. Жатыр-плацента-ұрықтың қан ағымын зерттеу фетоплацентарлы жүйенің бұзылуының алғашқы белгілерін ерте анықтауға және оны уақытында түзетуге мүмкіндік береді.

*Түйін сөздер:* Ұрықтың өсуін шектеу синдромы, доплерометрия, ортаңғы ми артериясы, кіндік артериясы.

## SUMMARY

## EARLY MARKERS OF DIAGNOSIS FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME

G.A.Ikhtiyarova, M.J. Aslonova, N.K. Dustova

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Department of Obstetrics and Gynecology №1.  
Uzbekistan, Bukhara.

The article presents the effectiveness of Dopplerometry for assessing blood flow in large vessels, including the umbilical, uterine artery and middle cerebral artery, 90 women were examined in the second trimester, and 45 women showed signs of placental insufficiency, such as fetal growth restriction syndrome at 28-34 weeks. The results of the study showed that 23 (51.1%) women had signs of subcompensated insufficiency of uteroplacental blood flow, and 11 (24.4%) women showed signs of fetal-placental blood flow. The study of the uteroplacental-fetal blood flow allows early detection of early signs of impairment in the fetoplacental system and its timely correction.

*Key words:* Fetal growth restriction syndrome, dopplerometry, middle cerebral artery, umbilical artery.

DOI 10.37800/RM2020-1-26

MPHTI 76.29.48

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПЕКТОПЕКСИЯ. ОПЫТ ИРМ

Д.В.Джакупов, Т.К.Кудайбергенов, З.Е.Барманашева, Н.Б.Карабеков

Институт репродуктивной медицины  
Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алматы

### АННОТАЦИЯ

В Институте репродуктивной медицины за период с 2015 по 2020 гг. проведено 20 пектопексий – операций по коррекции пролапсов органов малого таза. Ключевым отличием пектопексии от сакровагинопексии является фиксация сетчатого протеза к гребешковым связкам. Применение этого метода фиксации является обоснованным при недоступности промоториума и выраженном опущении органов малого таза.

*Ключевые слова:* пектопексия, пролапс органов малого таза, лапароскопия, сакровагинопексия.

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема тазового пролапса – одна из важнейших в современной гинекологии, вследствие высокой частоты опущений органов малого таза и высокой заболеваемости. Пролапс выявляется у 40 из 100 женщин в возрасте от 30 до 45 лет, каждая вторая рожавшая женщина после 50 лет [1,5,15,18,21] и каждая третья после 40 лет жалуется на ухудшение качества жизни, связанное с пролапсом тазовых органов [18,21]. В то же время во всем мире увеличивается количество операций, проводимых по коррекции опущений у женщин [7]. Пролапс гениталий – одно из самых распространенных урогинекологических заболеваний, встречающееся у 11,4–41% женщин [10,20]. Тазовый пролапс является важной социальной проблемой, так как до 47% этих пациенток ведут половую и социальную активность, а качество жизни у них резко снижается [20]. По различным литературным данным от 6 до 8% женщин жалуются на дискомфорт, подобный ощущению инородного тела внутри влагалища, а 11,45% женщин в целом имеют риск генитального пролапса [8,16,21]. Данные о частоте пролапса после гистерэктомии варьируются в широких пределах. Совокупный риск составляет 1% через три года после проведенной гистерэктомии и до 15% – через пятнадцать лет. При этом риск в 5,5 раз выше при выполнении гистерэктомии по поводу пролапса без дополнительного укрепления связочного аппарата [1]. Наиболее выражено нарушение качества жизни в случаях, когда пролапс тазовых органов сопровождается стрессовым недержанием мочи и/или нарушением функции кишечника. У 85,5% больных с опущением и выпадением гениталий развиваются функциональные расстройства смежных органов: недержание мочи (70,1%), нарушение дефекации (36,5%), диспареуния (53,3%) [17].

В настоящее время ведущим методом лечения пациенток с пролапсом гениталий является реконструктивное оперативное вмешательство, проводимое с целью восстановления нормального анатомического положения и функции тазовых органов [4,6]. В структуре гинекологических заболеваний, нуждающихся в хирургической

коррекции, на долю выпадений и опущений гениталий приходится 28–39% [19,21]. Согласно Кокрановской базе данных, лапароскопическая сакрокольпопексия – золотой стандарт в лечении генитального пролапса [2,9].

Многочисленные исследования показали, что сакрокольпопексия с использованием сетчатого имплантата, фиксируемого к продольным связкам крестца, представляет собой наиболее эффективный вариант устранения апикального пролапса. Данный способ обеспечивает хорошие результаты (эффективность – 78-100%), с сохранением достаточной длины влагалища, восстановлением физиологической оси влагалища и половой функции [13,20]. Недостатками сакрокольпопексии являются: большая длительность операции, риск интраоперационного ранения пресакральных сосудов с кровотечением, нарушение дефекации и стрессовое недержание мочи. По данным различных авторов около 8-15% пациентов после сакрокольпопексии были повторно оперированы. Нарушение дефекации встречается у 0,1-5% пациентов после сакрокольпопексии и связано с уменьшением пространства в малом тазу сеткой, помещенной между крестцом и влагалищем (шейкой матки), спаечным процессом и повреждением нижнего гипогастрального нервного сплетения [14,20]. В 2007 г. Vanerjee и Noe описали методику лапароскопической пектопексии, разработанной специально для пациенток, страдающих различной степенью ожирения. Преимуществами данной латеральной фиксации является сохранение объема полости малого таза – в данном случае, сетчатый протез следует за круглой и широкой связками без пересечения мочеточника или петель кишечника; таким образом тазовая полость не сжимается. К тому же сакральные сосуды и гипогастральный нерв также располагаются на безопасном расстоянии [3].

В Институте репродуктивной медицины с применением техники пектопексии успешно прооперировано 20 пациенток с различной степенью тазового пролапса.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все двадцать пациенток, включенных в исследование,

имели жалобы, связанные с опущением тазовых органов, такие как ощущение инородного тела во влагалище, резкое снижение качества половой жизни, недержание мочи, частое мочеиспускание, нарушение стула. Все пациентки находились в периоде менопаузы, средний возраст составил  $60,5 \pm 2,8$  лет. Пролапс органов малого таза был классифицирован согласно системе POP-Q. Лапароскопической пектопексии подверглись женщины с III и IV степенью опущения. Были проанализированы возраст, вес пациенток, объем возможной интраоперационной кровопотери, длительность операции, послеоперационные осложнения.

Одиннадцати пациенткам хирургическое вмешательство было проведено под общим наркозом, девяти женщинам была проведена эпидуральная анестезия.

Техника операции заключалась в фиксации латеральных концов сетчатого протеза, подшитого к шейке или культе матки, к гребешковым связкам. Во время лапароскопии, после выделения шейки матки и отведения мочевого пузыря максимально книзу путем тупой и острой диссекции, открывается передняя стенка влагалища, сетчатый протез нерассасывающимися нитями подшивался к шейке и передней стенке влагалища. При проведенной ранее экстирпации матки, сетчатый протез подшивался непосредственно к культе и передней стенке влагалища. Латерально от мочевого пузыря, вскрывалась париетальная брюшина и путем диссекции открывался доступ к гребню лонной кости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2015 г. в Институте репродуктивной медицины проведено 20 лапароскопических операций по коррекции пролапса органов малого таза – пектопексий. Объем интраоперационной кровопотери во всех случаях не превысил 40 мл, а максимальная длительность операции составила 95 мин (таблица 1). Апикальный пролапс – это опущение тела матки с шейкой матки. Опущение купола влагалища – это опущение свода влагалища после ранее проведенной гистерэктомии. У пятнадцати пациенток пектопексия сопровождалась ампутацией матки и сетчатый протез фиксировался к культе шейки матки и гребешковым связкам. У троих пациенток обнаружен выраженный спаечный процесс после перенесенных ранее оперативных вмешательств. Не наблюдалось интра- и послеоперационных осложнений. Пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии на вторые сутки после операции. Осмотр пациенток проведен через один, шесть месяцев и три года после проведенной хирургии. Ни у одной женщины не зафиксированы признаки *de novo* пролапса, цистоцеле, ректоцеле, недержания мочи или нарушения стула. У пяти пациенток с целью устранения стрессового недержания мочи во время операции также была выполнена позадилоновая кольпопексия (операция Берча). Семи пациенткам интраоперационно дополнительно с целью коррекции ректоцеле проведена задняя кольпоррафия, трем пациенткам проведена передняя кольпоррафия для докоррекции цистоцеле.

Таблица 1 – Показатели проведенной пектопексии в ИРМ.

N	Возраст	Вес (ИМТ)	Вагинальное исследование	Время операции (мин)	Кровопотеря (мл)	Осложнения
1	61	27,6	Апикальный пролапс	95	20	-
2.	63	31,0	Апикальный пролапс	80	15	-
3.	63	28,3	Апикальный пролапс	85	20	-
4.	69	26,6	Апикальный пролапс	80	15	-
5.	68	24,3	Апикальный пролапс	90	10	-
6.	68	29,1	Апикальный пролапс	95	10	-
7.	68	32,3	Апикальный пролапс	75	10	-
8.	65	35,5	Апикальный пролапс	70	40	-
9.	65	33,3	Апикальный пролапс	80	30	-
10	61	32,1	Апикальный пролапс	80	10	-
11	60	28,7	Купол влагалища	85	15	-
12	58	28,7	Купол влагалища	85	20	-
13	59	27,6	Купол влагалища	85	25	-
14	60	25,0	Купол влагалища	80	30	-
15	61	30	Купол влагалища	90	10	-
16	60	22	Купол влагалища	95	25	-
17	58	28,2	Апикальный пролапс	80	30	-
18	63	30,1	Апикальный пролапс	85	25	-
19	62	32	Апикальный пролапс	90	15	-
20	60	25,3	Апикальный пролапс	85	20	-

## ОБСУЖДЕНИЕ

Более двух десятилетий проводится реконструкция пролапсов органов малого таза при помощи лапароскопической сакрокольпопексии, которая является одним из самых эффективных методов лечения данного заболевания. Пектопексия – лапароскопическая фиксация концов сетчатого протеза к гребешковым связкам, т.е. в отличие от крепления протеза к мысу крестца (промонториум) и сокращения объема малого таза, что влечет за собой нарушение функций кишечника, боковая фиксация сохраняет анатомическое равновесие между органами. По различным литературным данным частота интраоперационных осложнений во время сакрокольпопексии выше, чем при пектопексии, таких как ранение сакральных сосудов или гипогастрального нерва. Но с соавторами сравнили лапароскопическую сакрокольпопексию и пектопексию в рандомизированном клиническом исследовании, включавшее 83 пациентки с пролапсом классифицированным не ниже POPQ  $\geq 2$  степени. Это исследование показало, что длительность операции и интраоперационная кровопотеря были ниже в группе пектопексии. Более того, было отмечено, что стрессовое недержание мочи *de novo* было выявлено у 15.9-37.6% женщин после сакрокольпопексии. Также, в этом же исследовании Но с соавторами установили, что нарушения работы кишечника, такие как затруднение

отхождения стула, в группах пектопексии и сакрокольпопексии составили 0% и 19,5% соответственно [7,11,12].

В отделении оперативной гинекологии ИРМ были успешно прооперированы 20 женщин с пролапсом органов малого таза, у 100% пациенток не отмечалось интра- и постоперационных осложнений. Как уже было описано выше, в нашем исследовании не наблюдалось рецидивов апикального пролапса, цистоцеле, ректоцеле, стрессового недержания мочи, нарушений стула за период 6 месяцев и более.

Пектопексия – новый метод лечения тазового пролапса, имеющий ряд преимуществ: не уменьшается объем полости малого таза, вследствие чего снижаются риски послеоперационных нарушений мочеиспускания и стула, фиксация к гребешковой связке предупреждает развитие рецидивов, уменьшается частота повреждений сакральных сосудов и гипогастрального нерва, так как связка располагается на расстоянии от этих структур.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование в Институте репродуктивной медицины доказало, что лапароскопическая пектопексия является надежным, безопасным и удобным методом лечения пролапса тазовых органов и может стать хорошей альтернативой сакрокольпопексии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alkatout I., Mettler L., Peters G., Noe G., Holthaus B., Jonat W., Schollmeyer T. Laparoscopic Hysterectomy and Prolapse: A Multiprocedural Concept. *JLS* (2014)18:89–101
- Astepe B.S., Karsli A., Köleli I., Aksakal O.S., Terzi H., Kale A. Intermediate-term outcomes of laparoscopic pectopexy and vaginal sacrospinous fixation: a comparative study. *IBJU*.2019. Vol. 45 (5): 999-1007
- Banerjee C, Noé KG. Laparoscopic pectopexy: a new technique of prolapse surgery for obese patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:631-5.
- Barbalat Y, Tunuguntla HS. Surgery for pelvic organ prolapse: a historical perspective. *Curr Urol Rep*. 2012;13:256-61.
- Biler A., I. Egemen Ertas, Tosun G., Hortu I., Turkay U., Ozge E. Gultekin, Gulfem Igci. Perioperative complications and short-term outcomes of abdominal sacrocolpopexy, laparoscopic sacrocolpopexy, and laparoscopic pectopexy for apical prolapse. *IBJU*.2018. Vol. 44 (5): 996-1004
- Cavallini A., Dinaro E., Giocolano A. et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expressoin in normal and atrophic human vagina // *Maturitas*. 2008. Vol. 59. No 3. P. 219–225.
- Kale A., Biler A., Terzi H., Usta T., Kale E. Laparoscopic pectopexy: initial experience of single center with a new technique for apical prolapse surgery. *IBJU*.2017. Vol. 43 (5): 903-909.
- Lawrence J.M., Lukacz E.S., Nager C.W. et al. Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women // *Obstet. Gynecol*. 2008. Vol. 111. No 3. P. 678–685.
- Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD004014.
- Nygaard I., Brubaker L., Zyczynski H.M. et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse, *JAMA* 2013 May 15;309(19):2016-24.
- Noé Karl-Gunter, Schiermeier Sven, Alkatout Ibrahim, Anapolski Michael. Laparoscopic Pectopexy: A Prospective, Randomized, Comparative Clinical Trial of Standard Laparoscopic Sacral Colpocervicopexy with the New Laparoscopic Pectopexy—Postoperative Results and Intermediate-Term Follow-Up in a Pilot Study. *Journal of endourology*. Volume 29, Number 2, February 2015. Pp. 210–215
- Noé KG, Spüntrup C, Anapolski M. Laparoscopic pectopexy: a randomised comparative clinical trial of standard laparoscopic sacral colpo-cervicopexy to the new laparoscopic pectopexy. Short-term postoperative results. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:275-80.
- Sauerwald A., Niggel M., Puppe J., Prescher A., Scaal A., Noé G.K., Schiermeier S., Warm M., Eichler C. Laparoscopic Pectopexy: A Biomechanical Analysis. *PLOS ONE*|DOI:10.1371/journal.pone.0144143 February 4, 2016. C/1-9
- Sola V., Pardo J., Ricci P., Guiloff E. Tension free monofilament macropore polypropylene mesh (Gynemesh PS) in female

- genital prolapse repair // *Int. Braz. J. Urol.* 2006. Vol. 32. No 4. P. 410–415.
15. Subak LL, Waetjen LE, van den Eeden S, Thom DH, Vittinghoff E, Brown JS. Cost of pelvic organ prolapse surgery in the United States. *Obstet Gynecol.* 2001;98:646-51.
  16. Tegerstedt G., Maehle-Schmidt M., Nyrén O., Hammarström M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2005. Vol. 16. No 6. P. 497–503.
  17. The Proceedings of the 7th Workshop of the International Menopause Society // *Climacteric.* 2007. Vol. 10. Suppl. 2. P. 1–124.
  18. Ледина А.В., Куликов А.Ю. Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ // *Фармакоэкономика.* 2009. No 1. С. 13–18.
  19. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М. и др. Перинеология. Опущение и выпадение половых органов: учебное пособие. М.: Изд-во РУДН, 2008.
  20. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Васина И.В. Пектопексия как способ коррекции апикального пролапса гениталий. Экспериментальная и клиническая урология. №4. 2019. С.139-144
  21. Чушков Ю.В., Кузнецова И.В., Ищенко А.И. Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе. Эффективная фармакотерапия. 19/2015. С.24-28

## REFERENCES

1. Alkatout I., Mettler L., Peters G., Noé G., Holthaus B., Jonat W., Schollmeyer T. Laparoscopic Hysterectomy and Prolapse: A Multiprocedural Concept. *JLS (2014)*18:89–101
2. Astepe B.S., Karsli A., Köleli I., Aksakal O.S., Terzi H., Kale A. Intermediate-term outcomes of laparoscopic pectopexy and vaginal sacrospinous fixation: a comparative study. *IBJU.*2019. Vol. 45 (5): 999-1007
3. Banerjee C, Noé KG. Laparoscopic pectopexy: a new technique of prolapse surgery for obese patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:631-5.
4. Barbalat Y, Tunuguntla HS. Surgery for pelvic organ prolapse: a historical perspective. *Curr Urol Rep.* 2012;13:256-61.
5. Biler A., I. Egemen Ertas, Tosun G., Hortu I., Turkey U., Ozge E. Gultekin, Gulfem Igci. Perioperative complications and short-term outcomes of abdominal sacrocolpopexy, laparoscopic sacrocolpopexy, and laparoscopic pectopexy for apical prolapse. *IBJU.*2018. Vol. 44 (5): 996-1004
6. Cavallini A., Dinario E., Giocolano A. et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expressoin in normal and atrophic human vagina // *Maturitas.* 2008. Vol. 59. No 3. P. 219–225.
7. Kale A., Biler A., Terzi H., Usta T., Kale E. Laparoscopic pectopexy: initial experience of single center with a new technique for apical prolapse surgery. *IBJU.*2017. Vol. 43 (5): 903-909.
8. Lawrence J.M., Lukacz E.S., Nager C.W. et al. Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. No 3. P. 678–685.
9. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD004014.
10. Nygaard I., Brubaker L., Zyczynski H.M. et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse, *JAMA* 2013 May 15;309(19):2016-24.
11. Noé Karl-Gunter, Schiermeier Sven, Alkatout Ibrahim, Anapolski Michael. Laparoscopic Pectopexy: A Prospective, Randomized, Comparative Clinical Trial of Standard Laparoscopic Sacral Colpocervicopexy with the New Laparoscopic Pectopexy—Postoperative Results and Intermediate-Term Follow-Up in a Pilot Study. *Journal of endourology.* Volume 29, Number 2, February 2015. Pp. 210–215
12. Noé KG, Spüntrup C, Anapolski M. Laparoscopic pectopexy: a randomised comparative clinical trial of standard laparoscopic sacral colpo-cervicopexy to the new laparoscopic pectopexy. Short-term postoperative results. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:275-80.
13. Sauerwald A., Niggel M., Puppe J., Prescher A., Scaal A., Noé G.K., Schiermeier S., Warm M., Eichler C. Laparoscopic Pectopexy: A Biomechanical Analysis. *PLOS ONE*|DOI:10.1371/journal.pone.0144143 February 4, 2016. C/1-9
14. Sola V., Pardo J., Ricci P., Guiloff E. Tension free monofilament macropore polypropylene mesh (Gynemesh PS) in female genital prolapse repair // *Int. Braz. J. Urol.* 2006. Vol. 32. No 4. P. 410–415.
15. Subak LL, Waetjen LE, van den Eeden S, Thom DH, Vittinghoff E, Brown JS. Cost of pelvic organ prolapse surgery in the United States. *Obstet Gynecol.* 2001;98:646-51.
16. Tegerstedt G., Maehle-Schmidt M., Nyrén O., Hammarström M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2005. Vol. 16. No 6. P. 497–503.
17. The Proceedings of the 7th Workshop of the International Menopause Society // *Climacteric.* 2007. Vol. 10. Suppl. 2. P. 1–124.
18. Ledina A.V., Kulikov A.Yu. Complex treatment and prevention of estrogen-dependent urogenital disorders: clinical aspects and pharmaco-economic analysis // *Pharmacoeconomics.* 2009. No 1.P. 13–18.
19. Radzinsky V.E., Shalaev O.N., Durandin Yu.M. and other Perineology. Prolapse and prolapse of the genitals: a tutorial.

Moscow: RUDN University Publishing House, 2008.

20. Filimonov V.B., Vasin R.V., Vasina I.V. Pectopexy as a way to correct the apical prolapse of the genitals. Experimental and Clinical Urology. No. 4. 2019.P.139-144
21. Chushkov Yu.V., Kuznetsova I.V., Ishchenko A.I. The role of local use of estriol in optimizing the outcomes of surgical treatment of genital prolapse in peri- and postmenopausal patients. Effective pharmacotherapy. 19/2015. Pp. 24-28

### SUMMARY LAPAROSCOPIC PECTOPEXY. IRM EXPERIENCE

**DV. Dzhakupov, T.K. Kudaibergenov, Z.E.Barmanasheva, N.B. Karabekov**  
Institute of Reproductive Medicine

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

A study carried out at the Institute of Reproductive Medicine proved that laparoscopic pectopexy is a reliable, safe and convenient method for treating pelvic organ prolapse and can be a good alternative to sacrocolpopexy.

**Key words:** *pectopexy, prolapse of the pelvic organs, laparoscopy, sacrovaginopexy.*

### ТҮЙІНДЕМЕ

### ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ПЕКТОПЕКСИЯ. ТӘЖІРИБЕ IRM

**Д.В. Жақыпов, Т.К.Құдайбергенов, З.Е.Барменашева, Н.Б.Қарабеков**  
Репродуктивті медицина институты

Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы

Репродуктивті медицина институтында жүргізілген зерттеу лапароскопиялық пектопексия жамбас мүшелерінің пролапсымен емдеудің сенімді, қауіпсіз және ыңғайлы әдісі болып табылатындығын және сакроколлопексияға жақсы балама бола алатындығын дәлелдеді.

**Түйін сөздер:** *пектопексия, жамбас мүшелерінің пролапсы, лапароскопия, сакровагинопексия.*

DOI 10.37800/RM2020-1-24

MPHTI 76.29.43

## ВЛИЯНИЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО ФАКТОРА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕРМАТОЗОИДОВ МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ КЛИНИКИ «МАТЬ И ДИТЯ»

М.Т. Тугушев, Ю.В. Мякишева, А.М. Щелочков, И.В. Федосейкина,  
О.Я. Сказкина, О.В. Шурыгина

Самарский государственный медицинский университет  
Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Кафедра медицинской биологии,  
генетики и экологии  
Россия, Самара

### АННОТАЦИЯ

Состояние репродуктивного здоровья населения является важнейшей составляющей социально-демографического развития страны. Актуальной проблемой является определение фертильности мужчин с целью выявления у них заболеваний половой системы и возможности продолжения рода. Мужское бесплодие – деликатная проблема, охотно отрицаемая и не признаваемая многими мужчинами. В связи с этим распространенность репродуктивной несостоятельности мужского населения сильно превышает официальные данные (данные ВОЗ), согласно которым около 25% семейных пар не достигают беременности в течение года, причем 40% из них по причине мужского бесплодия [3]. Как известно, мужское бесплодие проявляется отсутствием зачатия при регулярной половой жизни со здоровой женщиной детородного возраста в течение 1,5-2 лет без применения контрацептивов [2]. Учёными доказано, что на развитие патологии влияет возраст человека, наличие инфекционных заболеваний и многие другие факторы. Определение частоты встречаемости бесплодия у мужчин в районах Самарской области позволит выявить зависимость характеристик эякулята от экологической обстановки.

**Целью исследования** является оценка репродуктивного потенциала мужчин, проживающих в районах города Самары и Самарской области с различным уровнем антропогенной нагрузки.

#### Задачи исследования:

1. Выполнить макроскопическое и микроскопическое исследование эякулята мужчин, проживающих в различных районах Самарской области.
2. Определить влияние территориального фактора на морфофункциональные характеристики сперматозоидов.
3. Провести статистическую обработку полученных данных с целью установления их доказательного различия.

#### Материалы и методы исследования:

Для объективной оценки мужской фертильности проводилось исследование спермограмм. При микроскопическом анализе эякулята определялись характеристики его клеточных элементов (концентрация сперматозоидов, их подвижность, живые формы, морфологические характеристики), а также фиксировались его макроскопические параметры (разжижение, вязкость, внешний вид эякулята, объем, pH).

Исследование морфологии проводилось с помощью микроскопического метода (окрашивание по Папаниколау). При оценке окрашенных препаратов был использован иммерсионный объектив x100. Нормальными считались сперматозоиды с гладкой головкой овальной формы,

с четкой акросомной областью, занимающей 40-70% области головки, четко выраженной тонкой шейкой и жгутиком, диаметр которого одинаков на всем его протяжении. Все пограничные формы считались аномальными.

Для оценки процентного содержания клеток определенного класса подвижности и получения количественных данных по кинетике сперматозоидов проведен компьютерный анализ эякулята (CASA) с осуществлением контроля качества при подготовке образцов и при использовании инструментария. Для разделения сперматозоидов по классам подвижности анализировались треки не менее 200 подвижных сперматозоидов на образец. Оценка подвижности производилась только в образцах с концентрацией спермы  $2 \cdot 10^6$  до  $50 \cdot 10^6$  на мл. Контроль качества осуществлялся с помощью анализа нескольких репрезентативных полей зрения на одноразовую счетную камеру.

Подсчет живых форм был осуществлен с помощью оптического светового микроскопа с применением суправитального окрашивания эозином.

Для определения концентрации сперматозоидов использована счетная камера Горяева, имеющая микроскопическую сетку  $3 \cdot 3$  мм, нанесенную на поверхность стекла. Каждая расчетная область поделена на 9 квадратов  $1 \cdot 1$  мм, использование которых определялось степенью разведения и числом рассчитываемых сперматозоидов. Был осуществлен подсчет зрелых сперматозоидов с применением правила “2 стороны” в нескольких боль-

ших квадратах камеры. При условии допустимой разницы в двух подсчетах, концентрация сперматозоидов рассчитывается по формуле  $C = (N/2R) * F$ , где C - концентрация, N - сумма двух подсчетов, R - количество квадратов камеры, достаточных для подсчета минимум 200 сперматозоидов, F - фактор разведения.

Для максимально информативной оценки фертильности проводили распределение сперматозоидов по подвижности согласно категориям руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5 издание, 2010): прогрессивно подвижные (класс PR), непрогрессивно подвижные (класс NP) и неподвижные (класс IM). Также исследовали морфологические характеристики сперматозоидов, оценивая тип, локализацию и степень аномальности. Достоверность отличий значений по районам проживания оценивалась с помощью непараметрического метода с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса для трех несвязанных групп, при этом статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Проведен ретроспективный анализ 340 спермограмм мужчин в возрасте от 20 до 49 лет, обратившихся в клинику “Мать и дитя” и проживающих в различных районах г.о. Самара и Самарской области. Все пациенты были разделены на 14 территориальных групп, в каждой группе были изучены перечисленные параметры сперматозоидов. Определены медианы концентрации сперматозоидов, количество живых форм, проведен Мар-тест на наличие антиспермальных антител [1]. Статистический анализ данных с целью выявления влияния территориальных факторов на морфофункциональные характеристики сперматозоидов проведен с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 22.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

При анализе полученных результатов выявлено, что в спермограммах пациентов, проживающих на различных территориях Самары и Самарской области, медианы концентраций сперматозоидов составили от 74,38 млн/мл в г. Новокуйбышевск до 132 млн/мл в Кировском районе г.о. Самара. Средние показатели концентрации сперматозоидов в эякулятах представлены на рисунке 1.



Рисунок 1- Средние показатели концентрации спер-

матозоидов в эякулятах (млн/мл) пациентов, проживающих в различных районах Самарской области

При этом самые низкие показатели регистрируются у пациентов, проживающих в г. Тольятти и Кировском районе г.о. Самара, а самые высокие показатели отмечены среди пациентов Советского района г.о. Самара и г. Новокуйбышевск (рис. 2).



Рисунок 2 - Значения медиан живых форм сперматозоидов (%) обследуемых лиц, проживающих в различных районах Самарской области

Как известно, для успешного зачатия количество прогрессивно-подвижных форм должно составлять не менее 32%. Как видно на рисунке 3 этот показатель ниже только у пациентов г. Сызрань (29%), у остальных обследуемых данный показатель значительно превышает 32%.



Рисунок 3 - Значения медианы прогрессивно подвижных форм (%) обследуемых лиц, проживающих в различных районах Самарской области

Наибольшее количество подвижных форм сперматозоидов наблюдается у обследуемых, проживающих на территории Советского района, Куйбышевского района г.о. Самара и в г. Чапаевск. Значение медианы данного показателя составляет в перечисленных районах 46,56%, 44,85% и 43,15% соответственно.



Отмечается также, что медиана непрогрессивно подвижных (NP) форм наиболее высокое значение имеет среди пациентов, проживающих в Промышленном районе г.о. Самара, составляя 17,43%. Самая низкое ее значение - 13,57%, определено среди пациентов Самарского района г.о. Самара.

Медиана неподвижных форм (IM) достигает высоких показателей в г. Сызрань (54,8%).

При оценке значений медианы, отражающей показатели морфологии сперматозоидов, выявлено, что анализируемые параметры сперматозоидов соответствуют референтным величинам у пациентов всех изучаемых районов г.о. Самара и Самарской области. Однако, отметки в более 14 % достигли лишь 3% мужчин (рис. 4).



Рисунок 4 - Значения медианы показателей морфологии (%) обследуемых лиц, проживающих в различных районах Самарской области

В 71% случаев отмечены удовлетворительные показатели морфологии сперматозоидов, у 26% пациентов выявлены отклонения. Нормальные показатели морфологии сперматозоидов чаще регистрировались у пациентов, проживающих в Советском, Кировском районах г.о. Самара и в городах Чапаевск и Новокуйбышевск. Аномалии чаще всего встречались у жителей г. Сызрань и Железнодорожного района г.о. Самара.

Прямой MAR-тест на наличие IgA и IgG показал, что наибольшие значения выявлены у жителей г. Тольятти - 27,47%. Самые низкие значения антиспермальных антител выявлены среди жителей Куйбышевского района г.о. Самара, значение медианы при этом составило 4,19%. Значения медианы результатов MAR-теста представлены на рисунке 5.



Рисунок 5 - Значения медианы результатов MAR-теста (%) обследуемых лиц, проживающих в различных районах Самарской области

Таким образом по данным основных показателей спермограмм пациентов, проживающих в различных городах и районах Самарской области, отличающихся по степени антропогенной нагрузки установлено, что:

1. Самая высокая концентрация сперматозоидов в эякуляте выявлена по данным спермограмм у мужчин в Кировском районе г.о. Самара и г. Тольятти, а самая низкая – в Красноглинском районе г.о. Самара и в г. Новокуйбышевск.

2. Процент живых форм по данным спермограмм больше у мужчин Советского района, меньше – у мужчин Кировского г.о. Самара. По городам Самарской области наибольшая и наименьшая концентрации живых форм, соответственно, в Новокуйбышевске и Тольятти. Неподвижных сперматозоидов в эякуляте мужчин г.о. Самара больше всего в Самарском районе, а подвижных – в Советском. Показатели, характеризующие подвижность сперматозоидов, ниже всего в г. Сызрань, выше – в г. Чапаевск.

3. Больше всего морфологических отклонений сперматозоидов от нормы выявлено в спермограммах жителей г. Чапаевск и Советского района г.о. Самара. В спермограммах мужчин г. Тольятти самый высокий показатель MAR-теста.

4. Проведенный статистический анализ показал, что у пациентов, проживающих на различных территориях с разным уровнем техногенной нагрузки, выявляются определенные отклонения как в количестве, так и в морфологии сперматозоидов, но предложенная нами гипотеза о том, что активность сперматозоидов мужчин репродуктивного возраста зависит только от места их проживания, не подтвердилась в ходе статистического анализа спермограмм. Необходим комплексный подход, учитывающий не только место проживания, но и возраст, профессию, наличие сопутствующих заболеваний у пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения & «Медико-генетический научный центр» РАМН (2012). Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека: Пятое издание. Всемирная организация здравоохранения.
2. Сосновская Т. С. Бесплодие как социально-демографическая проблема России// Научное сообщество студентов: Междисциплинарные исследования: Сб. ст по материалам Студ. Научно-практической конференции «21(32).
3. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб./Росстат.-М., 2015. - С.54.
4. Щелочков А. М. и др. Региональные показатели фертильности у мужчин Самарской области, а также факторы, являющиеся причинами их изменения //Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №. 8.
5. Шурыгина О.В., Тугушев М.Т., Байзарова А.А., Стрючков С.В. Альтернативные критерии оценки качества спермы в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Морфология. – 2017. – Т. 151, № 3. – С. 118-118а.
6. Петрищев В. С., Щелочков А. М. Оценка морфологии сперматозоидов согласно строгим критериям //Проблемы репродукции. – 2002. – №. 3. – С. 87-90.
7. Mortimer S. T, G. van der Horst, Mortimer D. T e future of computer-aided sperm analysis // Asian Journal of Andrology. – 2015. – No.17. pp. 1–9.
8. Билич Г.Л., Зигалова Е.Ю. Справочник по андрологии и сексологии [Текст]: Производств.-практич.изд., практич. рук-во / Г.Л. Билич, Е.Ю. Зигалова - 4-е изд., перераб., 2018 – 382 с.
9. Унгуряну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела Уоллиса в программе Stata // Экология человека. - 2014. - №6.

## REFERENCES

1. Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya & «Mediko-geneticheskiy nauchnyiy tsentr» RAMN (2012). Rukovodstvo VOZ po issledovaniyu i obrabotke eyakulyata cheloveka: Pyatoye izdanie. Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya.
2. Sosnovskaya T. S. Besplodie kak sotsialno-demograficheskaya problema Rossii// Nauchnoe soobshchestvo studentov: Mezhdistsiplinarnye issledovaniya: Sb. st po materialam Stud. Nauchno-prakticheskoy konferentsii «21(32).
3. Zdravoohranenie v Rossii. 2015: Stat. sb./Rosstat.-M., 2015. - S.54.
4. Schelochkov A. M. i dr. Regionalnyie pokazateli fertlnosti u muzhchin Samarskoy oblasti, a takzhe faktoryi, yavlyayuschiesya prichinami ih izmeneniya //Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2012. – #. 8.
5. Shuryigina O.V., Tugushev M.T., Bayzarova A.A., Stryuchkov S.V. Alternativnyie kriterii otsenki kachestva spermyi v programmah vspomogatelnyih reproduktivnyih tehnologiy // Morfologiya. – 2017. – T. 151, # 3. – S. 118-118a.
6. Petrishev V. S., Schelochkov A. M. Otsenka morfologii spermatozoidov soglasno strogim kriteriyam //Problemyi reproduksii. – 2002. – #. 3. – S. 87-90.
7. Mortimer S. T, G. van der Horst, Mortimer D. T e future of computer-aided sperm analysis // Asian Journal of Andrology. – 2015. – No.17. pp. 1–9.
8. Bilich G.L., Zigalova E.Yu. Spravochnik po andrologii i seksologii [Tekst]: Proizvodstv.-praktich.izd., praktich.ruk-vo / G.L. Bilich, E.Yu. Zigalova - 4-e izd., pererab., 2018 – 382 s.
9. Unguryanu T.N., Grzhibovskiy A.M. Sravnenie treh i bolee nezavisimyyh grupp s ispolzovaniem neparametricheskogo kriteriya Kraskela Uollisa v programme Stata // Ekologiya cheloveka. - 2014. - #6.

## ТҮЙІНДЕМЕ

**«АНА МЕН БАЛА» КЛИНИКАСЫНЫҢ ДЕРЕКТЕРІ БОЙЫНША РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ  
ЕРЛЕР ШӘУЕТІНІҢ МОРФОФУНКЦИОНАЛДЫ СИПАТТАМАЛАРЫНА АУМАҚТЫҚ ФАКТОРДЫҢ  
ӘСЕРІ**

**М.Т. Тугушев, Ю.В. Мякишева, А.М. Щелочков, И.В. Федосейкина,  
О.Я. Сказкина, О.В. Шурыгина**

Самара мемлекеттік медицина университеті  
Репродуктивті медицина, клиникалық эмбриология және генетика кафедрасы  
Медициналық биология, генетика және экология кафедрасы  
Ресей, Самара

**SUMMARY****INFLUENCE OF THE TERRITORIAL FACTOR ON MORPHOFUNCTIONAL  
SPERM CHARACTERISTICS MEN OF REPRODUCTIVE AGE ACCORDING TO THE CLINIC  
"MOTHER AND CHILD"**

**M.T. Tugushev, Yu.V. Myakisheva, A.M. Shchelochkov, I.V. Fedoseikin,  
O.Ya. Skazkina, O.V. Shurygina**

Samara memlekettik medicine university  
Reproductive medicine, clinics embryology zhane genetics department  
Medicine biology, genetics and ecology of the department  
Resey, Samara

DOI 10.37800/RM2020-1-28

МРНТИ 76.29.48

УДК 618.2-071.1

## БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ЭКО У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (клинический случай)

Ш.К. Сармудлаева

АО НМУ им.С.Д.Асфендиярова  
Казахстан, Алматы

### АННОТАЦИЯ

Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) обусловлен полной или частичной X-моносомией, представленной во всех или же в части клеток организма. Для синдрома Шерешевского-Тернера характерны выраженные гормональные нарушения – это первичная овариальная, соматотропная, тиреотропная недостаточность, а также пороки сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. С появлением ВРТ беременность стала более доступной для данной категории больных, чаще всего с донорской яйцеклеткой. В доступной литературе точных сведений о подборе прогестагенной поддержки, длительности назначения, срока отмены найти не представилось возможным, поэтому ниже представлен клинический случай. В данном случае мы оставили высокие поддерживающие дозы прогестерона из-за использования ВРТ и сопутствующей экстрагенитальной патологии, которая ведет к снижению всех функций плаценты, в том числе и эндокринной.

**Ключевые слова:** синдром Шерешевского–Тернера, беременность, роды, тромбофилия, гипергонадотропный гипогонадизм, прогестерон, низкомолекулярный гепарин, преэклампсия

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром Шерешевского–Тернера (СШТ) обусловлен полной или частичной X-моносомией, представленной во всех или же в части клеток организма. Связь заболевания с нарушением одной X-хромосомы была установлена Фордом в 1959 г. Это хромосомное заболевание встречается у новорожденных девочек с частотой 1:2000—1:2500. Клинические проявления СШТ чрезвычайно разнообразны, и степень их выраженности крайне вариабельна. К основным и наиболее постоянным клиническим характеристикам СШТ относятся задержка роста, гипергонадотропный гипогонадизм и целый ряд врожденных аномалий: крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины. При данном заболевании наблюдается ряд аномалий различных органов и систем. В 30% случаев возможны пороки сердца, артериальная гипертензия (АГ) часто сопутствует СШТ, даже при отсутствии пороков сердечно-сосудистой системы или патологии почек. Причинами АГ при СШТ могут быть развитие ожирения, сахарный диабет 2 типа, лимфедема, повышение активности ренина плазмы. Пороки мочевыделительной системы при СШТ довольно частое явление (40—59%). Наиболее типична для СШТ подковообразная почка, одно- или двухсторонняя гипоплазия почек, удвоение лоханки и мочеточников, изменение числа почечных вен или артерий, их нетипичное расположение. Для СШТ так же характерны выраженные гормональные нарушения – это первичная овариальная, соматотропная, тиреотропная недостаточность [1]. Данные нарушения требуют индивидуального подхода в

детстве, подростковом и взрослом периодах жизни. До появления вспомогательных репродуктивных технологий спонтанная беременность была возможна только при мозаичном СШТ и сопровождалась множеством осложнений вследствие сопутствующих соматической и эндокринной патологий. С появлением ВРТ беременность стала более доступной для данной категории больных, чаще всего с донорской яйцеклеткой. ВРТ дает шанс забеременеть, следовательно, врачи должны уметь довести таких пациенток до доношенного срока, либо срока жизнеспособного плода. Ведение пациенток после ЭКО всегда вызывает множество вопросов по гормональной поддержке беременности, а ведение беременности после ЭКО с синдромом Шерешевского-Тернера еще сложнее в силу большого количества соматической патологии и собственного гипергонадотропного гипогонадизма. В доступной литературе точных сведений о подборе прогестагенной поддержки, длительности назначения, срока отмены найти не представилось возможным, поэтому ниже представлен клинический случай.

### МАТЕРИАЛЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Клинический случай ведения беременности у пациентки с синдромом Шерешевского-Тернера

Пациентка И., 36 лет, первобеременная, синдром Шерешевского-Тернера, мозаичный кариотип с тремя клонами 45 X (69), 46XX (23), 47XXX (8), было исследовано 1000 интерфазных ядер. Кариотип соответствует синдро-

му Шерешевского-Тернера. Морфотип так же характерен для синдрома – низкий рост, ожирение, низкий рост волос, эпикант, лимфедема, втянутые соски, искривление костей голени. Беременность посредством ЭКО с донорской яйцеклеткой. Рост 155 см, вес 71,3 кг, ИМТ 29,7 при постановке на учет.

Обследована следующими специалистами: эндокринологом, кардиологом, генетиком, гематологом, урологом, терапевтом.

Эндокринологом поставлен диагноз: синдром Шерешевского-Тернера, гипотиреоз, назначен эутирокс 75 мг один раз в день длительно. На УЗИ щитовидной железы – коллоидная киста небольших размеров 0,55 см, ЦДК без особенностей.

Кардиологом поставлен диагноз: хроническая артериальная гипертензия 1 степени, СН0, назначен Метилдопа 250 мг один раз в день со срока беременности 10 недель. При проведении ЭхоКГ: Аорта не изменена, не расширена, клапаны интактны, полости сердца не нарушены, систолическая функция не нарушена, диастолическая функция нарушение 1 типа. На ЭКГ патологии выявлено не было.

Генетик диагностировал 2 полиморфизма – гомозиготная мутация в гене системы фибринолиза PA11, гетерозиготная мутация в гене-регуляторе накопления гомоцистеина MTRR. Следствием данных мутаций может быть снижение фибринолитической активности крови и накопление гомоцистеина в крови.

Гематолог после генетического анализа поставил диагноз: врожденная тромбофилия, нарушение фолатного обмена, назначены: фолиевая кислота 800 мкг, низкомолекулярный гепарин 0,4 мл 1 раз в день подкожно под контролем Д-димера, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день вечером до срока беременности 36 недель.

Урологом поставлен диагноз: хронический пиелонефрит. Врожденных пороков мочевыделительной системы при УЗ-исследовании выявлено не было. Однако в бакпосеве мочи выявлена бактериурия, пролеченная фосфомицином, затем на длительное время назначены фитоуроантисептики.

С целью профилактики гипертензивных осложнений так же пациентка принимала препараты кальция 1,0 грамм до 38 недель беременности.

При проведении УЗИ органов брюшной полости получено следующее заключение: Пневматоз кишечника, умеренные реактивные изменения в печени, поджелудочной железе, признаки хронического холецистита, расширение почечного синуса обеих почек, дилатация чашечек слева.

До беременности получала гормонозаместительную терапию - эстрадиол и микронизированный прогестерон. После переноса эмбриона назначена стандартная поддерживающая терапия эстрадиол 1,5 мг, микронизированный прогестерон 300мг-200мг-300мг, прогестерон масляный раствор 2,5 мл внутримышечно. Эстрадиол отменен при появлении сердцебиения.

Таким образом, пациентка принимала

- Эстрадиол 1,5 мг с момента переноса до 6-7 недель
- Прогестерон 2,5 мл в виде масляного раствора с момента переноса до 20 недель

- Микронизированный прогестерон с момента переноса до 36 недель, на момент переноса 800 мг, поделенные на дозы 300-200-300 - до 20 недели, после 20 недели - 700 мг - 200-200-300, прогестерон держался на значениях 49,38 - 64,5 - 60, 0 - 58,8 нг/мл., в 30 недель 500 мг в две дозы, в 35 недель оставили одну вечернюю дозу на 7 дней, отменили в 36 недель

- Низкомолекулярный гепарин, поддерживающую дозу один раз в день под контролем Д-димера, с момента предгравидарной подготовки, в момент переноса отменен и возобновлен при подтверждении сердцебиения при УЗИ. При получении значений Д-димера 0,178 мкг/мл – 0,162 мкг/мл (при норме  $\leq 0,23$  мкг/мл) переведена на прием НМГ через день до 38 недель, отменен за 48 часов до родоразрешения и продолжен после операции ежедневно на время нахождения в родильном доме. При выписке из роддома и получении нормальных значений гемостазиограммы НМГ получала через день до 42 дней после родов.

- Ацетилсалициловая кислота 75 мг ежедневно вечером, с 10 недель и до 36 недель

- Препараты кальция 1,0 грамм ежедневно с 10 недель до 38 недель.

- Фосфомицин однократно в сроке 14 недель

- Фитоуроантисептики курсами по 2-3 недели с перерывами 2-3 недели с 16 недель

- Метилдопа 250 мг один раз в день со срока 10 недель и до родоразрешения

- Эутирокс 75 мг длительно

УЗ исследования проводились в сроках согласно протоколам для диагностики хромосомных нарушений (13 недель), врожденных пороков развития плода (20 недель), а также в 16, 20, 24, 32 недели с целью цервикометрии. В 20 недель была диагностирована низкая плацентация (на 3,7 от внутреннего зева), в 32 недели диагноз снят.

Проведен контроль за состоянием плода, учитывая ЭКО, основную патологию, хроническую артериальную гипертензию, врожденную тромбофилию – Допплерометрия в 26-27, 30-31, 32-33 недели, без нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков. КТГ проведено в сроке 34-35 и 37 недель, так же без патологии.

За период беременности женщина поправилась на 18 кг. Артериальное давление на протяжении всего срока наблюдения оставалось стабильным на цифрах 110/70 – 120/80 мм рт.ст. (на фоне приема метилдопы 250 мг однократно в день с 10 недель). Повышение артериального давления отмечено при сроке беременности 35 и 37 недель до 140/90 мм рт.ст. отеки нижних конечностей отмечались со срока 32-33 недели, однако, учитывая лимфедему, характерную для данных больных, стабильное давление и отсутствие протеинурии, рекомендованы: питьевой режим и фитоуроантисептики, увеличивающие фильтрацию мочи.

В клинических анализах, таких, как ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови патологии не было выявлено.

За весь период наблюдения пациентку постоянно беспокоила рвота с утра на голодный желудок и с 20 недель бессонница из-за активного шевеления плода в ночное время. Однако, терапевт, УЗИ органов брюшной полости, биохимические анализы крови, ОАМ патологии не выявили и никаких действий не предпринималось. Методы исследования состояния плода, такие как доплерометрия,

КТГ патологии не выявили.

В сроке 37 недель и 6 дней при нарастании отечного синдрома, повышении систолического артериального давления до 150-160 мм рт.ст., госпитализирована в родильное учреждение третьего уровня и родоразрешена путем операции кесарево сечение в плановом порядке в 38 недель. Показаниями к плановой операции кесарево сечение явились возраст беременной, ЭКО, преэклампсия тяжелой степени, неподготовленность родовых путей. Родилась девочка 2496 грамм ростом 48 см, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

В послеродовом периоде на 2 день появилось молоко, но в недостаточном количестве, ребенок получал прикорм. После выписки грудное вскармливание продолжено, но ребенок получает прикорм. Продолжать грудное вскармливание планируется до возобновления заместительной гормональной терапии. Возобновлять ЗГТ после 42 дней послеродового периода.

### ВЫВОДЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, ведение беременности у пациентки с синдромом Шерешевского–Тернера сопряжено с высоким риском, как для пациентки, так и для врача. В данном клиническом случае возможность доношивания беременности до доношенного срока связано с мозаичностью хромосом, отсутствию тяжелой экстрагенитальной патологии и своевременной профилактикой, и выявлением таких сопутствующих заболеваний, как тромбофилия, хроническая артериальная гипертензия, гипотиреоз, хронический пиелонефрит, хронический холецистит. Коррекция соматической патологии проводилась совместно со смежными специалистами и не представляла особой сложности. Серьезную проблему составила гормональная терапия, дозировка, длительность назначения и срок отмены, так как пациентка была не просто пациенткой ЭКО, а имела со-

путствующий гипергонадотропный гипогонадизм. Большую надежду внушало то, что основную эндокринную функцию во время беременности несет плацента, которая начинает формироваться в 8 недель и заканчивает к 16-20 неделе беременности [2]. Но мы оставили высокие поддерживающие дозы прогестерона не только из-за использования ВРТ, но и из-за сопутствующей экстрагенитальной патологии, которая ведет к снижению всех функций плаценты, в том числе и эндокринной [3,4, 5,6].

Помимо гормональной поддержки одну из главных проблем составила врожденная тромбофилия, проведенная в данном случае на фоне низкомолекулярных гепаринов с достаточно удовлетворительным состоянием плода. Но несмотря на удовлетворительные показатели доплерометрии, УЗИ и КТГ родился плод с незначительными признаками синдрома задержки развития плода хоть и с хорошей оценкой по шкале Апгар.

Очень интересен вопрос родоразрешения подобных пациенток. В доступной литературе удалось найти 2 случая, оба родоразрешенных путем операции кесарево сечение в недоношенном сроке вследствие тяжелой экстрагенитальной патологии и акушерских осложнений. В нашем случае возникал вопрос о возможности самостоятельных родов, однако, развитие гипертензивного осложнения беременности, и страх врачей не дал этому осуществиться. Хотя вопрос о методе родоразрешения весьма дискуссионен, учитывая уровень выработки гормонов, контролирующей родовой акт [7,8].

Таким образом, ВРТ расширяет возможности для беременности и вынашивания беременности у пациенток с самой различной генитальной и экстрагенитальной патологией. Но вопросы вынашивания беременности, ведение, родоразрешение, грудное вскармливание у таких женщин достаточно сложны и требуют изучения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации «Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ): клиника, диагностика, лечение» д.м.н. Н.Н. Волеводз, экспертный совет Российской Ассоциации эндокринологов
2. Эндокринные аспекты функционирования фетоплацентарного комплекса (обзор литературы) Д.м.н., гл.н.с. О.Р. Григорян, Р.К. Михеев, д.м.н., проф., зам. дир. Н.Н. Волевод, д.м.н., проф., зав. отд. Е.Н. Андреева, д.м.н., проф. Г.А. Мельниченко, д.м.н., проф., акад. РАН И.И. Дедов. Проблемы репродукции №2, 2017
3. Тромбофилия, как важнейшее звено формирования осложнений беременности. В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Практическая медицина, 2012, №5 (60)
4. Состояние плацентарной системы и гормональная функция плаценты у женщин с артериальной гипертензией в разных этнических группах. Л.Л.Алексеева, Н.А.Протопопова. Сибирские медицинские науки, №2, 2012
5. Методические рекомендации «Особенности течения беременности, наступившей в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Принципы ведения беременности и родов». В.Н.Локшин, Ш.К.Сармулдаева, Н.Н.Кобзарь
6. Особенности течения беременности и родов после ВРТ Ш.К. Сармулдаева, Э.К. Жакашева, Г.С. Сарсенбаева, М.К. Шарипбаева Репродуктивная медицина №3 (32), 2017
7. Вспомогательные репродуктивные технологии, особенности течения беременности и исхода родов. А.Ю.Долбина. Сибирский медицинский журнал, 2005
8. ВРТ у пациенток с бесплодием и сопутствующей эндокринной патологией. В.Н. Локшин, С.С. Саидова, М.А. Ешмухамбетова, Р.Б. Базарбекова, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев. Репродуктивная медицина №1(34), 2018

## REFERENCES

1. Federalnyie klinicheskie rekomendatsii «Cindrom Shereshevskogo—Turnera (SShT): klinika, diagnostika, lechenie» d.m.n. N.N. Volevodz, ekspertnyiy sovet Rossiyskoy Assotsiatsii endokrinologov
2. Endokrinnyie aspekty funktsionirovaniya fetoplatcentarnogo kompleksa (obzor literatury) D.m.n., gl.n.s. O.R. Grigoryan, R.K. Miheev, d.m.n., prof., zam. dir. N.N. Volevod, d.m.n., prof., zav. otd. E.N. Andreeva, d.m.n., prof. G.A. Melnichenko, d.m.n., prof., akad. RAN I.I. Dedov. Problemy reproduktivnoy meditsiny #2, 2017
3. Trombofiliya, kak vazhneyshee zveno formirovaniya oslozhneniy beremennosti. V.O. Bitsadze, A.D. Makatsariya, Prakticheskaya meditsina, 2012, #5 (60)
4. Sostoyaniye platsentarnoy sistemy i gormonalnaya funktsiya platsenty u zhenshin s arterialnoy gipertenziey v raznykh etnicheskikh gruppah. L.L.Alekseeva, N.A.Protopopova. Sibirskie meditsinskie nauki, #2, 2012
5. Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti techeniya beremennosti, nastupivshyey v programmah vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy. Printsipy vedeniya beremennosti i rodov». V.N.Lokshin, Sh.K.Sarmuldaeva, N.N.Kobzar
6. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov posle VRT Sh.K. Sarmuldaeva, E.K. Zhakasheva, G.S. Sarsenbaeva, M.K. Sharipbaeva Reproduktivnaya meditsina #3 (32), 2017
7. Vspomogatelnyie reproduktivnyie tekhnologii, osobennosti techeniya beremennosti i ishoda rodov. A.Yu.Dolbina. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal, 2005
8. VRT u patsientok s besplodiem i soputstvuyushey endokrinnoy patologiyey. V.N. Lokshin, S.S. Saidova, M.A. Eshmuhambetova, R.B. Bazarbekova, Sh.K. Karibaeva, R.K. Valiev. Reproduktivnaya meditsina #1(34), 2018

## ТҮЙІНДЕМЕ

**ШЕРЕШЕВСКИЙ-ТЕРНЕР СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТА IVF-ДАН КЕЙІНГІ ЖҮКТІЛІК  
(КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)**

**Ш.К.Сармулдаева**

Асфендияров атындағы НМУ АҚ

Шерешевский-Тернер синдромы (SST) организмнің жасушаларының барлығында немесе бір бөлігінде ұсынылған толық немесе ішінара X-моносомияға байланысты. Шерешевский-Тернер синдромы үшін белгілі гормоналды бұзылулар тән - бұлар аналық бездердің бастапқы, соматотропты, тиротропты жеткіліксіздігі, жүрек-тамыр және зәр шығару жүйесінің ақаулары. ART пайда болуымен науқастардың осы санаты үшін жүктілік анағұрлым қол жетімді болды, көбінесе донорлық жұмыртқамен. Қол жетімді әдебиеттерде прогестогенді қолдауды таңдау, тағайындау ұзақтығы және алу мерзімі туралы нақты ақпаратты табу мүмкін болмады, сондықтан клиникалық жағдай төменде келтірілген. Бұл жағдайда біз прогестеронның жоғары дозаларын ART қолдану нәтижесінде ғана емес, сонымен қатар экстрагенитальды патологияның әсерінен де қалдырдық, бұл плацентаның, соның ішінде эндокриннің барлық функциясының төмендеуіне әкеледі.

***Түйін сөздер:** Шерешевский-Тернер синдромы, жүктілік, босану, тромбофилия, гипергонадотропиялық гипогонадизм, прогестерон, төмен молекулалық гепарин, преэклампсия*

## SUMMARY

**PREGNANCY AFTER IVF IN A PATIENT WITH SHERESHEVSKY-TURNER SYNDROME  
(clinical case)**

**Sh.K.Sarmuldayeva**

JSC NMU named after S.D. Asfendiyarov Department of General Medical Practice

Shereshevsky-Turner Syndrome (SJT) is caused by full or partial X-monosomy, presented in all or part of the cells of the body. For Shereshevsky-Turner syndrome, pronounced hormonal disorders are characteristic - these are primary ovarian, somatotropic, thyrotropic insufficiency, as well as defects of the cardiovascular and urinary systems. With the advent of ART, pregnancy has become more accessible for this category of patients, most often with a donor egg. In the available literature, it was not possible to find the exact information on the selection of progestogen support, duration of appointment, and term of withdrawal; therefore, the clinical case is presented below. In this case, we left high maintenance doses of progesterone, not only due to the use of ART, but also due to concomitant extragenital pathology, which leads to a decrease in all functions of the placenta, including endocrine.

**Keywords:** *Shereshevsky-Turner syndrome, pregnancy, childbirth, thrombophilia, hypergonadotropic hypogonadism, progesterone, low molecular weight heparin, preeclampsia*

Сармулдаева Шолпан Куанышбековна – заведующая отделением «Брак и семья» Городского центра репродукции человека (г. Алматы), врач – акушер-гинеколог высшей категории, доцент кафедры акушерства и гинекологии АО НМУ, тел. 87027302753, sara\_@mail.ru



## ЭНДОМЕТРИОЗ: ВРЕМЯ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ

14 мая 2020 г. в Киеве состоялся международный интернет-форум экспертов «Эндометриоз: время сделать больше», посвященный расширению возможностей персонализации терапии эндометриоза. В экспертный совет вошли специалисты в области акушерства и гинекологии Беларуси, Казахстана, Узбекистана и Украины, а также приглашенные эксперты из Российской Федерации (РФ) и Южноафриканской Республики (ЮАР).

Профессор Светлана Олеговна Дубровина (РФ) представила результаты недавно проведенного многоцентрового исследования по применению дидрогестерона при эндометриозе “ORCHIDEA” («ОРХИДЕЯ»).

Профессор Тоби де Вильерс (ЮАР) представил обзор международных рекомендаций по лечению эндометриоза, а также поделился своим практическим опытом, в том числе с учетом возрастающего интереса к использованию дидрогестерона в терапии эндометриоза

Эндометриоз прочно удерживает третье место в структуре гинекологических заболеваний, а его частота, несомненно, имеет тенденцию к увеличению. В последние десятилетия среди женщин в экономически развитых странах отмечается рост заболеваемости эндометриозом, что позволяет отнести его к болезням цивилизации. Известно, что у 10% женской популяции, а это 176 млн женщин во всем мире, диагностирован эндометриоз. Согласно докладом экспертов, данная патология выявлена у 15–17% женщин репродуктивного возраста в Казахстане и Украине, а также у порядка 10% женщин в Узбекистане и Беларуси.

Важно отметить разнообразие проявлений эндометриоза, что иногда маскирует заболевание и создает предпосылки для длительного процесса диагностики. Только в 50–70% случаев эндометриоз сопровождается клинической симптоматикой. Из наиболее распространенных его симптомов эксперты форума выделили следующие: хроническую боль внизу живота (в т. ч. болезненные менструации, диспареунию) и бесплодие. Бесплодие сопутствует эндометриозу в 17,5% случаев и обусловлено как хроническим воспалением, вызванным патологически измененным состоянием брюшины, эутопическим эндометрием, так и формированием неовулирующего фолликула.

Особое внимание эксперты уделили одному из самых распространенных симптомов эндометриоза – дисменорее, поскольку она может быть как «маской» эндометриоза, так и его первым проявлением. Своевременная диагностика и раннее начало терапии дисменорее с учетом возможного эндометриоза имеет особо важное значение для сохранения репродуктивного здоровья женщин [5, 7, 8, 10].

Диагностика эндометриоза основывается на международных рекомендациях Национального Института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2017 года и Европейского Общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 2013 года, поэтому имеет похожий алгоритм во всех странах. Диагностические этапы включают оценку клинической картины заболевания, методы специальной гинекологической диагностики, а также инструментальные и лабораторные методы диагностики.

Терапию эндометриоза следует начинать при подо-

зрении на данную патологию при наличии характерных для эндометриоза симптомов, прежде всего дисменорее [3, 4, 7, 8, 10]. Согласно современным представлениям, эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее в ряде случаев продолжительного планового лечения. При этом преимущество следует отдавать консервативной терапии. Вопрос о целесообразности оперативного вмешательства следует решать лишь при отсутствии положительного эффекта от консервативной терапии. Эксперты форума подчеркнули, что оперативное лечение эндометриоза необходимо проводить только при наличии показаний, а также с учетом риска осложнений и рецидивов с вовлечением междисциплинарной команды врачей. При выборе оперативной тактики лечения важным этапом является послеоперационная профилактика рецидивов.

Оптимальная консервативная терапия эндометриоза с учетом ее длительности должна быть эффективной, безопасной и повышать качество жизни пациентки. При ремиссии эндометриоза в результате как консервативной терапии, так и хирургического вмешательства пациентке необходимо дать рекомендации по ведению здорового образа жизни, достижению психологического комфорта, а также рекомендовать длительное применение профилактической медикаментозной терапии до завершения репродуктивного периода [3, 4, 7, 8, 10].

Согласно международным рекомендациям (NICE-2017, ESHRE-2013), гестагены являются препаратами первой линии в терапии эндометриоза. Рекомендации международных экспертов отражены также в национальных руководствах и протоколах по лечению эндометриоза в странах СНГ. Так, за последние годы были обновлены протоколы и клинические рекомендации по лечению эндометриоза в Беларуси (клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» 2018 года), Казахстане («Клинический протокол диагностики и лечения: генитальный эндометриоз» 2019 года), Украине («Клинический протокол по ведению пациенток с генитальным эндометриозом» 2016 года) и Узбекистане («Стандарты диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения Республики Узбекистан» 2017 года) [3, 4, 7, 8, 10].

Наиболее изученными гестагенами, одобренными для лечения эндометриоза в мире, в том числе в Украине и

странах СНГ, являются диеногест, дидрогестерон и норэтистерон. Эффективность этих препаратов при эндометриозе исследована в многочисленных работах. Согласно доступным на сегодня публикациям, все гестагены облегчают связанную с эндометриозом тазовую боль и приводят к регрессу очагов эндометриоза. Новые сравнительные исследования с использованием экспериментальной модели эндометриоза доказали, что эффективность дидрогестерона и диеногеста сравнима [1].

В то же время при выборе гестагена немаловажным фактором для эффективной терапии эндометриоза с учетом индивидуального профиля пациентки и длительности терапии является профиль безопасности. Среди гестагенов, в инструкции к которым предусмотрена терапия эндометриоза, не блокирует овуляцию только дидрогестерон, поэтому он может назначаться женщинам, планирующим реализацию репродуктивных планов в ближайшем будущем. Препарат имеет хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности, что важно для длительной терапии заболевания [1, 3, 4]. Кроме этого, дидрогестерон обладает доказанной в рандомизированных клинических исследованиях эффективностью при дисменорее, что является дополнительным преимуществом на этапе установления диагноза и при подозрении на эндометриоз при наличии соответствующих симптомов заболевания [13, 14, 15].

Дидрогестерон применяется в гинекологии уже 60 лет и имеет ряд зарегистрированных показаний, среди которых: нарушения менструального цикла, дисменорея, обусловленное лютеиновой недостаточностью бесплодие, угрожающий и привычный выкидыш вследствие недостаточности прогестерона, поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Это позволяет использовать дидрогестерон в комплексном подходе к лечению эндометриоза с учетом

анамнеза и сопутствующих заболеваний, а также репродуктивных планов пациентки. Персонализированный подход к терапии предоставляет возможность выбора режима применения дидрогестерона. Препарат зарегистрирован и применяется для лечения эндометриоза по двум схемам: в непрерывном и пролонгированном циклическом режиме (с 5-го по 25-й день менструального цикла) [5, 12, 14].

В настоящее время завершено многоцентровое исследование «ОРХИДЕЯ» по изучению эффективности применения дидрогестерона в терапии эндометриоза в реальной клинической практике. Исследование, проводившееся в 20 центрах РФ с участием 350 пациенток, продемонстрировало достоверную эффективность двух схем лечения дидрогестероном в отношении уменьшения хронической тазовой боли; также была показана его эффективность в уменьшении выраженности дисменореи, улучшении качества жизни и сексуального благополучия, уменьшении числа дней с обезболивающими препаратами и отсутствие влияния на длительность циклов. Результаты исследования предоставляют дополнительные данные для рекомендаций по персонализации терапии эндометриоза дидрогестероном в зависимости от текущих потребностей пациентки [2, 14, 15].

Несмотря на стремительное развитие методов диагностики и лечения, ведение пациенток с эндометриозом все еще остается одной из наиболее актуальных проблем в гинекологии. С учетом разнообразия симптомов и вариантов течения заболевания персонализированный подход в терапии эндометриоза является необходимым. Стремительное развитие международного сотрудничества между специалистами позволит быстро и эффективно усовершенствовать диагностический и терапевтический подход в ведении пациенток с эндометриозом.

Участницы Международного форума экспертов по лечению эндометриоза  
«Эндометриоз: время сделать больше»

Гутикова Людмила Витольдовна	д. мед. н., профессор, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь
Дошанова Айкери Мжаверовна	д. мед. н., профессор, основатель школы эндометриоза в Республике Казахстан, директор МЦ «Талмас Медикус», г. Нур-Султан, Казахстан
Захаренко Наталья Феофановна	д. мед. н., главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», заведующая отделением гинекологии Киевской городской больницы № 9, г. Киев, Украина
Кухарчик Юлия Викторовна	к. мед. н., доцент, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь
Педаченко Наталья Николаевна	д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, секретарь ВГО «Ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины», г. Киев, Украина
Тутченко Татьяна Николаевна	к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» и отделения репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев, Украина

Татарчук Татьяна Феофановна	д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина
Тойлыева Энеш Амановна	заведующая гинекологическим отделением Международного медицинского центра «Эне Мяхри», г. Ашхабад, Туркменистан
Тулетова Айнур Серикбаевна	д. мед. н., президент Казахстанской Ассоциации Эндометриоза, г. Нур-Султан, Казахстан
Укыбасова Талшын Мукадесовна	д. мед. н., профессор, Национальный научный центр материнства и детства, г. Нур-Султан, Казахстан
Якубова Олтиной Абдуганиевна	к. мед. н., заведующая кафедрой ФУВ акушерства и гинекологии Государственного медицинского института, г. Андижан, Узбекистан

ПРЕСС-РЕЛИЗ

## КРАТКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ «ОРХИДЕЯ»

В 2020 году в РФ завершилось крупное наблюдательное открытое многоцентровое исследование «ОРХИДЕЯ» по применению дидрогестерона для лечения подтвержденного эндометриоза в условиях реальной клинической практики

**Цель исследования** – сравнение в условиях реальной клинической практики выраженности снижения эндометриоз-ассоциированной боли при применении дидрогестерона на протяжении 6 месяцев в двух разных режимах терапии: пролонгированном циклическом и непрерывном.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняло участие 350 женщин с гистологически верифицированным наружным генитальным эндометриозом, которые получали терапию дидрогестероном по 10 мг 2–3 раза в сутки в двух режимах: в пролонгированном циклическом режиме с 5-го по 25-й день менструального цикла ( $n = 273$ ) и в непрерывном режиме ( $n = 77$ ). График визитов пациенток в соответствии со стандартами лечения был следующим: первый визит – на момент включения в исследование, второй и третий визиты – через 3 и 6 месяцев терапии соответственно.

Интенсивность тазовой боли оценивали посредством 11-балльной числовой рейтинговой шкалы боли (Numeric Rating Scale, NRS). Дополнительно было изучено влияние терапии на хроническую тазовую боль и дисменорею, прием обезболивающих препаратов, длительность менструального цикла, качество жизни, сексуальную удовлетворенность, а также исследован профиль безопасности и возможность наступления беременности в ходе лечения, чтобы получить информацию, которая

позволила бы врачам подбирать режим терапии эндометриоза индивидуально для каждой пациентки.

### Результаты

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимую эффективность дидрогестерона в уменьшении хронической тазовой боли в обоих режимах терапии ( $p < 0,0001$ ). В общей популяции показатели качества жизни, оцениваемые по шкале SF-20 (рис. 1), и сексуальное благополучие, оцениваемое по шкале Лайкерта (рис. 2), продемонстрировали статистически значимое улучшение ( $p < 0,0001$ ). Тяжесть хронической тазовой боли и дисменореи по шкале NRS (рис. 2) и количество дней приема обезболивающих препаратов тоже значительно снижались в обеих группах ( $p < 0,0001$ ).

Благоприятный профиль безопасности дидрогестерона был подтвержден как в пролонгированном циклическом, так и в непрерывном режиме терапии. Наиболее частой нежелательной реакцией препарата было маточное кровотечение – это явление наблюдалось только при непрерывном режиме приема (4/77; 5,2% пациенток), в то время как при пролонгированном циклическом режиме приема таких случаев не было (0/273; 0,0% пациенток). В целом не обнаружено существенного негативного влияния на длительность и регулярность менструального цикла. Серьезных нежелательных реакций в ходе исследования не выявлено.

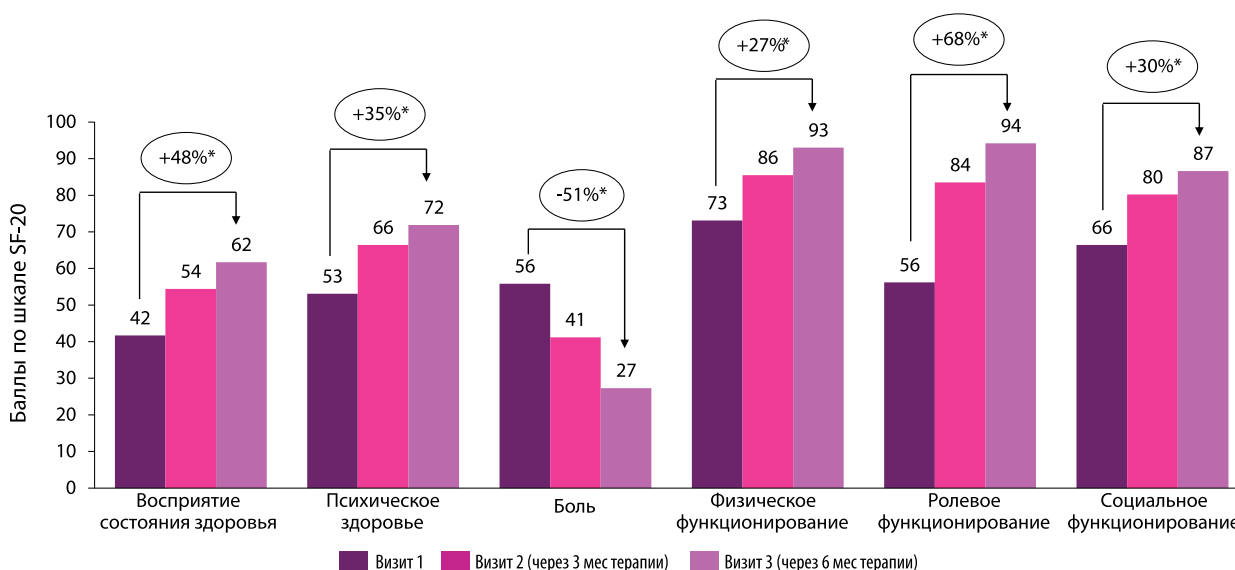


Рисунок 1. Улучшение качества жизни в ходе лечения в общей популяции по шкале SF-20, баллы  
\* $p < 0,0001$  по сравнению с исходными показателями (визит 1)

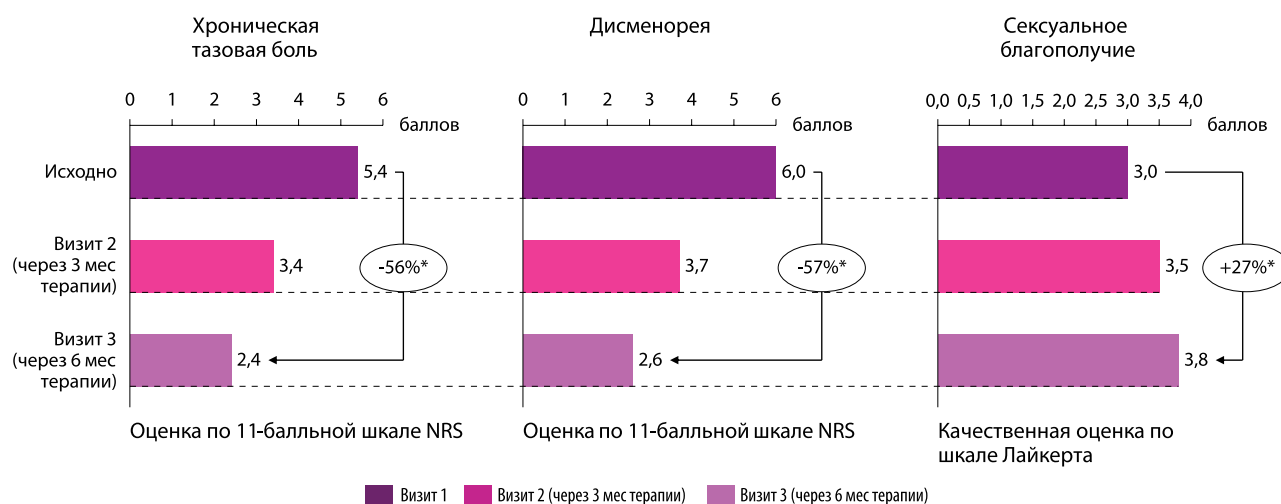


Рисунок 2. Влияние терапии дидрогестероном на интенсивность тазовой боли, дисменорею и сексуальное благополучие при эндометриозе в общей популяции, баллы

\*  $p < 0,0001$  по сравнению с исходными показателями (визит 1)

## ВЫВОДЫ

Результаты исследования «ОРХИДЕЯ» продемонстрировали эффективность применения дидрогестерона в уменьшении выраженности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Терапия дидрогестероном способствовала уменьшению хронической тазовой боли и тяжести дисменореи, а также улучшала качество жизни и сексуальное благополучие пациенток. Подтвержден благоприятный профиль безопасности дидрогестерона в условиях реальной клинической практики, особенно в

продолженном циклическом режиме, поскольку при нем не наблюдалось прорывных кровотечений в отличие от непрерывного режима терапии. Полученные данные позволяют рассматривать дидрогестерон как подходящий препарат для длительного лечения эндометриоза с возможностью персонализации терапии в зависимости от текущих потребностей пациентки.

Материал предоставлен по заказу ООО "Абботт Казахстан"

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Liang, B., Wu, L., et al. "Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice." *Reproductive Biology and Endocrinology* (2018). DOI: 10.1186/s12958-018-0347-9
- Study of Real Clinical Practice to Evaluate the Effects of Oral Dydrogesterone for Treatment of Confirmed Endometriosis. Available from: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03690765?term=ORCHIDEA&cond=Endometriosis&draw=2&rank=1], last accessed Aug 14, 2020.
- Dunselman, G.A., et al. "ESHRE guideline: management of women with endometriosis." *Hum Reprod* 29.3 (2014): 400–12.
- The National Institute for Health and Care Excellence. *Endometriosis: diagnosis and management. Guideline* (2017). Available from: [https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosisdiagnosis-and-management-pdf-1837632548293], last accessed Aug 14, 2020.
- Lee, H.J., Park, T.C., Kim, J.H., et al. "The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Biomed Res Int* 2017 (2017): 3616875. DOI: 10.1155/2017/3616875
- Santulli, P., et al. "Oligo-anovulation is not a rarer feature in women with documented endometriosis." *Fertil Steril* 110.5 (2018): 941–8.
- Trivedi, P., et al. "Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone." *Gynecol Endocrinol* 23 Suppl. 1 (2007): S73–S76.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 319 від 06.04.2016. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Order of the Ministry of Health of Ukraine from 06.04.2016 No. 319. Standardization of the Clinical Protocol for the first, second (special) and third (highly specialized) medical assistance.
- Клінічний протокол діагностики і лікування: генітальний ендометріоз. Одобрен Об'єднаною комісією по якості медичних послуг Міністерства здравоохоронення Республіки Казахстан, протокол №56 от 01.03.2019. Clinical Protocol for diagnosis and treatment: genital endometriosis. Approved by the Joint Commission for the Quality of

- Medical Services of the Ministry of Health of Republic of Kazakhstan, March 1, 2019, protocol No. 56.
10. Сухих, Г.Т. Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»)» / Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян, В.Н. Серов и др. // Проблемы репродукции. – 2018. – № 5. – С. 41–44. Sukhikh, G.T., Adamyan, L.V., Serov, V.N., et al. “Resolution of the Expert Meeting on the topic ‘Possibilities of personalization of endometriosis hormone therapy with dydrogesterone. Approval of the protocol of a multicenter open observational study of dydrogesterone for treatment of endometriosis in Russia (the ORCHIDEA study)’”. *Reproduction problems* 5 (2018): 41–44. DOI: 10.17116/repro20182405141
  11. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №17 от 19.02.2018. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». Resolution of the Ministry of Health of Belarus Republic, February 19, 2018, No. 17. Clinical Protocol “Medical observation and medical care for women in obstetrics and gynecology”.
  12. Оразов, М.Р. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина и др. // Трудный пациент. – 2019. – № 1–2. Orazov, M.R., Radzinsky, V.E., Khamoshina, M.B., et al. “Infertility associated with endometriosis: from legend to harsh reality.” *Difficult patient* 1–2 (2019).
  13. Дубровина, С.О. Медикаментозное лечение боли, связанной с эндометриозом / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 34–40. Dubrovina, S.O., Berlim, Y.D. “Medical treatment of pain associated with endometriosis.” *Obstetrics and Gynecology* 2 (2019): 34–40.
  14. Козаченко, А.В. Выступление на XIV Международном конгрессе по репродуктивной медицине 21.01.2020 (Москва). Kozachenko, A.V. Speech at the XIV International Congress on Reproductive Medicine 01.21.2020 (Moscow). Available from: [[https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/rzs2020-abstracts.pdf](https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/rzs2020-abstracts.pdf)], last accessed Aug 14, 2020.
  15. Яковлева, Е. Репродуктивная медицина: новые горизонты хорошо известных методов лечения / Е. Яковлева // Мать и дитя. – 2020. – №1 (19). Yakovleva, E. Reproductive medicine: new horizons of well-known methods of treatment.” *Mother and Child* 1.19 (2020). Available from: [<https://aig-journal.ru/articles/Reproduktivnaya-medicina-novye-gorizonty-horosh-izvestnyh-metodovlecheniya.html>], last accessed Aug 14, 2020.



### **МЕЗИНОВА НАДЕЖДА НИКИТИЧНА**

**6 июля 2020 года ушла из жизни Мезинова Надежда Никитична — один из выдающихся медиков нашей страны, педагог, Учитель многих поколений врачей, организаторов медицины.**

Надежда Никитична родилась в г. Саратов, но еще будучи старшеклассницей попала в Казахстан. Здесь она связала свою судьбу с Казахским Национальным медицинским университетом имени С.Д. Асфендиярова (в те годы Алма-атинский медицинский институт) и с отличием окончила его в 1950 году, была рекомендована для дальнейшей учебы в аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии. Как молодой врач, она осваивала трудную, но чрезвычайно нужную и интересную профессию на клинической базе кафедры – в первом родильном доме г. Алма-Аты. В эти годы кафедру возглавлял профессор Кленецкий Я.С., сотрудниками кафедры были маститые доценты – Корякина Т.А., Попов Н.Н., Яхонтова Л.А., Григорьянц В.К., Карынбаева Л.И., у которых можно было учиться как педагогическому мастерству, так и оказанию плановой и экстренной помощи беременным, роженицам, гинекологическим больным. Тема научных исследований Н.Н. Мезиновой касалась проблемы бесплодного брака. Супруги, страдающие от отсутствия детей, обращались к молодому доктору, которая после досконального обследования, устанавливала причину бесплодия и проводила лечение. В 1953 году ею была успешно защищена диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в которой были представлены результаты лечения и проанализированы причины женского бесплодия. В 1964 году Надежда Никитична по служебному переводу была направлена распоряжением Министерства здравоохранения Республики на работу во вновь организованный Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии. Для изучения патогенеза гормонозависимых опухолей необходимы были гормональные исследования. Н.Н. Мезиновой, как имеющей опыт работы с пациентами с нарушениями репродуктивной системы, было поручено организовать эндокринологическую лабораторию. После ознакомления с работой эндокринологических лабораторий Всесоюзного и Российского научно-исследовательских институтов онкологии, а также акушерства и гинекологии, в Казахском научном-исследовательском институте была впервые в Республике организована эндокринологическая лаборатория. Сотрудниками лаборатории были молодые ученые, подготовленные в ведущих научных центрах Москвы и Ленинграда. В течение 14 лет под руководством Н.Н. Мезиновой проводились исследования краевых и возрастных особенностей эндокринной системы у больных с предраковыми заболеваниями и раком матки, молочной железы, гор-тани, усовершенствовались методы лечения. В 1971 году Надежда Никитичной была защищена диссертация на со-

искание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Функциональное состояние гипофизарно-овариальной и надпочечниковой системы в процессе старения при предраке и раке матки». В 1973 году Н.Н. Мезинова получила ученое звание профессора. В 1977 году была опубликована монография «Краевые и возрастные особенности эндокринной системы при раке матки и молочной железы». Изучение особенностей функционирования эндокринной системы у онкологических больных тесно соприкасалась с проблемой иммунологической реактивности организма. Данной проблеме была посвящена докторская диссертация Баишевой С.Х. Консультантом этой работы была Надежда Никитична и известный Ленинградский онколог-эндокринолог Дильман В.М. В 1978 году после успешного прохождения конкурса на замещение заведующей кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Н.Н. Мезинова возвратилась в Алма-Атинский государственный медицинский институт. На протяжении 14 лет заведования одной из ведущих кафедр медицинского института Н.Н. Мезинова вела большую педагогическую, практическую и научно-исследовательскую работу. На кафедре за эти годы прошли обучение около 8000 студентов, ординаторов и аспирантов. Исследования Н.Н. Мезиновой и ее учеников за эти годы касались актуальных для Казахстана проблем: особенностей течения беременности, родов у многорожавших женщин, патогенеза анемии беременных, проживающих в зоне умеренного иодного дефицита, патогенеза воспалительных процессов гениталий, невынашивания. Н.Н. Мезинова и сотрудники кафедры оказывали организационную, методическую и практическую помощь акушерско-гинекологической службе Южного Казахстана и других регионов страны. В период с 1979 по 1982 год одновременно

с заведованием кафедрой она была заместителем директора по научной работе в Казахском научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии, с 1974 по 1980 годы являлась главным редактором журнала «Здравоохранение Казахстана». Результаты научных исследований профессор Н.Н. Мезинова неоднократно излагала на международных конгрессах, симпозиумах, съездах акушеров-гинекологов, онкологов, эндокринологов. Под руководством профессора Н.Н. Мезиновой было защищено 22 кандидатские и 3 докторских диссертации, ею опубликовано более 200 научных работ, 4 монографии, многочисленные методические рекомендации для врачей и студентов. В 2016 г. при участии Н.Н. Мезиновой был издан первый в Казахстане «Справочник гинеколога». Мы гордимся, что с момента основания Надежда Никитична – член редакционного совета нашего журнала. В 2016 г. Надежда Никитична была избрана действительным членом – академиком Академии клинической и фундаментальной медицины Республики Казахстан, а в 2015 г. – Почетным членом КАРМ. Среди учеников проф. Н.Н. Мезиновой – академик НАН РК, доктора наук, профессора и доценты, руководители и преподаватели кафедр, организаторы акушерско-гинекологической службы Казахстана, практические врачи, работающие сегодня во многих странах мира.

Из жизни ушел выдающийся врач, профессор, педагог, ученый, один из основоположников акушерства и гинекологии в Казахстане, член редакционного совета журнала «Репродуктивная медицина».

Мы глубоко скорбим вместе с родными и близкими Надежды Никитичны!

Светлая память о легенде казахстанской медицины навсегда останется с нами!

**Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины  
Редколлегия журнала «Репродуктивная медицина»**



**Профессор  
НАДЕЖДА НИКИТИЧНА МЕЗИНОВА**

*Учитель нескольких поколений казахстанских  
акушеров-гинекологов...*



Мой Учитель, Надежда Никитична, в течение 16 лет (1978-1993) возглавляла кафедру акушерства и гинекологии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова. Проф.Мезинова – создатель лаборатории гормонозависимых опухолей в КазНИОР, одна из соратниц проф. С.Н.Нугманова, участвовала в развитии казахстанской школы онкологов и с 1964 по 1978 годы возглавляла отдел в Институте онкологии, занимала пост редактора главного научного медицинского журнала страны «Здравоохранение Казахстана». С 1993 до 2015 год была профессором кафедры. Несколько лет была заместителем директора НИИ акушерства и гинекологии по научной работе. Около 30 доктора и кандидатов наук, тысячи врачей-онкологов, акушеров-гинекологов обязаны своим становлением нашему Профессору. В ее наследии – ряд книг, сотни научных публикаций и патентов.

Одна из основоположниц современного казахстанского акушерства и гинекологии, Надежда Никитична, была примером бескорыстия, высокий культуры, честности и высокой порядочности, она – человек необыкновенной широты души, ее отличал огромный диапазон интересов. С ней одинаково интересно было говорить о науке, искусстве, литературе и живописи. Настоящий

Учёный, Педагог, Клиницист, Надежда Никитична работала в клинике и на кафедре до 89 лет, передавая свой опыт коллегам. Удивляла ее готовность в любое время суток приехать в клинику на консультацию сложного пациента. Профессор, как и подобает ее статусу, никогда не боялась брать ответственность на себя.

Совсем недавно мы говорили с Надеждой Никитичной по телефону, обсуждая происходящее, она живо расспрашивала об общих друзьях и знакомых, переживала за близких и врачей, которые продолжают свою работу в сложных условиях эпидемии.

Такие люди редко приходят на эту землю и даже уходя физически, остаются в душах и в памяти своих многочисленных учеников...

Вечная Светлая Память...

Искренние соболезнования близким дорогого Учителя!

**В.Н. Локшин, главный редактор журнала  
«Репродуктивная медицина»**



### КОЛЛЕГИ ПРОФЕССОРА МЕЗИНОВОЙ Н.Н.

(слово прощания)

1.

Страшное лето 2020 продолжает свою кровавую жатву. Со всех сторон сыплется уже становящееся горько-привычным: "умер", "умерла", "ушёл из жизни", "мы потеряли"...

Сегодня для меня в этом скорбном списке - новая строка.

Новая фамилия.

И ещё одна необходимость снова, в который уже раз за последние дни, прореживать список контактов в своём телефоне.

Теперь вот - профессор Мезинова.

Великий врач, великий гинеколог, один из столпов гинекологии, её легенда, её начало и её незыблемый и вечный фундамент.

Есть люди, о которых думаешь, что они - навечно.

Навсегда.

И не думаешь об их возрасте.

И не считаешь их лет.

Вроде - они были всегда.

И всегда будут.

Сломаться можем мы.

Они, по умолчанию, - навсегда.

Ибо без нас обойтись можно.

И, наверное, обойдутся.

Без них - никак.

Ибо они - только именно они.

За ними - направление в медицине, своя школа, свой особый ни на кого не похожий взгляд на жизнь, на медицину, на гинекологию, за ними - огромный научный, просветительский, воспитательный след.

За ними - ученики.

И главное - это они сами: и след, и неторенная тропинка, и проторённая дорога, и особый взгляд.

И, чаще всего, - огромное обаяние, нечеловеческая харизма, стальная воля и железный характер.

И - обыкновенные человеческие слабости, причуды, закидоны, что делает их по-особому близкими и родными.

Она и была такой, профессор Надежда Никитична Мезинова, ушедшая от нас в этот дождливый праздничный день...

2.

Я гинекологию - не очень.

Как-то не сложилось у нас с нею.

Роддом вызывал только противную дрожь, раздражение и непонимание.

Пара бессонных ночей в фильтре роддома на Сейфулина, бесконечные роды на втором этаже, где-то кто-то "поддаёт", подкрадывается, у кого-то воды, у кого-то их нет...

И этот бедный Аркашка, которого мы рожали несчётное число раз из самых разных позиций: правильные роды, неправильные, тазовое предлежание, поворот на ножку, то, другое, третье...

И обтирание сухих потрескавшихся губ будущих мамаш, и наше "успокойтесь, дорогая, всё будет хорошо... вы кого хотите - мальчика или девочку?", и устало-безразлично-больное: "Господи, да уж хоть кого-нибудь, лишь бы поскорее...", и грозно-крикливое акушеркино: "...тужься, девка, тужься... раньше слёзы надо было лить... чем заряжено, тем и выстрелит, рожай давай!"

Её в родзале мы никогда не видели.

Если профессор Мезинова появлялась в родзале, значит, случилась беда.

Значит, кроме неё - уже никто.

Выше - только Бог.

И не нам, сопливым младшекурсникам, болтаться в родзале, путаясь под ногами, когда идёт не просто рождение человека, а - борьба, битва за его рождение.

Нас спешно уводили и все тихо, шепотом и уважительно передавали друг другу: "профессор оперирует..."

И все знали: теперь-то уж всё будет хорошо!

Профессор оперирует...

Скольких она приняла за свою жизнь, скольким подарила самую жизнь, скольких вытащила на этот свет и не дала уйти туда, откуда нет возврата...

3.

Уже будучи взрослым, я снова увидел Надежду Никитичну.

Что-то там не срослось у нас с акушерами-гинекологами.

Не сумели спасти тяжеленную пациентку с СКВ и беременность.

И никак не могли разобраться - от чего.

Комиссии, разборки, консилиумы, вскрытия...

Очередную комиссию, самую главную и решающую, проводили в горздраве.

Вести её должна была городская начальница по родовспоможению, дама решительная, грозная, резкая и ни разу не любившая терапевтов и ревматологов.

Мы были готовы к худшему.

И только за несколько часов до эшафота узнали, что главным нашим оппонентом будет сама профессор Мезинова.

Картина складывалась ужасающая: умерла беременная, умерла с нашей болячкой, судить нас будут гинекологи и оппонировать нам будет гинеколог.

Свои шансы на то, что истина восторжествует, мы расценивали как нулевые.

Совещание началось.

Мне дали сказать лишь пару слов и презрительно посадили на место.

Нашего профессора оборвали грубо и непочтительно.

А впереди сидела она.

И внимательно слушала каждого.

И что-то подсматривала в пухлой истории болезни.

И что-то записывала в блокнотик.

И мы знали, о чём она будет говорить.

И ждали её слов.

И уже даже не боялись.

Исход был ясен.

Вопрос стоял только об одном: где в этом городе искать место для новой работы.

Если разрешат работать...

Во что не верилось ну никак при таком прокуроре.

Она вышла на трибуну.

Впрочем, не на трибуну.

Рядом.

Из-за трибуны мы бы её не увидели.

Она говорила почти час.

Нашу историю она разбирала методично, долго, подробно, тщательно, с профессорским занудством.

Она разобрала её не по страницам даже и не по минутам.

По крупичкам.

По атомам.

И закончила устало, буднично и без эмоций:

- Думаю, теперь ни у кого нет ни малейших сомнений: наши коллеги-терапевты сделали всё, что могли, и даже больше того. Если бы и мы сделали столько же - женщина, возможно, осталась бы жива. Очень жаль, что мы не сумели оказаться на их уровне.

Гинекологическая начальница зло посмотрела на нас, жавшихся друг к другу, и зачем-то сообщила:

- Понятно вам или нет?

А потом подошла к "нашему" профессору и долго жала руку:

- Спасибо, профессор, я же говорила. Спасибо. Спасибо...

Это, конечно, надо было иметь и мужество, и порядочность, и глубочайшие знания, и огромный авторитет, чтобы вот так, не заботясь о ложной чести мундира, рубануть правду-матку, имея ввиду одну-единственную цель: чтобы, разобравшись с ошибками и признав их, сделать, чтобы они больше не повторялись.

Она ушла, не взглянув на нас, и от наших нестройных "спасибо" отмахнулась, как от чего-то ненужного и пустого.

Я и помню её такой - бескомпромиссной и кристально честной: в науке и в жизни.

Таких сейчас - поискать...  
Наверное, найдёшь.  
И, скорее всего, это будут её ученики, кому она это сумела внушить и передать.

Нужные во все времена качества: бескомпромиссность и честность.

Особенно теперь.

Правда, очень мешающие комфортно жить...

Впрочем, какая там комфортная жизнь у гинекологов.  
У Славы Локшина, академика Вячеслава Натановича - комфортная?

И потому - столько седых волос...

Или у Шолпан Сармуддаевой?

Или у Маржан Сумембаевой...

Не захочешь такого комфорта, когда и день - не день, и ночь - не ночь, а только роды, операции, консультации, кровотечения, предлежания...

То, чем всю свою долгую жизнь самоотверженно и без остатка занималась Надежда Никитична Мезинова...

4.

...Лекция уже началась, и профессор стояла у трибуны, маленькая, еле заметная с последнего ряда огромного конференц-зала Института онкологии, а микрофон всё никак не включался.

Кричать лекцию на целый курс было решительно невозможно.

Мы нагло и отчаянно радовались, наблюдая как доценты и ассистенты всей кафедрой, сбивая ноги, мечутся в поисках микрофона.

Не работал микрофон, хоть плачь.

5 минут, 10...

Мы уже хохотали в голос, а Надежда Никитична смотрела в зал со сцены, самую капельку добавлявшей ей роста, и ничего не говорила.

Ей и не надо было ничего говорить и чего-то требовать.

Время шло, доценты стонали, микрофон молчал, мы ржали, - а она стояла и, слегка улыбаясь, смотрела в зал.

Казалось, что ситуация её искренне забавляет.

Наконец, к 15 минуте, микрофон включили.

Мы замерли: ну, шас разбор будет, мама не горюй.

Профессор снова взглянула в зал и, всё так же улыбаясь, почти про себя произнесла:

- Ну, коллеги, нормальная у нас сегодня получается лекция, правда?...

Она так и сказала: коллеги.

Лично для меня это - всегда признак самого высокого отношения к своему напарнику.

Это имя, которое никак не опускает профессора до уровня студента, не делает его запанибрата, а поднимает тебя, несмышлёныша, до уровня профессора, и именно тебя делает умнее и лучше.

Немного профессором.

Самую чуточку.

Коллегой профессора Мезиновой.

Она так и сказала нам, сопливым волшебникам-недоучкам:

- Правда, коллеги? А знаете, почему? Потому что такая вот непредвиденная задержка случилась. А вам ли не знать: мы, гинекологи, всегда очень любим... задержки... И всегда им радуемся. Так что, начнём. Работа у нас есть. Как всегда после задержки...

И потолок огромного зала обрушился от хохота...

Дальше лекция шла в восхищённой внимательной и внимающей тишине.

Она закончила её ровно по часам, тютелька-в-тютельку, не отняв у нас ни секундошки из положенного между половинками лекции перерыва.

5.

Она до своей последней минуты оставалась гинекологом, думая о женщинах, о родах, о том, как наладить гинекологическую жизнь в тяжёлых условиях пандемии...

Она, уходя, думала о задержках и родах, о миомах и контрацептивах, о репродуктологии и смехе новых и новых поколений маленьких детишек, родившихся на свет, и тех, кому ещё предстоит огласить звонким криком своё появление на свет.

И - не умрёт, потому что передала своё дело в сильные надёжные руки своих повзрослевших учеников, которые, я уверен, пронесут её опыт и её незабвенное имя вперёд и дальше.

6.

Вечная память, Надежда Никитична...

Господь пусть примет Вас у самых ворот рая и дарует Вам жизнь вечную там, где уже никогда не будет ни болезни, ни боли, ни забвения.

Царствия небесного.

И, здесь, у нас и от нас - земной поклон.

Спите спокойно.

Покойтесь в мире.

Спасибо Вам, что были...

**Шухрат Ялкин,  
доцент, врач-ревматолог высшей категории**



5 сентября 2020 г.

Президенту Республики Казахстан  
Г-ну К.К.Токаеву

### Уважаемый Касым-Жомарт Кемелович!

От имени Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины искренне благодарю Вас за очень важное решение в интересах народа Казахстана, особенно супружеских пар с бесплодием. Выделение государственных средств на лечение методом ЭКО позволит ежегодно появиться на свет около 3000 детей в семьях, ранее лишенных этой возможности.

Охрана здоровья матери и ребенка является основополагающей задачей для любого социально ориентированного государства. В нашей стране этому уделяется первостепенное значение, ведь здоровье беременной женщины, матери в значительной степени определяет здоровье детей и в целом будущее здоровье нации.

Я 38 лет своей жизни посвятил делу сохранения репродуктивного здоровья женщин - профессии акушера-гинеколога, а в последние 24 года - лечению супружеских пар с бесплодием и другими нарушениями репродуктивной системы, внедрению в практику современных репродуктивных технологий, подготовке врачей специалистов, соответствующих самым высоким международным стандартам.

Приятно осознавать, что огромная работа по укреплению здоровья женщин, профилактике патологии репродуктивной системы, планированию семьи начала давать реальные результаты - материнская смертность – важнейший показатель развития здравоохранения снизилась до уровня восточно-европейских стран. Это снижение обусловлено как внедрением международных стандартов оказания медицинской помощи на принципах безопасного материнства, современного менеджмента, так и ростом профессионализма специалистов, а фактически его стандартизацией его на самом современном уровне. Мне много приходилось работать в родильных домах самых отдаленных уголков Казахстана и поэтому изменения, которые произошли особенно за последние 10-12 лет для меня особенно заметны и очень впечатляют. В последние 23 года я руковожу клиникой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), с 2008 г. являюсь президентом Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, объединяющей около 300 специалистов занимающихся проблемой бесплодия.

За годы нашей работы в стране родилось более 22000 детей в семьях, ранее обреченных на бездетность. Нами подготовлены методические руководства для врачей, издано несколько монографий.

В Казахстане первая лаборатория ЭКО была открыта в 1995 г., в 1996 г. родился первый ребенок. **В 2019 г. в стране было проведено более 10 000 программ ВРТ, в том числе около 1000 у иностранных туристов, приезжающих в Казахстан специально для проведения такого лечения и только 950 программ было выполнено за счет средств государства. После моего обращения в Ваш адрес в конце 2019 г. Число программ было увеличено на 25 %.** Впечатлило Ваше решение об увеличении числа программ ЭКО до 7000, что позволит получить дорогостоящее современное лечение практически всем нуждающимся.

Сегодня казахстанцам доступны практически все существующие в мире современные вспомогательные репродуктивные технологии. **Наши клиники оснащены самым современным оборудованием, в том числе возможностью проведения уникальных генетических исследований на человеческом эмбрионе, позволяющие перенести в матку генетически здоровый эмбрион.**

Эффективность лечения бесплодия, у супружеских пар, пролеченных в рамках ГОБМП, выросла с 13,1 % до 34,3 % по основному показателю Take home baby (рождение ребенка), что значительно превышает средние показатели ведущих европейских стран (29 % - данные Европейского регистра ВРТ).

**С 2010 по 2019 гг. благодаря средствам гос. бюджета в стране родилось около 3000 детей. Теперь мы сможем дать такое число новорожденных только за 1 год.**

В настоящее время стоимость ВРТ в Казахстане одна из самых низких в мире. **Самой большой проблемой развития репродуктивных технологий в нашей стране является финансовая недоступность лечения для большинства нуждающихся в этом пациентов. В этой связи увеличение числа квот и финансирования особенно актуально.**

Хотел бы подчеркнуть, что практически все самые передовые достижения в нашей сфере достигнуты в частных клиниках, не имеющих практически никакой государственной поддержки. Ежегодно наши специалисты выступают на

крупнейших международных форумах, публикуются в авторитетных зарубежных журналах. Все наши врачи владеют английским языком. Мы сами готовим для себя специалистов в созданной мною Академии репродуктологии, а потом, продолжаем обучение на рабочем месте. Несколько врачей клиники обучаются в PhD докторантуре. С моей точки зрения поддержка специалистов высшего звена в медицине должна предполагать международные стажировки в лучших клиниках мира. К сожалению, это не предусмотрено в гос. бюджете. Мы можем осуществлять такое обучение только на короткие сроки, однако этого недостаточно. Ключевые специалисты – основа здравоохранения страны.

Решение проблемы привлекательности частных инвестиций в здравоохранение могут позволить сэкономить государственные средства за счет государственно-частного партнерства, при этом отказавшись от нового капитального строительства там, где успешно работают негосударственные клиники. Вопросы инвестиционной привлекательности здравоохранения, программы частно-государственного партнерства на мой взгляд необходимо решать более решительно, привлекая успешных внутренних инвесторов, создавших успешные клиники в нашей стране.

*С уважением,*

***В.Н. Локшин, президент КАРМ,  
генеральный директор  
Международного клинического  
центра репродуктологии PERSONA  
академик НАН РК, профессор***



## 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 приставленным к литературе 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.

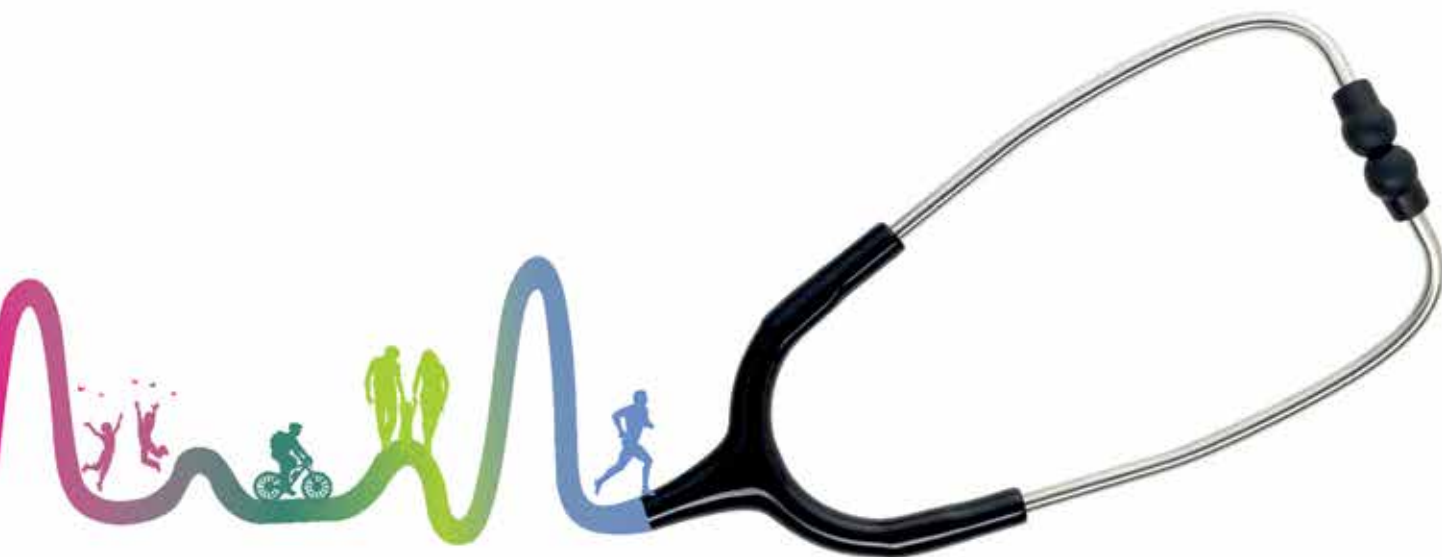
12. Материалы, содержащие специальную информацию о лекарственных препаратах, публикуются на правах рекламы, согласованно с фирмой-производителем.

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.



27-я КАЗАХСТАНСКАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ  
**ВЫСТАВКА “ЗДРАВООХРАНЕНИЕ”**



19-21 мая 2021

КЦДС “Атакент”, Алматы, Казахстан

[www.kihe.kz](http://www.kihe.kz)

ОФИЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА



Министерство здравоохранения  
Республики Казахстан  
КГУ “Управление общественного  
здоровья города Алматы”



Акимат города Алматы

ОРГАНИЗАТОР



+7 727 258 34 47  
e-mail: [mk@iteca.kz](mailto:mk@iteca.kz)



# MedTranslate - флагман на рынке медицинских переводов

## Письменные переводы

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

## Устные переводы

- ✓ Синхронный перевод
  - ✓ Последовательный перевод
  - ✓ Аренда оборудования для синхронного перевода
  - ✓ Онлайн платформа для синхронного перевода
- Переводили на профессиональных мероприятиях:  
(Medica, Arab Health, Expomed Eurasia, KINE, TINE, BIHE, KIMES и т. д.)

## Дополнительные услуги

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



Тел.: +7 495 152-32-11  
E-mail: [info@medtranslate.ru](mailto:info@medtranslate.ru)  
[www.medtranslate.ru](http://www.medtranslate.ru)

Тел.: +7 727 250 00 11  
Моб.: +7 776 250 05 66  
E-mail: [info@medtranslate.kz](mailto:info@medtranslate.kz)  
[www.medtranslate.kz](http://www.medtranslate.kz)

Опыт, знания,  
технологии -  
для рождения  
НОВОЙ ЖИЗНИ



Организатор:

Конгресс-оператор:



13-15 НОЯБРЯ

# XII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС -2020

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

## 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 уrogenитального тракта.

Платиновый спонсор



Золотой спонсор



Научный спонсор



Серебряный спонсор



Серебряный спонсор



Серебряный спонсор



[www.karm.kz](http://www.karm.kz)

[www.repromed.kz](http://www.repromed.kz)

[www.medmedia.kz](http://www.medmedia.kz)

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