

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

4 (45) 2020

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **М.Р. Оразов, М.З. Абитова, М.Б. Хамошина, С.В. Волкова, Д.Г. Арютин, В.Б. Шустова**
Эндометриоз яичников: современные возможности прогнозирования рецидивов
- **E. Girsh, A. Harlev, L. Grin**
In-vitro activation of ovarian follicular residual reserve
- **Д.В. Задубенко, В.Н. Локшин, В.Э. Арепьев, И.М. Ким, М.И. Пак, З.Г. Айташева**
Показатели фертильности эякулята молодых мужчин - жителей г. Алматы, жалующихся на бесплодный брак
- **ВРТ. Будущее. Прогнозы международных экспертов**



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), В.С.Корсак (Россия), М. 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
Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz

Выпускающий редактор В. Фертенко,
Дизайнер А. Рахимбаева

Учредитель

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель

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



Издается с 2009 г.

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

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

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

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

Content

From the chief of editor

Women Health

Ovarian endometriosis: the modern possibilities of relapse prediction

M.R. Orazov, M.Z. Abitova, M.B. Khamoshina, S.V. Volkova, D.G. Aryutin, V.B. Shustova

Chronic endometritis - modern concepts, principles of maintenance. literature review

E.Askar, R.K.Valiev, A.N.Rybina, A.K.Auelbekova

Reproduction problems

In-vitro activation of ovarian follicular residual reserve

E. Girsh, A. Harlev, L. Grin

Interferon status of endometry in patients with miscarriage and “Thin endometry” syndrome

N.M. Mamedaliyeva, A.M. Kurmanova, Anartaeva G.Zh., G. Moshkalova

Public health

Experience in implementing modern principles of successful breastfeeding in Kazakhstan

E.A.Kurmangaliyeva, D.D.Mirzakhmetova, A.B. Chuynbekova

Analysis of the market of medical services in the field of VRT and marketing strategy of medical institutions in Kazakhstan on the example of the work of MCC Persona

A.V. Lokshina

Содержание

От главного редактора

Женское здоровье

Эндометриоз яичников: современные возможности прогнозирования рецидивов

М.Р. Оразов, М.З. Абитова, М.Б. Хамошина, С.В. Волкова, Д.Г. Арютин, В.Б. Шустова

Хронический эндометрит – современные представления, принципы ведения. обзор литературы

Е. Аскар, Р.К. Валиев, А.Н. Рыбина, А.К. Ауелбекова

Проблемы репродукции

In-vitro активация остаточного резерва фолликулов в яичниках

Е. Гириш, А. Харлев, Л. Грин

Интерфероновый статус эндометрия у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия

Н.М. Мамедалиева, А.М. Курманова, Г.Ж. Анартаева

Общественное здравоохранение

Опыт внедрения современных принципов успешного грудного вскармливания в Казахстане

Э.А. Курмангалиева, Д.Д. Мирзахметова, А.Б. Чуенбекова

Анализ рынка медицинских услуг в сфере ВРТ и маркетинговая стратегия медицинских учреждений в Казахстане на примере работы МЦКР Persona

А.В. Локишина

Мазмұны

Бас редактордан

6

Әйелдер денсаулығы

Аналық жыныс бездерінің эндометриозы: қайталануларды болжаудың замануи мүмкіндіктері

М.Р. Оразов, М.З. Абитова, М.Б. Хамошина, С.В. Волкова, Д.Г. Арютин, В.Б. Шустова

7

Созылмалы эндометрит- заманауи көзқарастар, жүргізу принциптері. әдеби шолу

Е. Аскар, Р.К. Валиев, А.Н. Рыбина, А.К. Ауелбекова

16

Тұқым шығару мәселелері

Жатыр фолликулаларының қалдық қорын экстракорпоралды белсендіру

Е. Гириш, А. Харлев, Л. Грин

25

Түсік тастаған және «Жұқа эндометрий» синдромы бар науқастарда эндометрий интерферон мәртебесі

Н.М. Мамедалиева, А.М. Курманова, Г.Ж. Анартаева

29

Қоғамдық денсаулық

Қазақстанда ана сүтімен сәтті емізудің заманауи ұстанымдарын енгізу тәжірибесі

Э.А. Курмангалиева, Д.Д. Мирзахметова, А.Б. Чуенбекова

34

Медициналық қызметтің аналитикалық анализі және ВРТ маркетингтік стратегиясы және МЦКР Persona жұмысының Қазақстандағы примере жұмысының маркетингтік стратегиясы

А.В. Локишина

38

<i>Andrology</i>	<i>Андрология</i>	<i>Андрология</i>	
Combined treatment of pathospermia with adjuvant therapy with speroton complex in patients with varicocele <i>E. A. Povelitsa, I. Dosta, M. Shesternja, O. V. Parhomenko</i>	Комбинированное лечение патозооспермии с адьювантной терапией комплексом сперотон у пациентов с варикоцеле <i>Э.А. Повелица, Н.И. Доста, О.В. Пархоменко, А.М. Шестерня</i>	Варикоцеле бар науқастарда сперотон кешенімен адьювантты терапиямен патозооспермияны аралас емдеу <i>Э.А. Повелица, Н.И. Доста, О.В. Пархоменко, А.М. Шестерня</i>	48
Semen fertility indicators of young men of the city of almaty with complaints about unfertilized marriage <i>D.V. Zadubenko, V.N. Lokshin, V.E. Arepiev, I.M. Kim, M.I. Pak, Z.G. Aytasheva</i>	Показатели фертильности эякулята молодых мужчин - жителей г. Алматы, жалующихся на бесплодный брак <i>Д.В. Задубенко, В.Н. Локишин, В.Э. Арепьев, И.М. Ким, М.И. Пак, З.Г. Айташева</i>	Бедеусіз некеге шағымданған, алматы қаласының жас ер тұрғындарының ұрықтылығының көрсеткіштерін зерттеу <i>Д.В. Задубенко, В.Н. Локишин, В.Э. Арепьев, И.М. Ким, М.И. Пак, З.Г. Айташева</i>	57
<i>Pregnancy management</i>	<i>Ведение беременности</i>	<i>Жүктілікті басқару</i>	
Dose-dependent analysis of the effects of drug correction of vitamin D deficiency in pregnant women <i>O. V. Grishchenko, T.I. Goman</i>	Анализ дозозависимый эффектов медикаментозной коррекции дефицита витамина D у беременных <i>O. V. Грищенко, Т. И. Гоман</i>	Жүкті әйелдердегі D витаминінің жетіспеушілігін дәрілік коррекциялау әсеріне дозаға тәуелді талдау <i>O. V. Грищенко, Т. И. Гоман</i>	63
<i>Pregnancy and childbirth</i>	<i>Беременность и роды</i>	<i>Жүктілік және босану</i>	
Uterotonic drugs in the prevention of postpartum hemorrhages <i>Z.G. Khamidullina, A.Zh. Myrzabekova, A.Zh. Syzdykova</i>	Утеротонические препараты в профилактике послеродовых кровотечений <i>З.Г. Хамидуллина, А.Ж. Мырзабекова, А.Ж. Сыздыкова</i>	Босанудан кейінгі қан кетудің алдын алуда қолданылатын утеротониялық препараттар <i>З.Г. Хамидуллина, А.Ж. Мырзабекова, А.Ж. Сыздыкова</i>	69
<i>Reproductive Medicine</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	
	Итоговый отчет XII Международного конгресса современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее		77
<i>Developments</i>	<i>События</i>	<i>Оқиғалар</i>	
	ВРТ. Будущее. прогнозы международных экспертов		83
<i>Reproductive Medicine</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	<i>Репродуктивная медицина</i>	
Statement of formalities	Правила оформления статей	Ережені рәсімдеу ережесі	87

От главного редактора



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

Уважаемые коллеги!

Уходит в Историю 2020 год...

Он был одним из самых сложных в нашей жизни и в современной истории. Очередной високосный год осложнила пандемия и следующий за ней экономический кризис. Мир оказался беззащитным и практически не готовым к борьбе с COVID-19. Лучшие экономики планеты и системы здравоохранения, настроенные на борьбу с неинфекционными болезнями и продление активной творческой жизни людей, растерялись на какое-то время, принимая зачастую запоздалые малоэффективные решения.

Надо отдать должное медикам и ученым, которые решали сложнейшие проблемы в сложнейших условиях эпидемии. Быстрыми темпами начался процесс разработки вакцин, в успех которых было сложно поверить, опыт первых месяцев способствовал разработке протоколов диагностики и лечения. Пришедшие на помощь коммуникационные ИТ технологии позволили проводить семинары, симпозиумы и международные конгрессы. Мы не остались один на один с проблемами... Общение с коллегами делало нас профессиональнее и успешнее, позволило возобновить плановые приемы пациентов и операции. Жизнь начала как-то налаживаться в условиях тяжелейшей пандемии.

Мир и мы сами изменились, и преодолев пандемию мы сможем использовать проверенные на практике удаленной работы технологии и организационные know how уже в новой повседневной жизни.

Жизнь продолжается...

Мы на пороге нового 2021 года. Наши надежды устремлены в будущее. Мы обязательно преодолеем все трудности. По-другому быть не может! Общество, наконец, оценит по заслугам труд врача и учёного. Очень хочется в это верить.

Уверен, что нас и нашу страну ждет успех. Единение общества на основе общих проблем и общих целей - основа будущего развития.

Мы будем вечно помнить безвременно ушедших коллег и наших соотечественников.... Во имя будущего страны и пациентов возьмем бесценный опыт 2020 года.

Уходящий год стал важной вехой для развития ВРТ в стране. Объявленная президентом программа "Ансаган саби", позволит реализовать право на рождение детей семьям, столкнувшимся с проблемой бесплодия.

Здравоохранение должно получить новый мощный импульс для развития, а граждане страны более качественную медицинскую помощь. Очень надеюсь, что нам не придётся в этом разочароваться.

25-летняя История я ВРТ в нашей стране — это История успеха, История судеб десятков тысяч наших пациентов, ставших счастливыми родителями долгожданных детей, История нашей дружбы с коллегами со всего мира, внесшими неоценимый вклад в развитие казахстанской репродуктивной медицины.

С Новым, 2021 годом, связаны многие личные ожидания, встречи с друзьями, интересные путешествия и открытия. Будем надеяться, что бык, спешащий на смену крысе, принесет оптимизм, стабильность и удачу.

Хочу пожелать, чтобы наши мечты исполнялись, чтобы всегда рядом были родные и близкие, друзья и коллеги!

Пусть счастье, добрые и радостные события сопутствует всем нам!

Крепкого здоровья, благополучия, новых побед и достижений, мира и удачи искренне желаю в наступающем 2021 году!

С Новым Годом, дорогие друзья!!!

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

A handwritten signature in blue ink, appearing to be the name 'V. Lokshin'.

DOI 10.37800/RM2020-1-30

MPHTI 76.29.48

ЭНДОМЕТРИОЗ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ

М.Р. Оразов¹, М.З. Абитова¹, М.Б. Хамошина¹, С.В. Волкова¹,
Д.Г. Арюгин^{1,2}, В.Б. Шустова³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы"

³ «МедИнСервис» (Центр репродукции и генетики «Nova Clinic») Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

В статье обобщены современные представления о факторах риска и механизмах развития рецидивов эндометриоза яичников, а также о потенциальных возможностях их прогноза с использованием генетических и молекулярно-биологических предикторов.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриодные кисты яичников, рецидив, факторы риска, биомаркеры рецидива, овариальный резерв

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста [1]. Затрагивая практически все сферы жизни – психоэмоциональную, интимную, профессиональную, эндометриоз серьезно ухудшает ее качество и зачастую приводит его к снижению. [2,3]. Важность и масштабность проблемы определяют не только увеличение распространенности и огромные затраты на лечение [4], но и разностороннее негативное влияние эндометриоза на репродуктивную систему женщины. Заболевание ассоциируется с хронической тазовой болью, дисменореей, диспареунией и является одной из причин женского бесплодия [1,5]. По последним оценкам, от 30 до 50 % женщин детородного возраста, страдающих эндометриозом, не способны к зачатию [6].

Среди клинических форм наружного генитального эндометриоза особое место занимают эндометриодные кисты яичников (ЭКЯ) ввиду самой частой их встречаемости у молодых пациенток с генитальным эндометриозом (17–44%) [7,8]. Доказанное в последние годы непосредственное гонадотоксическое воздействие ЭКЯ отрицательно сказывается на овариальном резерве и последующей реализации репродуктивной функции [9].

Важными особенностями клиники эндометриоза яичников является рецидивирующий характер, формирование стойкого болевого синдрома и снижение качества жизни женщины [44], что создает предпосылки к хирургическим вмешательствам, в том числе экстренным. Повторные операции могут нанести значительный урон фолликулярному аппарату яичников [10]. По данным литературы, частота рецидивов ЭКЯ составляет 29–56% через 2 года и около 50% через 5 лет после оперативного

лечения [13,14]. Такая выраженная вариабельность этого показателя может быть обусловлена как определением самого термина «рецидив», стадией заболевания, так и квалификацией хирурга, видом и продолжительностью послеоперационной медикаментозной терапии или вовсе ее отсутствием.

В настоящее время нет единого мнения относительно дефиниции «рецидив ЭКЯ». В большинстве авторы публикаций определяют его как выявляемое при трансвагинальном УЗИ кистозное образование в яичнике диаметром не менее 2 см в диаметре с типичными сонографическими критериями эндометриомы в течение, по крайней мере, двух и более последовательных менструальных циклов (чтобы ее можно было отличить от функциональной кисты) [15,16,17]. Во избежание оперативного вмешательства у пациенток с бессимптомным рецидивом многие авторы к ультразвуковым критериям добавляют болевой синдром, с выраженностью, равной или превышающей таковую до операции [18,19].

В литературе отражены различные факторы, влияющие на частоту рецидивов ЭКЯ. Однако в большинстве своем они представлены описательно, на основании только лишь эпидемиологических аспектов и интраоперационных находок, и результаты этих исследований во многом противоречат друг другу. В современных условиях особую актуальность приобретает возможность персонального прогнозирования рецидива, с учетом присущих конкретной пациентке особенностей процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, нарушения их регуляции и соотношения активности. Такого рода прицельный поиск предусматривает целесообразность использования в качестве предикторов молекулярно-биологических и иммуногистохимических маркеров, что может обеспечить в

дальнейшем возможность персонифицированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ в разрезе сохранения их фертильности.

МЕХАНИЗМЫ РЕЦИДИВА ЭКЯ

На сегодняшний день не существует однозначного мнения в отношении механизмов развития рецидива ЭКЯ. Как показывают исследования, повторное возникновение эндометриомы после хирургического лечения может быть обусловлено пролиферацией *in situ* остаточных фрагментов, не полностью удаленных во время операции, ростом микроскопических эндометриоидных гетеротопий, не идентифицируемых хирургом-эндоскопистом, либо развитием очагов *de novo* [20].

Первую теорию подтверждает тот факт, что эндометриоидные очаги, как правило, образуются вновь в области вмешательства на ранее оперированном яичнике [21,22]. В исследовании K. Nirgianakis (2020) было показано, что 80,6% рецидивирующих эндометриом локализовались на одном и том же яичнике [14]. Однако сообщения о повторном возникновении эндометриом у пациенток с ЭКЯ на контрлатеральном яичнике после односторонней сальпингоофорэктомии могут указывать на возможность развития очагов *de novo* [17].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ЭКЯ

На протяжении нескольких десятилетий предпринимаются многочисленные попытки определения возможных факторов риска развития рецидивов ЭКЯ. Одним из главных факторов повторного возникновения ЭКЯ после операции рассматривается отягощенный семейный анамнез по эндометриозу [23]. Вероятность рецидива также повышается у молодых женщин. Считается, что более высокие уровни эстрогенов в крови у данных пациенток могут создавать предпосылки к более агрессивному течению эндометриоза [16,24,25]. Ретроспективное исследование, включавшее пациенток, которым была проведена лапароскопическая резекция яичника по поводу ЭКЯ, подтвердило это мнение, показав, что возраст менее 35 лет является значимым фактором риска рецидива [26]. По данным многоцентрового ретроспективного когортного исследования 105 прооперированных женщин в возрасте до 20 лет, рецидив через 24 месяца наблюдения наблюдался у 6,4% пациенток, через 36 месяцев - у 10%, через 60 месяцев - у 19,9% и у 30,9% - через 96 месяцев наблюдения. Повторная операция, независимо от диаметра кисты, стадии заболевания, одностороннего или двустороннего вовлечения и сосуществования глубокого эндометриоза, потребовалась 7% пациенток [27]. Seo J. и соавт. (2017) сообщили, что при среднем периоде наблюдения 29 месяцев без послеоперационного лечения частота рецидивов ЭКЯ составила 43,3% для пациенток в возрасте 20–29 лет, 22,5% - для женщин 30–39 лет и 10,2% - для пациенток 40 лет [25].

Интересным представляется мнение зарубежных исследователей о причастности предоперационной медикаментозной терапии к рецидивированию ЭКЯ. Koga K. с соавт. (2006) в послеоперационном периоде в течение 2-х лет наблюдали за 224 пациентками, которым была

проведена лапароскопическая цистэктомия. Из них 65 больных получали медикаментозную терапию до операции со средней продолжительностью 9,7 месяцев. Итоги исследования показали, что предшествующее лечение эндометриоза определило значимо более высокие показатели рецидивов [28]. Возможно, гормональная супрессия ведет к неполному удалению эндометриоидных очагов во время оперативного вмешательства, вызывая их атрофию и уменьшая в размерах [29]. Противоречивые данные имеются относительно связи рецидива ЭКЯ с предшествующим использованием препаратов для стимуляции яичников в программах ВРТ [30-31].

В качестве факторов риска повторного возникновения ЭКЯ Exacoustos С. (2006) были определены большой диаметр эндометриом, двусторонняя их локализация [10], высокий уровень СА-125, нециклическая тазовая боль и дисменорея, предшествующие операции на органах малого таза [32]. Также в исследовании Tobiume Т. (2016), в котором приняли участие 352 пациентки, было показано, что стадия заболевания, оцененная по пересмотренной шкале AFS, и степень спаечного процесса значимо коррелируют с рецидивом эндометриомы [33].

Известно, что стенку псевдокапсулы ЭКЯ образует фиброзированная кортикальная ткань яичника (средняя толщина варьирует от 1,2 до 1,6 мм). Приблизительно 60% площади ее поверхности выстилает сама эндометриоидная ткань [34]. При длительном существовании ЭКЯ возможна инвазия эндометриоидных клеток в стенку кисты и в здоровую ткань яичника, что опять же может привести к неполному удалению пораженных участков во время оперативного лечения. Данное суждение находит подтверждение в исследовании Selcuk S. (2016), где продемонстрирована прямая связь с высокой частотой рецидива таких гистопатологических характеристик ЭКЯ, как толщина ее стенки, степень фиброза овариальной ткани и глубина проникновения эндометриоидных клеток в стенку псевдокисты [26].

На сегодняшний день существует несколько вариантов тактики хирургического лечения ЭКЯ – цистэктомия, дренирование с последующей абляцией (СО₂-лазерная, плазменная энергетическая, использование монополярной и биполярной электрохирургии), комбинированная методика (цистэктомия с последующей абляцией) и оофорэктомия при отсутствии здоровой овариальной ткани и технической невозможности выполнения органосохраняющей операции [9]. Доказано, что радикальность оперативного вмешательства связана с более низкой частотой рецидивов [35], однако следует помнить, что выбор метода зависит от возраста пациентки, предшествующих оперативных вмешательств, овариального резерва и репродуктивных планов [9]. Что касается консервативных подходов к хирургическому лечению эндометриом, исследования показывают значительно более благоприятные исходы в отношении рецидива и последующей клинической частоты беременности при цистэктомии, нежели при использовании методики дренирования ЭКЯ с последующей абляцией стенки кисты различными видами энергии (биполярная коагуляция, использование энергии СО₂-лазера или плазмы) [36,37]. Однако основная проблема при цистэктомии заключается в риске

снижения овариального резерва, которая может быть обусловлена непреднамеренным удалением прилежащей интактной ткани яичника вместе с эндометриоидным образованием при лапароскопической энуклеации, а также использованием агрессивных видов электрохирургии на этапе достижения гемостаза [9]. Поэтому особую актуальность приобретает использование во время операции препаратов, обладающих гемостатическим действием. Shaltout M. с соавт. (2019) показали, что применение при лапароскопической цистэктомии или дренировании ЭКЯ препарата регенерированного оксида целлюлозы Surgicel® приводит к снижению частоты рецидива, при этом оказывая минимальное влияние на овариальный резерв. Авторы объясняют вышеперечисленные эффекты препарата определенной формой химической абляции остаточной эндометриоидной ткани [38]. Surgicel® создает кислую среду (рН 2-4) и запускает мощную вазоконстрикцию внутри обработанной эндометриомы, приводящую к тканевой аноксии, что может вести к гибели оставшихся эндометриальных клеток [39]. Поэтому авторы считают дренирование ЭКЯ с последующим заполнением оставшейся полости кисты хирургическим раствором эффективной альтернативой традиционной цистэктомии и хорошим выбором для пациенток с низким овариальным резервом.

Предметом острых научных дискуссий является вопрос относительно эффективности лекарственной терапии в послеоперационном периоде в профилактике рецидивирования ЭКЯ. По мнению Vercellini P. (2008), применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может снижать частоту развития рецидивов из оставшихся эндометриоидных очагов, не замеченных в ходе оперативного вмешательства, а также предотвращать возникновение очагов *de novo* [40]. Некоторые сообщения предполагают, что ЭКЯ может развиваться из функциональных кист или желтого тела яичника, и что последующее торможение овуляции может способствовать снижению риска развития эндометриомы [41]. Однако ряд авторов сходится во мнении, что послеоперационная лекарственная терапия может задерживать, но не предотвращать рецидивы. Jee B. и соавт. (2009) [42] сообщили, что, хотя послеоперационное лечение агонистами ГнРГ не снижает объективный рецидив заболевания при III / IV стадии, оно задерживает время рецидива, как указано Vercellini P. (1999) [43]. Безопасность и эффективность послеоперационной терапии диеногестом в дозе 2 мг в течение 12 мес. в отношении профилактики рецидива была доказана в исследовании Sa Ra Li (2017). Кумулятивная частота рецидивов составила 1,8% в течение 41 месяца наблюдения [44], что значительно ниже показателей, полученных после терапии КОК и использовании ЛНГ-ВМС [45,46]. Кроме того, диеногест был эффективен в отношении профилактики рецидива боли уже через 6 месяцев применения.

Множество авторов сходятся во мнении о превентивной роли наступления беременности в отношении вероятности повторного возникновения ЭКЯ, что скорее всего обусловлено антипролиферативным действием прогестерона. Xiao-Yan Li и соавт. продемонстрировали, что частота рецидива ЭКЯ после оперативного лечения при

наступлении беременности значительно снижается (ОШ: 0,649, 95% ДИ: 0,460–0,914, $p = 0,013$) [16].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ЭКЯ

В последнее десятилетие проблема поиска потенциально прогностически значимых биомаркеров риска развития рецидива ЭКЯ приобретает все большую остроту. Их идентификация могла бы стать основой разработки таргетных методов терапии этой формы заболевания и оптимизации тактики ведения в послеоперационном периоде в зависимости от репродуктивных планов пациентки. Бесспорно, поиск новых маркеров должен быть основан на патофизиологии заболевания, однако, единой концепции патогенеза рецидивирования ЭКЯ в настоящий момент не существует. По нашему мнению, она может быть основана на интегральной оценке генетических, эпигенетических и молекулярно – биологических изменений в очагах эндометриоидного поражения. В связи с этим перспективными направлениями научного поиска становятся исследования иммуногистохимического и молекулярно – генетического фенотипа рецидивирующих ЭКЯ, а именно - уточнение роли нарушений механизмов стероидогенеза, рецепции эстрогенов и прогестерона, характера участия маркеров пролиферативной активности, апоптоза и клеточной адгезии, которые могут быть причастны к развитию и прогрессированию эндометриоза.

В настоящее время эндометриоз рассматривают как мультифакторное заболевание, в возникновении которого задействованы генетические, средовые и эпигенетические факторы [47]. С 2010 года эндометриоз был включен в исследование полногеномных ассоциаций GWAS (Genome-Wide Association Studies), в котором участвовали более 12 000 пациенток с эндометриозом и более 33 000 здоровых женщин. Было получено 9 значимых по всему геному локусов (rs7521902 гена WNT4, rs10859871 гена VEZT, rs12700667 на 7p15.2, rs1537377 гена CDKN2B-AS1, rs7739264 гена ID4, rs13394619 гена GREB1, rs1250248 гена FN1, rs4141819 на 2p14 и rs6542095 гена IL1A), которые связаны с повышенным риском возникновения заболевания [48]. Вышеперечисленные локусы, ассоциированные с эндометриозом, располагаются в генах, патогенетически связанных с клеточной адгезией, миграцией, ростом и дифференцировкой клеток (VEZT, FN1), эстрогензависимой регуляцией клеток (GREB1), воспалением (IL1A), а также путем передачи сигналов WNT / β -catenin [49]. Активация сигнального пути Wnt / β -катенина при эндометриозе связана с фиброзом, пролиферацией клеток и устойчивостью к апоптозу, а также с реализацией эпителиально – мезенхимального перехода, при котором клетки приобретают инвазивные свойства и способность к миграции [50]. Более детальное изучение данных генов в контексте локализации очагов поражения при наружном генитальном эндометриозе может стать перспективным направлением в прогнозировании рецидива ЭКЯ.

Несмотря на то, что эндометриоз считается доброкачественным заболеванием, он обладает такими биологическими характеристиками рака, как неконтроли-

руемый рост, клеточная инвазия, активация ангиогенеза, резистентность к апоптозу [51]. Активно изучаются также эпигенетические (влияние внешних и внутренних средовых факторов на экспрессию генов, не связанное с изменением последовательности ДНК) факторы патогенеза эндометриоза, которые реализуются путем влияния на метилирование ДНК, метилирование и ацетилирование гистоновых белков, а также на действие микро-РНК. В ряде научных работ было показано участие эпигенетической модификации в формировании гиперэстрогении и гиперпролиферации. В исследовании Dyson M.T. было выявлено нарушение метилирования в генах, кодирующих стероидогенный фактор-1 (SF1) и рецептор эстрогена- β (ER β) в очагах эндометриоза, что приводило к гиперпродукции местных эстрогенов и простагландинов и к подавлению рецепторов прогестерона [52]. В 2012 г. Colon-Diaz показал, что гистондеацетилазы HDAC1 и HDAC2 были активированы в эндометриодных очагах [53]. В свою очередь ингибирование гистондеацетилаз при эндометриозе приводит к реактивации E-кадгерина, ослаблению инвазии, уменьшению пролиферации эндометриодных клеток. В 2013 г. Samartzis в своем исследовании, в котором было оценено 74 образца тканей из эктопических очагов и 30 образцов нормальной ткани эндометрия, показал, что гиперэкспрессия HDAC1 положительно коррелировала с экспрессией рецепторов эстрогена α и β и отрицательно – с экспрессией рецепторов прогестерона [54].

Важную роль в патогенезе эндометриоза играют изменения в биосинтезе стероидных гормонов. Эктопическая эндометриодная ткань характеризуется избыточным локальным синтезом эстрогенов посредством гиперэкспрессии ароматазы P450, гиперактивности 17β -гидростероиддегидрогеназы 1 типа (17β -HSD1), осуществляющей конверсию эстрона (E1) в более активный эстрадиол (E2), а также стероидогенного фактора-1 (SF-1), который опосредует простагландин E₂-индуцированную активацию всего стероидогенного каскада, в котором эстрадиол образуется из холестерина [55]. Учитывая общепризнанную пролиферативную роль эстрогенов, определение уровня экспрессии вышеперечисленных ферментов и факторов в эктопическом эндометрии, может помочь в прогнозировании риска развития рецидива, а ген NR5A1, кодирующий ароматазу P450 и SF-1, может стать важной терапевтической мишенью в отношении как болевого синдрома, так и понимания вероятности рецидивирования [56].

Потенциальными кандидатами для прогнозирования рецидивов эндометриоза после хирургического лечения становятся факторы, регулирующие простагландиновый синтез. COX-2 является ферментом, который способен активизировать транскрипцию стероидогенного фактора SF-1 и ароматазу P450 (CYP19) [57], что в свою очередь приводит к синтезу E2 и локальной гиперэстрогении, что приводит к гиперпролиферации. Yuan и соавт. (2009) методом иммуногистохимического исследования показали, что избыточная экспрессия ЦОГ-2 является важным фактором риска рецидива [58].

Помимо ферментативных и гормональных изменений, в эктопической эндометриодной ткани имеет место

снижение уровня экспрессии рецептора ER α и повышение уровня экспрессии ER β , который является ключевым медиатором эстрогеновой активности и способствует пролиферации стромальных клеток, резистентности к апоптозу и поддержанию воспалительного процесса [56]. Недавние исследования показали, что E2 посредством повышения экспрессии ER- β , способствует выживанию эндометриодных клеток, ингибируя опосредованный фактором некроза опухоли- α (TNF- α) апоптоз, и усиливая клеточную пролиферацию с участием сигнального фактора роста [59]. Кроме того, ER- β индуцирует пролиферацию и выживание эндометриодных клеток за счет повышения уровня мРНК и белка Ras-подобного эстроген-регулируемого ингибитора роста (RERG), активирующего рибосомальный биогенез, в то же время значительно стимулируя экспрессию глюкокортикоид-регулируемой киназы (SGK1), которая играет антиапоптотическую роль [60]. Через ER- β E2 способен запускать механизм реализации эпителиально – мезенхимального перехода посредством активации экспрессии самого мощного промотора - MALAT1, который экспрессируется на высоком уровне на различных типах раковых клеток, и как сообщается, связан с пролиферацией и процессами метастазирования [61]. Суммируя вышеперечисленное, можно сделать заключение, что ER β является одним из самых мощных составляющих в патогенетической цепочке развития и прогрессирования эндометриоза и достаточно перспективным предиктивным маркером в отношении риска развития рецидива.

Помимо изучения метаболических особенностей эктопического эндометрия, приводящих к локальной гиперэстрогении, активность пролиферативных процессов может быть оценена с помощью исследования экспрессии ядерного белка Ki-67. Он определяется на всех клетках, вышедших из G₀ - фазы митоза и дает возможность оценить пролиферативный потенциал [62]. Анализ пролиферативного маркера Ki-67, согласно Красильниковой Л.В. (2017) и Стрыгиной В. А. (2018), обладает высокой прогностической ценностью при рецидивирующих ЭКЯ, что подтверждается результатами иммуногистохимического исследования [63,64].

К ключевым регуляторам апоптоза в настоящее время относят белок p53, тесно связанный с регуляцией транскрипции и роста клетки и Bcl-2, который несет антиапоптотический потенциал в клетке и защищает ее от гибели. Снижение активности проапоптотического маркера p53 и накопление онкопротеина Bcl-2 опосредованно способствует индукции пролиферативного пула эндометриодных гетеротопий [65]. Так в работе Стрыгиной В. А. (2018) было показано, что при рецидивах эндометриоза яичников экспрессия проапоптотического белка p53 почти в 4 раза ниже таковой при впервые оперированном эндометриозе, что свидетельствует о низком уровне апоптоза клеток очагов эндометриоза яичников. Также было продемонстрировано, что уровень экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 выше в образцах из рецидивирующих ЭКЯ в отличие от пациенток с впервые выявленным эндометриозом яичников. При этом обращает на себя внимание, что в группе с рецидивирующими эндометриодными образованиями экспрессия ингибитора апоптоза

bcl-2 в 15 раз превысила экспрессию индуктора апоптоза p53, что препятствует восстановлению баланса в про- и антиапоптотических сигнальных путях [63].

К перспективным направлениям в отношении прогноза рецидива ЭКЯ относится также изучение процессов межклеточного взаимодействия. В современных исследованиях особое внимание отводится онкобелку b-катенину — маркеру межклеточной адгезии. Помимо влияния на адгезивные свойства клетки он активно участвует и в других процессах, включая клеточный цикл и пролиферацию. В-катенин активируется под воздействием специфического регуляторного белка HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1альфа), обуславливающего инвазию эндометриальных стромальных клеток [66]. Пролетраживается повышенная экспрессия данного маркера в стенках рецидивирующих ЭКЯ.

Таким образом, следует признать, что данные современной литературы относительно патогенеза эндоме-

триоза достаточно разноречивы. Вопросы, касающиеся причин и патогенеза рецидивов ЭКЯ - одного из самых распространенных его форм, все еще недостаточно изучены, в них остается много неясного и спорного. Ясно одно - повторные оперативные вмешательства по поводу рецидива эндометриом приводят к закономерному истощению зачастую и без того сниженного овариального резерва. Поэтому современный подход к обоснованию выбора тактики ведения пациенток в рамках концепции профилактики рецидива ЭКЯ предусматривает поиск потенциальных его предикторов, в том числе биомаркеров, определяемых в экстракционной эндометриальной ткани. Персональное прогнозирование риска рецидива может стать долгожданным ключом к решению вопросов рациональной послеоперационной лечебной тактики и преодолению ассоциированного с ЭКЯ бесплодия – тому, к чему весь мир стремится в последние десятилетия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование не проводилось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bougie O., Yap M., Sikora L., Flaxman T., et al. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2019, 126, 1104–1115.
2. Chen L.C., et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *J. Affect. Disord.* 190,282–285 (2016)
3. Ramin - Wright A., et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum. Reprod.* 33, 1459–1465 (2018).
4. Soliman A.M., et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Human Reproduction.* 2016; 31(4):712-722.
5. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М. и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент.* 2020; 1(18): 23-32. / Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., et al. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-associirovannom besplodii. *Trudnyj pacient.* 2020; 1(18): 23-32. (in Russian)
6. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60: 497–502.
7. Cranney R., Condous G., Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2017; 96(6), 633–643. doi:10.1111/aogs.13114
8. Muzii L., Di Tucci C., Di Feliciano M., et al. Management of Endometriomas. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1)
9. Llarena N., Flyckt R., Falcone T. Fertility Preservation in Women with Endometriosis *Reproductive Health. Clinical Medicine Insights: Reproductive Health.* 2019;13: 1–8.
10. Exacoustos C., et al. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(4): 281-288.
11. Ozaki R., Kumakiri J., Tinelli A., et al. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. *J Ovarian Res.* 2016; 9 (1): 37. doi: 10.1186 / s13048-016-0241-z.
12. Muzii L., Achilli C., Lecce F., et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): 738–743.
13. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009; 15 (4): 441-461. doi: 10.1093 / humupd / dmp007.
14. Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., et al. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(2), 496. doi:10.3390/ jcm9020496
15. Coccia M., Rizzello F., Palagiano A., et al. Long-term follow-up after laparoscopic treatment for endometriosis: multivariate analysis of predictive factors for recurrence of endometriotic lesions and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;(157): 78–83.
16. Li X.Y., Chao X.P., Leng J.H., et al. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women. *Journal of Ovarian Research.* 2019; 12(1). doi:10.1186/s13048-019-0552-y

17. Hidari T., Hirata T., Arakawa T., et al. Contralateral ovarian endometrioma recurrence after unilateral salpingo-oophorectomy. *BMC Women's Health*. 2019; 19(1). doi:10.1186/s12905-019-0760-z
18. Liu X, Yuan L, Shen F. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *ObstetGynecol*. 2007; 109: 1411-20.
19. Coccia ME, Rizzello F, Palagiano A, et al. Long-term follow-up after laparoscopic treatment for endometriosis: multivariate analysis of predictive factors for recurrence of endometriotic lesions and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157: 78-83.
20. Guo, S.W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod. Update* 2009. 15, 441-461.
21. Vignali M., Bianchi S., Candiani M., et al. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J. Minim. Invas. Gyn*. 2005. 12, 508-513.
22. Exacoustos C., Zupi E., Amadio A. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J. Minim. Invas. Gyn*. 2006. 13, 281-288.
23. Campo S, Campo V, Gambadauro P. Is a positive family history of endometriosis a risk factor for endometrioma recurrence after laparoscopic surgery? *Reprod Sci*. 2014;21:526-531.
24. Nirgianakis K, McKinnon B, Imboden S, et al. Laparoscopic management of bowel endometriosis: resection margins as a predictor of recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93: 1262-1267.
25. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, et al. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;(208):81-85.
26. Selcuk S, Cam C, Koc N, Kucukbas M, Ozkaya E, Eser A, et al. Evaluation of risk factors for the recurrence of ovarian endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; (203):56-60.
27. Lee SY, Kim ML, Seong SJ, et al. Recurrence of ovarian endometrioma in adolescents after conservative, laparoscopic cyst enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;(30): 228-233.
28. Koga K. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum. Reprod*. 2006; (21):2171-2174.
29. Bozdog, G. Recurrence of Endometriosis: Risk Factors, Mechanisms and Biomarkers. *Women's Health*. 2015; 11(5): 693-699. doi:10.2217/whe.15.56
30. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, et al. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*. 2010;(93):716-721.
31. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, et al. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2018; 38(2):185-194
32. Küçükbaş M, Kurek Eken M, Ilhan G, et al. Which factors are associated with the recurrence of endometrioma after cystectomy?. *J Obstet Gynaecol*. 2018;(38):372-376.
33. Tobiume T, Kotani Y, Takaya H, et al. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;(205):54-59.
34. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril*. 2007;87(2):362-6.
35. Somigliana E, Benaglia L, Vercellini P, et al. Recurrent endometrioma and ovarian reserve: biological connection or surgical paradox? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:525-529
36. Roman H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know. *J Viscer Surg*. 2018;(155):S31-S36.
37. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD009590. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009590.pub2>.
38. Shaltout M.F., Elsheikhah A., Maged A.M., et al. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve. *Journal of Ovarian Research*. 2019; 12(1).doi:10.1186/s13048-019-0542-0
39. Hutchinson RW, George K, Johns D, et al. Hemostatic efficacy and tissue reaction of oxidized regenerated cellulose hemostats. *Cellulose*. 2013;20(1):537-45.
40. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):504 e1-5.
41. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):203-11.
42. Jee BC, Lee JY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. *Fertil Steril*. 2009;91(1):40-5.
43. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(7):672-7.
44. Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., et al. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reproductive Sciences*. 2018;25(3):341-346.doi:10.1177/1933719117725820
45. Kim MK, Chon SJ, Lee JH, et al. Postoperative Levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing Endometriotic cyst recurrence: a prospective observational study. *Reprod Sci (Thousand Oaks, Calif)*. 2018;25(1):39-43.
46. Cho S, Jung JA, Lee Y, et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after

- gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometrioma recurrence. *Acta Obstet Gyn Scan.* 2014;93(1): 38-44.
47. Адамян Л.В., ред. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М.; 2013. 90 с. (ed. by Adamyan L.V. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines. M.: 2013; 90 p. (In Russ.))
48. Rahmioglu N., Nyholt D.R., Morris A.P., et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(5): 702-16. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>.
49. Мелкозерова ОА, Башмакова НВ, Окулова ЕО. Генетические и эпигенетические механизмы бесплодия, ассоциированного с генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2019; 8:26-32. /Melkozerova OA, Bashmakova NV, Okulova E O. Genetic and epigenetic mechanisms of infertility associated with genital endometriosis. *Obstetrics and gynecology.* 2019; 8:26-32. (In Russian).
50. Zhang L., Xiong W., Xiong Y., et al. 17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2016; 22(7): 526-35.
51. Kokcu A. Relationship between endometriosis and cancer from current perspective. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; (284): 1473-1479.
52. Dyson M.T., Roqueiro D., Monsivais D., et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* 2014; 10(3): e1004158. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004158>.
53. Colón-Díaz M., Báez-Vega P., García M., et al. HDAC1 and HDAC2 are differentially expressed in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2012; 19(5): 483-92. <https://doi.org/10.1177/1933719111432870>.
54. Samartzis E.P., Noske A., Samartzis N., et al. The expression of histone deacetylase 1, but not other class I histone deacetylases, is significantly increased in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2013; 20(12): 1416-22. <https://doi.org/10.1177/1933719113488450>.
55. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1048-79.
56. Bulun SE. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med.* 2015; 33(3):220-224.
57. Attar E., et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2): 623-631.
58. Yuan L, Shen F, Lu Y, Liu X, Guo SW. Cyclooxygenase-2 overexpression in ovarian endometriomas is associated with higher risk of recurrence. *Fertil. Steril.* 2009; 91(4): 1303-1306
59. Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al. Estrogen receptor beta modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell.* 2015; 163:960-74. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.034
60. Monsivais D, Dyson MT, Yin P, et al. Estrogen receptor β regulates endometriotic cell survival through serum and glucocorticoid-regulated kinase activation. *Fertil Steril.* 2016; 105:1266-73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.012
61. Du Yu, Zhang Zh., Xiong W., et al. Estradiol promotes EMT in endometriosis via MALAT1/miR200s sponge function. *Reproduction.* 2018 Nov 1. pii: REP-18-0424.R2.
62. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology.* 2000;182 (3): 311-22.
63. Стрыгина В.А. Рецидивирующие эндометриозные образования яичников. Морфофункциональное состояние. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2018/ Strygina V.A. Recidiviruyushchie endometrioidnye obrazovaniya yaichnikov. Morfofunkcional'noe sostoyanie. Avtoref. diss... kand. med. nauk. Moskva; 2018. (In Russian).
64. Красильникова Л.В. Клинико-морфологические аспекты формирования эндометриозных кист яичников. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2017/ Krasil'nikova L.V. Kliniko- morfologicheskie aspekty formirovaniya endometrioidnyh kist yaichnikov. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Moskva; 2017. (In Russian).
65. Sills E.S., Alper M.M., Walsh A.P. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 146(1):30-6.
66. N. Wang, R. Huo, B. Cai, Y. Lu. Activation of Wnt/ β -catenin signaling by hydrogen peroxide transcriptionally inhibits NaV 1.5 expression. *Free Radical Biology and Medicine.* 2016; 96: 34-44

ТҮЙІНДЕМЕ

АНАЛЫҚ ЖЫНЫС БЕЗДЕРІНІҢ ЭНДОМЕТРИОЗЫ: ҚАЙТАЛАНУЛАРДЫ БОЛЖАУДЫҢ
ЗАМАНАУИ МҮМКІНДІКТЕРІ

М.Р. Оразов¹, М.З. Абитова¹, М.Б. Хамошина¹, С.В. Волкова¹,
Д.Г. Арютин^{1,2}, В.Б. Шустова³

¹ «Ресей халықтар достығы университеті» ЖБ ФМАБМ

² «Мәскеу қаласының Денсаулық сақтау департаментінің Н.Э. Бауман атындағы № 29 Қалалық клиникалық ауруханасы» Мәскеу қаласының мемлекеттік бюджеттік денсаулық сақтау мекемесі

³ «МедИнСервис» (Nova Clinic Репродукция және генетика орталығы)
Ресей, Мәскеу

Мақалада аналық жыныс безі эндометриозының қайта дамуының қауіп-қатер факторлары мен механизмдері, сондай-ақ генетикалық және молекулалық-биологиялық болжау құралдарының көмегімен оларға болжам жасаудың әлеуетті мүмкіндіктері туралы заманауи ұғымдар жинақталған.

Түйін сөздер: эндометриоз, аналық жыныс бездерінің эндометриодтық жьслауықтары, қайталау, қауіп-қатер факторлары, қайталау биомаркерлері, овариалдық резерв.

SUMMARY

OVARIAN ENDOMETRIOSIS: THE MODERN POSSIBILITIES OF RELAPSE PREDICTION

M.R. Orazov¹, M.Z. Abitova¹, M.B. Khamoshina¹, S.V. Volkova¹, D.G. Aryutin^{1,2}, V.B. Shustova³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"

² State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman of the Moscow City Health Department"

³ "MedInService" (Center for Reproduction and Genetics "Nova Clinic")
Russia, Moscow

The article summarizes the current understanding of risk factors and mechanisms of ovarian endometriosis relapses,

This article summarizes the current understanding of risk factors for relapse, mechanisms of recurrence of endometrioid ovarian cysts, as well as the potential for their prediction using genetic and molecular-biological predictors.

Key words: endometriosis, ovarian endometriomas, recurrence, risk factors, biomarkers of ovarian endometriosis recurrence, ovarian reserve.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН
+79152375292

omekan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

Хамошина Марина Борисовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН
+79166091668

khamoshina@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1940-4534>

Абитова Марианна Заурбиевна

аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского

университета дружбы народов (МИ РУДН)
+79999635352
abitovamarianna@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2684-5322>

Волкова Снежана Владимировна

аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН
+79264160146
dr.slupus@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2198-7927>

Арютин Дмитрий Геннадьевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН,
заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана»
Департамента здравоохранения г. Москвы
+79037729538
aryutin@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>
pd0102@mail.ru

Шустова Виктория Борисовна

Врач – акушер-гинеколог Центра репродукции и генетики Nova Clinic
+7 (495) 432-21-64
shustova.vik @yandex.ru

DOI 10.37800/RM2020-1-31

MPHTI 76.29.48

UDC 618.14-002.27

CHRONIC ENDOMETRITIS - MODERN CONCEPTS, PRINCIPLES OF MAINTENANCE. LITERATURE REVIEW

E.Askar¹, R.K.Valiev¹, A.N.Rybina¹, A.K.Auelbekova²

¹ ICCR PERSONA

² NAO KazNMU named after S. D.Asfendiyarov

Kazakhstan, Almaty

ABSTRACT

In our review article, we assessed the etiological factors of chronic endometritis, the most frequent manifestations of clinical and endoscopic data, the effectiveness of various diagnostic procedures and existing treatment methods. However, until now, many questions of the optimal algorithm for the diagnosis and treatment of this pathology remain open and require further study. In connection with the above, a certain practical and scientific interest may be of prospective studies assessing modern diagnostic and treatment methods for ChE, their impact on the number of unsuccessful reproductive outcomes of ART programs, taking into account the personal characteristics of the reproductive system of patients.

Key words: *Chronic endometritis, CD138, infertility, endometrial receptivity, implantation, reproductive failure, pregnancy failure.*

Chronic endometritis is a persistent inflammation of endometrium which caused by infectious agents, leading to disruption of cyclic biotransformation and endometrial receptivity [1]. CE, as a separate nosological form, was first identified in the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, Revision 9, 1975. The disease occurs mainly in women of reproductive age. The number of patients with chronic endometritis and infertility are increasing. According to Japanese researchers, chronic endometritis occurs in 22 per cent of IVF patients, in 14 per cent of unexplained infertility and in 23.6 per cent of women with miscarriages in the first trimester [1,2]. Among women with verified CE, 60 per cent are diagnosed with infertility (22.1 per cent with primary fertility, 36.5 per cent with secondary fertility), and 40 per cent of women are diagnosed with IVF failure. In patients with several failed attempts of IVF, the prevalence of CE is as high as 80 per cent, with the average number of failures in ART programmes being approximately 3 per woman. According to various studies, CE is the only diagnosed cause of pregnancy failure in 47.4-52.1 per cent. [3,4,5,6].

The endometrial factor occupies a significant place in the genesis of reproductive failure. Optimal conditions for the embryo implantation may occur only during a regulated days which is called "implantation window". The period when the uterus is receptive for the embryo implantation, occurs around 6 days after the peak of luteinizing hormone level [7], or 20-24 days of 28-day menstrual cycle (m. c.) [7,8]. Implantation is a multi-stage process of intermolecular and intercellular interactions, which are determined by the synchronicity of embryo development and endometrium [7]. Successful implantation defines a complex of structural-functional characteristics of endometrium (genetic, proteomic and morpho-

logical), united by the term of «endometrial receptivity» [8]. Expression of genes encoding specific proteins reflects the essence of the genetic level of endometrial receptivity. The protein level includes receptors for sexual steroid hormones, various adhesion molecules, cytokines, and growth factors that play a crucial role in the blastocyst implantation process. [9] The morphological characteristics are the state of stroma and endometrial glands and the quantity and quality of endometrial pinopodium. [10] Integrin molecules are the transmembrane glycoprotein family consisting of non-covalently bound α - and β -subunits which play a significant role in the processes of implantation and progression of pregnancy. [11]

ETIOLOGY

For almost a century, the cavity of the uterus was considered sterile under normal conditions [12, 13]. This sterility was thought to be supported by the mucous membrane of the cervix, which provided an impenetrable barrier against the penetration of bacteria from the vagina [14]. However, this hypothesis has been disproved, and recent studies have shown that microorganisms have been detected even in the endometrium of healthy women. [15-17]. In addition, it has been shown that cervical mucus does not completely block the penetration of vaginal bacteria into the uterine cavity [17, 18]. In addition, microbial particles can be moved from the vagina to the uterus through the cervical canal for several minutes due to the function of the uterine peristaltic pump [19,20]. The existence of microorganisms in the uterus are thought to be a main cause of CE, since antibiotic treatment has been reported to be an effective therapy for CE. The prolonged and often asymptomatic persistence of infectious agents in endometrium at CE leads to pronounced changes in

tissue structure and function, caused disruption of proliferation and normal cyclic transformation, impeding normal implantation and placentation, forming a pathological response to pregnancy [21, 22]. The most frequent infectious agents are common bacteria frequently found in the uro-genital area such as *Streptococcus* (27%), *E. coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) and *Ureaplasma urealyticum* (11%) (19). The presence of *Chlamydia trachomatis* is only 2.7%, and *Neisseria gonorrhoeae* is practically un-detectable as causative in CE (20). These findings are in line with the results of the PEACH study (21), showing that 60% of women with PID present non-gonococcal or *Chlamydia* infection. [17,21,22].

There is a question about the origin of bacteria in the uterine cavity. Cicinelli and et al. [17] examined bacterial cultures of endometrial tissues in 438 CE patients and found pathogens in only 73% of their cohort. Moreover, in patients positive for pathogenic bacteria in both vaginal secretions and endometrial tissue, only 32.6% cultured the same bacterial species. These data suggest that the results of bacterial cultures in the vaginal cavity cannot predict the microbiome of endometrium in patients with CE. In addition, the cause of CE may not necessarily be a rising infection from the intravaginal bacterial flora, or the progression of intrauterine bacterial colonization is not depend on the vaginal bacterial flora after its formation. [18] According to the recent research the peritoneal microorganisms from the gastrointestinal tract can reach the uterus via the fallopian tube and could be one of the cause of CE. Future investigation is needed to determine the origin and pathway of colonized microorganisms causing CE. The herpes simplex virus and cytomegalovirus may also cause CE, but the link between the viral infection and the occurrence of CE remains undetermined. [24]

The results of these studies indicate that the role of microorganisms in the occurrence of CE and the mechanism of their progression require further study.

CLINIC

Chronic endometritis (CE) is generally asymptomatic or has vague symptoms, such as abnormal uterine bleeding, pelvic pain, and leukorrhea. Clinically CE presents with very subtle symptoms or remains asymptomatic, like dysfunctional uterine bleeding (DUB), pelvic discomfort, leukorrhea and hence the reduced rate of getting diagnosed in usual population. [25]. According to FIGO 2009, abnormal uterine haemorrhage is characterized by intermittent uterine haemorrhage (which was previously treated as metrorrhagia, peri- and postmenstrual secretions) and heavy menstrual haemorrhage. Some authors believe that the leading clinical symptom of CE is extensive intermenstrual uterine haemorrhaging, diagnosed in 52-94% of cases [26, 27]. Several authors report a high incidence of persistent pain syndrome - 50-56% of cases [28]. 60.4% of cases are diagnosed with infertility (more often secondary), as well as failed attempts of IVF and ET in 37% [30]. E. Johnston-Macananny et al. showed that in IVF cycles, the frequency of implantation in patients with CE was lower than in the control group without CE, 12% and 33% respectively. The key to the success of the restoration of reproductive function is the rapid and accurate determination of the cause of infertility, which is possible by only in rational finding the methods of diagnostics and the connections between the dif-

ferent stages of examination and treatment. [29, 30]

DIAGNOSTICS

The gold standard for diagnosis of CE is a hysteroscopy with endometrial morphology, which is carried out by aspiration biopsy by vacuum Pipelle curettes. Difficulties of the hysteroscopy interpretation are the lack of typical macroscopic characteristics of the CE, the hotspot nature of the inflammatory process and the erased forms of the disease. The sensitivity of hysteroscopy diagnostic is 55%, and the specificity is 92-99%[30]. The endometrial pipelle biopsy is painless and practically does not cause complications, therefore it does not require anesthesia. Early morphological examination of the endometrium can be crucial in determining the mechanisms of the endometrial receptivity violation and for restoration of possible reproductive health disorders [31, 32]. Usual hysteroscopic findings for characteristic CE include presence of local or diffuse hyperemia, edema of the stroma and presence of micropolyps (less than 1 mm in size, Fig.1) [33].

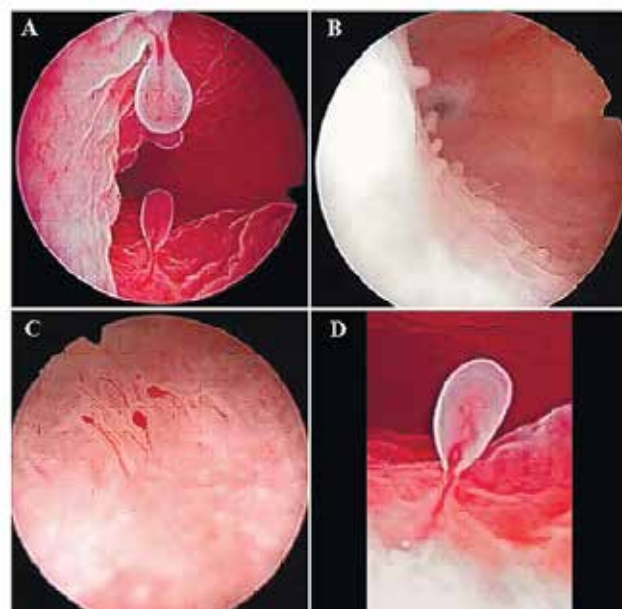


Figure 1 -

A) The surface of the endometrium is completely covered with micropolyps. B) Isolated micropolyps on the lateral wall of the cavity. C) The mucosa appears thick, edematous, diffuse hyperemic, with presence of micropolyps. D). Detailed image of the appearance of the endometrium micropolypl.

According to Cicinelli et al. [34,35] the presence of endometrial micropolyps at hysteroscopy suggests the existence CE. The presence of micropolypl in fluid hysteroscopy was reported to have high positive predictive values (93.7%). 85 micropolyps were recorded in 96 cases (11.7% of all hysteroscopy results), 90 (93.7%) of which had histologically confirmed CE. Women without micropolyps had a significantly lower incidence of CE (78 cases, prognostic value 10.8%).

In recent years, the commonly accepted criteria for the morphological diagnosis of chronic endometritis are [36]: inflammatory infiltrates, the presence of plasma cells, focal fibrosis of stroma, sclerotic changes in the wall of the endometrial spiral arteries.

Differences in the interpretation of histological characteristics of CE are due to the existence of variants, which are determined by the peculiarities of the general and tissue reactivity, the etiological factor, the duration of the disease, the presence of aggravations and the degree of their expression. (Savelyeva G.M., Breusenko V.G., Kapushova L.M., Hysteroscopy, Atlas and Management, 2013)

In addition to plasma cells, there may be a high proliferation of stromal cells, dissociated maturation between epithelium and stroma, and a pronounced inflammatory reaction. [37, 38] If the role of plasma cells (secretes large concentrations of antibodies) is taken into account, CE can describe a condition in which immune cells control some aberrant pathogens that have been present in the uterine cavity for long periods, and regulate their location until intense inflammation [39,40]. There is no single diagnostic criterion for CE worldwide.

According to Bayer-Garner IB and et al. [41] the accepted gold standard for diagnosis of CE is a presence of the plasma cells in endometrial tissue. However, their histological identification is sometimes hampered by the presence of mononuclear cell infiltration, mitosis and proliferation of stromal cells, plasmacytoid appearance of stromal cells (fibroblasts and mononuclear cells) or decidual transformation of the endometrium during late secretory phase. Also, the plasma cell membrane demonstrates a strong positive immunohistochemical staining of the CD138, while the cytoplasm demonstrates a mild positive staining, which makes it easy to distinguish cells in fields of 200x and 400x. Therefore, in samples of endometrium suspected of chronic endometritis, plasma cells have not been identified using hematoxyline and eosine staining in preparations where CD138 plasma cells have been easily identified, thereby increasing the frequency of detection of chronic endometritis. Hence, the immunohistochemical staining of CD138 can improve the frequency and accuracy of diagnosis of chronic endometritis [Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1

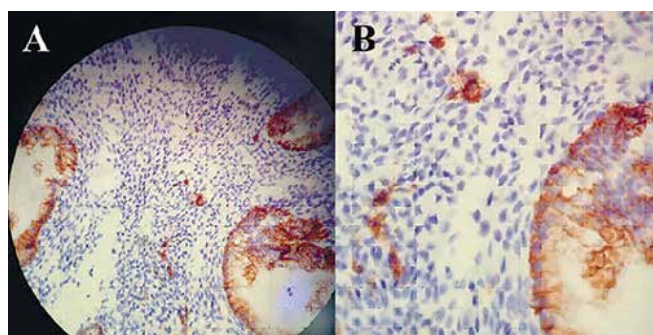


Figure 2 - Immunohistochemistry of chronic endometritis.

A. Fragment of endometrial biopsy specimen showing glandular cell surface syndecan 1 immunoreactivity. Plasma cells are highlighted by syndecan 1 staining in the center of the picture (original magnification: $\times 400$) and B. More detailed picture of plasma cell syndecan 1 immunoreactivity.

Syndecan 1 is a proteoglycan of the transmembrane heparan sulfate type presenting on the surface of plasma cells and keratinocytes, while it is not expressed in mononuclear cells, lymphocytes or endometrial stromal cells. It is also known as

CD138, facilitating detection of plasma cells and presence of CE, not affected by intra- and inter-observer variability (42).

Yu-qing Chen1 and et al. compared the frequency of chronic endometritis with the presence of CD138 and the traditional histological method with hematoxyline eosine staining, and proved the diagnostic value of the CD 138 marker. It is recommended to carried out clinical immunohistochemistry and histological examination at the same time to increase the accuracy of the CE diagnosis [43,44]. Furthermore, it is important to obtain standardization of the current diagnostic techniques.

The most important factor in the diagnosis of chronic endometritis and especially find out the prediction of Repeated Implantation failure (RIF) is the determination of levels of estradiol (E2) and progesterone (P) receptors in endometrium. In women with reproductive impairment against the background of CE, there is a tendency to decrease the expression of progesterone and estrogenic receptors both at the stage of their formation in the proliferative phase and during the period of «window of implantation», which should be considered as one of the pathogenetic stages in the development pregnancy failure. The inflammatory process in endometrium, manifested by clear morphological changes on the 6th to 9th day of the menstrual cycle, alters the formation of estrogen and progesterone receptors, and this trend increases in the secretory phase of the menstrual cycle. This confirms that the main mechanism for the formation and development of proliferative processes in the uterus is the violation of the expression of steroid hormone receptors [45,46].

Multiple proteins are essential for the endometrial receptivity. The member of the family interleukin-6 - leukemia-inhibiting factor (LIF) - is synthesized in different tissues and organs, plays a significant role in regulating the female reproductive system [47,48]. The expression of receptors to LIF (LIF-R and glycoprotein gp130) is observed on the surface of the blastocyte and placenta, as well as on the surface of the iron and epithelium [49]. The interaction of LIF with its LIF-R receptor triggers signaling pathways, activating the synthetic function of endometrium, thus ensuring its receptivity [47]. It is assumed that LIF plays a significant role in the implantation processes and pregnancy progression [50]. LIF is currently the most studied proteins. The implantation process is directly influenced by integrins, molecules of a family of transmembrane glycoproteins consisting of non-covalently bound α - and β -subunits. The binding of integrins by their ligands leads to the rearrangement of cell cytoskeleton proteins and the activation of intracellular signaling pathways involved in the regulation of adhesion, migration, and invasion. Several integrin subclasses [51] are expressed on the surface of endometrial cells. The role of the integrins $\beta 1$ and $\beta 3$ in the implantation process has been proven [52]. Some researchers believe that the determination of the level of integrin $\alpha \beta 3$ in endometrium during the «window of implantation» period is a reliable diagnostic marker in the evaluation of the endometrial receptivity. [53].

Therefore, persisting microbial agents in endometrium alter the expression level of immunomodulator molecules responsible for the functional integrity of the immune system, and the hyperexpression of sindechen-1 (CD138) contributes to the modification of the endometrial receptivity. [54]

TREATMENT OF CE

Treatment of chronic endometritis is a complex but important task, especially in women with infertility and repeated implantation failure. The majority of scientists agree on the advisability of carrying out integrated treatment of CE in two stages [55,56]. The essence of the first stage is eliminating the microbial factor and/or reducing the activity of the viral invasion by means of ethiotropic therapy [57]. The aim of the latter is to restore the morphofunctional potential of endometrium by eliminating secondary tissue damage - the correction of fibrous and sclerotic processes, regeneration of hemodynamics and activity of endometrial receptivity. [58,59]. The complex therapy of chronic endometritis makes it possible to restore the damaged tissue, homeostasis and the endometrial receptivity, which leads to the restoration of reproductive function.

Doxycycline, a broad-spectrum antibiotic, is a standard treatment to prevent intrauterine infection after abortion and has long been used worldwide and has been listed for treatment of CE. Johnston-Mckinney et al. reported that 66.7 per cent of patients with CE were included in the study and were cured by the administration of doxycycline (200 mg / day for 14 days); The scheme of the second treatment, including ciprofloxacin and metronidazole (500 mg each day for 14 days), cured the remaining patients [60]. Kitaya et al., also reported that 92.3% of CE and RIF patients were treated in the same way [62]. Additional treatment using a combination of ofloxacin (400 mg / day for 14 days) and metronidazole (500 mg / day for 14 days) cured the remaining patients. Overall, the recovery rate was 99 %.

According to the results of the endometrial microbial examinations, Cicinelli et al. classified the antibiotic regimens for the treatment of CE women with a history of RIF (63). Ciprofloxacin (1,000 mg per day for 10 days) was used for most patients who were positive for Gram-negative bacteria, whereas a combination of amoxicillin/clavulanate (2 g per day for 8 days) was given to those with Gram-positive bacteria. The patients with mycoplasma and/or ureaplasma species were treated with josamycin (2 g per day for 12 days) along with minocycline (200 mg per day for 12 days) as the second-line regimen. The patients with negative endometrial microbial examinations were administered a combination of ceftriaxone (250 mg, single dose, IM injection), doxycycline (200 mg per day for 14 days), and metronidazole (1,000 mg per day for 14 days). In this retrospective study, 28 of the patients overcame CE with a single course of antibiotic regimen, whereas 23% (14/61) and 25% (15/61) required the second course and the third course of antibiotic treatment, respectively. The remaining 25% (15/61) were resistant to three-time repetition of the same regimen.

According to a retrospective study by Cicinelli et al, the results of ART programmes in women after oral antibiotic therapy (AB) were significantly higher than in untreated patients (65 per cent versus 33 per cent and 60.8 per cent versus 13.3 per cent, respectively) [64].

Konstantinos Sfakianoudis et al described a series of cases, where patients were offered the option of intrauterine antibiotic infusion, in order to provide a more efficiency approach in treating the persistent nature of CE. The treatment cycle was set for a period of one month, including 10 infusions during this period. With regard to the volume used

for intrauterine infusions, each infusion included 3-4 ml, a volume corresponding to the cavity's maximum capacity. Regarding to the antibiotic regime in use, their protocol included a solution for intravenous injection of ciprofloxacin at a concentration of 200 mg / 100 ml. The antibiotic infusions were carried out using a 23 cm soft Embryo Replacement Catheter. After treatment, patients were sent for reassessment during the subsequent follicular phase of the menstrual cycle with a biopsy of endometrium, for histological and microbiological studies. The reassessment provided encouraging evidence that intrauterine infusion therapy with antibiotics was not only well tolerated by patients without adverse or unexpected events, but was also largely able to mitigate the signs of endometritis.[65]

The hormonal therapy in the comprehensive treatment of CE remains a matter of debate. Currently, only differential hormonal therapy is considered warranted in the case of ovarian hypofunction or anovulation. However, according to the randomized studies, hormonal therapy has been justified to improve the endometrium thickness and its microcirculation - combined oral contraceptives from the 1st to 5th day of the menstrual cycle of at least 3 months or progestins from 16 to 25 months Day of menstrual cycle at least 3 months (didrogestron at 10 mg twice a day or micronized progesterone at 100 mg twice a day). In addition, when infection is generalized, the excess of inflammatory response is reduced the systemic anti-inflammatory and immunomodulating action of the COC's component [66].

CONCLUSION

Therefore, the chronic inflammatory process in endometrium is realized at the cellular level in the form of the following disorders: disorders of metabolism, disorders of the immunocompetent chain and development of autoimmune processes, deterioration of microcirculation, increasing hypoxia, imbalance of pro-oxidant and antioxidant systems. CE is a clinically significant nosological unit from the point of view of reproduction, and further study of its etiology and pathogenesis is needed to improve understanding of the inflammatory process and to improve the treatment and prevention methods. Recent clinical studies of RPL and RIF patients have shown that antibiotic treatment of CE can significantly alter reproductive outcomes. The curing of CE should be monitored.

The issue of hyperdiagnosis of CE and the risk of hyperpolyprogrammasy also deserves attention. The diagnosis of CE should be based on a combination of hysteroscopy, routine histology, immunogistics and clinical data.

In our review, we have evaluated the effectiveness of various diagnostic procedures and treatment of CE. We have evaluated the efficiency of the various diagnostic procedures. However, the questions of optimal algorithm of diagnosis and peculiarities of treatment of this pathology remain open and require further study. Therefore, in order to clarify the assessment of the effectiveness of diagnosis and treatment, as well as possible correlations between CE and poor reproductive outcomes, well-designed predictive studies or Rcts should be conducted.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75(1): 13-22.
2. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15(1): 16.
3. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., Хронический эндометрит: руководство. - М.: ГЭОТАР – Медиа, - 2013.
4. Коркан А.И., Пулатова А.А., Жолдасов Р.А., Гистероскопическая картина при генитальных эндометриозах. *Репродуктивная медицина.* – 2014, 2 (18–19).
5. Жумашева А.Т. Хронический эндометрит. *Гигиена, эпидемиология, иммунобиология.* – Алматы, - №2, - 2012
6. Крылова Ю.С., Шарфи Ю.Н., и др. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия // *Молекулярная медицина.* – 2014. – № 5. – С. 24–28. [Krylova YuS, Sharfi YuN, et al. Immunohistochemical criteria for endometrial receptivity during implantation window. *Molekuljarnaja medicina.* 2014; (5):24-8. (In Russ.)]
7. Aganezov SS, Ponomarenko KYu, Morotskaya AV, Aganezova NV. Expression of steroid receptors in the endometrium of women with disorders of the reproductive system. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal).* 2016; (12):90-93. (In Russ.)
8. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27:497-505.
9. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28(1): 14-38.
10. Bruce A. Lessey, Ph.D., M.D., Arthur J. Castelbaum, M.D., Lynda Wolf, M.D., Wendy Greene, Mary Paulson, William R. Meyer, M.D., and Marc A. Fritz, M.D. Use of integrins to date the endometrium. *FERTILITY AND STERILITY* VOL. 73, NO. 4, APRIL 2000
11. Bloor D.J., Metcalfe A.D., Rutherford A. Expression of cell adhesion molecules during human preimplantation embryo development. *Mol.Hum.Reprod.*2002, Vol.8, N3, 237-45
12. Carre G, Naud C. Tissier: Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (état normal et pathologique) (на французском языке) (Диссертация). Парижский университет, Париж, 1900.
13. James. M Baker., D.M.Chase, Melissa M. Herbst-Kralovetz., Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front. Immunol.*, 02 March 2018
14. Quayle AJ: The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells. *J Reprod Immunol.* 2002, 57: 61-79. 10.1016/S0165-0378(02)00019-0.
15. Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, Kiviat N, Stevens CE, Critchlow C, DeRouen T, Holmes KK: Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. *Jama.* 1990, 263: 54-59. 10.1001/jama.263.1.54.
16. Hemsell DL, Obregon VL, Heard MC, Nobles BJ. 1989. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *The Journal of Reproductive Medicine* 34:872-874.
17. Hemsell DL, Obregon VL, Heard MC, Nobles BJ. 1989. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *The Journal of Reproductive Medicine* 34:872–874.
18. Cicinelli E, Parisi C, Galantino P, Pinto V, Barba B, Schonauer S. Reliability, feasibility and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. *Fertil Steril.* 2003;80:199-202
19. Chen, C., Song, X., Wei, W., Zhong, H., Dai, J., Lan, Z., et al. (2017) The Microbiota Continuum along the Female Reproductive Tract and Its Relation to Uterine-Related Diseases. *Nature Communications*, 8, 875
20. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB, PID Evaluation and Clinical Health Study Investigators. 2004. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 39:990–995.
21. Polisseni F, Bambilra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 55(4): 205-210.
22. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75(1): 13-22.
23. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016; 4: e1602.
24. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(5): 611. e1-9.
25. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011; 95(3):1156-8
26. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 64. / Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 64. [in Russian]
27. Heller DS. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies. *Menopause* 2011; 18 (4): 412–5
28. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада X, 2005; 304. / Sidel'nikova V.M. Privychnaia poteria beremennosti. M.: Triada Kh, 2005; 304. [in Russian]
29. Евсеева ММ. Естественные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении женщин с

- последствиями хронического воспаления органов малого таза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Evseeva MM. Estestvennye i preformirovannye fizicheskie faktory v vosstanovitel'nom lechenii zhenshchin s posledstviyami khronicheskogo vospaleniia organov malogo taza. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian]
30. Ранние сроки беременности. Под ред. В.Е.Радзинского, А.А.Оразмурадова. М., 2009; 479. / Rannie sroki beremennosti. Pod red. V.E.Radzinskogo, A.A.Orazmuradova. M., 2009; 479. [in Russian]
 31. Левиашвили М.М., Демура Т.А., Мишиева Н.Г. и др. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2012; 4 (1): 65–9. / Leviashvili M.M., Demura T.A., Mishieva N.G. i dr. Otsenka retseptivnosti endometriia u patsientok s bezuspeshnymi programmami ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia v anamneze. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 4 (1): 65–9. [in Russian]
 32. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Bulletti C, Colafoglio G. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12(6): 514-518.
 33. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod.* 2005; 20(5): 1386-1389
 34. Guo GL, Chen SY, Zhang W, Zhang C, He L. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013; 40(2): 250-252.
 35. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит. Архив патологии. 2000; 3 (62): 48–52. / Kuznetsova A.V. Khronicheskii endometrit. *Arkhiv patologii.* 2000; 3 (62): 48–52. [in Russian]
 36. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol.* 1981; 58(2): 176-184.
 37. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined his-4. topathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *International Journal of Gynecologic Pathology* 2010
 38. Kitaya K, Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp Ther Med.* 2013; 5(2): 485-488.
 39. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011; 96(6): 1451-1456.
 40. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128(9): 1000-1003.
 41. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol.* 2010; 23(8): 1136- 1146.
 42. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016; 105(1): 106-110. Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15(1):16. Published 2017 Mar 4.
 43. Афан А.И., Долгушина Н.В. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Гинекология. 2014; 16 (5): 78–83. / Afyan A.I., Dolgushina N.V. Thin endometrium in ivf practice (literature review). *Gynecology.* 2014; 16 (5): 78–83. [in Russian]
 44. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. и др. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 5: 21–7. / Zarochentseva N.V., Arshakian A.K., Men'shikova N.S. i dr. Khronicheskii endometrit: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2013; 5: 21–7. [in Russian]
 45. Creus, M. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study / M. Creus, J. Ordi // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 683-93.
 46. Амбарцумян Э.М., Агаджанова Л.М. Роль фактора, ингибирующего лейкомию, в репродукции человека. *Акуш и гин* 2004; 2: 17-21.
 47. Delage G., Moreau J.F., Taupin J.L. In-vitro endometrial secretion of human interleukin for DA cells/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1995; 10: 9: 2483-2488.
 48. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. М. «Бином», 2003, 268с.
 49. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*, Т.16, №1, С. 104-109.
 50. Nakayama J., Aoki D., Suga T., Akama T.O. Implantation-dependent expression of trophinin by maternal fallopian tube epithelia. *Am.J.Pathol.* 2003, Dec.;163(6):2211-9.
 51. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020; 13(4): 250-256.
 52. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Amercyck L, Bourgain C, Fauser B, Devroey P. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2009;91:4:9-11.
 53. Mikhkina EA, Ellinidi VN, Davydova NI, Dobrotvortseva OA, Kalinina NM. Tactical approaches to diagnosis of intrauterine pathology during of female's reproductive function. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2006; 4:105-106 (spetsvypusk). (In Russ.).
 54. Пестрикова Т. Ю., Юрасов И. В., Юрасова Е. А. и др. Рациональные методы диагностики и терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы после преждевременного прерывания бере-

- менности // *Акушерство и гинекология*. 2011. № 1.
55. Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // *Fertil. Steril*. 2011. Т. 95. № 2123. P.13–17.
56. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge // *Gynecol. Endocrinol*. 2014. Т. 30. № 6. P. 409–414.
57. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом // *Трудный пациент*. – 2012. – Т. 10, №5
58. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Тактика выбора антибиотика для терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // *Гинекология*. – 2009; 5 (11): 34-37
59. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93 (2): 437–41.
60. Kotaro Kitaya Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications *American Journal Of Reproductive Immunology* 75(1)
61. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015; 30(2): 323-330.
62. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review
63. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nikas, Y. et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Women's Health* 18, 197 (2018).
64. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018; 20 (6): 53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070

REFERENCES

1. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75(1): 13-22.
2. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15(1): 16.
3. Suh G.T., Shurshalina A.V., Hronicheskiy endometrit: rukovodstvo. - M.: GEOTAR – Media, - 2013.
4. Korkan A.I., Pulatova A.A., Zholdasov R.A., Gisteroskopicheskaya kartina pri genitalnyih endometrioazah. *Reproduktivnaya meditsina*. – 2014, 2 (18–19).
5. Zhumasheva A.T. Hronicheskiy endometrit. *Gigiena, epidemiologiya, immunobiologiya*. – Almatyi, - #2, - 2012
6. Krylova Yu.S., Sharfi Yu.N., i dr. Immunogistohimicheskie kriterii implantatsionnoy vospriimchivosti endometriya // *Molekulyarnaya meditsina*. – 2014. – # 5. – С. 24–28. [Krylova YuS, Sharfi YuN, et al. Immunohistochemical criteria for endometrial receptivity during implantation window. *Molekuljarnaja medicina*. 2014; (5):24-8. (In Russ.)]
7. Aganezov SS, Ponomarenko KYu, Morotskaya AV, Aganezova NV. Expression of steroid receptors in the endometrium of women with disorders of the reproductive system. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2016; (12):90-93. (In Russ.)
8. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013;27:497-505.
9. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28(1): 14-38.
10. Bruce A. Lessey, Ph.D., M.D., Arthur J. Castelbaum, M.D., Lynda Wolf, M.D., Wendy Greene, Mary Paulson, William R. Meyer, M.D., and Marc A. Fritz, M.D. Use of integrins to date the endometrium. *FERTILITY AND STERILITY* VOL. 73, NO. 4, APRIL 2000
11. Bloor D.J., Metcalfe A.D., Rutherford A. Expression of cell adhesion molecules during human preimplantation embryo development. *Mol.Hum.Reprod*.2002, Vol.8, N3, 237-45
12. Carre G, Naud C. Tissier: Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (état normal et pathologique) (на французском языке) (Диссертация). Парижский университет, Париж, 1900.
13. James. M Baker., D.M.Chase, Melissa M. Herbst-Kralovetz., Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front. Immunol.*, 02 March 2018
14. Quayle AJ: The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells. *J Reprod Immunol*. 2002, 57: 61-79. 10.1016/S0165-0378(02)00019-0.
15. Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, Kiviat N, Stevens CE, Critchlow C, DeRouen T, Holmes KK: Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. *Jama*. 1990, 263: 54-59. 10.1001/jama.263.1.54.
16. Hemsell DL, Obregon VL, Heard MC, Nobles BJ. 1989. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *The Journal of Reproductive Medicine* 34:872-874.

17. Hemsell DL, Obregon VL, Heard MC, Nobles BJ. 1989. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *The Journal of Reproductive Medicine* 34:872–874.
18. Cicinelli E, Parisi C, Galantino P, Pinto V, Barba B, Schonauer S. Reliability, feasibility and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. *Fertil Steril.* 2003;80:199-202
19. Chen, C., Song, X., Wei, W., Zhong, H., Dai, J., Lan, Z., et al. (2017) The Microbiota Continuum along the Female Reproductive Tract and Its Relation to Uterine-Related Diseases. *Nature Communications*, 8, 875
20. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB, PID Evaluation and Clinical Health Study Investigators. 2004. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 39:990–995.
21. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 55(4): 205-210.
22. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75(1): 13-22.
23. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016; 4: e1602.
24. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(5): 611. e1-9.
25. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011; 95(3):1156-8
26. Suhikh G.T., Shurshalina A.V. *Hronicheskiy endometrit: rukovodstvo.* M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 64. / Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Khronicheskii endometrit: rukovodstvo.* M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 64. [in Russian]
27. Heller DS. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies. *Menopause* 2011; 18 (4): 412–5
28. Sidelnikova V.M. *Privychnaya poterya beremennosti.* M.: Triada H, 2005; 304. / Sidel'nikova V.M. *Privychnaia poteria beremennosti.* M.: Triada Kh, 2005; 304. [in Russian]
29. Evseeva MM. *Estestvennyie i preformirovannyie fizicheskie faktoryi v vosstanovitel'nom lechenii zhenschin s posled stviyami hronicheskogo vospaleniya organov malogo taza.* Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. / Evseeva MM. *Estestvennye i preformirovannye fizicheskie faktory v vosstanovitel'nom lechenii zhenshchin s posledstviyami khronicheskogo vospaleniya organov malogo taza.* Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian].
30. *Rannie sroki beremennosti.* Pod red. V.E.Radzinskogo, A.A.Orazmuradova. M., 2009; 479. / *Rannie sroki beremennosti.* Pod red. V.E.Radzinskogo, A.A.Orazmuradova. M., 2009; 479. [in Russian]
31. Leviashvili M.M., Demura T.A., Mishieva N.G. i dr. Otsenka retseptivnosti endometriya u patsientok s bezuspeshnymi programmami ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya v anamneze. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 4 (1): 65–9. / Leviashvili M.M., Demura T.A., Mishieva N.G. i dr. Otsenka retseptivnosti endometrii u patsientok s bezuspeshnymi programmami ekstrakorporalnogo oplodotvoreniia v anamneze. *Akusherstvo i ginekologiiia.* 2012; 4 (1): 65–9. [in Russian]
32. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Bulletti C, Colafoglio G. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12(6): 514-518.
33. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod.* 2005; 20(5): 1386-1389
34. Guo GL, Chen SY, Zhang W, Zhang C, He L. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013; 40(2): 250-252.
35. Kuznetsova A.V. *Hronicheskiy endometrit.* *Arhiv patologii.* 2000; 3 (62): 48–52. / Kuznetsova A.V. *Khronicheskii endometrit.* *Arkhiv patologii.* 2000; 3 (62): 48–52. [in Russian]
36. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol.* 1981; 58(2): 176-184.
37. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined his-4. topathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *International Journal of5. Gynecologic Pathology* 2010
38. Kitaya K, Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp Ther Med.* 2013; 5(2): 485-488.
39. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011; 96(6): 1451-1456.
40. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128(9): 1000-1003..
41. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol.* 2010; 23(8): 1136- 1146.
42. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016; 105(1): 106-110. Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15(1):16. Published 2017 Mar 4.

РЕЗЮМЕ

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ, ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**Е. Аскар¹, Р.К. Валиев¹, А.Н. Рыбина¹, А.К. Ауелбекова²**¹ МКЦР PERSONA² НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

В нашей обзорной статье мы провели оценку этиологических факторов хронического эндометрита, наиболее частых проявлений клинических и эндоскопических данных, эффективности различных диагностических процедур и существующих методов лечения. Однако до настоящего времени многие вопросы оптимального алгоритма диагностики и лечения данной патологии, остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. В связи с вышеизложенным определенный практический и научный интерес могут представлять проспективные исследования оценки современных методик диагностики и лечения ХЭ, их влияние на число неудачных репродуктивных исходов программ ВРТ с учетом персональных особенностей репродуктивной системы пациентов.

Ключевые слова: хронический эндометрит, репродуктивные неудачи, рецептивность эндометрия, имплантация, СД 138,

ТҮЙІНДЕМЕ

СОЗЫЛМАЛЫ ЭНДОМЕТРИТ- ЗАМАНАУЙ КӨЗҚАРАСТАР, ЖҮРГІЗУ ПРИНЦИПТЕРІ. ӘДЕБИ ШОЛУ**Е. Аскар¹, Р.К. Валиев¹, А.Н. Рыбина¹, А.К. Ауелбекова²**¹ PERSONA РХКО² С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ АО

Бұл мақалада біз созылмалы эндометриттің пайда болу себебінің этиологиялық факторларын, жиі кездесетін клиникалық және эндоскопиялық белгілерін, сонымен қатар әртүрлі диагностикалық және емдеу әдістерінің тиімділігін бағаладық. Бірақ, осы уақытқа дейін диагностиканың оңтайлы алгоритмі және бұл патологияны емдеу ерекшеліктері туралы сұрақтар ашық күйінде қалып, әрі қарай зерттеуді қажет етеді. Сондықтан да жоғарыда көрсетілген мәліметтер бойынша диагностика мен емдеудің тиімділігін бағалау үшін белгілі бір практикалық және ғылыми қызығушылықтарды, сондай-ақ созылмалы эндометрит және сәтсіз репродуктивті нәтижелер арасындағы ықтимал корреляцияны нақтылау үшін пациенттердің репродуктивті жүйесінің жеке ерекшеліктерін негізге ала отырып мұқият әзірленген проспективті зерттеулер немесе РКИ жүргізу керек.

Түйін сөздер: созылмалы эндометрит, репродуктивті сәтсіздіктер, эндометрий рецептивтілігі, имплантация, СД 138

DOI 10.37800/RM2020-1-32

MPHTH 76.29.48

IN-VITRO ACTIVATION OF OVARIAN FOLLICULAR RESIDUAL RESERVE

E. Girsh, A. Harlev, L. Grin

Fertility and IVF Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Barzilai University Medical Center,
Ben-Gurion University
Israel, Be'er Sheva

CONDENSATION

The newly developed in-vitro activation (IVA) method provides a novel fertility treatment for patients with premature ovarian insufficiency. The IVA method pretends to promote growth of residual ovarian follicles at early stages of their development. Based on preliminary data, poor ovarian response (POR) patients with decreased ovarian reserve (DOR) who have multiple secondary follicles, IVA is a promising technique to promote growth of secondary follicle as well.

Key words: *premature ovarian insufficiency, in-vitro activation (IVA) method, poor ovarian response (POR)*

INTRODUCTION

Throughout the female life span under physiological circumstances, the majority of ovarian follicles do not enter the stage of cyclic recruitment and undergo atresia until near complete follicular exhaustion coincides with menopause. Approximately 250,000 primordial follicles are present at menarche, whereas only a few hundreds or thousands remain at the end of reproductive life [Block E. 1952].

Age-related decreased fertility has become an increasing challenge. The average age of first-time motherhood has increased dramatically over last decades. Natural fecundity as well as the success of any intervention, including artificial reproductive technology (ART), decreases dramatically with increasing maternal age due to exhaustion of the resting ovarian primordial follicles pool [Broekmans et al., 2009].

Approximately 1% of women suffer from premature ovarian insufficiency characterized by a loss of ovarian activity before 40 years of age. Women suffer from premature ovarian insufficiency (POI), diminishing ovarian reserve (DOR) and poor responders (POR) suffer from ovarian infertility and egg donation has been the only option for having their own child [Huhtaniemi et al., 2018].

A new treatment to improve fertility potential in POI, DOR and POR patients

Histological ovarian samples reveal that the follicle pool in the ovary is not completely exhausted until early in the eighth decade of life and almost 90% of primordial follicles are embedded in the ovary cortex [Gougeon et al., 1994]. The important question raised from this data is how to activate the remaining ovarian "gold reserve" in women with premature cessation of ovarian function and in those who wish to become pregnant at a more advanced age without resorting to egg donation. In the last decade new in vitro and in vivo techniques to solve this issue appeared such as the development of artificial gametes from ovarian cortex in-vitro [McLaughlin et al., 2018], mobilization of stem cells to peripheral blood by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and sub-

sequent collection by apheresis followed by autologous stem cell ovarian transplantation (ASCOT) [Herraiz et al., 2018]. Intra-ovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet-rich plasma (aPRP) was also suggested to address the ovarian response [Sills et al., 2018]. PRP includes cell-activating factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor (TGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and epidermal growth factor (EGF) [Lee et al., 2013]. None of these approaches have entered routine clinical practice, and the evidence available so far is either still pre-clinical or of questionable validity.

In vitro activation (IVA) of the mammalian dormant follicles was reported for a first time in a mice ovary model [Li et al., 2010] and was based on the PTEN-PI3K-Akt-Foxo3 pathway. This approach was adopted as a treatment modality in women diagnosed diminished ovarian reserve by Dr. Kazuhiro Kawamura's group, combining the partial oophorectomy followed by two days in-vitro active stimulation of the ovarian cortex fragments [Kawamura et al., 2013]. The original IVA protocol has later been modified into a drug-free, one-step procedure with laparoscopic retrieval of ovarian fragments, removal of ovarian medulla, dissection of ovarian cortex into small cubes of about 1 mm³ and immediate autologous re-transplantation [Kawamura et al., 2020]. Ovarian tissue fragmentation, or incision, converts globular (G)-actin into filamentous (F)-actin, which inhibits Hippo signaling pathway [Hsueh et al., 2015]. The Hippo signaling pathway, also known as the Salvador-Warts-Hippo (SWH), is involved in cell growth negative regulation. It is an evolutionarily conserved pathway that controls organ size by regulating cell proliferation, apoptosis, and stem cell self-renewal [Cheng et al., 2015]. Hippo pathway gene mutations increased organs such as liver and heart in mice. Hippo signaling disruption alone can promote in turn, stimulation of cell growth, survival, and proliferation that is leading to growth of dormant primordial follicles. Follicles in proximity to cutting line of the tissue develop better than follicles which are imbedded deeper in the cortex tissue [Grosbois and Demeestere, 2018].

A drug-free activation of follicular growth only by mechanical disruption is now being tested in our POI patients. Patient selection is based on primarily on ovarian function and on factors as patient's age. The patient's ovarian dysfunction etiology is variable and includes genetic (FMR1 premutation, chromosomal abnormalities and autosomal aberrations), iatrogenic, infectious and autoimmune disorders.

After the cutting of an ovarian cortex, an auto-transplantation grafting into artificial pouches created beneath the serosa of fallopian tubes [Zhai et al., 2016] is conducted. This IVA procedure promoted follicle growth and allowed the generation of mature oocytes for POI patients.

PATIENT SELECTION FOR IVA

POR patients were recruited with DOR based on the Bologna criteria [Ferraretti et al., 2011], showing the growth of few antral follicles following FSH treatment or with low ovarian reserve who failed to achieve pregnancy following IVF cycles. Their serum gonadotropin, estradiol and serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels were monitored. Informed consent was obtained from patients and the study is carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

PATIENT PRE-TREATMENT

Before IVA, patients receive hormone replacement therapy to maintain serum estradiol between 40 and 90 pg/ml, in order to suppress circulating LH and FSH levels. Serum LH and FSH concentrations are monitored to make sure that LH concentrations are less than 10 mIU/ml prior to surgery.

ONE-STEP DRUG-FREE IVA

The IVA procedure involves laparoscopic removal of 1 cm² of the cortex that is plunged into the buffered medium for further preparation of ovarian tissue strips. All cutting procedures are performed by scalpel in the same operation room where the IVA is conducted. For Hippo signaling disruption, ovarian cortex is dissected to remove residual medulla tissues before cutting into strips (approximately 10 mm in length and 1-2 mm width). After dissection, cortex strips are fragmented into small cubes of 1-2 mm³. Depending on the availability of cubes and surgery progress, some cubes are grafted back into the ovaries, pockets in the broad ligament and beneath the serosa of fallopian tubes bilaterally, similar to the original IVA approach [Kawamura et al., 2013]. The grafting back of the multiple cortical cubes (approximately 8-12 pieces/portion) is carried out by using dedicated catheters.

POST-GRAFTING HORMONAL TREATMENTS

After surgery, patients receive estrogen and progesterone for 10-14 days to initiate withdrawal bleeding. Once adequate serum LH levels (<10 mIU/ml) are confirmed, nasal spray of a GnRH agonist (Nafarelin, Synarel) is applied to maintain serum LH concentrations, along with daily injections of FSH (225-300 IU) to maintain elevated serum FSH (>25-30 mIU/ml). Serum LH concentrations are maintained at 1-9 mIU/ml by adjusting the daily GnRH agonists dosage. Serum estradiol, FSH and LH, as well as ultrasound monitoring for all patients, are used as the monitoring modalities.

PATIENT PREPARATION FOR IVF

During monitoring of follicles under transvaginal ultrasound and serum concentrations of hormones following ovarian stimulation, some patients showed initiation of growing follicles at the beginning of ovarian stimulation. The first indication of follicle growth was elevation of serum estradiol and small antral follicles, which became detectable on ultrasound scan when serum estradiol levels reached >100 pg/ml. When growing follicles reached 14-18 mm in diameter, patients are injected with 10,000-20,000 IU hCG to induce the final oocyte maturation before oocyte retrieval. Compared to routine IVF stimulation protocols, higher hCG doses are occasionally used in IVA cycles due to expected poor vasculature of grafts.

IVF in patients after IVA

After oocyte retrieval routine IVF was performed. Culturing embryos to blastocyst stage to select high-quality embryos is not recommended for POR patients, because only limited numbers of embryos could be obtained and prolonged culture does not improve embryo quality in-vitro. Embryo transfer is performed on day 2 or day 3 of embryo fresh cycle or frozen/thaw cycle after endometrium preparation with estrogen followed by progesterone treatment. After embryo transfer, patients received luteal support using vaginal progesterone. Pregnancy is determined by measuring serum β -hCG levels 2 weeks after embryo transfer.

Between January 2020 and October 2020 we perform 12 procedures of IVA. Half of our patients responded to the treatment with improvement in follicle growth (>12 mm) following ovarian hyperstimulation. In these patients we could retrieve more oocytes as compared with number of oocytes per cycle before IVA. One pregnancy after ovarian stimulation and timed intercourse in the period of the first SARS-CoV-2 wave was achieved. At present, other patients are undergoing embryo transfer procedures of fresh and frozen embryos along with continued recruitment of new patients.

DISCUSSION

The present preliminary data suggest that ovarian follicles of POR patients may be activated following drug-free IVA involving cortical fragmentation and auto-transplantation. During one step drug-free IVA procedure, ovarian cubes are grafted immediately after cutting, thus avoiding potential follicle loss during prolonged culture. As orthotopic grafting is performed, some patients could potentially become pregnant naturally without egg retrieval and embryo transfer.

Most POR patients with DOR who underwent drug-free IVA showed follicle growth within several weeks, suggesting the presence of residual secondary follicles and their growth into antral follicles. Consistent with previous findings in POI patients indicating serum AMH levels are not predictive of follicle growth after IVA [Kawamura et al., 2013], and even these patients are also responded to IVA treatment, allowing the retrieval of oocytes.

It is important to note that the IVA approach increases the number of mature oocytes retrieved, but does not improve age-related decline in egg quality, especially increased rates of aneuploidy, in POR patients [Kailasam et al., 2004]. Therefore, the IVA approach is more effective in younger POR patients. As oocyte quality decline is a random process, retrieval

of a large number of mature oocytes after IVA in middle-aged patients may allow the possibility of successful pregnancy.

As our experience and the other published studies involve

a small group of patients, the results are preliminary and should be interpreted with caution.

REFERENCES

1. Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta Anat.* 1952; 14:108-123.
2. Broekmans, F.J., Soules, M.R., Fauser, B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr. Rev.* 2009; 30: 465-493.
3. Huhtaniemi, I., Hovatta, O., La Marca, A., Livera, G., Monniaux, D., Persani, L., Heddar, A., Jarzabek, K., Laisk-Podar, T., Salumets, A. Advances in the molecular pathophysiology, genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2018.
4. Gougeon, A., Ecochard, R., Thalabard, J.C. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol. Reprod.* 1994; 50: 653-663.
5. McLaughlin M., Albertini D.F., Wallace W.H.B., Anderson R.A., Telfer E.E. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multistep culture system. *Mol. Hum. Reprod.* 2018; 24:135-142.
6. Herraiz S., Buigues A., Díaz-García C., Romeu M., Martínez S., Gómez-Seguí I., Simón C., Hsueh A.J., Pellicer A. Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion. *Fertil. Steril.* 2018; 109:908-918.
7. Sills E.S., Rickers N.S., Li X., Palermo G.D. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34:756-760.
8. Lee J.W., Kwon O.H., Kim T.K., Cho Y.K., Choi K.Y., Chung H.Y., Cho B.C., Yang J.D., Shin J.H. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch. Plast. Surg.* 2013; 40:530-535.
9. Li, J., Kawamura, K., Cheng, Y., Liu, S., Klein, C., Liu, S., Duan, E.K., Hsueh, A.J. Activation of dormant ovarian follicles to generate mature eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107: 10280–10284.
10. Kawamura, K., Cheng, Y., Suzuki, N., Deguchi, M., Sato, Y., Takae, S., Ho, C.H., Kawamura, N., Tamura, M., Hashimoto, S., Sugishita, Y., Morimoto, Y., Hosoi, Y., Yoshioka, N., Ishizuka, B., Hsueh, A.J. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013; 110: 17474–17479.
11. Kawamura, K., Ishizuka, B., Hsueh, A.J.W. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reprod. Biomed.* 2020; 40: 245-253.
12. Hsueh, A.J., Kawamura, K., Cheng, Y., Fauser, B.C. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr. Rev.* 2015; 36: 1–24.
13. Cheng Y., Feng Y., Jansson L., Sato Y., Deguchi M., Kawamura K., Hsueh A.J. Actin polymerization-enhancing drugs promote ovarian follicle growth mediated by the Hippo signaling effector YAP. *FASEB J.* 2015; 29:2423-2430.
14. Grosbois J., Demeestere I. Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation. *Hum. Reprod.* 2018; 33:1705-1714.
15. Zhai, J., Yao, G., Dong, F., Bu, Z., Cheng, Y., Sato, Y., Hu, L., Zhang, Y., Wang, J., Dai, S., Li, J., Sun, J., Hsueh, A.J., Kawamura, K., Sun, Y. In vitro activation of follicles and fresh tissue auto-transplantation in primary ovarian insufficiency patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 4405-4412.
16. Ferraretti, A.P., La Marca, A., Fauser, B.C., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L. ESHRE Working Group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 2011; 26:1616-1624.
17. Kailasam, C., Keay, S., Wilson, P., Ford, W., Jenkins, J. Defining poor ovarian response during ivf cycles, in women aged < 40 years, and its relationship with treatment outcome. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1544-1547.

ТҮЙІНДЕМЕ**ЖАТЫР Фолликулаларының қалдық қорын экстракорпоралды белсендіру****Е. Гирш, А. Харлев, Л. Грин**

Ұрықтылық және ЭКҰ бөлімшесі, Акушерлік және гинекология бөлімі, Барзилай Медициналық орталығы,
Бен-Гурион Университеті

Израиль, Беер Шева

Жақында әзірленген экстракорпоралды белсендіру әдісі (IVA) аналық безінің жеткіліксіздігі ерте басталған емделуші әйелдерді бедеуліктен емдеудің жаңа әдісін ұсынады. IVA әдісі жатырдың қалдық фолликулаларының дамуының бастапқы кезеңінде олардың өсуіне ықпал етуге арналған. Алдын ала мәліметтерге сүйенсек, аналық безінің қоры төмендеуінен (DOR) аналық безінің жеткіліксіз жауабы (POR), көптеген қайталама фолликулалары бар емделушілер үшін IVA екінші реттік фолликулалардың өсуін ынталандырудың перспективті әдісі болып табылады.

Түйін сөздер: ерте басталған аналық безінің жеткіліксіздігі, экстракорпоралды белсендіру әдісі (IVA), аналық бездердің жеткіліксіз жауабы (POR).

РЕЗЮМЕ**IN-VITRO АКТИВАЦИЯ ОСТАТОЧНОГО РЕЗЕРВА Фолликулов в яичниках****Е. Гирш, А. Харлев, Л. Грин**

Подразделение фертильности и ЭКО, отделение акушерства и гинекологии, Медицинский центр Барзилай,
Университет Бен-Гурион

Израиль, Беер Шева

Недавно разработанный метод экстракорпоральной активации (IVA) представляет собой новый способ лечения бесплодия у пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью. Метод IVA призван способствовать росту в яичниках остаточных фолликулов на ранней стадии их развития. На основании предварительных данных, для пациенток с недостаточным ответом яичников (POR), со снижением овариального резерва (DOR), но имеющих множественные вторичные фолликулы яичников, IVA также является перспективным способом для стимулирования роста вторичных фолликулов.

Ключевые слова: преждевременная овариальная недостаточность, метод экстракорпоральной активации (IVA), бедный ответ яичников (POR).

МРНТИ 76.29.48
DOI 10.37800/RM2020-1-33

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И СИНДРОМОМ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ

Н.М. Мамедалиева^{1,4}, А.М. Курманова^{1,2}, Г.Ж. Анартаева³

1. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии,
2. Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби,
3. Казахский медицинский университет непрерывного образования
4. Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты обследования 21 пациентки, страдающей невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия в сравнении с 20 пациентками, не имеющими репродуктивных потерь и наличием нормальной толщины эндометрия. Исследовалась внутриклеточная продукция гамма-интерферона цитотоксическими лимфоцитами эндометрия методом проточной цитофлуориметрии. На основании проведенного исследования установлено, что у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия внутриклеточная продукция гамма интерферона цитотоксическими CD8⁺ лимфоцитами была резко угнетена почти в 36 раз, CD56⁺лимфоцитами – в 13 раз, CD16⁺лимфоцитами – в 4,5 раза.

Ключевые слова: синдром тонкого эндометрия, невынашивание беременности, эндометрий, цитотоксические лимфоциты эндометрия, интерферон.

Проблема невынашивания беременности считается одной наиболее актуальных и важных проблем акушерства. Среди многочисленных причин невынашивания беременности сегодня особое внимание привлекает концепция эндометриопатий и нарушения имплантации, связанных с тонким эндометрием [1].

Толщина, морфологическая структура и рецептивность эндометрия являются основными признаками зрелости эндометрия и одновременно критериями прогноза успешного наступления беременности, на которые ориентируются в клинической практике [2]. Предимплантационный эндометрий отличается наличием развитой капиллярной сети, микроциркуляции, оксигенации тканей, пролиферативной активности клеток эпителия и стромы, активным метаболизмом и готовностью нейрорецепторного аппарата эндометрия. Период оптимальной рецептивности эндометрия начинается на 6 день после овуляции и продолжается 4-5 суток, что соответствует 20-24 дням менструального цикла и этот период называют «окном имплантации».

Наиболее частой патологией эндометрия, при которой возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки, является хронический эндометрит. При этом все чаще при данной патологии встречается синдром тонкого эндометрия.

Критерием тонкого эндометрия принято считать толщину эндометрия менее 7 мм и отсутствие трехслойной

структуры в период «окна имплантации». Патологические особенности тонкого эндометрия состоят в недостаточном росте железистого эпителия, обеднении сосудов и нарушении экспрессии ряда регуляторных цитокинов, ростовых факторов, натуральных киллеров, лимфоцитов, что в свою очередь, снижает имплантационную способность эмбрионов [3].

Кроме того, недостаточная продукция прогестерона может привести к подавлению прогестероновых рецепторов в эпителиальных клетках эндометрия, в результате чего отмечается снижение и полная потеря его рецептивности к моменту имплантации, не формируется «окно имплантации», не происходит имплантация плодного яйца, что ведет к бесплодию, а если имплантация происходит, то она неэффективна и развивается невынашивание беременности [4].

В последние годы эндометриальная дисфункция связана с патологическими изменениями экспрессии многочисленных факторов. Среди новых молекулярных методов исследования активно изучается роль цитокинов и факторов роста, экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона как маркеров рецептивности эндометрия [5,6].

Следует отметить, что сегодня в фокусе научного интереса находятся внутриклеточные цитокины и факторы роста, отвечающие за рецептивность эндометрия. Внутриклеточная продукция провоспалительных цитокинов эндометриальными лимфоцитами, в частности интерферона гамма, рассматривается как биологически активные факторы, улучшающие процесс децидуализации. При

этом внутриклеточная продукция противовоспалительных цитокинов улучшает рецептивность эндометрия. Интегральная оценка про- и противовоспалительных цитокинов служит маркером функционального состояния эндометрия и прогностическим критерием эффективности терапии [7].

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилось исследование интерферонового статуса эндометрия у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование была включена 21 пациентка, страдающая невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия. Группу сравнения составили 20 пациенток без репродуктивных потерь и наличием нормальной толщины эндометрия на 20-24 дни цикла. На каждую женщину составлялась индивидуальная карта наблюдения, включающая результаты обследования с изучением жалоб, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, данных общего и гинекологического статуса, общепринятые лабораторные, а также специальные методы исследования по показаниям: УЗИ органов малого таза, гистероскопия, определение уровня гормонов в крови, ИФА на инфекции, определение волчаночного коагулянта и анти-ХГЧ в крови, консультация генетика и кариотипирование.

Критерием тонкого эндометрия явилась толщина эндометрия менее 7 мм на 20-24 день м.ц. при трансвагинальной эхографии.

Материалом для иммунологического исследования служили биоптаты маточного эндометрия, полученные при пайпель-биопсии с помощью катетера Гольдштейна. Выделение иммунокомпетентных клеток из ткани эндометрия проводили бесферментативным способом. Фрагменты эндометрия помещали в контейнер «Medicon» (Becton Dickenson/США), добавляли фосфатный буфер и измельчали в гомогенизаторе «Medimachine» (Becton Dickenson/США) в течение нескольких минут. Полученную клеточную суспензию центрифугировали 30 мин в градиенте плотности фиколл-верографин ($d=1,078$). Определяли содержание цитотоксических лимфоцитов CD3+, CD8+, CD16+, CD56+ и внутриклеточное общее

содержание гамма интерферона, а также продукцию этого цитокина определенными лимфоцитами на проточном цитометре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе средний возраст пациенток составил $31,3 \pm 3,0$ года, в группе сравнения – $32,8 \pm 3,6$ года, существенных различий по возрасту в исследуемых группах не выявлено. При анализе репродуктивной функции было отмечено, что все пациентки основной группы имели в анамнезе два и более эпизодов неудачи имплантации. Невынашивание беременности проявлялись в виде самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей. В анамнезе почти у всех пациенток основной группы отмечено наличие хронического эндометрита, который ранее был верифицирован данными УЗИ, гистероскопических, бактериологических и морфологических исследований. При кариотипировании нормальный кариотип выявлен у всех обследованных пациенток. Исследование гемостазиограммы выявило явления тромбофилии в 42,9% случаях.

В группе сравнения 80% пациенток имели повторные беременности, а 60% - повторные роды. В трех случаях поводом обращения к врачу явилось наличие ИППП. При обследовании у всех обратившихся группы сравнения толщина эндометрия на 19-22 д.ц. была более 8 мм.

Данные, характеризующие особенности субпопуляционного состава цитотоксических лимфоцитов эндометрия пациенток основной группы представлены в таблице 1.

Было установлено, что у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия наблюдалось снижение рецептивности эндометрия, что выразилось в значительном (в 18 раз) снижении уровня CD8+ цитотоксических/супрессорных лимфоцитов ($P < 0,001$), а также снижение в 3 раза уровня CD56+ клеток. Уровень натуральных киллеров с фенотипом CD16+ имел тенденцию к снижению.

Следует отметить, что у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия наблюдалось резкое снижение внутриклеточной продукции интерферона лимфоцитами эндометрия - в 11 раз.

Таблица 1 - Цитотоксические лимфоциты эндометрия пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия.

Показатель, %	Группа сравнения, n = 20	Основная группа, n = 21
total CD8+	8,5±1,7	0,6±0,4*
total CD16+	2,3±0,6	1,8±0,7
total CD56+	3,7±1,0	1,3±0,3*
total INF+	4,5±1,0	0,4±0,3*
INF+CD8+	1,45±0,49	0,04±0,07*
INF+CD16+	0,95±0,28	0,21±0,19*
INF+CD56+	2,18±0,49	0,16±0,13*

* различие достоверно между основной и группой сравнения при $p < 0,05$.

Далее нами изучена внутриклеточная продукция интерферона на определенных цитотоксических лимфоцитах.

У пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия внутриклеточная продукция интерферона цитотоксическими CD8+ лимфоцитами была резко угнетена – почти в 36 раз и CD56+лимфоцитами – в 13 раз. Продукция интерферона CD16+лимфоцитами также была снижена в 4,5 раза.

Таким образом, выявленные изменения в уровне иммунокомпетентных клеток указывают на то, что в патогенезе невынашивания беременности при синдроме тонкого эндометрия лежит выраженное снижение уровня CD8+ цитотоксических/супрессорных лимфоцитов и CD56+лимфоцитов, а также резкое снижение внутриклеточной продукции интерферона лимфоцитами эндометрия. Как известно, процесс имплантации можно представить как воспалительную реакцию, которая способствует прикреплению и инвазии эмбриона в эндометрий, обеспечивая необходимое взаимодействие с материнской сосудистой системой. Дефицит сигнальных молекул и синтеза ими белков, который имеет место при синдроме тонкого эндометрия, сопровождается срывом перимплантационных механизмов, в том числе регулирующего действия половых стероидных гормонов [8].

Решающая роль при воздействии на эндометрий отводится не собственно стероидным гормонам, циркулирующим в периферическом кровотоке, а определяется их взаимодействием с функционально полноценными рецепторами ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам. Благодаря наличию рецепторов – «молекул узнавания», клетка-мишень способна с высокой точностью отличить самую малую концентрацию тропных гормонов во внеклеточной жидкости [9].

Перспективы в прегравидарной подготовке при синдроме тонкого эндометрия лежат в селективном воздействии на эндометрий с нарушенной рецептивностью. Учитывая, что ведущая роль в генезе невынашивания беременности отводится инфекционному фактору и по данным В.М. Сидельниковой (8) хронический эндометрит гистологически верифицируется в 73% случаев, а в 87% отмечается персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, а также принимая во внимание решение Всемирного Конгресса акушер-гинекологов (FIGO, Куала-Лумпур, 2007 г), что все без исключения случаи неразвивающейся беременности следует ассоциировать с наличием хронического эндометрита – важный этап в стратегии лечения заключается в элиминации микробно-инфекционного агента и включает ра-

циональную антибактериальную и иммуномоделирующую терапию.

Кроме того, при исследовании патоморфогенеза привычного невынашивания Маринкиным И.О. и соавт. [9] продемонстрировано нарушение процессов клеточной и внутриклеточной регенерации эпителиоцитов эндометрия, что приводит к недостаточной экспрессии рецепторов как к прогестерону, так и эстрогенам и лежит в основе снижения рецептивности эндометрия с «закрытым окном имплантации». В стратегии лечения – индукция внутриклеточной регенерации: двухфазная гормонотерапия (малые дозы эстрогенов и прогестерон). Для интенсификации регенераторных реакций в клетках эндометрия большое значение придается как гормональным, так и механическим воздействиям с восстановлением рецептивности эндометрия.

Таким образом подготовку эндометрия к беременности следует проводить поэтапно. Предварительный этап включает в себя антибиотикотерапию хронического эндометрита с применением иммуномодуляторов, а также других средств, включая и методы физиотерапии, потенциально способных восстановить рецептивность эндометрия. Нарушение рецептивности эндометрия, в основе которой, недостаточность экспрессии рецепторов, как прогестерону, так и эстрогенам, легло в основу выработки стратегии терапии с индукцией внутриклеточной регенерации: двухфазной гормонотерапии (малые дозы эстрогенов и прогестерон), которая имеет целью индуцировать регенераторную активность эпителиоцитов эндометрия с последующей дифференцировкой под воздействием прогестерона. При этом предпочтение отдается интравагинальным путям введения микронизированного прогестерона с доказанной более высокой биодоступностью и эффективностью. Кроме того, научные исследования фармакокинетики прогестерона показали, что при вагинальном пути введения концентрация прогестерона в эндометрии достоверно выше, чем при в/м введении [10].

С этих позиций препаратом выбора при гормонотерапии гестагенами является **Лютеина** – это гестаген последнего поколения, который полностью биоидентичен эндогенному прогестерону: по формуле, по механизму действия в организме и по эффекту. При использовании вагинальных таблеток Лютеины, благодаря всасыванию через обширную сеть венозных и лимфатических сосудов влагалища создается «эффект первого прохождения через матку», который обеспечивает высокие концентрации в эндометрии и высокую клиническую эффективность Лютеины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med Princ Pract.* 2015;24 Suppl 1:38–55.
2. Mamedaliyeva N. M., Lokshin V. N., Kurmanova A.M. Comprehensive assessment of immunity and approaches to differentiated immunocorrection in recurrent miscarriage. *Gynecol.Endocrinol.* 2015;31(51):55-57.
3. Mamedaliyeva N. M., Kurmanova A.M., Moshkalova G.N., Kim V. Local immunity status in patients with miscarriages and herpetic infection. *Gynecol.Endocrinol.* 2016;32(sup2):45-46
4. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-

- analysis. Hum Reprod Update 2014, May-Jun;20(3):429-38.
5. Michou VI, Kanavaros P, Athanassiou V, Chronis GB, Stabamas S, Tsilivakos V., (2003). Fraction of the peripheral blood concentration of CD56+/CD16-/CD3- cells in total natural killer cells as an indication of fertility and infertility. Fertil Steril., Sep;80, 2, 691-7
 6. De Maria A, Bozzano F, Cantoni C, Moretta L., (2011). Revisiting human natural killer cell subset function revealed cytolytic CD56 (dim) CD16+ NK cells as rapid producers of abundant IFN-gamma on activation. Proc Natl Acad Sci USA. 108, 728–732.
 7. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. - №2. – С.63-74.
 8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - 2015, 400 с.
 9. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Новая интерпретация снижения рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности // Status Praesens, 2013г: 6:23, 74-80
 10. Опрышко В.И., Носивец Д.С. Инновации и тренды в клинической фармакологии вагинальных форм гестагенов // Медицинские аспекты здоровья женщин, 2016, 5(102), с 55-60.

REFERENCES

1. Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. Med Princ Pract. 2015;24 Suppl 1:38–55.
2. Mamedaliyeva N. M., Lokshin V. N., Kurmanova A.M. Comprehensive assessment of immunity and approaches to differentiated immunocorrection in recurrent miscarriage. Gynecol.Endocrinol. 2015;31(51):55-57.
3. Mamedaliyeva N. M., Kurmanova A.M., Moshkalova G.N., Kim V. Local immunity status in patients with miscarriages and herpetic infection. Gynecol.Endocrinol. 2016;32(sup2):45-46
4. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2014, May-Jun;20(3):429-38.
5. Michou VI, Kanavaros P, Athanassiou V, Chronis GB, Stabamas S, Tsilivakos V., (2003). Fraction of the peripheral blood concentration of CD56 /CD16-/CD3- cells in total natural killer cells as an indication of fertility and infertility. Fertil Steril., Sep;80, 2, 691-7
6. De Maria A, Bozzano F, Cantoni C, Moretta L., (2011). Revisiting human natural killer cell subset function revealed cytolytic CD56 (dim) CD16 NK cells as rapid producers of abundant IFN-gamma on activation. Proc Natl Acad Sci USA. 108, 728–732.
7. Kryilova Yu.S., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Retseptivnost endometriya: molekulyarnyye mehanizmyi regulyatsii implantatsii // Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney. – 2013. - #2. – S.63-74.
8. Sidelnikova V.M. Privyichnaya poterya beremennosti. - 2015, 400 s.
9. Marinkin I.O., Kuleshov V.M, Aydagulova S.V. Novaya interpretatsiya snizheniya retseptivnosti endometriya pri privyichnom nevyinashivaniy beremennosti // Status Praesens, 2013g: 6:23, 74-80
10. Opryishko V.I., Nosivets D.S Innovatsii i trendyi v klinicheskoy farmakologii vaginalnyih form gestagenov // Meditsinskie aspektyi zdorovya zhenschin, 2016, 5(102), s 55-60.

ТҮЙІНДЕМЕ

ТҮСІК ТАСТАҒАН ЖӘНЕ «ЖҰҚА ЭНДОМЕТРИЙ» СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЭНДОМЕТРИЙ ИНТЕРФЕРОН МӘРТЕБЕСІ

Н.М. Мамедалиева^{1,4}, А.М. Курманова^{1,2}, Анартаева Г.Ж.³, Г. Мошколова¹

¹Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы,

²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,

³Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті

⁴С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті

Қазақстан, Алматы

Мақалада репродуктивті шығынсыз және эндометрий қалыпты қалыңдығы болу 20 пациентпен салыстырғанда, түсік тастаған және жіңішке эндометрий синдромы бар 21 пациентті тексеру нәтижелері келтірілген. Эндометрий цитотоксикалық лимфоциттермен гамма интерферонның жасушаішілік өндірісі ағындық цитофлюорометриямен зерттелді. Зерттеу негізінде жүктіліктің үзілуі және “жұқа эндометрий” синдромы бар науқастарда цитотоксикалық



CD8+ лимфоциттер арқылы гамма интерферон жасушаішілік өндірісі 36 есеге, CD56+ лимфоциттермен - 13 есе, CD16+ лимфоциттермен - 4,5 есе басылғандығы анықталды.

Түйін сөздер: “жұқа эндометрий” синдромы, түсік тастау, эндометрий цитотоксикалық лимфоциттер, гамма интерферон

SUMMARY

INTERFERON STATUS OF ENDOMETRY IN PATIENTS WITH MISCARRIAGE AND “THIN ENDOMETRY” SYNDROME

N.M. Mamedalieva^{1,4}, A.M. Kurmanova^{1,2}, Anartaeva G.Zh.³, G. Moshkalova¹

¹Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,

²Al-Farabi Kazakh National University,

³Kazakh Medical University of Continuing Education

⁴S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

Kazakhstan, Almaty

The article presents the results of examination of 21 patients with miscarriage and “thin endometry” syndrome compared with 20 patients without reproductive losses and the presence of normal endometrial thickness. Interferon gamma intracellular production by cytotoxic endometrial lymphocytes was investigated by flow cytofluorometry. Based on the study, it was found that in patients with miscarriage and “thin endometry” syndrome, the interferon gamma intracellular production by cytotoxic CD8+ lymphocytes was sharply suppressed by almost 36 times, by CD56+ lymphocytes - by 13 times, by CD16+ lymphocytes - by 4.5 times.

Key words: “thin endometry” syndrome, miscarriage, endometrium, cytotoxic endometrial lymphocytes, interferon

DOI 10.37800/RM2020-1-32

MPHTI 76.01.39

ҚАЗАҚСТАНДА АНА СҮТІМЕН СӘТТІ ЕМІЗУДІҢ ЗАМАНАУИ ҰСТАНЫМДАРЫН ЕНГІЗУ ТӘЖІРИБЕСІ

Э.А. Курмангалиева, Д.Д. Мирзахметова, А.Б. Чуенбекова

Акушерлік, гинекология және перинатология Ғылыми Орталығы
BalaJan Қоғамдық қоры
«С.Д.Асфендияров атындағы Ұлттық медицина университеті» АҚ
Қазақстан, Алматы

АНДАТПА

Мақалада Қазақстанда Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы мен Біріккен Ұлттар Ұйымы Балалар Қорының ана сүтімен сәтті емізудің заманауи 10 ұстанымын/қадамын практикаға енгізу деңгейі туралы мәліметтер келтірілген.

Түйін сөздер: ана сүті, ана сүтімен емізу, сәтті емізудің 10 ұстанымы, «Балаға ізгі ниетті аурухана».

Ана сүтімен емізу адамзаттың биологиялық эволюция барысында қалыптасқан қоректенудің жалғыз түрі болып табылады, сондықтан да ол жаңа туылған нәрестелер мен емізулі жастағы сәбилердің физиологиялық тұрғыда жалғыз да адекватты тамақтануына жатады.

Ана сүті әсіресе, нәресте өмірінің алғашқы айларында және одан әрі екі жасына дейін теңдесі жоқ қорек көзі болып табылады, себебі асқорыту ферменттерінің толық жетілмеуіне байланысты сәби басқа тағамды қабылдауға дайын емес. Ал ана сүті бала ағзасындағы асқорыту мен заттек алмасу ерекшеліктеріне толығымен сәйкес келеді. Одан басқа ана сүті мен оған дейін бөлінетін уыз жаңа туған нәрестенің жатырдан тыс өмірінің жаңа жағдайларына бейімделуіне септігін тигізеді [1,2]. Ана сүтінің құрамы өте күрделі және сапасы мен сіңімділігі теңдесіз қоректік заттектердің болуымен ғана емес, сонымен қатар реттеуші және ақпараттық тасымалдаушылардың кең кешенімен, атап айтқанда - гормондардың, биологиялық белсенді заттектердің, иммунологиялық реттеу мен толеранттылық факторларының болуымен ерекшеленеді [3,4].

ДДҰ сарапшыларының зерттеулеріне сәйкес, нәресте өмірге келген сәттен бастап ана сүтімен ғана қоректенетін болса, онда жыл сайын 1,5 млн жуық баланың өмірін сақтап қалуға болады. Өмірін сақтап қана қоймай, олардың денсаулығын нығайтады, себебі ана сүті нәрестенің қорекке деген қажеттілігін ғана қанағаттандырып қоймай, сонымен бірге қорғаныстық сипаттағы және даму мен талдамалы басқаруды реттеудегі кең ауқымды қызметтерді атқарады.

Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымының (ДДҰ, 2014) мәліметтері бойынша әлемде 3 млн жуық нәресте 4 апталық мерзіміне жетпей шетінеп кетеді. Осы көрсеткіштің көп мөлшері нәресте өмірінің алғашқы күндеріне сәйкес келеді. Тірі қалған нәрестелерде дамуы мүмкін ауыр асқинулар мен ерте өлім жағдайларын ғылыми дәлелдемелерге негізделген қарапайым технологиялардың көмегімен барынша қысқартуға болады.

Миллиондаған балалардың өмірін сақтауға бағытталған бағдарламаларды құрастыру кезінде олардың негізін құраушы ана сүтімен емізу болу керек екендігі айдан анық. Осыған байланысты Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымы (ДДҰ) мен Біріккен Ұлттар Ұйымының Балалар Қоры (БҰҰ БҚ) 1989 жылы «Ана сүтімен емізу тәжірибесін қорғау, ынталандыру және қолдау. Босандыру қызметтерінің ерекше ролі» атты Біріккен декларацияны құрастырды. Бұл декларацияда ана сүтімен сәтті емізудің 10 ұстанымы құрастырылып, медициналық ұйымдарға арналған ұсыныстар жиынтығы берілді [5]. Аталған ұсыныстарды денсаулық сақтау тәжірибесіне енгізу ана мен баланың денсаулығын қамтамасыз етеді.

1990 жылы «Ана сүтімен емізу тәжірибесін қорғау, ықпал ету және қолдау туралы» Инноченти (кейбір аудармада - Инносенти) Декларациясы құрастырылып, қабылданды. Декларация барлық мемлекеттердің үкіметтеріне тәжірибеге «ана сүтімен сәтті емізудің 10 ұстанымы» мен «Ана сүтін алмастырушыларды тарату бойынша Халықаралық ережелерді» енгізу үшін нақты шараларды қабылдауға, ана сүтімен емізу тәжірибесінің таралуы және сәбилердің аурушандығы мен өлім-жітімін төмендету бойынша нақты мақсаттарға қол жеткізу үшін ана сүтімен емізу саясатын жалпы даму мен денсаулық сақтау жоспарларына интеграциялауға шақырады [6].

Қазақстанда 1997 жылдан бастап ана сүтімен емізуді қорғау, ынталандыру және қолдау бойынша мемлекеттік саясат жүргізіледі. Ана сүтімен емізуді бастау мерзіміне қатысты жетістіктерге жетуге ықпал етті. Егер 1999 жылы жаңа туғандардың тек 27% ғана туылғаннан кейін бірінші сағатта омырау алған болса және 66,1% өмірінің алғашқы күндері ана сүтімен қоректенген болса, ал Мультииндикаторлық кластерлік тексерудің (МИКТ, 2006) мәліметтері бойынша 2005 ж бұл көрсеткіштер сәйкесінше 64,2% және 87,8% дейін көтерілді [7]. Одан басқа зерттеуде (тәуелсіз медициналық-демографиялық зерттеудің мәліметтері) ана сүтімен емізу бағдарламасын

тек босандыруға жәрдем беретін ұйымдардың тәжірибесіне енгізу 1999 жылы сәбилер өлім-жітімін 60,2% 2005 жылы 31,8% дейін (2 есеге дейін!) азайтуға ықпал еткенін көрсетті.

Дегенмен, босандыру ұйымдарының деңгейінде ана сүтімен ғана емізуді қолдауды жақсарту амбулаторлық-емханалық қызметте қолданыс таппады. Бұл жайт БҰҰБҚ жүргізілген «Барлық көрсеткіштер бойынша кластерлік тексеру, 2015» мәліметтерімен дәлелденеді, зерттеу барысында Қазақстанда ана сүтін ғана еметін нәрестелердің үлесі бар-жоғы - 37,8%, ал 1 жасқа дейін ана сүтін ему ұзақтығы – 59,8% және 2 жасқа дейін – 21,1% құрайтыны анықталды [8]. Яғни балалардың денсаулығын қамтамасыз етуде ана сүтімен емізудің маңыздылығын толық түсінбейді.

1991 жылы ДДСҰ және БҰҰ БҚ «Балаға ізгі ниетті аурухана» Бастамасын қабылдады [9]. Бұл бастама әйелдердің емізу құқықтарын қолдауға және перзентханаларда сүт қоспаларының тегін немесе төмен бағамен таратылуын тоқтатуға бағытталған. Бастамада көптеген перзентханаларда қалыптасқан тәжірибе (емізуді кеш бастау, ана мен сәбиін бөлек орналастыру, жасанды қоректендіруді ынталандыру) ана сүтімен емізуден алшақтап кетуге едәуір ықпал ететіндігі айтылған.

Ауруханаларда ана сүтімен емізуге оңтайлы жағдай жасау және ана сүтімен ғана емізу тәжірибесіне септігін тигізу жөнінде Бастама аясында қазіргі уақытта 171 мемлекетте 16000 ауруханада жүзеге асырылуда. Малайзия, Намибия, Оман және Швецияның босандыратын барлық мекемелері Бастама талаптарына сай болуымен ерекшеленеді.

Айтылғандарды ескере отырып, Қазақстанда ДДСҰ мен БҰҰ БҚ ұсыныстарына сәйкес 1997 жылдың 25 маусымында ҚР Денсаулық сақтау Министрлігінің №113 «Қазақстанда ана сүтімен емізуді қорғау, ынталандыру және қолдау туралы» бұйрығы жарық көрді. Бұйрыққа сәйкес ана сүтімен емізу бойынша Ұлттық саясат әрекетке енгізіліп, Жұмысшы топ ұйымдастырылды. Бұйрықтың негізінде ДДСҰ және БҰҰ БҚ ұсыныстарына сай ана сүтімен сәтті емізудің 10 ұстанымы/қадамы тәжірибеге енгізілді. 1998 жылы Қазақстанда алғаш рет босандыруға септігін тигізетін 4 медициналық ұйым (Акушерлік, гинекология және перинатология Ғылыми Орталығы және Перинаталдыорталық (№3 перзентхана) Алматы қ., Қызылорда облысы – Арал, Қазалы қ., Орталық аудандық ауруханасы) «Балаға ізгі ниетті аурухана» (БИНА) халықаралық дәрежесінің өлшемдеріне сәйкес келетіндігін растап, сертификатталған.

Қазіргі таңда осы Бастаманы Қазақстан төңірегінде «BalaJan» медициналық қызметкерлер Одағы» Қоғамдық қоры ҚР Денсаулық сақтау Министрлігінің қолдауымен жүзеге асыруда. Республика бойынша 29 медициналық ұйымның (МУ) «Балаға ізгі ниетті аурухана» статусы бар, ол барлық босандыруға септігін тигізетін медициналық ұйымның небәрі 11,7% құрайды. Дегенмен, Бастама мақсаттарының жүзеге асырылуында мамандар дайындау мен біліктілікті арттыру маңызды орынды алады. ДДСҰ және БҰҰ БҚ әзірлеген оқыту бағдарламаларының көмегімен босануға септігін тигізетін мекемелердің медициналық қызметкерлері ана сүтімен емізуді қолдауға, емізетін аналардың арасында лактацияны қалыптастыру мен қолдауға қатысты іс-шараларды ұйымдастыру үшін оқыту курсынан біліктілігін жетілдіреді. Сонымен қатар республика деңгейінде алғаш рет медициналық-санитарлық алғашқы көмек (МСАК) деңгейіндегі медициналық ұйымдар арасында «Балаға ізгі ниетті клиника» атағын алуға дайындық жүргізілуде. Қазіргі таңда республика бойынша 3 қала (Нұр-Сұлтан, Алматы, Шымкент) және 8 облыс орталықтарында (Маңғыстау, Ақмола, Қостанай, Қарағанды, Шығыс Қазақстан, Тараз, Қызылорда, Батыс Қазақстан) Ресурсты орталықтар ашылып, ана сүтімен емізуге кеңес бере алатын 176 тренер (108 сағат) және 385 (54 сағат) тыңдаушылар дайындалды. Жоспарда Алматы, Түркістан, Ақтөбе, Солтүстік Қазақстан, Павлодар облыстары бар. Аталмыш облыстардан ұсынылған медициналық ұйымдар ДДСҰ және БҰҰ БҚ ұсынған ана сүтімен сәтті емізудің 10 қадамына сәйкестігін дәлелдеу мақсатында Ұлттық сарапшылардың қатысуымен сертификация/ресертификация рәсімінен өткізіледі.

Ана мен бала денсаулығын сақтауға және нығайтуға бағытталған медициналық көмек көрсету сапасын одан әрі жақсарту, «Балаға ізгі ниетті аурухана» және «Балаға ізгі ниетті клиника» бағдарламасына оқыту, ішкі бағалау, мониторинг жүргізу, енгізуді талдау және қолдау, босандыруға септесетін және МСАК ұйымдарына көмек көрсету, сонымен қатар ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің 2017 жылғы 29 желтоқсанындағы №1027 «Қазақстан Республикасында педиатриялық көмек көрсетуді ұйымдастыру стандартын бекіту туралы» және 2018 жылғы 16 сәуірдегі №173 «Қазақстан Республикасында акушерлік-гинекологиялық көмек көрсетуді ұйымдастыру стандартын бекіту туралы» бұйрықтары аясында ана сүтімен емізуді қорғау, қолдау және ынталандыру бойынша шараларды әрі қарай нығайту мен кеңейту қажеттілігін негіздейді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

1. Riordan J. Breastfeeding and Human Lactation. Jones and Bartlett Publishers, 2004.
2. Ballard O, Morrow AL. MSc Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(1): 49-74
3. Кормление детей первого года жизни: физиологические основы: прил. к тому 67, 1989 Бюллетень Всемирн. орг. здравоохранения/под ред. Дж. Акре. - Женева: ВОЗ, 1991; 120 с
4. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, Koletzko B, Agostoni C. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *European Childhood Obesity Project European Journal of Clinical Nutrition* advance online publication. 30 сентября 2015 г., 162 с.
5. Совместная декларация ВОЗ/ЮНИСЕФ «Охрана, поощрение и поддержка грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб». ВОЗ/ЮНИСЕФ, Женева, 1989.
6. Декларация Инноченти "О защите, содействии и поддержке грудного вскармливания" Флоренция, Италия, 1 август 1990 г.
7. Мультииндикаторное кластерное обследование. 2006. ЮНИСЕФ, Заключительный доклад, Астана, 2007, 223 с.
8. Кластерное обследование по многим показателям в республике Казахстан, 2015», ЮНИСЕФ, Астана, 2016 г., 334 с.
9. Baby-friendly Hospital Initiative: revised, updated and expanded for integrated care. Geneva: World Health Organization and United Nations Children's Fund; 2009 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/43593>, accessed 7 March 2018).

REFERENCES

1. Riordan J. Breastfeeding and Human Lactation. Jones and Bartlett Publishers, 2004.
2. Ballard O, Morrow AL. MSc Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(1): 49-74
3. Kormlenie detey pervogo goda zhizni: fiziologicheskie osnovy: pril. k tomu 67, 1989 Byulleten Vsemirn. org. zdavoohraneniya/ pod red. Dzh. Akre. - Zheneva: VOZ, 1991; 120 s
4. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, Koletzko B, Agostoni C. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *European Childhood Obesity Project European Journal of Clinical Nutrition* advance online publication. 30 sentyabrya 2015 g., 162 s.
5. Sovmestnaya deklaratsiya VOZ/YuNISEF «Ohrana, pooschrenie i podderzhka grudnogo vskarmlivaniya: osobayarol rodovspomogatelnyih sluzhb». VOZ/YuNISEF, Zheneva, 1989.
6. Deklaratsiya Innocenti "O zaschite, sodeystvii i podderzhke grudnogo vskarmlivaniya" Florentsiya, Italiya, 1 avgust 1990 g.
7. Multiindikatornoe klasternoe obsledovanie. 2006. YuNISEF, Zaklyuchitelnyiy doklad, Astana, 2007, 223 s.
8. Klasternoe obsledovanie po mnogim pokazatelyam v respublike Kazahstan, 2015», YuNISEF, Astana, 2016 g., 334 s.
9. Baby-friendly Hospital Initiative: revised, updated and expanded for integrated care. Geneva: World Health Organization and United Nations Children's Fund; 2009 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/43593>, accessed 7 March 2018).

РЕЗЮМЕ**ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРИНЦИПОВ
УСПЕШНОГО ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В КАЗАХСТАНЕ****Э.А. Курмангалиева, Д.Д. Мирзахметова, А.Б. Чуенбекова**

Национальный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
Общественный фонд BalaJan
АО «Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»

Казахстан, Алматы

В статье представлены данные об уровне внедрения 10 современных принципов/шагов успешного грудного вскармливания, рекомендованных ВОЗ и ЮНИСЕФ в Казахстане.

Ключевые слова: грудное молоко, грудное вскармливание, 10 принципов успешного грудного вскармливания, «Больница, дружелюбного отношения к ребенку».

SUMMARY**EXPERIENCE IN IMPLEMENTING MODERN PRINCIPLES
OF SUCCESSFUL BREASTFEEDING IN KAZAKHSTAN****E.A.Kurmangalieva, D.D.Mirzakhmetova, A.B. Chuyenbekova**

National Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Public Foundation «BalaJan»
National Medical University named after S.D.Asfendiyarov

Kazakhstan, Almaty

The article provides information on the level of implementation of 10 modern principles/steps of successful breastfeeding in Kazakhstan by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund.

Key words: *breast milk, breastfeeding, 10 principles of successful breastfeeding, Baby-friendly hospital*

DOI 10.37800/RM2020-1-39

МРНТИ 76.01.14

АНАЛИЗ РЫНКА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В СФЕРЕ ВРТ И МАРКЕТИНГОВАЯ СТРАТЕГИЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ В КАЗАХСТАНЕ НА ПРИМЕРЕ РАБОТЫ МЦКР PERSONA

А.В. Локшина

Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье рассматриваются вопросы формирования рынка вспомогательных репродуктивных технологий в РК, исследуются стимулы для его возникновения и становления, приводятся статистические данные о показателях рождаемости по стране в целом и по областям в частности. Цель работы – оценить ситуацию в сфере вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане с учетом специфичности данного рынка. Представлен анализ условий работы клиник, специализирующихся в данной области, дана оценка необходимости выработки маркетинговой стратегии в их работе.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, рождаемость, бесплодие, маркетинговая стратегия клиник ВРТ, каналы продвижения услуг клиник ВРТ.

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии прочно вошли в практику мирового и отечественного здравоохранения. О формировании рынка (ВРТ) в мире впервые стали всерьез говорить после того, как в 1978 году в Великобритании на свет появился первый ребенок, рожденный «из пробирки». В странах СНГ, и в том числе в Казахстане, на фоне исторических и социальных изменений, появление и становление данного рынка началось намного позже.

ВРТ, или вспомогательные репродуктивные технологии – это современная область медицины, имеющая определенное демографическое значение, поскольку при помощи ВРТ на свет появляется довольно большое в мировом масштабе число людей в семьях ранее обреченных на бездетность [1].

С точки зрения наблюдателя: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) основанные на медицинских манипуляциях, позволяют осуществить зачатие ребенка вне организма матери. При этом может использоваться генетический материал как биологических родителей, так и доноров (с применением донации спермы и/или донации яйцеклетки). Если основной проблемой пациентки является отсутствие/несостоятельность матки, то вынашивать созданный в пробирке эмбрион генетических родителей может так называемая суррогатная мать [1].

Таким образом, начавшееся с 1978 года внедрение в клиническую практику методов вспомогательной репродукции, основанных на оплодотворении *in vitro* (вне организма), принципиально решило проблему бесплодия. Обратимся к статистике: при применении ВРТ вероятность наступления беременности в расчете на одну попытку с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) составляет 30–40%, против 8–25% при

естественном зачатии [2].

Со временем возможности ВРТ увеличивались. В современном мире вспомогательные репродуктивные технологии насчитывают более 10 методов. Наиболее эффективными и популярными являются: экстракорпоральное оплодотворение (чаще всего обозначаемое аббревиатурой ЭКО и подразумевающее: «зачатие в пробирке» с последующим переносом эмбрионов в полость матки); ИКСИ (при мужском бесплодии – «принудительное» соединение индивидуального сперматозоида с яйцеклеткой *in vitro*); суррогатное материнство (полученные с помощью ЭКО/ИКСИ эмбрионы генетической матери и отца вынашивает другая женщина); преимплантационная диагностика генетических заболеваний (проводится на эмбриональной стадии для исключения наследственных заболеваний у детей и во избежание аборта по медицинским показаниям в последующем); использование донорских половых клеток (при отсутствии собственных яйцеклеток/сперматозоидов); криоконсервация (замораживание эмбрионов и половых клеток для их использования в будущем) [3].

МАТЕРИАЛЫ

В Республике Казахстан в 2018 г. органами РАГС зарегистрировано 397799 родившихся, в том числе в городской местности – 235014 человек, в сельской – 162785 человек. Из числа родившихся мальчики составили 51,6% (205224), девочки – 48,4% (192575). Соотношение полов при рождении составило 107 мальчиков на 100 девочек. По сравнению с 2008 г. число родившихся увеличилось на 11,6% (мальчиков – на 12%, девочек – на 11,1%), в том числе в городской местности – на 19,4%, в сельской – на 1,9%.

Общий коэффициент рождаемости в 2018 г. составил 21,77 родившихся на 1000 человек (2008 г. – 22,75), в городской местности – 22,16 (2008г. – 23,63), в сельской – 21,22 (2008г. – 21,75) (рис. 1).



Рисунок 1 – Общие коэффициенты рождаемости в РК (в разрезе областей) [4]

Ситуация в регионах Казахстана такова: наиболее высокий уровень рождаемости наблюдался в Мангистауской области (29,72 родившихся на 1000 человек населения), г. Нур-Султан (27,67) и в г. Шымкент (27,53). Наименьший уровень рождаемости был отмечен в Северо-Казахстанской (12,93), Костанайской (13,30) и Павлодарской (15,72) областях. При этом по данным Министерства здравоохранения РК «ежегодно порядка 20 тысяч пар оказываются бесплодными. Из них порядка 8 тысяч нуждаются во вспомогательных технологиях, то есть в экстракорпоральном оплодотворении, которое применяется в случаях, когда другими методами уже невозможно обеспечить беременность» [5]. При том, что далеко не все бездетные пары обращаются к врачу, на диспансерном учете по поводу бесплодия уже стоит свыше 14 тысяч женщин и свыше 1 тысячи мужчин [5].

В целом частота бесплодного брака в Казахстане находится в пределах 15 %. ВОЗ такой уровень считает государственной проблемой, так как данный показатель уже непосредственным образом влияет на демографические показатели страны в целом [5]. Если обратиться к статистическим данным, то они представляют следующую картину (рис. 2):

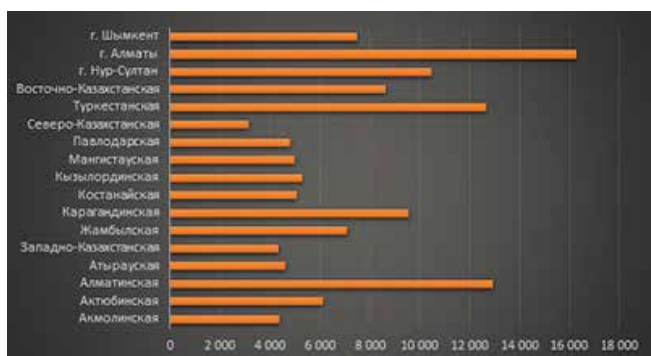


Рисунок 2 – Число зарегистрированных браков в Казахстане за 2019 г. [4]

Ситуация с количеством бесплодных браков обстоит следующим образом (табл. 1):

Таблица 1 – Число бесплодных браков в Казахстане по областям [4].

	Количество зарегистрированных браков	в %	15% от браков, ед.
Всего	127 907	100	19186,05
Акмолинская	4 379	3,42	656,85
Актюбинская	6 145	4,80	921,75
Алматы	12 914	10,10	1937,1
Атырауская	4 600	3,60	690
Западно-Казахстанская	4 346	3,40	651,9
Жамбылская	7 107	5,56	1066,05
Карагандинская	9 565	7,48	1434,75
Костанайская	5 055	3,95	758,25
Кызылординская	5 306	4,15	795,9
Мангистауская	4 973	3,89	745,95
Павлодарская	4 818	3,77	722,7
Северо-Казахстанская	3 143	2,46	471,45
Туркестанская	12 678	9,91	1901,7
Восточно-Казахстанская	8 651	6,76	1297,65
г. Нур-Султан	10 450	8,17	1567,5
г. Алматы	16 281	12,73	2442,15
г. Шымкент	7 496	5,86	1124,4

Для большей наглядности ситуация, рассмотренная в табл. 1, представлена на рис. 3.

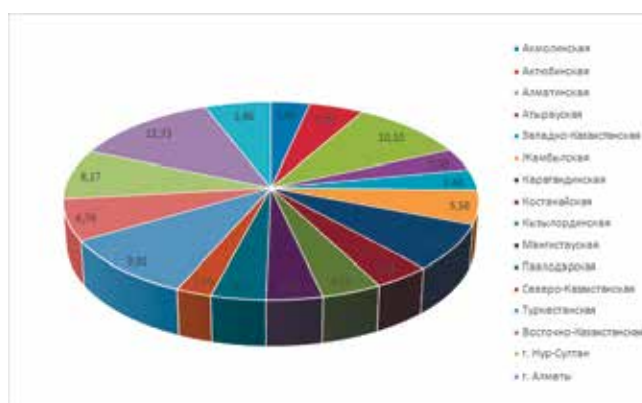


Рисунок 3 – Бесплодные браки в Казахстане, % [4]

По данным European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), в Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в Соединенных Штатах Америки – 8–15%, в Канаде – около 17%, в Австралии – 15,4%, в России – 17,5%. В Казахстане частота бесплодия колеблется от 12 до 16% и не имеет тенденции к снижению. Это означает, что ежегодно до 20 000 супружеских пар сталкивается с проблемами с деторождением.

При том, бесплодие у женщин или мужчин встречается приблизительно с одинаковой частотой. Сразу у обоих супругов бесплодие встречается в 30–48% случаев. И у 5% супружеских пар причину бесплодия установить не удается [6].

Как показали исследования, до 45% пациентов с бесплодием нуждаются в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Возвращаясь к исследованиям European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): в мире по состоянию на 2011 год среднее значение числа циклов ВРТ на 1 млн. человек населения составило 1300, аналогичный показатель в Казахстане – 480 (рис. 4).

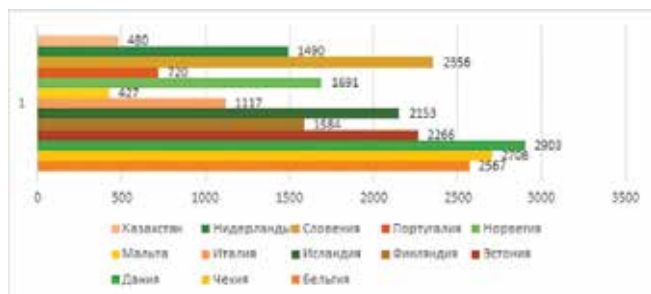


Рисунок 4 – Число циклов ВРТ на 1 млн. населения 2016 г. [7]

Таблица 2 - Число циклов ВРТ на 1 млн. населения. Данные по Республике Казахстан 2007-2019 гг.

Год	2007	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Численность населения, млн	15,4	16,2	17,4	17,6	17,9	18,1	18,4
Число циклов ЭКО, всего	2720	3680	7830	8755	9620	10325	11169
Число циклов на млн населения	176,6	227,2	450	497,4	537,4	570,4	607

Доля детей, рожденных после применения ВРТ, в мире (на 2011 год) составляет более 2%, в Казахстане – 0,7%. С момента введения ГОБМП в сфере ВРТ число циклов увеличилось более чем в 3 раза (рис. 5) [7].



Рисунок 5 – Динамика роста числа циклов ВРТ в РК 2007-2019 гг. [7]

Тем не менее число циклов ВРТ в РК на 1 млн населения в 2019 году составило 670, что существенно ниже, чем в странах, включивших ВРТ в комплекс мер демографической политики.

Сегодня в этой сфере на планете лидирует Израиль: здесь проводится 3688 циклов на 1 млн. населения в год, и государство финансирует применение ВРТ всем желающим гражданам до рождения двоих детей, в отличие от других стран, где предоставляется возможность бесплатного проведения лишь определенного числа циклов ВРТ (как правило, от одного до пяти). Если же они оказываются безуспешными, то дальнейшее лечение пациенты проводят за свой счет.

В год на 1 млн населения проводится циклов ВРТ: Бельгия – 2222, Греция – 2179, Дания – 2100, Испания – 1879, Австралия – 1568, Финляндия – 1456, Исландия – 1350, Словения – 1335. Впрочем, ВРТ доступны не только в экономически развитых странах. В странах с более скромным уровнем жизни, например, в Ливане проводится 1692 цикла в год, в Иордании – 1621, на Кипре – 1290 циклов в год на 1 млн населения [8].

В Казахстане в результате успешного применения ВРТ в 1996–2020 гг. родилось 23 000 детей. За период с 2010 по 2019 гг. в рамках ГОБМП было реализовано 7 500 программ в результате которых на свет появилось 2 800 детей. Об эффективности: показатель «take home baby» при проведении бюджетных программ ВРТ (2010–2017 гг.) составил 34,1% (рис. 6,7).

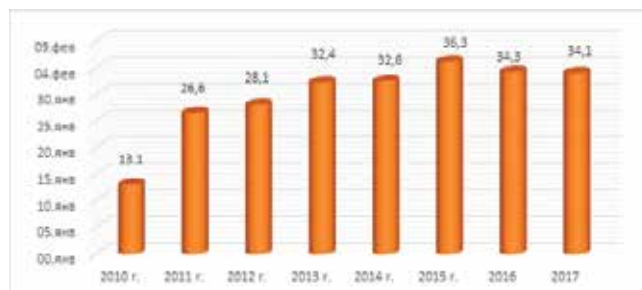


Рисунок 6 – Эффективность бюджетных программ ВРТ «take home baby», %

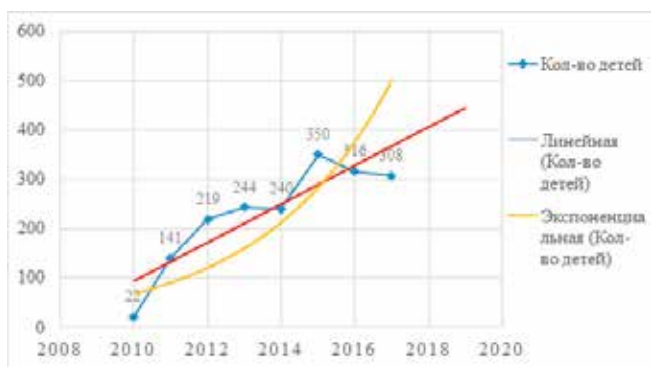


Рисунок 7 – Динамика роста показателя «take home baby» в Казахстане, чел.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Опыт показывает, что степень влияния ВРТ на рождаемость напрямую зависит от уровня государственной поддержки. При полном государственном финансировании программ ВРТ доля детей, родившихся после их применения, может достигать 4–5% от всех новорожденных (Дания, Исландия) [8].

Значимость государственной поддержки ВРТ в Казахстане также увеличивается за счет того, что отечественные медицинские организации осуществляют свою деятельность при постоянно изменяющихся экономических условиях. Чтобы быть максимально эффективными, им также необходимо активно пересматривать подходы к предпринимательству в сфере медицины и охраны здоровья граждан. Сегодня большинство медицинских компаний осознают необходимость как этого, так и планирования работы в долгосрочной перспективе. Поэтому крайне важно выбрать правильное направление развития, которое позволит иметь конкурентные преимущества. Реализовать все это реально с помощью продуманной маркетинговой стратегии. Как правило, к разработке и работе по маркетинговой стратегии отечественные компании приходят не сразу, а только после определенного периода работы.

Что важно при составлении маркетинговой стратегии? Во-первых, учитывать, что стабильное финансовое состояние компании или ее лидирующее положение на рынке не является определяющим в успешности разработки стратегии. Во-вторых, помнить, что рынок ВРТ включает три составляющие: медицинскую, затратную и неценовые факторы. Специфичность рынка ВРТ определяется ростом конкуренции в неценовой сфере. Медицинская составляющая практически у всех клиник одинакова и находится на высоком уровне, что достигается за счет того, что эта сфера контролируется государством и работает под пристальным вниманием профессиональных объединений. Материальные затраты – лекарственные средства, оборудование, технологии, расходные материалы – у всех клиник также практически одинаковы. Поэтому особое значение обретает третья составляющая: местоположение, комфортные условия в клинике, обладание новейшими технологиями и, наиболее важный фактор – авторитет и репутация медицинских работников этих клиник. Многие пациенты идут на имя врача [9].

Не менее значимо, рассматривая сложившуюся в настоящее время концепцию маркетинга на рынке ВРТ, учитывать медицинскую специфику программ ВРТ и их экономико-демографическую составляющую.

Что можно сказать о ситуации в нашей стране? Изначально рынок РК в сфере ВРТ предоставлял достаточно однородные услуги, а большая часть клиник располагалась в южной части страны, в частности в г. Алматы. Сегодня ситуация изменилась и размещение центров ВРТ стало более равномерным. Так, в 2019 году в Казахстане осуществляли деятельность 26 клиник (рисунок 8), применяющих ВРТ, из них – 5 государственных.

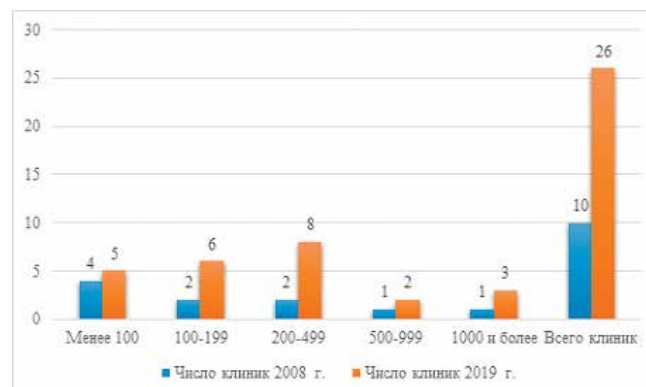


Рисунок 8 – Динамика роста количества клиник ВРТ в РК (2008-2019 гг.) [10]

Государство, исходя из потребности социума, предоставляет бесплатные квоты на ЭКО однако пациент может воспользоваться ими не в любой клинике, которой он оказывает предпочтение, а лишь в той, которая имеет право работать по квоте. По данным Минздрава, в РК в 2020 году всего 12 медицинских организаций работают таким образом. Таким образом, новым основополагающим критерием выбора для многих пациентов становится право клиники работать по квоте, а не качество оказываемой услуги. Данная ситуация не стимулирует повышение уровня эффективности, лишает пациентов свободы выбора и сказывается на рынке ВРТ Казахстана в целом.

В этой связи, частные клиники должны прилагать в разы больше усилий, чтобы быть конкурентоспособными и получать прибыль. При том, они опять же упираются в потребность разработки маркетинговой стратегии, которая даст возможность выделить свой сегмент рынка, определить целевую аудиторию, разработать стратегические ориентиры и стратегические планы, составить комплекс мероприятий по реализации стратегии, а затем воплотить это в реальность.

Как результат: в такие клиники обращаются люди более старшего возраста и определенного достатка, которые могут себе позволить воспользоваться услугой ЭКО, не прибегая к поддержке государства. Они формируют целевые группы. Становится возможным создавать специальные предложения, которые могут предлагать программы снижения цен на последующие циклы ЭКО, бонусы на ведение беременности, передачу прав на использование дополнительных половых клеток. В

се это весьма распространено в европейских клиниках. Медицинские центры, специализирующиеся на ВРТ внедряют для отдельных категорий пациентов лечебные протоколы частично или полностью бесплатные, значительно снижают стоимость по отдельным компонентам применяемых программ, относясь очень избирательно к медикаментозному сопровождению.

Данные процессы указывают на то, что рынок ВРТ содержит основные элементы маркетингового комплекса «5P». В тоже время утверждать, что их эффективность одинакова, не приходится. Дело в том, что программы ВРТ постоянно (и с очень большой скоростью) совершенствуются, но учитывая, специфичность оказываемых услуг, данный рынок, конечно же, всегда вызывает большое количество споров и разногласий, так как обладает рядом технологий и возможностей, являющихся весьма спорными с точки зрения этики и морали.

Стоимость программ ВРТ формируется в определенном ценовом коридоре, тому есть ряд причин. Важный фактор – общественная значимость ВРТ. Часть этих программ финансирует государство, которое также держит под контролем ценообразование в государственных клиниках, что не дает возможности частным представителям рынка ВРТ свободы в установлении цены. Частный бизнес может увеличивать стоимость своих услуг за счет компонентов немедицинского значения, таковыми, например, являются: комфортные условия размещения пациентов, удобный для пациентов распорядок работы медицинского персонала, удобная логистика и т.д.

Статистические данные, приведенные выше, показывают, что спрос на ВРТ постоянно растет, следовательно, растет и предложение. В связи с этим, вопрос соответствия требованиям рынка все более актуален для частных клиник. Как показали исследования, до 45% пациентов, страдающих бесплодием, нуждаются в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Сложившуюся ситуацию усугубляет тот факт, что многие пары в надежде обрести счастье стать родителями, идут к любым специалистам, включая целителей и знахарей. Несмотря на огромное количество информации, в данном вопросе есть «шоры», которые не позволяют пациентам взглянуть на проблему реально.

Поэтому, значимо умение донести до общества основополагающую информацию: бесплодие – это не просто болезнь, а состояние, имеющее причиной множество факторов, как со стороны женщины, так и со стороны мужчины. Важно понимать, что не каждый специалист (гинеколог, уролог) в состоянии решить данную проблему. Требуется не только опыт, но и широкие возможности для обследования пациентов. Для оказания необходимой помощи врачи должны быть специалистами именно по бесплодию. Перед центрами репродуктологии стоит непростая задача: довести до сведения пациентов куда им нужно обратиться и что предпринять.

Сегодня в Казахстане успешно внедрены программы ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида), криоконсервации эмбрионов, донорства половых клеток, суррогатного материнства, ТЕЗЕ (аспирация сперматозоидов из яичка), ПГД (преимплантационная генетическая диагностика с определением 46 хромосом).

Все существующие в мире репродуктивные технологии законодательно легитимны в нашей стране. В последние годы подход к лечению бесплодия с помощью ВРТ становится более персонализированным. Для этого существуют реальные возможности: детализированное обследование супружеской пары с помощью самых современных методик, позволяющее точнее установить причины infertility; расширился выбор медикаментов, позволяющих индивидуально, с учетом особенностей организма подобрать персональную схему стимуляцию овуляции, принять персонализированное решение о качестве и числе переносимых эмбрионов, выбрать наиболее оптимальный эмбриологический протокол, а при необходимости провести преимплантационную генетическую диагностику [11].

Это медицинская сторона вопроса, к ней подключается маркетинг, как насущная потребность отрасли на новом этапе ее развития. Медицинский маркетинг сегодня – это продуктивная связка маркетинга и продаж. Приход пациента является неотъемлемой частью рекламы, поэтому в цепи воронки продаж не должно быть слабых звеньев. Так, с позиций принципов классической экономики А.Смита, маркетинг обеспечивает соответствие взаимных интересов покупателя и продавца посредством конкурентного обмена [12]. Таким образом, маркетинг услуг предполагает свободу производства и предоставления медицинской услуги заказчику с учетом полезности и гарантий риска безопасности.

Приоритетами маркетинга в сфере медицинских услуг на отечественном рынке можно назвать следующие пункты:

- возрастающие изменения рынка услуг, их внутренняя сложность (технический динамизм, непредсказуемость развития рынка, рост спроса и предложения, конкурентная борьба);

- адаптация маркетинга услуг к решению нестандартных проблем потребителей и многообразии спектра медицинских услуг (персонализация потребительского спроса на услуги: расширение номенклатуры услуг с индивидуальными характеристиками взамен массового их производства);

- ориентация на конкуренцию в сфере платных услуг (формирование системы слежения за деятельностью конкурентов);

- разработка эффективных систем продаж услуг (гибкие и спланированные продажи услуг с различными рыночными комбинациями);

- принятие нестандартных решений, относящихся к менеджменту медицинских услуг (производство и проектирование услуг, требующих нового стиля управления и организационных форм предпринимательства, ориентированного на потребителя) [13].

С точки зрения системного подхода, маркетинг для медицины в целом и для клиник ЭКО в частности – это интегративная функция менеджмента, преобразующая потребности покупателя в доходы предприятия. Важно добавить, что маркетинг медицинских услуг является органической частью профессионального менеджмента – управления процессом производства и предоставления медицинских услуг в условиях рыночных отношений. В

новых условиях управленческие решения (менеджмент) в равной степени учитывают маркетинг, производство и продажу услуг на основе новых технологий [14].

Принимая это во внимание, маркетинговая стратегия медицинских учреждений, осуществляющих свою деятельность в области ВРТ должна опираться на такие важные фундаментальные составляющие, как:

- выявление спроса на медицинские услуги и изучение потребностей населения (маркетинговая философия);
- применение совокупности инструментов рыночной политики (маркетинговая политика);
- планомерная координация всех видов деятельности учреждения с целью рациональной продажи медицинских услуг (маркетинговое управление) [15].

Исходя из этого, ориентация на потребности населения (маркетинговая философия) формируется на начальном этапе перехода к рынку, что означает перестройку мышления, когда в центре – запросы потребителей. Применение инструментария рыночной политики (маркетинговая политика) происходит на этапе развития рыночных отношений для сохранения завоеванных позиций, что свидетельствует об установленной системе продаж медицинских услуг, цены и технологии реализации.

Следует добавить, что маркетинг медицинских услуг для стран постсоветского пространства – явление не новое. О нем уже писали в последние десятилетия прошлого века. Так, по определению Кучеренко В.З. (1994), маркетинг в здравоохранении – это система принципов, методов и мер, базирующихся на комплексном изучении спроса потребителя и целенаправленном формировании предложений медицинских услуг производителем [16]. По мнению Модестова А.А. (1994) и Лебедева А.А. (1996), маркетинг в здравоохранении – «это новая технология удовлетворения потребностей граждан в товарах и услугах здравоохранения; технология, соответствующая рыночной экономике, которая формируется сегодня, и при желании, старании, знаниях и умении может быть эффективной, реально обеспечивающей решение основных проблем здравоохранения при оптимальных затратах» [17].

По заключению Ямщикова А.С. и Маевой Е.И. «под медицинским маркетингом понимают деятельность, направленную на получение полной информации о потребностях населения в различных видах медико-социальной помощи, обеспечивающей сохранение общественного здоровья» [18]. Следовательно главной задачей использования принципов маркетинга является изучение потребности населения в медицинской помощи и планирование на этой основе как текущей, так и перспективной деятельности медицинского учреждения с целью достижения максимального лечебного и экономического эффекта. Применение маркетинговых принципов обеспечивает повышение эффективности деятельности организации здравоохранения и дает возможность улучшить обслуживание потребителей медицинских услуг.

Все приведенные определения маркетинга медицинских услуг полностью соответствуют основной цели современного здравоохранения в целом и применения технологий ВРТ в частности: эффективно решать проблемы при оптимальных затратах, способствуя тем самым улучшению обслуживания пациентов. При этом, основными ключевыми каналами (особенно в условиях последствий пандемии коронавируса) являются:

- Контекстная реклама.
- Поисквое (органическое) продвижение.
- Социальные сети.
- PR.
- RTB-реклама.
- Лидогенерация.
- СМС-рассылки.

Таким образом, на современном этапе развития рынка ВРТ многие медицинские организации, специализирующиеся в данной области, активно разрабатывают маркетинговые стратегии, пробуют различные подходы и инструменты для того, чтобы найти своего потребителя и предоставить ему то, в чем он нуждается. При этом, следует добавить, что несмотря на достаточную известность маркетинговых приемов, тактик и т.д., тем не менее, медицинские организации все же испытывают определенный дефицит в практических знаниях и апробированных маркетинговых методиках. Поэтому каждому подобному центру необходимо уделять маркетинговой составляющей своей деятельности большое внимание для того, чтобы большее число потребителей, имеющих проблемы с деторождением, могли найти такой центр и обрести счастье отцовства и материнства.

В 2016 году был открыт Международный центр клинической репродуктологии PERSONA, основная цель деятельности которого – проведение персонифицированной диагностики и лечение пациентов с бесплодием при помощи самых современных технологий.

В Казахстане при помощи ВРТ уже появились на свет более 15 000 здоровых детей, из них при непосредственном участии специалистов МКЦР PERSONA – 2 000.

Сотрудники центра имеют многолетний опыт работы в области ВРТ, прошли обучение в лучших клиниках мира, являются лидерами в этой области в нашей стране. Большинство врачей имеют ученые степени, многочисленные публикации по проблемам бесплодного брака, являются членами КАРМ (Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины), ESHRE (Европейское общество специалистов репродуктивной медицины).

Имея эти конкурентные преимущества и обладая заслуженным авторитетом в профессиональной среде, тем не менее, для успешного функционирования клиника нуждается в продвижении на рынке медицинских услуг в сфере ВРТ.

На сегодняшний день МКЦР PERSONA в маркетинговой деятельности использует следующие виды продвижения услуг (рис. 9).

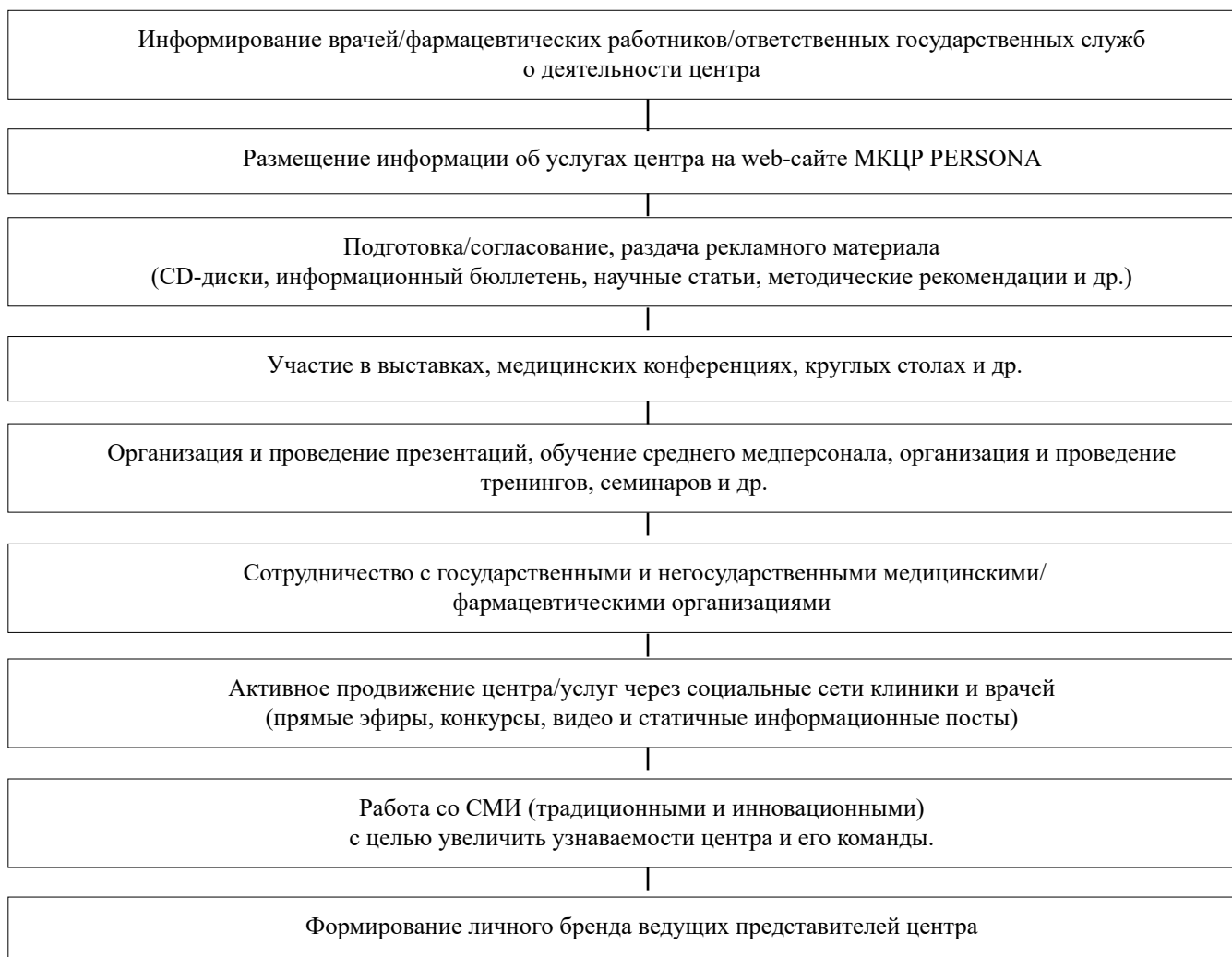


Рисунок 9 – Продвижение услуг МКЦР PERSONA в сфере ВРТ

Число направлений, посредством которых можно продвигать свои услуги, достаточно велико, еще есть векторы, которыми центр пользуется недостаточно. Каналы, которые центр еще не раскрыл для себя, можно рекомендовать к применению в рамках стратегии удержания рынка.

Так, по каждому каналу продвижения услуг МКЦР PERSONA в сфере ВРТ необходимо добавить следующие компоненты продвижения, которые на данный момент в центре не используются, но их следует принять во внимание.

1. Информирование врачей, фармацевтических работников, представителей ответственных государственных служб. Следует внедрить в деятельность МКЦР PERSONA такое направление, как просветительская деятельность. Специалистам центра следует налаживать контакты с образовательными организациями (старшие классы школы, ВУЗы, колледжи, лицеи и т.д.) и проводить семинары, разъяснительные беседы с молодыми людьми, которые только начинают сексуальную жизнь, чтобы предостеречь их от действий, которые могут впоследствии спровоцировать у них появление болезней и бесплодия. Это необходимо для улучшения имиджа центра как организации, которая хочет дать возможность

стать родителями всем желающим и косвенного информирования о работе центра.

2. Размещение информации об услугах центра на web-сайте МКЦР PERSONA.

Сайт должен постоянно находиться в состоянии сео-оптимизации: каждый, кто нуждается в услугах центра, должен иметь доступ к нужной ему информации.

3. Подготовка/согласование, раздача рекламного материала (CD-диски, информационный бюллетень, научные статьи, методические рекомендации и др.).

4. Участие в выставках, медицинских конференциях, круглых столах и др.

Данный канал продвижения очень важен для обмена информацией о новых технологиях, знаниях и навыках в сфере специалистов по данной проблеме. Также центр может участвовать в выставках, круглых столах не только по тематике услуг центра, исходя из их специфичности. Для распространения информации о себе МКЦР PERSONA может принимать участие в подобных мероприятиях, даже в случаях, когда на повестку указанных событий выносятся темы, которые относятся к деятельности центра не прямо, а косвенно. При этом центр может выступать с инициативами по организации подобных мероприятий, проведению различных опросов,

организации фокус-групп и т.д., одним словом подходить, к данному каналу продвижения насколько широко, насколько это позволяет понимание современного маркетинга в медицинских учреждениях.

5. Организация и проведение презентаций, обучение среднего медперсонала, организация и проведение тренингов, семинаров и др.

Необходимо постоянно осуществлять повышение квалификации персонала, проводить обучение и т.д. Так, если центр сможет на своей базе организовать обучение среднего медперсонала, проведение тренингов, семинаров он одновременно будет достигать сразу нескольких целей:

- повышение квалификации своих кадров;
- подготовка кадров «для себя», их обучение, воспитание в духе корпоративной культуры данной медицинской организации;
- распространение информации о центре, как об медицинском учреждении, имеющего большой научный, учебный потенциал.

6. Сотрудничество с государственными и негосударственными медицинскими/ фармацевтическими организациями.

Данное сотрудничество видится в рамках применения партнерского маркетинга. Необходимо заключить соглашения с данными органами и компаниями о том, что они будут в своей деятельности продвигать услуги центра (информировать общественность, направлять пациентов, которым нужна помощь в лечении бесплодия и использовании ВРТ), а МКЦР PERSONA также в ответном порядке будет способствовать деятельности указанных организаций.

ВЫВОДЫ

Согласно исследованию, клиники Казахстана и, в частности, МКЦР PERSONA придерживаются маркетинговой стратегии удержания рынка, при этом используя такие инструменты, как продвижение в социальных сетях, участие в различных конференциях и мероприятиях по данной теме.

МКЦР PERSONA использует большинство стандартных каналов продвижения своих услуг на рынок ВРТ, но для достижения большей эффективности необходимо добавить определенные компоненты продвижения, которые на данный момент в центре не используются, но их актуальность и действенность очевидны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исупова О.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности // Демографическое обозрение. 2017. Т.4. №1.
2. Аншина М.Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее [Текст] / М.Б. Аншина // Пробл. репродукции. – 2002. – № 3. – С.2-23.
3. Исупова О.Г., Русанова Н.Е. Социальный портрет пациентов репродуктивной медицины // Социологические исследования. 2010. № 4. С. 111-119.
4. Данные сайта Комитета по статистике МНЭ РК: [Электронный ресурс]. URL: <https://stat.gov.kz/> (Дата обращения: 26.07.2020).
5. [Электронный ресурс]. URL: https://tengrinews.kz/kazakhstan_news/besplodie-kazahstane-voz-schitaet-gosudarstvennoy-problemoj-330705/ (Дата обращения: 20.07.2020).
6. Локшин В.Н., Карибаева Ш.К., Омар М.Д. Доступность лечения бесплодия с помощью ВРТ в различных социально-экономических группах. Обзор литературы. Репродуктивная медицина. – 2019, №4 (41), С. 44-49.
7. ESHRE: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.eshre.eu/> (Дата обращения: 26.07.2020).
8. Русанова Н.Е., Исупова О.Г. Маркетинговые возможности вспомогательных репродуктивных технологий в России // Маркетинг услуг. 2009. №4. С.262–269
9. Каюпова Н. А. Репродуктивный потенциал страны. Репродуктивная медицина. – 2013, №2 (15), С.4-7.
10. Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины: [Электронный ресурс]. URL: <https://karm.kz/> (Дата обращения: 26.07.2020).
11. Онлас А.Р., Джакупов Д. В., Барманашева З. Е. Оценка показателей деятельности отделения оперативной гинекологии в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи за 2013-2014 гг. Репродуктивная медицина. – 2015, №1 (22), С.4-9.
12. Иорданская Н.А., Поздеева Т.В., Носкова В.А. Маркетинг в здравоохранении. - Нижегородская государственная медицинская академия. - Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2008. - 63 с.
13. Столяров С.А. Маркетинг в здравоохранении: концепция, коммуникации, сетевой (MLM) маркетинг, практ. применение маркетинга / С.А. Столяров. - Барнаул, 2002 - 258 с.
14. Труш В.В. Системный маркетинг в медицине. Как получить прибыль от 10 000 новых пациентов. – В трех томах. - К.: ООО «РедМед Агентство Популярных Медицинских Изданий», 2017. - 1536 с.
15. Тарасенко Е.А. Маркетинг и маркетинговые коммуникации в практике лечебного учреждения: современные методы и технологии эффективного продвижения медицинских услуг. – М: Высшая школа экономики, 2010
16. Кучеренко В.З. Экономика и инновационные процессы в здравоохранении. М., 1994.
17. Малахова Н.Г. Маркетинг медицинских услуг. Методическое пособие. - М.: Книжный мир. 1998. -160 с.
18. Ямщиков А.С., Маева Е.И. Теоретические и методологические основы маркетинга медицинских учреждений // Менеджер здравоохранения. – 2011. – С. 28-34

REFERENCES

1. Isupova OG Auxiliary reproductive technologies: new opportunities // Demographic review. 2017. Vol.4. №1.
2. Anshina MB ВРТ: прошлое, настоящее, будущее [Text] / М.Б. Anshina // Probl. reproductions. - 2002. - № 3. - P.2-23.
3. Isupova OG, Rusanova NE Social portrait of patients of reproductive medicine // Sociological research. 2010. № 4. С. 111-119.
4. Data of the Statistics Committee of the MNE RK: [Electronic resource]. URL: <https://stat.gov.kz/> (Date of application: 26.07.2020).
5. [Electronic resource]. URL: https://tengrinews.kz/kazakhstan_news/besplodie-kazahstane-voz-schitaet-gosudarstvennoy-problemoy-330705/ (Date of application: 20.07.2020).
6. Lokshin VN, Karibaeva Sh.K., Omar MD Availability of infertility treatment with the help of VRT in various socio-economic groups. Literature review. Reproductive medicine. - 2019, №4 (41), p. 44-49.
7. ESHRE: [Electronic resource]. URL: <https://www.eshre.eu/> (Date of application: 26.07.2020).
8. Rusanova NE, Isupova OG Marketing opportunities of auxiliary reproductive technologies in Russia // Marketing services. 2009. №.4. P.262–269
9. Каюпова Н. А. Reproductive potential of the country. Reproductive medicine. - 2013, №2 (15), P.4-7.
10. Kazakhstan Association of Reproductive Medicine: [Electronic resource]. URL: <https://karm.kz/> (Date of application: 26.07.2020).
11. Onlas AR, Dzhakupov D. V., Barmanasheva Z. E. Evaluation of indicators of activity of department of operative gynecology in the framework of the guaranteed volume of free medical care for 2013-2014. Reproductive medicine. - 2015, №1 (22), P.4-9.
12. Jordanskaya NA, Pozdeeva TV, Noskova VA Marketing in health care. - Nizhny Novgorod State Medical Academy. - Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2008. - 63 с.
13. Stolyarov SA Marketing in health: concept, communication, network (MLM) marketing, practice. application of marketing / S.A. Stolyarov. - Barnaul, 2002 - 258 p.
14. Trush VV System marketing in medicine. How to get profit from 10,000 new patients. - In three volumes. - К.: RedMed Agency for Popular Medical Publications, 2017. - 1536 p.
15. Tarasenko EA Marketing and marketing communications in the practice of medical institutions: modern methods and technologies of effective promotion of medical services. - М: Higher School of Economics, 2010
16. Kucherenko VZ Economics and innovation processes in health care. М., 1994.
17. Malakhova NG Marketing of medical services. Methodical manual. - М.: Book world. 1998. -160 p.
18. Yamschikov AS, Maeva EI Theoretical and methodological bases of marketing of medical institutions // Health Manager. - 2011. - С. 28-34

ТҮЙІНДЕМЕ

МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚЫЗМЕТТІҢ АНАЛИТИКАЛЫҚ АНАЛИЗИ ЖӘНЕ ВРТ МАРКЕТИНГТІК СТРАТЕГИЯСЫ ЖӘНЕ МЦҚР PERSONA ЖҰМЫСЫНЫҢ ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ПРИМЕРЕ ЖҰМЫСЫНЫҢ МАРКЕТИНГТІК СТРАТЕГИЯСЫ**А.В. Локшина**МЦҚР PERSONA
Қазақстан, Алматы

Мақалада Қазақстан Республикасында көмек көрсетілетін репродуктивті технологиялар нарығының қалыптасуы, атап айтқанда оның пайда болуы мен қалыптасу себептері зерттеліп, туу, статистикалық мәліметтер, тұтастай алғанда республикада және аймақтардағы некесіздіктер ұсынылған. Бедеулікпен ауыратын пациенттердің қолданыстағы статистикасын талдау көмекші репродуктивті технологиялар (ART) қажеттілігін көрсетеді. Мақала авторы көмекші репродуктивті технологиялар саласындағы Қазақстандағы нақты жағдайды көрсетуге бағытталған: ол осы нарықтың ерекшелігіне, осы салада мамандандырылған клиникалардың жұмыс жағдайына және осы клиникаларға арналған маркетингтік стратегия қажеттілігіне назар аударады. Автордың пікірінше, бұл ана мен ана болу бақытын табуға көмектесетін маңызды қызмет саласы.

Түйін сөздер: Көмекші репродуктивті технологиялар, туу, бедеулік, маркетингтік стратегия, клиника, жылжыту арналары, қызметтер.

SUMMARY**ANALYSIS OF THE MARKET OF MEDICAL SERVICES IN THE FIELD OF VRT AND MARKETING STRATEGY OF MEDICAL INSTITUTIONS IN KAZAKHSTAN ON THE EXAMPLE OF THE WORK OF MCC PERSONA****A.V. Lokshina**

PERSONA International Clinical Center for Reproductology

Kazakhstan, Almaty

The article discusses the formation of the market for assisted reproductive technologies in the Republic of Kazakhstan, in particular, studies the reasons for its emergence and formation, provides statistical data on the birth rate, registered, infertile marriages in the country as a whole and in the context of regions. Analysis of the existing statistics of patients with infertility shows the need for In Vitro Fertilisation (IVF). The author of the article aims to show the real situation in Kazakhstan in the field of assisted reproductive technologies: he draws attention to the specificity of this market, the working conditions of clinics specializing in this area and the need for a marketing strategy for these clinics. This, according to the author, is a very important area of activity, through which specialists help to find the happiness of motherhood and fatherhood.

Key words: *In Vitro Fertilisation, fertility, infertility, marketing strategy, clinic, promotion channels, services.*

DOI 10.37800/RM2020-1-36

МРНТИ 34.21.15

УДК 616.69-008.6:616.147.22-007.64-08

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЗООСПЕРМИИ С АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ КОМПЛЕКСОМ СПЕРОТОН У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ

Э. А. Повелица¹, Н.И.Доста², О.В. Пархоменко¹, А.М. Шестерня¹

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»¹

Беларусь, Гомель

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

Беларусь, Минск

АННОТАЦИЯ

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность комбинированного лечения патозооспермии у пациентов с варикоцеле путём выполнения микрохирургической флебэктомии варикозно расширенных вен семенного канатика в сочетании с адьювантной терапией комплексом Сперотон.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено 20 микрохирургических флебэктомий варикозно расширенных вен семенного канатика у пациентов с патозооспермией (олигоастеноспермия) на фоне варикоцеле с назначением в послеоперационном периоде комплекса Сперотон на протяжении 3 месяцев с оценкой показателей спермограммы до и после операции в сравнении с группой мужчин из 20 человек с патозооспермией и варикоцеле без применения адьювантной терапии. Проведено исследование морфофункциональных показателей спермограммы мужчин репродуктивного возраста (18-49 лет) без признаков иммунной формы бесплодия (MAR-test IgG<10%) до и после начала лечения. Средний возраст мужчин составлял 33±2,3 года (M±m).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов с бесплодием в сочетании с варикоцеле до начала лечения была выявлена олигоастенозооспермия. Через три месяца после начала лечения в группах исследования отмечалось статистически значимое улучшение показателей спермограммы за счёт увеличения концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята, увеличения количества прогрессивно подвижных форм и общей подвижности сперматозоидов на 50-68%, возрастания количества живых на 19-20% и уменьшения количества мертвых форм сперматозоидов на 30-35%. Установлено во всех группах исследования статистически значимое уменьшение индекса фрагментации ДНК на 34-52% (p<0,05).

Установлено, что комбинированная терапия, включавшая микрохирургическую флебэктомию вен семенного канатика с применением комплекса Сперотон на протяжении 3 месяцев статистически значимо приводила к увеличению концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята (38,6 [38,2; 69,4]), увеличению прогрессивно подвижных форм (49,2 [26,7; 47,2] %) и общей подвижности (72,2 [35,3; 64,7]%) сперматозоидов и жизнеспособных форм (67,8 [39,3; 81,7]%), уменьшению индекса фрагментации ДНК по сравнению с показателями спермограммы пациентов, которым выполнялась только микрохирургическая флебэктомию (p<0,05 по всем показателям исследования).

В группе пациентов после комбинированного лечения с включением адьювантной терапии комплекса Сперотон отмечалось статистически значимое уменьшение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов практически до нормальных значений (12,1±1,1 %) по сравнению с группой пациентов, которым выполнялось только хирургическое вмешательство (17,2±0,8 %) (p=0,01).

Комбинированное лечение (микрохирургическая флебэктомию вен семенного канатика в сочетании с адьювантной терапией Сперотон) патозооспермии у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне варикоцеле позволяет значительно улучшить морфофункциональные показатели спермограммы через 3 месяца от начала лечения по сравнению с мужчинами, которым выполнялось только хирургическая коррекция варикоцеле.

Ключевые слова: варикоцеле, сперотон, флебэктомию, спермограмма

ВВЕДЕНИЕ

Одним из клинических проявлений варикоцеле является бесплодие. В основе причин мужской infertility при варикоцеле лежат сложные патофизиологические механизмы, связанные с гипертермией яичек, вследствие нарушения венозного оттока от гонад, развития оксидативного стресса с повреждением ДНК клеток сперматогенного ряда, приводящие в конечном итоге к патозооспермии [1].

По данным Европейской Ассоциации Урологов (EAU) варикоцеле встречается у 11,7% взрослых мужчин и в 25,4% случаев является причиной нарушений фертильности. Согласно обобщенным результатам исследований, приведенных EAU, эффективность различных методов хирургической коррекции варикоцеле значительно различается и зависит от уровня блокирования варикозно расширенных вен (ВРВ) семенного канатика. Так, частота рецидивов после лапароскопической флебэктомии и лигирования ВРВ семенного канатика, составляла по данным EAU от 3 до 7%, после высокой перевязки (higt ligation) яичковой вены (v.testicularis), широко распространенной в практике урологов постсоветского пространства (операция Иванесевича) – до 29% с развитием гидроцеле в 10% случаев в послеоперационном периоде. Частота рецидивов варикоцеле после флебэктомии из пахового доступа достигала по данным EAU 13,3%. В тоже самое время микрохирургическая операция флебэктомии ВРВ семенного канатика из субингвинального доступа продемонстрировала наилучшие результаты в плане частоты осложнений (0,8-4%) и является в настоящее время «золотым» стандартом в лечении варикоцеле, в том числе в случае клинических показаний для коррекции мужского бесплодия вследствие патозооспермии [2-6].

Эффективность коррекции патозооспермии консервативными методами на фоне варикоцеле в зарубежной литературе, интернет ресурсах (PubMed, eLibrary.ru) представлена недостаточными сведениями, а в рекомендациях EAU по лечению мужского бесплодия в случае неэффективности варикоцелэктомии рекомендуется применение только экстракорпоральных методов оплодотворения [2, 7, 8].

В настоящий момент отсутствуют таргетные лекарственные средства, стимулирующие сперматогенез при лечении варикоцеле. В тоже самое время, имеются сообщения об эффективности применения консервативных методов лечения идиопатического бесплодия с патозооспермией с использованием минерально-витаминных комплексов, в состав которых входит L-карнитин, витамины группы E, цинк селен, относящихся к группе биологически активных добавок (Сперотон) с антиоксидантной активностью [7, 8].

По данным Гамидова С.И. и соавторов консервативная терапия в режиме монотерапии с использованием минерально-витаминных комплексов при варикоцеле приводила к улучшению показателей спермограммы на 30%. В тоже время, по данным многих авторов наиболее эффективной в плане улучшения показателей спермограммы при варикоцеле является микрохирургическая флебэктомия ВРВ семенного канатика, продемонстрировавшая улучшение показателей спермограммы по срав-

нению с исходными на 70% [3-6].

Однако хирургическая коррекция варикоцеле в случае нарушения сперматогенеза не всегда способствует восстановлению мужской фертильности, в связи с чем актуальным является вопрос эффективности комбинированного лечения патозооспермии с применением адьювантной терапии в послеоперационном периоде с целью улучшения морфофункциональных показателей сперматозоидов. Поскольку оксидативный стресс является основным фактором патозооспермии при варикоцеле, применение антиоксидантов в комбинации с хирургическим лечением представляется перспективным направлением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность комбинированного лечения патозооспермии у пациентов с варикоцеле путём выполнения микрохирургической флебэктомии варикозно расширенных вен семенного канатика в сочетании с адьювантной терапией комплексом Сперотон.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В связи с нарушением фертильности и отсутствием беременности у партнерши в течение 12 месяцев, олигоастенозооспермией на фоне варикоцеле, отсутствием иммунной формы бесплодия (MAR-test IgG<10%), отсутствием воспалительных изменений в половых железах, обструктивного бесплодия, эякуляторных нарушений 40 мужчинам репродуктивного возраста (средний возраст 33±2,3 года) была выполнена микрохирургическая флебэктомия ВРВ семенного канатика из субингвинального доступа. В последующем 20 мужчинам после операции с целью адьювантной терапии и стимуляции сперматогенеза назначался комплекс Сперотон (АО «Акввион», Россия) в дозе 1 саше в сутки в течение 3 месяцев, содержащий L-карнитин 750 мг, цинк 21 мг, витамины E 30 мг и B9 400 мкг, селен 70 мкг.

Производилось исследование морфофункциональных показателей спермограммы мужчин репродуктивного возраста до и после начала лечения через 3 месяца согласно рекомендациям ВОЗ и рекомендациям по анализу спермы EAU.

Определение индекса ДНК фрагментации сперматозоидов осуществлялось с использованием TUNEL-тест.

Оценка спермограммы осуществлялась согласно критериям ВОЗ: олигоспермия <15 млн. сперматозоидов/мл; астенозооспермия <32% подвижных форм сперматозоидов, тератозооспермия <4% нормальных форм сперматозоидов, индекс ДНК фрагментация сперматозоидов в норме – 0–15%.

Использовали операционный микроскоп OMS «Top con 90» (Япония) и микрохирургический инструментарий.

Диагностический этап включал ультразвуковое исследование вен семенного канатика с двух сторон и сафено-феморальных сегментов на аппарате VOLUSON 730 фирмы «GE», ACCUVIX-V10 фирмы «Samsung Medison» линейным датчиком 8–12 МГц.

Статистическая обработка осуществлялась с использование программы Statistica 6.0, непараметрического метода сравнения Манна-Уитни. Критерием статисти-

ческой значимости различий принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов с бесплодием в сочетании с варикоцеле до начала лечения была выявлена олигоастеноспермия (таблица).

У 40 мужчин было верифицировано варикоцеле, подтвержденное при УЗИ вен семенных канатиков. Диаметр ВРВ составлял более $3,5 \pm 1,2$ мм, у всех мужчин отмечалась положительная проба Вальсальвы с признаками ретроградного сброса и клапанной несостоятельности вен. Слева варикоцеле было верифицировано в 37 случаях (92,5%) и в трех случаях справа (7,5%).

У 5 (12,5%) пациентов был констатирован рецидив варикоцеле слева после ранее выполненной операции Иванесевича в сроки более 5 лет.

Операция выполнялась по следующей методике. Под спинальной анестезией поперечным доступом в проекции наружного отверстия пахового канала на стороне варикоцеле производилось рассечение мягких тканей, в подкожно-жировой клетчатке лигировались вены притоки к наружной половой вене, тупым и острым способом выделялся семенной канатик. В рану выводилось яичко. После этого с использованием микроскопа при восьмикратном увеличении производилась продольная фуникулотомия от уровня операционного доступа до яичка. Производилась последовательная верификация и мобилизация тестикулярной артерии, осуществлялась верификация и мобилизация семявыносящего протока, вен лозовидного сплетения и нервов семенного канати-

ка до яичка. После верификации тестикулярной артерии, осуществлялась последовательная флэбэктомия ВРВ на протяжении до уровня яичка.

Верификация тестикулярной артерии являлась ключевым этапом операции. Учитывая её размер (small vessels) 1 мм в диаметре, а также вариабельность её синтопического расположения в семенном канатике в тесной взаимосвязи с ВРВ обнаружение артерии в отдельных случаях представляло определенные трудности.

В этой связи необходимо отметить, что после мобилизации тестикулярной артерии последняя зачастую спазмировалась и отличить ее по внешним признакам от вен семенного канатика не всегда удавалось ad oculus. Только использование микрохирургической техники и некоторых приёмов пережатия сосуда с определением направления кровотока в нём позволяло верифицировать тестикулярную артерию. Микроскопическими отличительными признаками тестикулярной артерии в семенном канатике после её мобилизации являлась её способность к койлингу и кинкингу, в отличие от вен семенного канатика. Операцию микрохирургической флэбэктомии ВРВ семенного канатика заканчивали укладкой яичка в мошонку, ушиванием оболочек семенного канатика после фуникулотомии. У всех пациентов диагноз ВРВ семенного канатика и клапанной несостоятельности вен был подтвержден по результатам морфологического исследования. Показатели спермограммы пациентов, включенных в исследование до и после лечения, включая комбинированную адыювантную терапию комплексом Сперотон представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели спермограммы пациентов с варикоцеле до и после лечения через 3 месяца (Q25-Me-Q75), (M±m).

Показатели спермограммы в норме согласно критериев ВОЗ	Микрохирургическая флэбэктомия вен семенного канатика n=20		Комбинированная терапия: микрохирургическая флэбэктомия вен семенного канатика в сочетании с приемом Сперотона n=20	
	До начала лечения	Через 3 месяца	До начала лечения	Через 3 месяца
Концентрация сперматозоидов в 1 мл $>15 \cdot 10^6$ /мл	12,4 [10,1;18,6]	28,9* [33,2;59,6]	14,3 [11,2;20,6]	38,6** [38,2;69,4]
Прогрессивно подвижные (PR) $\geq 32\%$	26,1 [25,4;38,3]	39,4* [26,7;47,2]	29,4 [22,0;37,6]	49,2** [26,7;47,2]
Неподвижные (IM) $< 60\%$	62,0 [55,1;72,4]	38,8* [28,7;54,2]	58,6 [31,6;68,5]	29,3** [19,8;43,4]
Общая подвижность (PR+NR) $\geq 40\%$	37,7 [29,0;41,2]	43,8 [36,0;49,4]	39,2 [22,7;40,4]	72,2** [35,3;64,7]
Количество живых сперматозоидов $\geq 58\%$	48,2 [36,1;59,3]	58,1* [46,0;65,2]	53,1 [33,4;63,8]	67,8** [39,3;81,7]
Количество мертвых сперматозоидов $\leq 42\%$	48,7 [39,8;59,4]	33,8* [27,2;53,4]	47,3 [28,7;41,8]	32,2** [25,4;41,2]
Морфологически нормальные сперматозоиды $> 4\%$	67,1 [54,2;74,1]	68,1 [52,3;76,1]	57,0 [33,6;48,6]	62,4 [30,7;69,0]
Индекс фрагментации ДНК (0-15%)	26,2±1,4	17,2±0,8*	25,2±2,1	12,1±1,1**

Примечание - * - различия статистически значимы в группе пациентов после микрохирургической флебэктомии вен семенного канатика;

** - различия статистически значимы в группе пациентов после комбинированного лечения ($p < 0,05$)

У всех пациентов (40 мужчин) с бесплодием в сочетании с варикоцеле до начала лечения по результатам спермограммы была выявлена олигоастенозооспермия. Сравнительный анализ Манна-Уитни показателей спермограммы до начала лечения не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах по критерию количества сперматозоидов в 1 мл эякулята ($p=0,7$), количеству прогрессивно подвижных сперматозоидов ($p=0,5$), неподвижных форм сперматозоидов ($p=0,2$), общей подвижности ($p=0,5$), количеству живых ($p=0,7$) и мёртвых ($p=0,9$) сперматозоидов, морфологически нормальных ($p=0,9$), а также индексу фрагментации ДНК ($p=0,1$) (таблица)

Через три месяца от начала лечения в группах исследования отмечалось статистически значимое улучшение показателей спермограммы по сравнению с исходными показателями до начала лечения за счёт увеличения концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята, увеличения количества прогрессивно подвижных форм и общей подвижности сперматозоидов на 50-68%, возрастания количества живых на 19-20% и уменьшения мертвых форм сперматозоидов на 30-35%. Установлено во всех группах исследования статистически значимое уменьшение индекса фрагментации ДНК на 34-52% ($p < 0,05$ по всем исследуемым показателям).

Установлено, что комбинированное лечение с адьювантным применением комплекса Сперотон на протяжении 3 месяцев статистически значимо приводило к увеличению концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята (38,6 [38,2; 69,4]), увеличению прогрессивно подвижных форм (49,2 [26,7; 47,2]%), общей подвижности (72,2 [35,3; 64,7]%), а также к увеличению жизнеспособных форм сперматозоидов (67,8 [39,3; 81,7]%), уменьшению индекса фрагментации ДНК по сравнению с показателями спермограммы пациентов, которым выполнялась только микрохирургическая флебэктомия ВРВ семенного канатика ($p < 0,05$ по всем исследуемым показателям).

В группе пациентов после комбинированного лечения с включением адьювантной терапии комплексом Сперотон отмечалось статистически значимое уменьшение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов практически до нормальных значений (12,1±1,1 %) по сравнению с группой пациентов, которым выполнялось только хирургическое вмешательство (17,2±0,8 %) ($p=0,01$).

Методологически правильно выполненная микрохирургическая флебэктомия ВРВ семенного канатика при варикоцеле позволяет максимально радикально осуществить флебэктомию и устранить хронический венозный застой яичка. Адьювантное применение комплекса Сперотон,

содержащего L-карнитин, витамины Е и группы В, микроэлементы цинк, селен способствует улучшению результатов хирургического лечения мужского бесплодия на фоне варикоцеле [8-10].

Ранее проведенное исследование с использованием комплекса Сперотон у пациентов с идиопатической инфертильностью в режиме монотерапии продемонстрировало его способность к увеличению объёма эякулята на 41%, увеличению доли активных и подвижных форм сперматозоидов на 49 и 86% соответственно, а также увеличению концентрации сперматозоидов на 43%, улучшению показателей акросомальной реакции на 117% [11].

Полученные нами результаты свидетельствуют о преимуществе комбинированного лечения мужского бесплодия на фоне варикоцеле с использованием комплекса Сперотон, что совпадает с данными других исследователей [6-14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микрохирургическая флебэктомия при варикоцеле является патогенетически обоснованным, безопасным и высокоэффективным хирургическим вмешательством, которое позволяет радикально устранить хроническую венозную недостаточность яичка вследствие ВРВ семенного канатика. В конечном итоге это приводит к улучшению показателей спермограммы за счет увеличения концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята, подвижных и жизнеспособных форм сперматозоидов, уменьшению индекса фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин репродуктивного возраста спустя 3 месяца от начала лечения.

В тоже время комбинированное лечение олигоастенозооспермии на фоне варикоцеле, включающее микрохирургическую флебэктомию вен семенного канатика в сочетании с адьювантной терапией Сперотон на протяжении первых 3 месяцев после операции статистически значимо улучшало показатели спермограммы у мужчин по сравнению с пациентами, которым выполнялось только хирургическое вмешательство. Патогенетическое устранение причин, приводящих к оксидативному стрессу, нарушению сперматогенеза и, соответственно, инфертильности позволяет улучшить морфофункциональные характеристики сперматозоидов.

Применение комплекса Сперотон при комбинированном лечении варикоцеле в сочетании с патозооспермией приводило к снижению индекса фрагментации ДНК сперматозоидов до 12,1 % и, тем самым, способствовало увеличению шансов естественного оплодотворения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hamada A., esteves S.C., Agarval A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nature Reviews Urology*. 2013; 10 (1): 26-37.
2. Male Infertility Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-2020-2.pdf> or 02.04.2020
3. Zini A, Azhar R, Baazeem A, Gabriel MS. Effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm chromatin and DNA integrity: a prospective trial. *Int J Androl*. 2011 Feb;34(1):14-19.
4. Kaneko T, Sasaki S, Yanai Y, Umemoto Y, Kohri K. Effect of microsurgical repair of the varicocele on testicular function in adolescence and adulthood. *Int J Urol*. 2007 Dec;14(12):1080-1083.
5. Palmisano F, Moreno-Mendoza D, Ievoli R, Veber-Moisés-Da Silva G, Gasanz-Serrano C, Villegas-Osorio JF, Peraza-Godoy MF, Vives Á, Bassas L, Montanari E, Ruiz-Castañe E, Sarquella-Geli J, Sánchez-Curbelo J. Clinical factors affecting semen improvement after microsurgical subinguinal varicocelectomy: which subfertile patients benefit from surgery? *Ther Adv Urol*. 2019;8:11-17.
6. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., попова А.Ю., Тхагапсоева Р.А., Ижбаев С.Х. Современный подход к терапии мужского бесплодия у больных с варикоцеле. *Терапевтический архив*. 2012;10:56-6. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Y., Tkhaapsioeva R.A., Izhbaev S.K. Current approach to the management of male infertility in patients with varicocele. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012; 10: 56-61.(In Russ.)].
7. Tsounapi P, Honda M, Dimitriadis F, Koukos S, Hikita K, Zachariou A, Sofikitis N, Takenaka A. Effects of a micronutrient supplementation combined with a phosphodiesterase type 5 inhibitor on sperm quantitative and qualitative parameters, percentage of mature spermatozoa and sperm capacity to undergo hyperactivation: A randomised controlled trial. *Andrologia*. 2018 Oct;50(8):e13071.
8. Huang P, Liu XL, Leng YJ, Lu WB, Cai J, Zeng Q. Qilin Pills improve sperm quality in patients with oligozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2019 Jul;25(7):647-650. Chinese.
9. Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия. *Фарматека*.2016; Специальный выпуск:1-3. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Complex therapy of idiopathic infertility. *Pharmatheca*.2016; Special Issue: 1-3.(In Russ.)].
10. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А. Опыт применения комплекса микронутриентов «Ультрафертил Плюс» в коррекции идиопатических форм секреторной инфертильности мужчин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020; 1:60-64. [Al-Shukri S.K., Borovets S.Y., Rybalov M.A. The experience of using the UltraFertile Plus micronutrient complex for correction of idiopathic forms of secretory infertility in men. *Andrology and genital surgery*. 2020;1:60-64. (In Russ.)].
11. Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака. *Урология*.2015;3:71-74. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Antioxidant therapy for infertile marriage. *Urologiia*.2015;3:71-74. (In Russ.)].
12. Кореньков Д.Г., Калинина С.Н., Фесенко В.Н., Павлов А.Л. Роль гипербарической оксигенации в сочетании с антиоксидантами в лечении идиопатического мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017; 4:3-14.[Korenkov D.G., Kalinina S.N., Fesenko V.N., Pavlov A.L. The role of hyperbaric oxygen therapy and antioxidant administration in treatment of idiopathic male infertility. *Andrology and genital surgery*. 2017;4:3-14.(In Russ.)].x
13. Сухих Г.Т., Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Ушакова И.В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией. *Проблемы репродукции*. 2016;4:106-110. [Sukhkh G.T., Popova A.Y., Ovchinnikov R.I., Ushakova I.V..The influence of Speroton on functional characteristics of sperm in men with idiopathic patozoospermia. *Problems of reproduction*.2016;4:106-110. (In Russ.)].
14. Галимов Ш.Н., Ахметов Р.М., Галимова Э.Ф., Байрамгулов Ф.М., Биккулова Л.Р. Молекулярные аспекты влияния комплекса сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии. *Урология*.2017;2:1-4 [Galimov S.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F., Bairamgulov F.M., Bikkulova L.R.. Molekular aspects of the impact of the speroton complex on the male fertility in idiopathic infertility. *Urologiia*.2017;2:1-4. (In Russ.)].

REFERENCES

1. Hamada A., esteves S.C., Agarval A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nature Reviews Urology*. 2013; 10 (1): 26-37.
2. Male Infertility Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-2020-2.pdf> ot 02.04.2020
3. Zini A, Azhar R, Baazeem A, Gabriel MS. Effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm chromatin and DNA integrity: a prospective trial. *Int J Androl*. 2011 Feb;34(1):14-19.
4. Kaneko T, Sasaki S, Yanai Y, Umemoto Y, Kohri K. Effect of microsurgical repair of the varicocele on testicular function in adolescence and adulthood. *Int J. Urol*. 2007 Dec;14(12):1080-1083.
5. Palmisano F, Moreno-Mendoza D, Ievoli R, Veber-Moisés-Da Silva G, Gasanz-Serrano C, Villegas-Osorio JF, Peraza-Godoy MF, Vives Á, Bassas L, Montanari E, Ruiz-Castañe E, Sarquella-Geli J, Sánchez-Curbelo J. Clinical factors affecting semen improvement after microsurgical subinguinal varicocelectomy: which subfertile patients benefit from surgery? *Ther Adv. Urol*. 2019;8:11-17.
6. Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., popova A.Yu., Thagapsoeva R.A., Izhbaev S.H. Sovremennyiy podhod k terapii muzhskogo besplodiya u bolnyih s varikotsele. *Terapevticheskiy arhiv*. 2012;10:56-6. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Y., Tkhatapsoeva R.A., Izhbaev S.K. Current approach to the management of male infertility in patients with varicocele. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012; 10: 56-61.(In Russ.)].
7. Tsounapi P, Honda M, Dimitriadis F, Koukos S, Hikita K, Zachariou A, Sofikitis N, Takenaka A. Effects of a micronutrient supplementation combined with a phosphodiesterase type 5 inhibitor on sperm quantitative and qualitative parameters, percentage of mature spermatozoa and sperm capacity to undergo hyperactivation: A randomised controlled trial. *Andrologia*. 2018 Oct;50(8):e13071.
8. Huang P, Liu XL, Leng YJ, Lu WB, Cai J, Zeng Q. Qilin Pills improve sperm quality in patients with oligozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2019 Jul;25(7):647-650. Chinese.
9. Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Kompleksnaya terapiya idiopaticeskogo besplodiya. *Farmateka*.2016; Spetsialnyiy vyipusk:1-3. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Complex therapy of idiopathic infertility. *Pharmathea*.2016; Special Issue: 1-3.(In Russ.)].
10. Al-Shukri S.H., Borovets S.Yu., Ryibalov M.A. Opyit primeneniya kompleksa mikronutrientov «Ultrafertil Plyus» v korrektsii idiopaticeskikh form sekretornoj infertilnosti muzhchin. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2020; 1:60-64. [Al-Shukri S.K., Borovets S.Y., Rybalov M.A. The experience of using the UltraFertile Plus micronutrient complex for correction of idiopathic forms of secretory infertility in men. *Andrology and genital surgery*. 2020;1:60-64. (In Russ.)].
11. Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Antioksidantnaya terapiya besplodnogo braka. *Urologiya*.2015;3:71-74. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Antioxidant therapy for infertile marriage.*Urologiia*.2015;3:71-74. (In Russ.)].
12. Korenkov D.G., Kalinina S.N., Fesenko V.N., Pavlov A.L. Rol giperbaricheskoy oksigenatsii v sochetanii s antioksidantami v lechenii idiopaticeskogo muzhskogo besplodiya. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2017; 4:3-14.[Korenkov D.G., Kalinina S.N., Fesenko V.N., Pavlov A.L. The role of hyperbaric oxygen therapy and antioxidant administration in treatment of idiopathic male infertility. *Andrology and genital surgery*. 2017;4:3-14.(In Russ.)].h
13. Suhikh G.T., Popova A.Yu., Ovchinnikov R.I., Ushakova I.V. Vliyanie kompleksa Speroton na funktsionalnyie karakteristiki spermatozoidov u muzhchin s idiopaticeskoy patozoospermiey. *Problemy reproduksii*. 2016;4:106-110. [Sukhkh G.T., Popova A.Y., Ovchinnikov R.I., Ushakova I.V..The influence of Speroton on functional characteristics of sperm in men with idiopathic patozoospermia. *Problems of reproduction*.2016;4:106-110. (In Russ.)].
14. Galimov Sh.N., Ahmetov R.M., Galimova E.F., Bayramgulov F.M., Bikkulova L.R. Molekulyarnyie aspekty vliyaniya kompleksa speroton na muzhskuyu fertilitnost pri idiopaticeskom besplodii. *Urologiya*.2017;2:1-4 [Galimov S.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F., Bairamgulov F.M., Bikkulova L.R.. Molekularnyie aspekty vliyaniya kompleksa speroton na muzhskuyu fertilitnost pri idiopaticeskom besplodii. *Urologiia*.2017;2:1-4. (In Russ.)].

SUMMARY

COMBINED TREATMENT OF PATHOSOSPERMIA WITH ADJUVANT THERAPY WITH SPEROTON COMPLEX IN PATIENTS WITH VARICOCELE

E. A. Povelitsa¹, I. Dosta², M. Shesternja¹, O.V. Parhomenko¹

State Institution «Republican Scientific Center of Radiation Medicine and Human Ecology»¹,
Gomel, Belarus

State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy Of Post-Graduate Education"²,
Minsk, Belarus

OBJECTIV

To evaluate the effectiveness of combined treatment of pathozoospermia in patients with varicocele by performing microsurgical phlebectomy of varicose veins of the spermatic cord in combination with adjuvant therapy with the Speroton complex

MATERIAL AND METHODS

Twenty microsurgical phlebectomies of varicose veins of the spermatic cord were performed in patients with pathozoospermia (oligoasthenospermia) against the background of varicocele with the appointment of the Speroton complex in the postoperative period for 3 months with an assessment of spermogram parameters before and after the operation in comparison with a group of 20 men with pathozoospermia without the use of adjuvant therapy. The study of morphological and functional parameters of spermogram of men of reproductive age (18-49 years) without signs of immune infertility (MAR-test IgG <10%) before and after the start of treatment was carried out. The average age of men was 33 ± 2.3 years ($M \pm m$).

RESULTS

All patients with infertility in combination with varicocele had oligoasthenozoospermia before treatment. Three months after the start of treatment in the study groups, there was a statistically significant improvement in sperm counts due to an increase in the concentration of spermatozoa in 1 ml of ejaculate, an increase in the number of progressively mobile forms and total motility of spermatozoa by 50-68%, an increase in the number of live sperm by 19-20% and a decrease in the number of dead forms of spermatozoa by 30-35%. A statistically significant decrease in the DNA fragmentation index by 34-52% ($p < 0.05$) was found in all study groups. It was found that combination therapy, including microsurgical phlebectomy of the spermatic cord veins using the Speroton complex for 3 months, statistically significantly led to an increase in the concentration of spermatozoa in 1 ml of ejaculate (38.6 [38.2; 69.4]), an increase in progressively mobile forms (49.2 [26.7; 47.2]%) and general motility (72.2 [35.3; 64.7]%) of spermatozoa and viable forms (67.8 [39.3; 81.7]%), a decrease in the DNA fragmentation index compared with the spermogram indicators of patients who underwent only microsurgical phlebectomy ($p < 0.05$ for all study indicators). In the group of patients after combined treatment with the inclusion of adjuvant therapy of the Speroton complex, there was a statistically significant decrease in the sperm DNA fragmentation index to almost normal values ($12.1 \pm 1.1\%$) compared with the group of patients who underwent only surgery ($17.2 \pm 0.8\%$) ($p = 0.01$). Combined treatment (microsurgical phlebectomy of the veins of the spermatic cord in combination with adjuvant therapy Speroton) of pathozoospermia in men of reproductive age with infertility on the background of varicocele can significantly improve the morphofunctional parameters of spermogram after 3 months from the start of treatment compared to men who underwent only surgical correction of varicocele.

Key words: varicocele, sperotone, phlebectomy, spermogram

ТҮЙІНДЕМЕ

ВАРИКОЦЕЛЕ БАР НАУҚАСТАРДА СПЕРОТОН КЕШЕНІМЕН АДЬЮВАНТТЫ ТЕРАПИЯМЕН ПАТОЗО-ОСПЕРМИЯНЫ АРАЛАС ЕМДЕУ

Э. А. Повелица¹, Н.И.Доста², О.В. Пархоменко¹, А.М. Шестерня¹

«Радиациялық медицина және адам экологиясы республикалық ғылыми-практикалық орталығы» ММ1
Беларусь, Гомель
«Белоруссия медициналық дипломнан кейінгі білім беру академиясы» МББМ2
Беларусь, Минск

МАҚСАТЫ

Сперотон кешенімен адьювантты терапиямен ұштастыра отырып, шәуетбаудың варикожды кеңейтілген көктамырларының микрохирургиялық флебэктомиясын орындау арқылы варикоцеле бар науқастарда патозооспермияны аралас емдеудің тиімділігін бағалау.

МАТЕРИАЛ ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Адьювантты терапияны қолданбай патозооспермиясы және варикоцелесі бар 20 адамнан тұратын ерлер тобымен салыстырғанда операцияға дейін және одан кейін спермограмма көрсеткіштерін бағалай отырып, 3 ай бойы шәуетграмма кешенінің операциядан кейінгі кезеңінде патозооспермиясы (олигоастеноспермиясы) бар науқастарда шәуетбаудың варикожды кеңейтілген көктамырларының 20 микрохирургиялық флебэктомиясы орындалды. Бедеуліктің иммундық түрінің белгілері жоқ (MAR-test IgG<10%) репродуктивті жастағы (18-49 жас) ерлердің шәуетграммасының морфофункционалды көрсеткіштерін емдеу басталғанға дейін және одан кейін зерттеу жүргізілді. Ерлердің орташа жасы $33 \pm 2,3$ жас ($M \pm m$) болды.

НӘТИЖЕЛЕРІ

Бедеулігі бар барлық науқастарда емдеу басталғанға дейін варикоцелемен бірге олигоастенозоспермия анықталды. Емдеу басталғаннан кейін үш ай өткен соң зерттеу топтарында шәуеттер концентрациясының 1 мл эякулятта артуы, үдемелі жылжымалы нысандар санының және шәуеттердің жалпы қозғалғыштығының 50-68% - ға артуы, тірілер санының 19-20% - ға артуы және шәуеттердің өлі нысандары санының 30-35% - ға азаюы есебінен шәуетграмма көрсеткіштерінің статистикалық маңызды жақсаруы байқалды. Барлық зерттеу топтарында ДНҚ фрагментация индексінің статистикалық маңызы 34-52% - ға ($p < 0,05$) төмендегені анықталды.

Сперотон кешенін қолдана отырып, шәуетбаудың тамырларының микрохирургиялық флебэктомиясын қамтитын аралас терапия 3 ай бойы статистикалық маңызды түрде 1 мл эякулятта шәует концентрациясының жоғарылауына (38,6 [38,2; 69,4]), прогрессивті жылжымалы формалардың (49,2 [26,7; 47,2] %) және жалпы қозғалғыштықтың (72,2 [35,3; 64,7]%) әкелді. 67,8 [39,3; 81,7]%), тек микрохирургиялық флебэктомия жасаған науқастардың шәуетграмма көрсеткіштерімен салыстырғанда ДНҚ фрагментация индексінің төмендеуі (барлық зерттеу көрсеткіштері бойынша $P < 0,05$) болды.

Науқастар тобында Сперотон кешенінің адьювантты терапиясын қосумен біріктірілген емдеуден кейін тек хирургиялық араласу ($17,2 \pm 0,8\%$) ($p = 0,01$) орындалған науқастар тобымен салыстырғанда шәуеттер ДНҚ фрагментация индексінің іс жүзінде қалыпты мәндерге ($12,1 \pm 1,1\%$) дейін статистикалық маңызды азаюы байқалды.

Варикоцеле аясында бедеулігі бар репродуктивті жастағы ерлердегі патозооспермияның аралас емі (Сперотонның адьювантты терапиясымен біріктірілген шәуетбаудың тамырларының микрохирургиялық флебэктомиясы) тек варикоцелді хирургиялық түзету жасаған еркектерге қарағанда емдеу басталғаннан 3 ай өткен соң шәуетграмманың морфофункционалды көрсеткіштерін едәуір жақсартуға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: варикоцеле, сперотон, флебэктомия, шәуетграмма

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Повелица Э.А. – к.м.н, врач уролог отделения хирургии (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» - непосредственное и практическое выполнение методик исследования, сбор материала, непосредственное авторское выполнение операций, обработка данных, анализ полученных данных, подготовка и согласование текста с соавторами, правка текста согласно требований редакции.

Пархоменко О.В. – врач ультразвуковой диагностики отделения УЗИ ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» - непосредственное и практическое выполнение методов ультра-

звукового исследования в предоперационном периоде, непосредственное участие в операциях.

Доста Н.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ГУО БелМАПО- правка текста согласно требований редакции, разработка дизайна работы.

Шестерня А.М. врач-хирург отделения хирургии (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» - непосредственное ассистирование при выполнении операций.

Работа выполнялась в соответствии с планом диссертационного исследования соискателя на ученую степень доктора медицинских наук Повелица Э.А. кафедры урологии и нефрологии ГУО «Белорусская Медицинская Академия Последипломного Образования»

Конфликт интересов: отсутствует.

МРНТИ 34.21.15
DOI 10.37800/RM2020-1-35

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА МОЛОДЫХ МУЖЧИН - ЖИТЕЛЕЙ Г. АЛМАТЫ, ЖАЛУЮЩИХСЯ НА БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

*Д.В. Задубенко¹, В.Н. Локшин², В.Э. Арепьев¹, И.М. Ким³, М.И. Пак³, З.Г. Айташева³

¹ Городской центр репродукции человека
Казахстан, Алматы

² Международный клинический центр репродуктологии Persona
Казахстан, Алматы,

³ Казахский национальный университет им. аль-Фараби
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты исследований эякулята 331 молодого мужчины, постоянно проживающего в городе Алматы и имеющего жалобы на бесплодный брак на протяжении, как минимум, 12 месяцев после прекращения применения всех видов контрацепции.

Ключевые слова: эякулят, бесплодие, фертильность, астенозооспермия, олигозооспермия, спермограмма

ВВЕДЕНИЕ

Город Алматы, расположенный в предгорной котловине, имеет ряд экологических проблем: загрязнение воздуха выхлопными газами автотранспорта, продуктами сгорания твердого топлива для печного отопления и выработки электроэнергии, шумовое и световое загрязнение, повышенный уровень вибрации и электромагнитного излучения. Продуктами сгорания твердого топлива являются свыше 200 различных элементов, в том числе тяжелых металлов, таких как Cd и Pb [1]. Эти факторы оказывают влияние на репродуктивную функцию мужчин – жителей города. Ситуация усугубляется тем, что исследуемые ведут образ жизни горожан, сопряженный со стрессом и гиподинамией [2].

Данный анализ результатов исследований оплодотворяющей способности эякулята мужчин мог быть бы интересен мировому медицинскому сообществу из-за экологических особенностей этого географического региона, национального и социального разнообразия населения.

Мы акцентируем внимание на результатах анализа эякулята молодых мужчин, так как они обладают большим репродуктивным потенциалом по сравнению с лицами старшего возраста. Согласно классификации принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) молодыми мужчинами называются лица в возрасте от 18 до 44 лет включительно [3].

Широко известно, что мужское бесплодие характеризуется гетерогенной этиологией. К факторам, препятствующим нормальному зачатию, относятся эякуляторные расстройства, эректильная дисфункция, анатомические особенности мужчины, эндокринные нарушения, генетические аномалии, существующие и перенесенные ранее инфекции, иммунологические факторы и некоторые дру-

гие причины. Причинный фактор мужского бесплодия не удается обнаружить, по меньшей мере, в 30-40% случаев [4]. У таких пациентов не обнаруживается проблем с сексуальной функцией, нет аномалий при физикальном обследовании, результаты лабораторных исследований гормонального фона также не вызывают настороженности. Однако при этом, в результате анализа, отмечаются патологические изменения эякулята. Фиксируется снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия), их концентрации (олигозооспермия), часто наблюдаются изменения морфологии сперматозоидов (тератозооспермия). Зачастую данные отклонения имеют сочетанную структуру. Могут диагностироваться олигоастенозооспермия, астенотератозооспермия, в более тяжелых случаях сочетание патологий трех параметров определяется как олигоастенотератозооспермия или именуется ОАТ-синдромом. Предполагается, что идиопатическое мужское бесплодие может быть связано с гормональными нарушениями, возникающими вследствие загрязнения окружающей среды, оксидативным стрессом, а так же генетическими и эпигенетическими особенностями. К прогностическим факторам мужского бесплодия относятся: длительность бесплодия, первичность или же вторичность бесплодия, показатели спермограммы, возраст и фертильность жены или партнерши [5]. Независимым от прочих факторов является возраст репродуктивного партнера: вероятность зачатия у женщин снижается на 50% в 35 лет, 75% в 38 лет и 95% в 40 лет по сравнению с двадцатипятилетними женщинами [6-8].

Стандартизация лабораторного обследования позволяет врачу правильно определить тактику проведения лечения, которая может быть правильно определена только в случае корректной диагностики, на начальном этапе – это проведение спермограммы. Наиболее авто-

ритетным источником стандартов параметров эякулята является ВОЗ, издавшая серию руководств по исследованию и обработке эякулята человека. Понятия описания отклонений параметров эякулята важно различать, так, например, олигозооспермия – это недостижение порогового уровня концентрации сперматозоидов в 15 млн/мл, астенозооспермия – это снижение доли прогрессивно подвижных сперматозоидов до уровня менее 32% от общего числа сперматозоидов. Тератозооспермия – это снижение доли морфологически нормальных сперматозоидов до уровня менее 4%. Часто данные отклонения сочетаются, во многих случаях выраженного ОАТ-синдрома отмечается обструкция семенных путей и наличие генетических аномалий [9–10].

Недавние исследования во всем мире показали, что за последние 50 лет концентрация сперматозоидов в эякуляте молодых мужчин снизилась. Тем не менее, сравнение данных, полученных в различных лабораториях, показало, что различия в данных по регионам существуют, и снижение качественных показателей может быть не глобальным, а локальным. Следует принимать во внимание то, что расхождения при сравнении результатов из разных лабораторий могут говорить об отсутствии стандартизации порядка и методов проведения анализов мужских половых клеток [11–12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служил эякулят 331 пациента городского центра репродукции человека г. Алматы в возрасте от 18 до 44 лет, планирующего рождение детей. Макроскопическую оценку эякулята начинали с простого осмотра разжиженного эякулята через 30–60 минут после его получения в специально оборудованной комнате стационарного отделения. Для стандартизации результатов эякулят получали от мужчин, соблюдавших половую абстиненцию в течение 3–7 дней. Измеряли объем эякулята градуированной серологической пипеткой, оценивали длину формирующейся нити для определения вязкости спермы, измеряли pH при помощи индикаторов на бумажном носителе (Fluka analytical, Германия). Референтные значения здесь и далее устанавливали в полном соответствии с действующим руководством ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Расчет концентрации, определение процента подвижных сперматозоидов, концентрации круглых клеток и наличия лецитиновых включений в эякуляте проводили с помощью камеры Маклера (Sperm Processor, Индия). Для проведения анализа дожидались разжижения эякулята при комнатной температуре в течение 30–60 минут. Если эякулят не разжижился за это время, его экстрадировали через канюлю шприца несколько раз, после чего проводили анализ. После тщательного перемешивания эякулята с помощью пипетки Пастера, брали аликвоту спермы около 5 мкл, помещали в центр камеры, накрывали покровным стеклом. Следили за тем, чтобы не формировались пузыри воздуха. Подсчитывали концентрацию интактных сперматозоидов в 10 квадратах счетной сетки, количество сперматозоидов при этом соответствовало 1 млн/мл. При низкой концентрации или при иной необходимости проводили подсчет в 100 квадратах счетной

сетки, с соответствующей концентрацией 0,1 млн/мл, микроскопическую оценку проводили при двухсоткратном увеличении (Olympus BX53, Япония). Категории подвижности определяли по следующим критериям: PR (progressive motility) – сперматозоиды поступательно движущиеся линейно или по кругу большого диаметра, при этом скорость движения не играла существенной роли, NP (non-progressive motility) – все виды движений сперматозоидов, не приводящие к их прогрессивному движению, например, движение по кругу небольшого диаметра, незначительные смещения головки или простое биение жгутика, IM (immotility) – неподвижные сперматозоиды. Анализировали подвижность, как минимум, 200 сперматозоидов для минимизации ошибок выборки. Процедуру подсчета проводили дважды, если получали статистически приемлемые различия двух выборок, то фиксировали результаты, в случае получения неприемлемых различий, проводили третью выборку. В случае получения неприемлемых значений различий трех выборок, конечный результат получали путем расчета среднего арифметического числа.

Морфологию сперматозоидов изучали на окрашенных препаратах спермы методом окраски на стеклах (Cell-VU, США) с предварительно иммобилизованным красителем и фиксатором. Процедуру проводили при комнатной температуре путем нанесения капли разжиженного эякулята на специальное предметное стекло, покрывали покровным стеклом, выдерживали в течение 10–20 минут, микроскопировали последовательно при $\times 100$, $\times 200$, $\times 1000$ – увеличениях (Olympus BX53, Япония). Оценивали наличие и степень агглютинации, агрегации, анализировали морфологию сперматозоидов по Крюгеру.

При проведении антиглобулиновой реакции к IgG использовали разжиженную сперму и при необходимости концентрировали сперматозоиды путем центрифугирования. Реагенты для проведения теста поставляются в комплекте (Sperm Processor, Индия). Хорошо перемешивали образец спермы, капали в камеру Маклера 5 мкл эякулята, приливали 5 мкл реагента из латексных шариков, после чего приливали 5 мкл раствора из антисыворотки человека к IgG, тщательно перемешивали эти три компонента и накрывали покровным стеклом. После чего, помещали препарат во влажную среду в чашку Петри, внутри которой находилась смоченная в воде вата, для поддержания влажности препарата. Инкубировали 3 минуты затем микроскопировали препарат под увеличением $\times 200$, подсчитывая процент связанных с шариками подвижных сперматозоидов в счетной сетке при достаточной концентрации или в полях зрения при низкой концентрации сперматозоидов. Затем помещали камеру обратно во влажную среду и по прошествии 10 минут с начала запуска реакции проводили повторную оценку препарата. Результат записывали в процентах связывания подвижных сперматозоидов после 3 и 10 минут соответственно. Заключение MAR(-) выносили, если доля связанных с латексными шариками подвижных сперматозоидов не достигала 50%, и MAR(+) если превышала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Репрезентативность нашей выборки, подтверждается тем, что в лабораторию обращались мужчины различных возрастных групп (самый младший пациент – мужчина 18 лет, старший – 44 лет), они являлись представителями различных профессий, различались их социальные группы, многие из них имели вредные привычки и испытывали влияние неблагоприятных факторов на производстве. Некоторые не употребляли алкоголь и не курили. Часть пациентов перенесла инфекционные заболевания, операции, травмы мошонки, имела расширение вен семенного канатика. Объединял пациентов диагноз вторичного или первичного бесплодия. Совокупность данных об исследуемых может характеризовать популяционные особенности молодых мужчин, проживающих в г. Алматы. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ результатов спермограмм с морфограммой, проведенных группе молодых мужчин, желающих на бесплодный брак.

Заключение	Количество пациентов, чел.	Доля, %
Нормозооспермия	162	48,95
Астенозооспермия	52	15,71
Олигоастенозооспермия	19	5,74
Олигоастенотератозооспермия	17	5,14
Олигоспермия	14	4,23
Олигозооспермия	14	4,23
Азооспермия	14	4,23
Лейкоцитоспермия*	14	4,23
Астенотератозооспермия	12	3,63
Криптозооспермия	9	2,72
Гемоспермия**	2	0,60
Тератозооспермия	1	0,30
Олиготератозооспермия	1	0,30
	Всего 331	Всего 100

*-включено в статистику без сочетания с другими патологиями, совокупная частота встречаемости лейкоцитоспермии в исследовании = 10,88% (36 человек).

** - включено в статистику без сочетания с другими патологиями, совокупная частота встречаемости гемоспермии в исследовании = 2,42% (8 человек).

Как видно из представленной таблицы, первое место среди нарушений фертильного статуса занимает снижение доли подвижных и активноподвижных сперматозоидов – астенозооспермия – 15,71% от всех обращений, далее следуют сочетанные патологии сниженной концентрации и подвижности сперматозоидов – олигоастенозооспермия (5,74%). Третью позицию (5,14%) занимает ОАТ-синдром – сочетание нарушений концентрации,

подвижности и морфологии сперматозоидов. Олигоспермия или снижение объема эякулята встречалось в 4,23% случаев всех обращений молодых мужчин, в 4,23% случаев была сниженная концентрация сперматозоидов в эякуляте – олигозооспермия. Отсутствие живых либо мертвых сперматозоидов в эякуляте – азооспермию наблюдали у 14 из 331 пациента (4,23% случаев), у такого же количества пациентов была лейкоцитоспермия – превышение порога концентрации лейкоцитов в эякуляте без сочетания с другими нарушениями. Комбинацию нарушений подвижности и морфологии – астенотератозооспермию наблюдали у 12 пациентов (3,63%). Критическое снижение концентрации сперматозоидов на уровне <1 млн/мл обнаружили у 9 молодых пациентов (2,72%), такое нарушение именуется криптозооспермией. В 2 случаях (0,6%) наблюдали наличие эритроцитов в сперме (гемоспермия) без каких-либо других отклонений. Тератозооспермию без каких-либо сочетаний отмечали всего в 1 случае (0,3%) в сочетании с низкой концентрацией сперматозоидов (олиготератозооспермия) также в 1 случае. Нормальные показатели оплодотворяющей способности спермы наблюдали у 162 молодых мужчин, обратившихся в центр репродукции по поводу бесплодия, что составило 48,95% всех случаев исследования.

К другим показателям, доказано препятствующим наступлению беременности, относятся повышенная вязкость спермы, наличие агрегации и агглютинации сперматозоидов, превышение уровня антиспермальных антител (АСАТ) в эякуляте. Повышенную вязкость спермы с формированием нити из эякулята более 2 см наблюдали у 39 пациентов (11,7%). Повышенная вязкость может становиться причиной замедления и сокращения миграции сперматозоидов из влагалища в цервикальный канал после эякуляции. Агрегацию сперматозоидов и их агглютинацию отмечали в 7,25% и 3,32% случаев соответственно. Иммунологические исследования на наличие АСАТ IgG проводили у 100 пациентов (30,21% от всех обследованных); превышение допустимого значения отмечали в 11,00% случаев, нормальные показатели фиксировали в 89,00% обращений.

Пристальное внимание следует обратить на тот факт, что заключение о нормозооспермии на наш взгляд не всегда означает отсутствие критических отклонений в эякуляте. Так, например, из 162 пациентов, имеющих заключение о нормозооспермии, 14 пациентов (8,64%) имели повышенную вязкость эякулята, в сперме 14 пациентов (8,64%) имела место агрегация сперматозоидов, эякулят 6 пациентов (3,70%) содержал агглютинированные сперматозоиды и, наконец, 6 пациентов (3,70%) имели положительную иммунологическую пробу на наличие АСАТ. Таким образом, 40 пациентов (24,68%) получивших на руки заключения о нормозооспермии, имели микро и макроскопические, а так же иммунологические отклонения в сперме. На представленном ниже рисунке 1 показана визуализация сочетанных с нормозооспермией отклонений параметров эякулята.



Рисунок 1 – Доля отклонений показателей эякулята, зафиксированных на фоне нормозооспермии.

Заключение о нормозооспермии не всегда может говорить о полном отсутствии проблем с фертильностью, об этом следует информировать пациентов. Особое внимание требуется самообращениям, поскольку заключение о нормозооспермии может вызывать у таких пациентов отсутствие дальнейшей настороженности в отношении степени своей фертильности. Для борьбы с данным явлением предлагается расширять терминологическую базу, описывающую все возможные типы отклонений в эякуляте.

Данное исследование требует продолжения: следует увеличивать количество обследований, кроме того, следует увеличить число сравнительных исследований данных заключений, полученных молодыми мужчинами г. Алматы и аналогичных данных, представленных в отчетах специалистов из других географических регионов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. Н. Мынбаева, З. Т. Хасенова, Д. Н. Исабаева, К. Т. Исакаков Информационно-моделирующая подсистема, основанная на химико-климатических данных, полученных в отобранных пробах воздуха г. Алматы, для оптимизации системы экологического мониторинга // Экология урбанизированных территорий. 2019. №2.
2. Седова А.О. Влияние химических и мелкодисперсных поллютантов атмосферного воздуха на сперматогенез и параметры эякулята // Андрология и генитальная хирургия. 2019. №2.
3. Игнатова Г.Л., Захарова И.А., Дроздов И.В. Результаты амбулаторного анкетирования респондентов молодого возраста с целью раннего выявления хронического бронхита // Вестник современной клинической медицины. 2014. №1.
4. T. Diemer, G.R. Dohle, A. Giwercman, Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye Рекомендации по мужскому бесплодию // Европейская ассоциация урологов, 2014 8с.
5. Задубенко Д.В. Внедрение в учебный процесс результатов исследований по эмбриологии при подготовке биологов [текст]: диссертация, 2020/Задубенко Д.В.-50с.-23
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr;336(7650):924-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May;336(7652):1049-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/?tool=pubmed>
8. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med* 2006 Mar;51(3):157-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009>
9. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, et al; EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):703-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005562>
10. Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on vasectomy. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):159-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033172>
11. Nassan F. L. et al. Association of Dietary Patterns With Testicular Function in Young Danish Men // *JAMA network open*. – 2020. – Т. 3. – №. 2. – С. e1921610-e1921610.
12. Kahn L. G. et al. The relation of birth weight and adiposity across the life course to semen quality in middle age // *Epidemiology*. – 2019. – Т. 30. – С. P.17-27.

REFERENCES

1. B. N. Myinbaeva, Z. T. Hasenova, D. N. Isabaeva, K. T. Iskakov Informatsionno-modeliruyuschaya podsystema, osnovannaya na himiko-klimaticheskikh dannykh, poluchennykh v obohrannykh probah vozduha g. Almatyi, dlya optimizatsii sistemyi ekologicheskogo monitoringa // *Ekologiya urbanizirovannykh territoriy*. 2019. #2.
2. Sedova A.O. Vliyaniye himicheskikh i melkodispersnykh pollyutantov atmosfernogo vozduha na spermatogenez i parametryi eyakulyata // *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2019. #2.
3. Ignatova G.L., Zaharova I.A., Drozdov I.V. Rezultaty ambulatornogo anketirovaniya respondentov molodogo vozrasta s tselyu rannego vviyavleniya hronicheskogo bronhita // *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014. #1.
4. T. Diemer, G.R. Dohle, A. Giwercman, Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye Rekomendatsii po muzhskomu besplodiyu // *Evropeyskaya assotsiatsiya urologov*, 2014 8с.
5. Zadubenko D.V. Vnedrenie v uchebnyy protsess rezultatov issledovaniy po embriologii pri podgotovke biologov [tekst]: dissertatsiya, 2020/Zadubenko D.V.-50s.-23
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of

- recommendations. *BMJ* 2008 Apr;336(7650):924-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May;336(7652):1049-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/?tool=pubmed>
8. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med* 2006 Mar;51(3):157-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009>
9. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, et al; EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):703-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005562>
10. Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on vasectomy. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):159-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033172>
11. Nassan F. L. et al. Association of Dietary Patterns With Testicular Function in Young Danish Men //JAMA network open. – 2020. – Т. 3. – #. 2. – S. e1921610-e1921610.
12. Kahn L. G. et al. The relation of birth weight and adiposity across the life course to semen quality in middle age //Epidemiology. – 2019. – Т. 30. – S. P.17-27.

SUMMARY

SEMEN FERTILITY INDICATORS OF YOUNG MEN OF THE CITY OF ALMATY WITH COMPLAINTS ABOUT UNFERTILIZED MARRIAGE

*D.V. Zadubenko¹, V.N. Lokshin², V.E. Arepiev¹, I.M. Kim³, M.I. Pak³, Z.G. Aytasheva³

¹ City Center for Human Reproduction
Kazakhstan, Almaty

² International Clinical Center for Reproductology Persona
Kazakhstan, Almaty

³ Al-Farabi Kazakh National University
Kazakhstan, Almaty

The article presents the results of studies of the ejaculate of 331 young men permanently residing in the city of Almaty and having complaints of infertile marriage for at least 12 months after the termination of all types of contraception.

Key words: semen, infertility, fertility, asthenozoospermia, oligozoospermia, spermogram

ТҮЙІНДЕМЕ

БЕДЕУСІЗ НЕКЕГЕ ШАҒЫМДАНҒАН, АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНЫҢ ЖАС ЕР ТҮРҒЫНДАРЫНЫҢ ҰРЫҚТЫЛЫҒЫНЫҢ КӨРСЕТКІШТЕРІН ЗЕРТТЕУ

*Д.В. Задубенко¹, В.Н. Локшин², В.Е. Арпьев¹, И.М. Ким³, М.И. Пак³, З.Г. Айташева³

¹ Қалалық адам репродукциясы орталығы
Қазақстан, Алматы

² Persona репродуктологияның Халықаралық клиникалық орталығы
Қазақстан, Алматы

³ Қазақ ұлттық университеті. әл-Фараби
Қазақстан, Алматы

Мақалада Алматы қаласында тұрақты тұратын және контрацепцияның барлық түрлері аяқталғаннан кейін кем дегенде 12 ай ішінде бедеулік некеге шағымдары бар 331 жас жігіттің эякуляциясын зерттеу нәтижелері келтірілген.

Түйін сөздер: эякулят, бедеулік, құнарлылық, астенозооспермия, олигозооспермия, спермограмма

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Д.В. Задубенко – PhD-докторант, шифр 8D.051.01 «Биология», спец. лаборатории ГКП на ПХВ «Городской центр репродукции человека» УОЗ г.Алматы, Казахстан, denis_zadubenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5007-3281>

В.Н. Локшин – академик НАН РК, д.м.н., профессор, генеральный директор МКЦР PERSONA, президент КАРМ, г. Алматы, Казахстан, v_lokshin@persona-ivf.kz, <https://orcid.org/0000-002-4792-5380>

В.Э. Арпьев – врач уролог-андролог ГКП на ПХВ «Городской центр репродукции человека» УОЗ г. Алматы, Казахстан, area71@mail.ru

И.М. Ким – стажер-исследователь НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им.аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан, muhamediyar_i@mail.ru

М.И. Пак – стажер-исследователь НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им.аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан, Parkmrb@gmail.com

З.Г. Айташева – д.б.н., профессор кафедры молекулярной биологии и генетики КазНУ им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан, zaureaitasheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0395-6740>

DOI 10.37800/RM2020-1-38

МРПТИ 76.29.48

УДК 618.2-085.356]:577.161.2-022.252

АНАЛИЗ ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У БЕРЕМЕННЫХ

О. В. Грищенко, Т. И. Гоман

Харьковская медицинская академия последипломного образования
Украина, Харьков

АННОТАЦИЯ

Беременность – это период, сопровождающийся значительными функциональными изменениями в организме женщины, которые необходимы как для удовлетворения собственных потребностей, так и для обеспечения интенсивного роста и развития плода. Адекватное потребление макро- и микроэлементов в настоящее время является крайне важным, так как недоедание или избыточное питание повышают риск развития акушерских и перинатальных осложнений.

В статье рассмотрена проблема и причины недостаточности и дефицита витамина D у беременных, проживающих в условиях большого города. Показаны механизмы его действия и классические и «неклассические» эффекты регуляции важнейших функций организма. В качестве маркера уровня витамина D в плазме крови используют содержание 25-гидроксикальциферола (25(OH)D). Данный показатель отражает как образование витамина D в коже под действием ультрафиолета, так и его поступление в организм с пищей животного и растительного происхождения.

В результате проведенного исследования установлено, что подавляющее большинство современных беременных женщин, проживающих в городе, даже при неотягощенной беременности, имеют дефицит витамина D, исследование показало частоту диагностированного дефицита у первобеременных и повторобеременных женщин. Следует отметить, что дефицит витамина D чаще диагностировался у беременных женщин, которые в анамнезе вскармливали детей грудью. Это свидетельствует о том, что повторобеременные, которые длительное время кормили грудью, находятся в группе высокого риска возникновения недостаточности и дефицита витамина D по сравнению с беременными, которые будут рожать впервые. Показаны результаты уровня 25 (OH) D до и после коррекции, на фоне приема различных доз препарата холекальциферола. Полученные показатели уровня витамина D указывают на то, что пищевое поведение обследованных беременных женщин и качественная характеристика продуктов не в полной мере поддерживают достаточный уровень холекальциферола.

Для сферы репродуктивной медицины на сегодня остается актуальной проблема профилактики и снижения осложнений перинатального периода. Учитывая значимость витамина D для нормального течения беременности и развития плода, одним из перспективных направлений в профилактике осложнений гестационного периода является разработка и внедрение в систему здравоохранения методов устранения и предотвращения дефицита витамина D, как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время беременности.

Ключевые слова: беременные женщины, витамин D, диагностика, коррекция.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМИ

Проблема сохранения и укрепления здоровья является важной медико-социальной проблемой, при этом питание – один из главных факторов, определяющих состояние здоровья человека, продолжительность и качество жизни. Правильное питание создает условия для нормального физического и умственного развития, поддерживает высокую работоспособность, обеспечивает оптимальные условия для функционирования жизненно важных систем организма, сохранения репродуктивного здоровья [11].

Перинатальный период является определяющим и формирует состояние здоровья во все последующие периоды его жизни. Развитие плода и новорожденного во многом зависит от состояния здоровья и питания матери во время беременности. Несбалансированное питание

матери негативно сказывается на течении беременности и состоянии плода: увеличивается риск рождения недоношенных и маловесных детей. [3].

Для нормального обеспечения развития гестационного процесса необходимо большое количество изменений в гомеостазе женщины-матери по сравнению с небеременными женщинами. [9]. Во время беременности значительно возрастает потребность в витаминах и минералах, необходимых для полноценного развития плода, поэтому поддержание адекватного уровня макро- и микроэлементов в настоящее время является крайне важным. Одним из важнейших из них является витамин D, дефицит которого негативно влияет на течение гестационного периода [2].

Недостаточность витамина D считают одной из проблем здравоохранения во всем мире, по данным Все-

мировой организации здравоохранения, имеет характер пандемии. Подсчитано, что в 2008 году > 1 млрд людей имели дефицит или недостаточность витамина D [5]. В странах Европы доля таких лиц составляет 57,7%. Проблема гиповитаминоза D актуальна и для Украины [14]. Нормальный уровень витамина D в плазме крови зарегистрирован только в 4,6% случаев, недостаточность – в 13,6%, дефицит – в 81,8% жителей Украины. Лишь в 6,1% женщин разного возраста определяют нормальный уровень витамина D [6].

В период беременности, особенно при ее осложненном течении, по данным ряда исследователей, оказываются значимые изменения метаболизма витамина D [13, 17].

Установлено, что 73% беременных и кормящих грудью, на фоне приема мультивитаминных комплексов все равно имеют дефицит витамина D [19].

С накоплением данных о взаимосвязи акушерской и перинатальной патологии и дефицитом витамина D понятной становится необходимость оценки обеспеченности организма витамином D на этапе прекоцепции и в течение гестационного периода. Американская ассоциация педиатров [17] и Эндокринологическое общество США [13] подчеркивают исключительную роль витамина D для нормального развития плода и гестационного процесса в целом, и, исходя из этого, рекомендовали определение данного маркера всем беременным [16].

В организм человека витамин D попадает в форме эргокальциферола (D₂) с растительной пищей, и колекальциферола (D₃), содержащегося в продуктах животного происхождения. Холекальциферол синтезируется в коже под действием ультрафиолета и является основным источником витамина D₃ (до 80% суточной потребности человека). Всасываясь через кишечник и проникая через кожу в кровь, эти соединения попадают в печень, где под действием ферментов происходит их преобразование в 25-гидроксикальциферол (Кальцидиол) – 25 (ОН) D. Второй этап гидроксирования происходит преимущественно в почках и его результатом является синтез физиологически активного D-гормона, 1,25 дигидрооксихолекальциферол D [1,25 (ОН) 2D]. Уровень в крови 25 (ОН) D отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем этот показатель используется как маркер уровня витамина D в плазме крови. Частично транспортная форма 25 (ОН) D, которая попадает в жировую и мышечную ткани, может создавать тканевые депо с неопределенным сроком существования [2, 7, 14].

В 2012 в Варшаве состоялась научно-практическая конференция с участием ученых из разных стран мира, на которой была предложена классификация определения содержания витамина D:

- дефицит – <20 нг / мл (50 нмоль / л);
- субоптимальный уровень – 20–30 нг / мл (50–75 нмоль / л);
- оптимальный уровень (целевой статус) – 30–50 нг / мл (75–125 нмоль / л);
- высокое содержание – 50–100 нг / мл (125–250 нмоль / л);
- опасный уровень → 100 нг / мл (250 нмоль / л).

Витамин D свое действие в организме выполняет как гормон. Кальцитриол (D-гормон) функционирует путем связывания с нуклеарной рецепторами витамина D (vitamin D receptors – VDR), которые присутствуют почти во всех клетках органов и тканей [14].

Основные функции витамина D – регуляция фосфорно-кальциевого обмена и процессы минерализации и роста костей. Наряду с этим он способен влиять на репродуктивную функцию путем связывания с VDR в яичниках (особенно, в гранулёзных клетках), гипофизе, молочной железе, а также в эндометрии и плаценте [6]. Следует также отметить, что D-гормон участвует в стимуляции синтеза стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона), которые необходимы для созревания фолликулов и эндометрия [5].

Эффект витамина D и его активных метаболитов в отношении иммунной системы реализуется главным образом на уровне клеток – лимфоцитов и моноцитов / макрофагов [10]. В клетках очага воспаления отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D, что имеет выраженный защитный характер [12].

Также витамин D обладает функциями: поддержка процессов синтеза и деградации белков, контроль функции мышц, регуляция клеточного роста и созревания, деятельность ЦНС, секреция инсулина, регуляция свертывания крови, гаметогенез и апоптоз, регулирование эмбриогенеза и т.д. [8]. Витамин D пересек границы регуляции метаболизма кальция и фосфатов и стал важным фактором в ряду важнейших физиологических функций организма.

Установлено, что дефицит витамина D у беременных и детей раннего возраста увеличивает риск развития различных патологий: врожденной катаракты, диабет I типа, аутоиммунные заболевания, онкологическую патологию различной локализации (толстый кишечник, простата), сердечно-сосудистые заболевания, атопические заболевания, программирует задержку формирования структур мозга и др. [2].

На сегодняшний день учитывая новые представления о физиологические функции витамина D, перинатальные эффекты его метаболитов представляют значительный интерес. Проводится много исследований о роли недостаточности и дефицита витамина D в генезисе нарушений здоровья женщины, однако недостаточно внимания уделяется беременным. Дефиците витамина D во время беременности повышает риск развития преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов [18].

В работе [1] приведены результаты исследований, которые свидетельствуют о дефиците витамина D у подавляющего большинства современных беременных женщин.

Цель работы – определение статуса витамина D беременных женщин, проживающих в условиях крупного индустриального города, и методы его коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 30 беременных в возрасте 20 – 40 лет, в сроке гестации от 7 до 15 недель, ставших на учет в городской женской консультации без

отягчающих факторов. Из них 12 первобеременных и 18 повторнобеременных. Среди обследованных женщин в анамнезе наблюдаются частые ОРЗ (53,3%), заболевания ССС (33,2%), кольпиты (20%), эрозии шейки матки (40%). В некоторых повторнобеременных в анамнезе отмечено самопроизвольные выкидыши (11%), неразвивающиеся беременности (11%), преждевременные роды (16%). Одной из возможных причин данных патологий могли быть недостаточность или дефицит холекальциферола.

Всем беременным, вошедшим в исследование, при постановке на учет дополнительно было проведено определение уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентный детекцией на анализаторе Cobas 6000 за тест-системами Roche Diagnostics (Швейцария).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно нашим результатам, подавляющее большинство (73%) беременных имеет дефицит витамина D, субоптимальный уровень определяется в 20% и лишь 7% имеют оптимальный уровень.

Обращает на себя внимание частота диагностированного дефицита витамина D в повторнобеременных, почти 90% имеют уровень 25 (ОН) D ниже 20 нг / мл, в то время как у первобеременных дефицит определяется в 50%. Следует отметить, что дефицит витамина D встречался чаще у беременных женщин, имеющих грудное вскармливание в анамнезе. У обследованных нами беременных продолжительность грудного вскармливания составляла от 6 месяцев до 2 лет. Это свидетельствует о том, что повторнобеременные, которые длительное время кормили грудью, находятся в группе высокого риска развития недостаточности и дефицита витамина D по сравнению с беременными, которые будут рожать впервые. Для профилактики осложнений в течение гестационного периода необходимо поддерживать уровень витамина D в пределах 30–40 нг / мл.

В зависимости от уровня витамина D и дозирования холекальциферола беременные были разделены на группы. В I группу вошли беременные с недостатком (уровень 25 (ОН) D ниже 30 нг/мл (в среднем 23,79 нг/мл), которые получали витамин D в дозе 4000 МЕ/сутки в течение 1 месяца.

Беременные II группы были дополнительно распределены на две подгруппы: II а группа с выраженным дефицитом (уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови ниже 10 нг/мл (в среднем 8,35 нг / мл) и II б группа с дефицитом (уровень 25 (ОН) D находился в пределах 10–20 нг / мл (в среднем 14,84 нг/мл). Пациенткам обеих подгрупп для коррекции уровня витамина D, был назначен его препарат в дозе 8000 МЕ / сутки в течение 1 месяца. III группу составили беременные, у которых уровень 25 (ОН) D был оптимальным, в пределах 30–40 нг / мл (в среднем 32,02 нг / мл), они не получали препарат холекальциферола.

Через месяц проведено контрольное определение уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови. Сравнение полученных результатов с предыдущими приведены на рис. 1.

Как показано на рис. 1 в группах I и II наблюдается повышение концентрации витамина D в сыворотке крови.

У пациенток с недостаточностью (I группа) на фоне приема препарата холекальциферола в дозе 4000 МЕ/сут через 1 месяц уровень 25 (ОН) D повысился и составил (в среднем 24,06 нг / мл), сравнивая результаты в коррекции и после можно сказать, что уровень 25 (ОН) D почти не изменился.

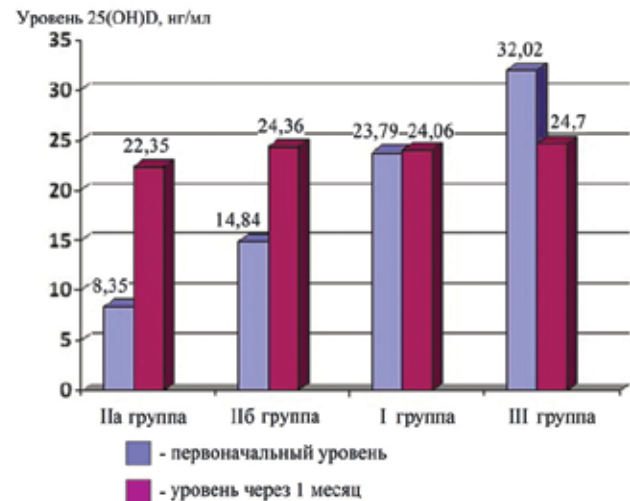


Рисунок 1 – динамика уровня 25 (ОН) D

У беременных обеих подгрупп (II группы) на фоне приема препарата витамина D в дозе 8000 МЕ / сут концентрация 25 (ОН) D в сыворотке крови возросла и составляет: II а группа – в среднем 22,35 нг / мл, II б группа – в среднем 24,36 нг / мл.

Следует отметить, что рост уровня холекальциферола у пациенток обеих подгрупп (II группы) был разной интенсивности. У женщин II а группы насыщенность организма витамином D было быстрее, через 1 месяц уровень 25 (ОН) D увеличился в 2,6 раза и был достигнут сдвиг лабораторных показателей с «выраженного дефицита» до «недостаточности», а в отдельных случаях к «оптимального» уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови. У беременных II б группы показатель уровня витамина D увеличился в 1,6 раза. Женщинам III группы было проведено определение содержания 25 (ОН) D в динамике, которое показало постепенное снижение уровня витамина D.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования указывают на то, что достаточный уровень холекальциферола не в полной мере поддерживается из-за пищевого поведения беременных женщин, проживающих в индустриальном городе, и качества потребляемых ими продуктов. Также в случае малого интергенетического промежутка организм женщины не успевает восстановить запасы всех необходимых витаминов и микроэлементов, в том числе витамина D, поэтому при следующей беременности их следует относить к группе повышенного риска по его дефициту.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у беременных с выраженным дефицитом витамина D,

прием препарата холекальциферола в дозе 8000 МЕ/сут в течение 1 месяца позволяет максимально быстро повысить концентрацию 25 (ОН) D в сыворотке крови для предупреждения осложнений гестационного периода.

При недостатке витамина D у обследованных женщин для коррекции уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови, чтобы достичь оптимальных показателей недостаточно принимать препарат холекальциферола в дозе 4000 МЕ /сут – необходимо повышать дозу.

Анализируя изменение показателей уровня витамин D-статуса в динамике у беременных III группы, можно сказать, что с увеличением срока гестации потребности организма женщины-матери в витамине D растет и даже при оптимальном исходном уровне 25 (ОН) D, необхо-

дим профилактический прием препаратов витамина D в дозе 2000 МЕ/сут, для поддержания достаточной концентрации 25 (ОН) D.

Для улучшения демографической ситуации и повышения рождаемости необходимо укрепление репродуктивного потенциала женщин. Таким образом, витамин D имеет большой потенциал в качестве средства, улучшающего состояние здоровья женщин и детей. Разработка и внедрение в систему здравоохранения методов устранения и предотвращения дефицита витамина D как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время беременности, может быть одной из самых важных профилактических программ для рождения здорового ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грищенко О. В., Гоман Т. І. Особливості вітамін D статусу серед вагітних жінок промислового міста // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. Харків, 2019 № 3 С. 38-42.
2. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека / С. В. Реушева, Е. А. Паничева, С. Ю. Пастухова, М.Ю. Реушев. // Успехи современного естествознания. 2013 № 11 С. 27 – 31
3. Мачулина Л.Н. Влияние питания беременной и кормящей женщины на здоровье ребенка // Медицинские новости. 2011 № 2 С. 65–67.
4. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я / Т.Ф. Татарчук, О.В. Булаченко, І.М. Капшук, В.О. Тарнопольська. // Український медичний часопис. 2015 №5. С. 57-60.
5. Перспективы изучения биологической роли витамина D. / С.Г.Семина, Л.В.Волкова, А.Б.Моисеев, Н.В.Никитина. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012 Т № 91(2). С.122 – 131
5. Пирогова В.І., Жемела Н. І. Перебіг гестаційного процесу у вагітних з нестачею або дефіцитом вітаміну D // Здоровье женщины. 2015 № 5 (101). С. 24 – 27
6. Поворознюк В.В. Состояние проблемы остеопороза и других метаболических заболеваний скелета в Украине // Нов. мед. фармац. 2014 Т. 3 (487). С. 10-13
7. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. 2011 Т. 90 (6). С. 113-119.
8. Сучасні стратегії клінічного менеджменту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога /О.В. Булаченко, Т.Ф. Татарчук, Д.Г.

REFERENCES

1. Grischenko O. V., Goman T. I. OsoblivostI vItamIn D statusu sered vagItnih zhInok promislovogo mIsta // Problemi bezperervnoYi medichnoYi osvIti ta nauki. HarkIv, 2019 # 3 S. 38-42.
2. Znachenie defitsita vitamina D v razvitii zabolevaniy cheloveka / S. V. Reusheva, E. A. Panicheva, S. Yu. Pastuhova, M. Yu. Reushev. // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2013 # 11 C. 27 – 31
3. Machulina L.N. Vliyanie pitaniya beremennoy i kormyashey zhenschinyi na zdorove rebenka // Meditsinskie novosti. 2011 # 2 S. 65–67.
4. NedostatnIst vItamInu D v genezI porushen reproduktivnogo zdorov'ya / T.F. Tatarchuk, O.V. Bulavenko, I.M. Kapshuk, V.O. Tarnopolska. // UkraYinskiy medichniy chasopis. 2015 #5. S. 57-60.
5. Perspektiviyi izucheniya biologicheskoy roli vitamina D. / S.G.Semin, L.V.Volkova, A.B.Moiseev, N.V.Nikitina. // Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2012 T # 91(2). S.122 – 131
5. Pirogova V.I., Zhemela N. I. PerebIg gestatsIynogo protsesu u vagItnih z nestacheyu abo defItsitom vItamInu D // Zdorove zhenschinyi. 2015 # 5 (101). S. 24 – 27
6. Povoroznyuk V.V. Sostoyanie problemyi osteoporozu i drugih metabolicheskikh zabolevaniy skeleta v Ukraine // Nov. med. farmats. 2014 T. 3 (487). S. 10-13
7. Spirichev V.B. O biologicheskikh effektah vitamina D // Pediatriya. 2011 T. 90 (6). S. 113-119.
8. Suchasni strategIYi klInIchnogo menezhmentu vItamInu D u praktitsI akushera-gInekologa /O.V. Bulavenko, T.F. Tatarchuk, D.G.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ D ВИТАМИНІНІҢ ЖЕТІСПЕУШІЛІГІН ДӘРЛІК КОРРЕКЦИЯЛАУ ӘСЕРІНЕ ДОЗАҒА ТӘУЕЛДІ ТАЛДАУ**О.В. Грищенко, Т.И. Гоман**Харьков медициналық академиясы
Украина, Харьков

Жүктілік – бұл әйелдің ағзасындағы маңызды функционалдық өзгерістермен қатар жүретін кезең, олар өз қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін де, ұрықтың қарқынды өсуі мен дамуын қамтамасыз ету үшін де қажет. Макро- және микроэлементтерді жеткілікті мөлшерде қабылдау қазір өте маңызды, өйткені тамақтанбау немесе артық тамақтану акушерлік және перинатальды асқынулардың қаупін арттырады.

Мақалада үлкен қалада тұратын жүкті әйелдердің D дәрумені жетіспеушілігі мен жетіспеушілігі проблемасы мен себептері туралы айтылады. Оның әсер ету механизмдері және организмнің маңызды функцияларын реттеудің классикалық және «классикалық емес» әсерлері көрсетілген. 25-гидроксикальциферолдың (25 (ОН) D) мазмұны қан плазмасындағы D дәрумені деңгейінің маркері ретінде қолданылады. Бұл көрсеткіш ультракүлгін сәулесінің әсерінен теріде D витаминінің түзілуін де, организмге жануарлар мен өсімдік тектес тағаммен түсуін де көрсетеді.

Зерттеу нәтижесінде қалада өмір сүретін заманауи жүкті әйелдердің басым көпшілігінде, ауыртпалықсыз жүктілік кезінде де, D дәрумені жетіспейтіндігі анықталды. Приметриялы және қайта жүкті әйелдерде диагноз қойылған жетіспеушіліктің жиілігі көрсетілген. D витаминінің жетіспеушілігін диагностикалау жиілігі емшек сүтімен ауыратын жүкті әйелдерде жоғары болғанын атап өткен жөн. Бұл ұзақ уақыт бойы емшек сүтімен тамақтандырған қайта жүкті әйелдердің жүкті әйелдермен салыстырғанда D дәруменінің жетіспеушілігі мен жетіспеушілігінің жоғары қаупі бар екенін көрсетеді. Холекальциферолдың әртүрлі дозаларын қабылдау кезінде түзетуден бұрын және кейін 25 (ОН) D деңгейінің нәтижелері көрсетілген. D витаминінің деңгейінің алынған индикаторлары зерттелген жүкті әйелдердің тамақтану тәртібі мен өнімдердің сапалық сипаттамалары холекальциферолдың жеткілікті деңгейін толықтай қолдай алмайтындығын көрсетеді.

Репродуктивті медицина саласы үшін перинаталды кезеңнің асқынуын болдырмау және азайту проблемасы бүгінгі күні өзекті болып қала береді. Жүктіліктің және ұрықтың дамуы үшін D дәруменінің маңыздылығын ескере отырып, жүктілік кезеңінің асқынуын болдырмаудың перспективалық бағыттарының бірі денсаулық сақтау жүйесінде D -витаминінің жетіспеушілігін жою және алдын-алу әдістерін әзірлеу және енгізу болып табылады, бұл алдын-ала жыныстық қатынасқа дайындық кезеңінде де, жүктілік кезінде де.

Түйін сөздер: жүкті әйелдер, D дәрумені, диагностика, түзету.

SUMMARY

DOSE-DEPENDENT ANALYSIS OF THE EFFECTS OF DRUG CORRECTION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PREGNANT WOMEN**O. V. Grishchenko, T.I.Goman**Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
Ukraine, Kharkiv

Pregnancy is a period accompanied by significant functional changes in a woman's body, which are necessary both to satisfy her own needs and to ensure intensive growth and development of the fetus. Adequate consumption of macro- and micronutrients is currently extremely important, since malnutrition or excessive nutrition increases the risk of obstetric and perinatal complications.

The article discusses the problem and causes of vitamin D deficiency and deficiency in pregnant women living in a big city. The mechanisms of its action and the classical and "non-classical" effects of the regulation of the most important body functions are shown. As a marker of the level of vitamin D in blood plasma, the content of 25-hydroxycalciferol (25 (OH) D) is used. This indicator reflects both the formation of vitamin D in the skin under the influence of ultraviolet radiation, and its entry into the body with food of animal and vegetable origin.

As a result of the study, it was found that the vast majority of modern pregnant women living in the city, even with an uncomplicated pregnancy, have a deficiency of vitamin D. The frequency of the diagnosed deficiency in pre-pregnant and re-pregnant women is shown. It should be noted that the frequency of diagnosing vitamin D deficiency was higher in pregnant

women with a history of breastfeeding. This suggests that re-pregnant women who have been breastfeeding for a long time are at high risk of deficiency and vitamin D deficiency compared with pregnant women, will give birth for the first time. Showing the results of level 25 (OH) D before and after correction, while taking various doses of cholecalciferol. The obtained vitamin D levels indicate that the nutritional behavior of the examined pregnant women and the qualitative characteristics of the products do not fully support a sufficient level of cholecalciferol.

For the field of reproductive medicine today the problem of prevention and reduction of complications of the perinatal period remains relevant. Given the importance of vitamin D for the normal course of pregnancy and the development of the fetus, one of the promising directions in the prevention of complications of the gestational period is the development and implementation of methods for eliminating and preventing vitamin D deficiency in the health care system, both at the stage of pregravid preparation and during pregnancy.

Key words: *pregnant women, vitamin D, diagnosis, correction.*

DOI 10.37800/RM2020-1-37

MPHTI 76.29.48

UTEROTONIC DRUGS IN THE PREVENTION OF POSTPARTUM HEMORRHAGES

Z.G. Khamidullina, A.Zh., Myrzabekova, A.Zh. Syzdykova.

Astana Medical University Non-Public Joint Stock Company
Kazakhstan, Nur-Sultan
City Multi-Field Hospital No.3
Kazakhstan, Nur-Sultan

ABSTRACT

In the world practice, hemorrhages in obstetrics take leading positions within the causes of maternal morbidity and mortality. 800 women die every day due to childbirth complications under the data of the World Health Organization. The majority of maternal deaths occur during the perinatal period, usually within 24 hours postpartum. It is possible to prevent most of them. Lack of adequate pre-conceptional training, uncompensated extragenital diseases increase the percentage of pathological births. Consequently, practicing obstetricians-gynecologists have to face such childbirth complications as postpartum hemorrhage with increasing frequency. Uterine atonia is the main cause of postpartum hemorrhages. Uterotonic drugs administration enables to reduce the risk of postpartum atonic hemorrhages. Particular attention should be paid to postpartum hemorrhage prevention, i.e. the use of uterotonic drugs as an integral part of the active management during the third period in natural labor and caesarean section.

Key words: *postpartum hemorrhage, atonic hemorrhage, uterotonic drugs.*

Postpartum hemorrhage is defined as a loss of at least 500 ml of blood within 24 hours postpartum, and severe PPH is defined as a loss of at least 1000 ml of blood during the same period [1]. PPH is the main cause of maternal mortality in low-income countries and the key factor of almost a quarter of all maternal deaths in the world. Most PPH-related fatalities occur within the first 24 hours postpartum; most of them can be avoided by the preventive use of uterotonics in the third period of labor and the correct childbirth management. The prolonged third period of labor is the key factor of postpartum hemorrhage worldwide and can increase the maternal mortality rate [14]. Due to the delay of umbilical cord detachment in about 2-3.3% of women during spontaneous delivery, the Republican Center for Healthcare Development of the Republic of Kazakhstan has developed and adopted the protocol named "Management of birth" that has the clause "Active management of the third stage of labor" [15]. PPH is the main cause of severe diseases and prolonged disability of maternity patients, as well as many other severe conditions of maternity patients that usually develop due to more severe blood loss, including shock and organ failure [1].

Under the data of the Department of Social and Demographic Statistics of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan for 2018, obstetric hemorrhages rank third in the structure of maternal mortality causes, amounting to 12.5%, and follow by extragenital diseases (35.8%) and hypertensive conditions during pregnancy (preeclampsia, eclampsia - 21.4%). As for 2019, obstetric hemorrhages rank second, amounting to 20%, giving place only to extragenital diseases (43.6%), other causes are in third place (18.2%) where pregnant women's septic conditions have an essential role. The increase in maternal

mortality due to extragenital diseases can also be associated with the epidemic situation in the world and the effect of coronavirus infection on pregnant women [17]. Under the report of the Obstetric, Gynaecological and Neonatal Service of the Multi-Field City Hospital No. 3 in Nur-Sultan for 2019, obstetric hemorrhages for three years (2017-2019) are at the same level, amounting to 1.0% (83-82 women per year), with a blood loss of more than 1,000 ml - 0.6% (46-47 women per year). The number of hysterectomies decreased slightly from 15 cases per year to 13 cases per year associated with an increase in the surgical hemostasis rate to stop hemorrhage (B-Lynch compression suture and O-Leary uterine arterial dressing) from 30 cases per year to 42 cases per year. The structure of the indications for hysterectomy is the atonia of the uterus - in four cases, premature detachment of normally situated placenta (Cuveler's uterus) - in four cases, and the increment of the placenta (histologically approved) - in five cases. Particular attention should be paid to the fact that there is an increase in the health index of fertile age women in Kazakhstan and the number of high-risk pregnant women in recent years. The incidence of nosology, such as placental increment, increases. If the figures for the 9 months of 2018, 2019, and 2020 (currently) are compared, the number of births as a whole remains unchanged (6225; 6240; 6454, respectively), maternal mortality remains consistently at zero points. There were 70 obstetric hemorrhages in the cases for 9 months in 2018 (of which 41 with more than 1 liter), in 2019 there were 72 (of which 43 with more than 1 liter), in 2020 there were 73 (of which 18 with more than 1 liter). In general, obstetric hemorrhages occur in 1.1% of cases over three years, including 0.6% of cases with more than 1 liter. If surgical hemostasis methods are analyzed comparatively, i.e. the application of B-Lynch and O-Leary sutures, it is

possible to identify a logical increase in indicators, as well. 62 B-Lynch sutures and 69 O-Leary sutures were put for 9 months in 2018, and 71 and 96 sutures in 2019, respectively. In 2020 surgical hemostasis was used in 108 and 151 cases, respectively. It is also important to note the tendency towards an increase in organ-resecting operations during hemorrhages: 16 cases were reported for 9 months of 2018, 14 cases in 2019, 18 cases - 2020 (an increase from 0.2% to 0.3%). These indicators prompt us to think about more effective preventive measures to avoid adverse effects on the reproductive function of women with risk factors.

The cause of postpartum hemorrhages is uterine atonia in the early postpartum period in 80% of cases [2] caused in its turn by the following factors: the uterus overdistention (in pluripara women, women with hydramnios, polycesis, macrosomia), prolonged labor, rapid labor, labor induction, placenta attachment abnormalities, chronic inflammatory process of the uterine cavity. It should be noted that the postpartum hemorrhage risk increases by 3-5 times during caesarean section in comparison with vaginal delivery [2]. However, atonic hemorrhage can occur in a woman without any risk factors.

The use of uterotonics in the third period of labor is recommended for all births to prevent PPH under the WHO recommendations for postpartum hemorrhage prevention and treatment. Oxytocin (10 IU, i.v. or i.m.) is a recommended uterotonic drug to prevent PPH. If there is no oxytocin, it is recommended to use other injection uterotonics (i.e. oxytocin derivatives (carbetocin), ergometrin/methylergometrin, or a fixed combination of oxytocin and ergometrin) or ergot alkaloids and prostaglandin analogs - misoprostol by mouth (600 µg) [1].

Under the literature review of databases: Scopus, Med Line, The Cochrane Library, EMBASE, RSCI, materials of such organizations as the World Health Organization, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews oxytocin is the most common uterotonic drug.

The oxytocin receptor system has a key role in many physiological processes. Transcription and expression of oxytocin receptors are tightly regulated in reproductive, cardiovascular, and neural tissues. The potent uterotonic action of oxytocin in the uterus is mediated by receptors via G-protein activation to stimulate phospholipase C. The activated receptor increases the frequency of contractions and increases strength by sensitizing the myocyte contractile apparatus to calcium [3].

As oxytocin receptors are not only in the unstriated muscle of the uterus but also in the heart and large vessels, cardiovascular effects in women who have undergone caesarean section include tachycardia, hypotension, reduced cardiac output, myocardial ischemia. It may be sufficient to cause serious damage to high-risk patients [4]. Other clinical manifestations of metabolic effects of oxytocin are hyperemia, nausea, vomiting, chest pain, headache, pulmonary edema [5]. Recent studies show that the effective dose of oxytocin used to prevent uterine atonia during caesarean section is significantly lower than the 5-10 IU historically used by

anesthesiologists. Slow administration of small bolus doses of oxytocin minimizes a mother's hemodynamic disorders. Continuous oxytocin infusions are recommended to maintain uterine tone after bolus administration, although ideal infusion rates have yet to be found [6].

The "rule of triples" method was developed due to the little half-life of oxytocin based on the administration of oxytocin three times at a dose of 3IU. It means that the first dose is the loading dose, the rest two doses are salvage doses with 3 minutes' interval administration. A randomized double-blind trial of this algorithm in comparison with continuous administration of oxytocin during a planned caesarean section showed that intravenous bolus administration of small doses of OT (0.5-3 IU) results in satisfactory uterine contraction without increased blood loss, and it is not accompanied by pronounced cardiovascular side effects [7]. At the same time, a community of doctors from Rutgers's Medical School in New Jersey performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials for pharmacological intervention to treat retained placenta which proved that oxytocin contributes to placental expulsion compared to placebo but one of the largest studies gave negative results. Oxytocin was inferior to carbetocin (risk ratio [RR] 1.61; 95% confidence interval [CI] 1.03-2.52) and prostaglandins (RR 2.63; 95% CI 1.18-5.86) by the main result. It is interesting that oxytocin was associated with a higher risk of requiring manual afterbirth removal compared to carbetocin (RR 1.44; 95% CI 1.03-2.02) and prostaglandins (RR 1.48; 95% CI 1.13-1.93) [16].

Recently, a long-acting oxytocin agonist named carbetocin is of increasing interest for this reason. Carbetocin is not inferior to oxytocin in the prevention of postpartum hemorrhages after a natural delivery and significantly exceeds oxytocin after operative delivery [16]. Carbetocin selectively binds to oxytocin receptors in the unstriated muscle of the uterus, stimulates rhythmic contractions of the uterus, increases the frequency of contractions, and increases the tone of uterine muscles. Carbetocin increases the speed and strength of spontaneous uterine contractions in the postpartum uterus. Uterine contractions increase after the carbetocin administration, and a sharp contraction occurs in 2 minutes. A single dose of 100 µg is sufficient to maintain adequate uterine contractions preventing uterine atonia and abundant hemorrhages that can be compared with continuous administration of oxytocin for several hours since the half-life of carbetocin is approximately 4-10 times greater than that of oxytocin.

Carbetocin is indicated for use to prevent uterine atonia in a caesarean section and women giving birth with an increased risk of hemorrhage in the postpartum period after spontaneous delivery. Carbetocin is administered once intravenously or intramuscularly immediately after childbirth.

Data from three randomized controlled trials of caesarean section and meta-analysis show that carbetocin significantly reduces the need for additional uterotonics or uterine massage to prevent excessive hemorrhage compared to placebo or oxytocin. The risk of headache, tremor, hypotension, hot flashes, nausea, abdominal pain, itching, and heat sensation was the same in women who received carbetocin or oxytocin [8].

A large randomized trial was conducted in Canada that showed that a single intravenous administration of 100 µg carbetocin (pabal) was more effective to prevent uterine atonia compared to 5 IU of oxytocin administered intravenously by bolus followed by intravenous infusion thereof at a dose of 20 IU for 8 hours. Moreover, the need for additional administration of oxytocin to eliminate uterine atonia was significantly less in the pabal group (I B) administration [9].

The second randomized trial also conducted in Canada compared the efficacy of carbetocin and oxytocin. As a result, it was found that a single intravenous administration of 100 µg of pabal immediately after childbirth was as effective as a 16-hour administration of 32.5 IU of oxytocin as for intraoperative blood loss reduction. There were significantly fewer women (53%) in the carbetocin (pabal) group who had a blood loss volume of ≥ 200 ml than in the oxytocin group (79%) ($p=0,041$) [13].

Some authors have noted the function of carbetocin to lower blood pressure having a positive effect on the complex therapy of patients with postpartum pre-eclampsia [10–12].

A meta-analysis made by a group of scientists from New Jersey showed that carbetocin and prostaglandins presented better results than oxytocin in the direct comparative trials. Carbetocin has an additional advantage of thermal stability for transportation and safe storage under a lack of resource conditions [16].

A prospective study was made based on the Multi-Field City Hospital No. 3 in Nur-Sultan to compare the effectiveness of two uterotonic drugs (oxytocin, carbetocin). The number of women under examination was $n = 254$, period - 2019. The enrollment conditions were at least one risk factor for postpartum hemorrhage, planned, or emergency caesarean section management.

Atonic hemorrhage risk groups were identified among all maternity patients under the statistics of “Multi-Field City Hospital” No. 3. The following states were categorized as absolute risk factors:

- Obstetric complications of pregnancy (placental previa, polycycesis, high parity, evident hydramnios, two or more scars on the uterus, multiple organ failure in pregnant women).
- Hemostasis system change (Willebrandt disease, thrombocytopenia (less than 80 thousand or less), thrombocytopeny, thrombophilia with a high risk of thrombosis)
- Extragenital pathology of pregnant women (severe anemia, oncological diseases of the blood and other organs and systems).
- Severe preeclampsia, premature detachment of the normally located placenta with blood loss of 300 ml or more.

We classified the following as relative risk factors:

- Situations resulting in uterus overextension, including twins, big fetus.
- Uterus scar.
- Thrombocytopenia (from 80 to 100 thousand)

Group No. 1 ($n = 127$) received the prophylactic carbetocin in the form of a single 100 µg intravenous bolus, Group No. 2 ($n = 127$) received prophylactic oxytocin in the form of 10 IU intravenous infusion for 2 hours. Less than 500 ml was observed in the carbetocin group in 103 cases, and in 69 cases in the oxytocin group under the results of the blood loss study. Blood loss of more than 500 ml in the carbetocin group was observed in 24 cases, and in 58 cases in the oxytocin group. The need for additional uterotonic preparations was 13% (16 cases) in Group No. 1, 72% (91 cases) in Group No. 2.

CONCLUSIONS

Obstetric hemorrhage is a cause that results in high rates of morbidity, disability, and mortality among women to the present day. Obstetrician-gynecologists and anesthesiologists-resuscitators should use an arsenal of all possible and accessible means, knowledge, and skills against obstetric hemorrhage. And first of all, we must pay attention to the prevention of obstetric hemorrhage that means correct management of the third period of labor, both in natural and in operative delivery.

Due to the localization of oxytocin receptors in the cardiovascular system involving a high risk of side effects development, one should carefully administer oxytocin by bolus in risk group women. It is required to perform the studies to identify an ideal, possibly individually selected dosage and administration rate for oxytocin to avoid the development of numerous side effects because the use of conventional dosages 5-10 IU is both excessive and even dangerous for a certain group of women. Dosage reduction and slow bolus administration can minimize the hemodynamic effects of oxytocin.

Special attention should be paid to the preventive use of carbetocin to prevent atonic hemorrhage in women from the isolated risk group due to the advantages of carbetocin (single administration, prolonged action, the advantage over oxytocin in preventing blood loss less than 500 ml, reduced need for additional uterotonic activities, low incidence of side effects, economic benefits: thermal stability for transportation and safe storage) since carbetocin is not inferior to oxytocin in the prevention of postpartum hemorrhage after a natural delivery, and it is significantly superior of oxytocin after operative delivery.

REFERENCES

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. 1. Postpartum hemorrhage – prevention and control. 2. Postpartum hemorrhage – therapy. 3. Obstetric labor complications. 4. Guideline. I. World Health Organization. ISBN 978 92 4 454850 9 (NLM classification: WQ 330)
2. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 1368–73.
3. Blanks A.M., Shmygol A., Thornton S. Regulation of oxytocin receptors and oxytocin receptor signaling. *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25: 52–9.
4. Thomas J.S., Koh S.H., Copper G.M. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 116–9.
5. Archer T.L., Knape K., Liles D., Wheeler A.S., Carter B. The hemodynamics of oxytocin and other vasoactive agents during neuraxial anesthesia for cesarean delivery: findings in six cases. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2008; 17 (3): 247–54.
6. Robert A Dyer 1, Alexander J Butwick, Brendan Carvalho Oxytocin for labor and caesarean delivery: implications for the anesthesiologist *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011 Jun;24(3):255-61.
7. Kovacheva V.P., Soens M. A., Tsen L.C. A randomized, double-blinded trial of a “rule of threes” algorithm versus continuous infusion of oxytocin during elective cesarean delivery. *Anesth.* 2015; 123: 92–100.
8. Prevention of postpartum hemorrhage with the oxytocin analog carbetocin, Werner Rath, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009 ноябрь; 147 (1): 15-20.
9. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 2011;118:11:1349-1356.
10. Shakurova E. Yu., Ivshin A.A., Yatsukhno L.V., Yakovleva I.E., Yakovleva A.I., Kolybina P.V. International experience with pabal (carbetocin) for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]*. 2016; 16 (4): 44–8. (in Russian)
11. Amsalem H., Aldrich C.J., Oskamp M., Windrim R., et al. Postpartum uterine response to oxytocin and carbetocin. *J Reprod Med.* 2014;59 (3–4): 167–73.
12. Ortiz-Gomez JR, Morillas-Ramirez F, Fornet-Ruiz I, Palacio-Abizanda FJ, Bermejo-Albares L. Clinical and pharmacological study of the efficacy of carbetocin in elective caesareans compared to low and usual doses of oxytocin. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2013;60(January (1)):7–15.
13. De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, Berti P, Ciani V, Puzuttiello R. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with a high risk of postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2012;25:6: 732-735.
14. Samantha A., Roy S.G., Mistry P.K. et al. Efficacy of intraperitoneal injection of oxytocin in delaying placental detachment: a randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2013; 39(1):75-82.
15. Protocol No. 19 Clinical Protocol of Diagnosis and Treatment of "Management of birth [Vedenierodov]," of the Ministry of Health and Social Development dated December 10, 2015.
16. Pharmacologic intervention for the management of retained placenta: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Author links open overlay panel Haylea S. Patrick, Anjali Mitra, Todd Rosen Cande V. Ananth, Meike Schuster. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Volume 223, Issue 3, September 2020, Pages 447.e1-447.e19 September 2020, Pages 447.e1-447.e19
17. Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=118&slug=-94&cat_id=3&lang=ru

УТЕРОТОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

З.Г. Хамидуллина, А.Ж. Мырзабекова, А.Ж. Сыздыкова

НАО «Медицинский университет Астана».
Казахстан, Нур-Султан
Многопрофильная городская больница №3
Казахстан, Нур-Султан

Кровотечения в акушерстве в мировой практике занимают лидирующие позиции в структуре причин материнской заболеваемости и смертности. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения ежедневно 800 женщин умирают от осложнений при родах. Основное количество случаев смерти матерей происходят в перинатальный период, обычно в течение 24 часов после родов. Большинство из них можно предотвратить. Отсутствие адекватной предгравидарной подготовки, некомпенсированные экстрагенитальные заболевания увеличивают процент патологических родов. Как следствие, практикующим акушерам-гинекологами всё чаще приходится сталкиваться с таким осложнением родов, как послеродовое кровотечение. Основные причины послеродовых кровотечений – атония матки. Снизить риск послеродового атонического кровотечения позволяет введение утеротонических препаратов. Особое внимание следует уделить профилактике послеродовых кровотечений, а именно применению утеротонических препаратов как неотъемлемой части активного ведения третьего периода при естественном родоразрешении и при проведении кесарева сечения.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение, атоническое кровотечение, утеротонические препараты.

Послеродовое кровотечение определяется как потеря минимум 500 мл крови в течение 24 часов после родов, а тяжелое ПРК определяется как потеря минимум 1000 мл крови за тот же период [1]. ПРК является основной причиной смертности родильниц в странах с низким уровнем дохода и первоочередной причиной почти четверти всех случаев материнской смертности в мире. Большинство летальных исходов, обусловленных ПРК, происходят в течение первых 24 часов после родов; большинства из них можно избежать за счет профилактического применения утеротоников в третьем периоде родов и правильного ведения родов. Затянувшийся третий период родов является ведущей причиной послеродовых кровотечений во всем мире и может привести к увеличению показателя материнской смертности [14]. В связи с возникновением задержки отделения последа примерно у 2-3.3% женщин при самопроизвольном родоразрешении, в РЦРЗ РК разработан и принят протокол «Ведение родов», в котором прописан пункт «Активное ведение третьего периода» [15]. ПРК составляет главную причину тяжелых заболеваний и длительной инвалидизации родильниц, а также ряда других тяжелых состояний родильниц, как правило, развивающихся вследствие более выраженной кровопотери, включая шок и органную недостаточность [1].

Согласно данным Управления социальной и демографической статистики и Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан акушерские кровотечения занимают третье место в структуре причин материнской смертности, составляя 12,5%, и следуют после экстрагенитальных заболеваний (35,8%) и гипертензионных состояний во время беременности (преэклампсия, эклампсия – 21,4%). Согласно отчету акушерско-гинекологической и неонатальной службы многопрофильной городской больницы №3 г.Нур-Султан за 2019 год акушерские кровотечения на протяжении

трех лет (2017-2019гг) остается на одном уровне, составляя 1,0% (83-82 женщины в год), с потерей крови более 1000мл - 0,6% (46-47 женщин в год). Количество гистероэктомий несколько снизилось с 15 случаев в год до 13 случаев в год. Увеличивается показатель хирургического гемостаза для остановки кровотечения (наложение компрессионного шва по Б-Линчу и перевязка маточных артерий по О-Лири) с 30 случаев в год до 42 случаев в год. Структура показаний к гистероэктомии – атония матки в четырех случаях, ПОНРП (матка Кювелера) в четырех случаях, и в пяти случаях – это приращение плаценты (гистологически подтвержденное). Если сравнивать показатели за 9 месяцев 2018, 2019 и 2020 года (на текущий момент) количество родов в целом остается неизменным (6225; 6240; 6454 соответственно), случаи материнской смертности неизменно остаются на нулевой отметке. Акушерские кровотечения в случаях на 9 месяцев 2018 года составили 70 (из них свыше 1 литра 41), 2019 года составили 72 (из них свыше 1 литра 43), 2020 года 73 (из них свыше 1 литра 18). В целом акушерские кровотечения на протяжении трех лет происходят в 1,1% случаев, в том числе свыше 1 литра в 0,6% случаев. Если проводить сравнительный анализ методов хирургического гемостаза – наложение швов по Б-Линчу и О-Лири можно также выявить закономерный рост показателей. За 9 месяцев 2018 года было наложено 62 шва по Б-Линчу, 69 швов по О-Лири, в 2019 году 71 и 96 швов соответственно, в 2020 году в 108 и 151 случаях соответственно был наложен хирургический гемостаз. Важно также отметить тенденцию к росту органуносящих операций при кровотечениях: на 9 месяцев 2018 года зарегистрировано 16 случаев, 2019 года 14 случаев, 2020 года 18 случаев (рост с 0,2% до 0,3%). Эти показатели позволяют задуматься о более эффективных профилактических мероприятиях с целью избегания неблагоприятных последствий для ре-

продуктивной функции женщин с факторами риска.

В 80% случаев причиной послеродового кровотечения является атония матки в раннем послеродовом периоде [2], которая в свою очередь вызвана следующими факторами: перерастяжение матки (у многорожавших женщин, при многоводии, многоплодии, макросомии), затяжные роды, стремительные роды, индукция родов, аномалии прикрепления плаценты, хронический воспалительный процесс полости матки. Следует отметить, что риск развития послеродового кровотечения возрастает в 3-5 раз при проведении кесарева сечения в сравнении с вагинальными родами [2]. Однако атоническое кровотечение может возникнуть у женщины без каких-либо факторов риска.

По рекомендациям ВОЗ для профилактики и лечения послеродовых кровотечений применение утеротоников в третьем периоде родов для профилактики ПРК рекомендуется при всех родах. Окситоцин (10 МЕ, в/в или в/м) является рекомендованным утеротоническим препаратом для профилактики ПРК. При отсутствии окситоцина рекомендуется применять другие инъекционные утеротоники (т.е. производные окситоцина (карбетоцин), эргометрин/метилэргометрин или фиксированную комбинацию окситоцина и эргометрина) либо алкалоиды спорыньи и аналоги простагландинов - мизопростол перорально (600 мкг) [1].

Согласно литературному обзору по базам данных Scopus, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, РИНЦ, материалам организаций: World Health Organization, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews наиболее распространенным утеротоническим препаратом является окситоцин.

Система рецепторов окситоцина играет ключевую роль во многих физиологических процессах. Транскрипция и экспрессия окситоциновых рецепторов жестко регулируются в репродуктивных, сердечно-сосудистых и нейронных тканях. В матке мощное утеротоническое действие окситоцина опосредуется рецепторами через активацию G-белка для стимуляции активности фосфолипазы С. Активированный рецептор увеличивает частоту сокращений и увеличивает силу за счет сенсibilизации сократительного аппарата миоцитов к кальцию [3].

Поскольку окситоциновые рецепторы находятся не только в гладкой мускулатуре матки, но и в сердце и крупных сосудах, сердечно-сосудистые эффекты у женщин, перенесших кесарево сечение, включают тахикардию, гипотензию, снижение сердечного выброса, ишемию миокарда. Этого может быть достаточно, чтобы нанести серьезный ущерб пациентам из группы высокого риска [4]. Другими клиническими проявлениями метаболических эффектов окситоцина являются гиперемия, тошнота, рвота, боль в груди, головная боль, отек легких [5]. Недавние исследования показывают, что эффективная доза окситоцина для профилактики атонии матки во время кесарева сечения значительно ниже, чем 5-10 МЕ, исторически использовавшиеся анестезиологами. Медленное введение малых болюсных доз окситоцина сво-

дит к минимуму гемодинамические нарушения у матери. Рекомендуются непрерывные инфузии окситоцина для поддержания тонуса матки после болюсного введения, хотя идеальные скорости инфузии еще предстоит установить [6].

В связи с коротким периодом полураспада окситоцина была разработана методика «правило троек», которая основывается на трехкратном введении окситоцина в дозе 3МЕ, из которых первая доза – ударная, две – дозы спасения с интервалом введения – 3 минуты. Рандомизированное двойное слепое испытание данного алгоритма в сравнении с непрерывным введением окситоцина во время планового кесарева сечения показало, внутривенное болюсное введение небольших доз ОТ (0,5–3 МЕ) приводит к удовлетворительному сокращению матки без увеличения величины кровопотери и не сопровождается выраженными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [7]. В тоже время сообщество докторов их медицинской школы Рутгерса в Нью-Джерси провели систематический обзор и мета-анализ РКИ по поводу фармакологического вмешательства для лечения задержки отделения плаценты, согласно которому доказано, что окситоцин способствует изгнанию плаценты в сравнении с плацебо, однако одно из самых крупных исследований дало отрицательные результаты. Окситоцин уступал карбетоцину (отношение рисков [ОР] 1,61; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,03–2,52) и простагландинам (ОР 2,63; 95% ДИ 1,18–5,86) по основному исходу. Интересен тот факт, что окситоцин был связан с более высоким риском необходимости ручного отделения плаценты по сравнению с карбетоцином (ОР 1,44; 95% ДИ 1,03–2,02) и простагландинами (ОР 1,48; 95% ДИ 1,13–1,93) [16].

По этой причине в последнее время агонист окситоцина длительного действия – карбетоцин представляет все больший интерес. Карбетоцин не уступает окситоцину в профилактике послеродовых кровотечений после родов через естественные пути, и значительно превосходит окситоцин после оперативного родоразрешения [16]. Карбетоцин избирательно связывается с рецепторами окситоцина в гладкой мускулатуре матки, стимулирует ритмичные сокращения матки, увеличивает частоту схваток и повышает тонус маточной мускулатуры. В послеродовой матке карбетоцин увеличивает скорость и силу спонтанных маточных сокращений. После введения карбетоцина сокращения матки учащаются и через 2 минуты наступает резкая схватка. Одной дозы 100 мкг достаточно для того, чтобы сохранялись адекватные сокращения матки, предупреждающие маточную атонию и обильное кровотечение, что можно сравнить с непрерывным введением окситоцина в течение нескольких часов, поскольку период полувыведения карбетоцина приблизительно в 4-10 раз больше, чем у окситоцина.

Карбетоцин показан к применению для предупреждения атонии матки при кесаревом сечении и у рожениц с повышенным риском кровотечения в послеродовом периоде после самопроизвольных родов. Карбетоцин вводится однократно внутривенно или внутримышечно сразу после рождения ребенка.

Данные трех рандомизированных контролируемых

исследований кесарева сечения и метаанализа показывают, что карбетоцин значительно снижает потребность в дополнительных утеротониках или массаже матки для предотвращения чрезмерного кровотечения по сравнению с плацебо или окситоцином. Риск головной боли, тремора, гипотонии, приливов, тошноты, боли в животе, зуда и ощущения тепла был одинаковым у женщин, получавших карбетоцин или окситоцин [8].

В Канаде было проведено крупное рандомизированное исследование, по результатам которого было отмечено, что однократное внутривенное введение 100 мкг карбетоцина (пабал) было более эффективным в предупреждении атонии матки по сравнению с 5 МЕ окситоцина, введенного внутривенно болюсно с последующей внутривенной инфузией его в дозе 20 МЕ в течение 8 ч. Кроме того, потребность в дополнительном введении окситоцина для устранения атонии матки была существенно меньше в группе пациенток, рандомизированных на введение пабала (I B)[9].

Второе рандомизированное исследование, проведенное также в Канаде, сравнивало эффективность карбетоцина и окситоцина. В результате было установлено, что однократное внутривенное введение 100 мкг пабала сразу после рождения ребенка было столь же эффективным, как 16-часовое введение 32,5 МЕ окситоцина в снижении уровня интраоперационной кровопотери. В группе пациенток, рандомизированных на введение карбетоцина (пабал), было значительно меньше женщин (53%), у которых объем кровопотери составил ≥ 200 мл, чем в группе с применением окситоцина (79%) ($p=0,041$) [13].

Ряд авторов отмечают роль карбетоцина в снижении артериального давления, что благоприятно влияет на комплексную терапию пациенток с послеродовой преэклампсией [10–12].

Метаанализ группы ученых из Нью Джерси показал, что Карбетоцин и простагландины показали лучшие результаты, чем окситоцин в ходе прямых сравнительных испытаний. Карбетоцин обладает дополнительным преимуществом термостабильности для транспортировки и безопасного хранения в условиях нехватки ресурсов [16].

Для сравнения эффективности двух утеротонических препаратов (окситоцин, карбетоцин) нами было проведено проспективное исследование на базе многопрофильной городской больницы №3 города Нур-Султан. Количество женщин $n=254$, период – 2019 год. Условиями включения являлись наличие как минимум одного фактора риска развития послеродового кровотечения, проведение планового или экстренного кесарева сечения.

Среди всех родильниц согласно статистическим данным «Многопрофильной городской больницы №3» мы выделили группы риска по развитию атонического кровотечения. К абсолютным факторам риска были отнесены следующие состояния:

- Акушерские осложнения беременности (предлежание плаценты, многоплодная беременность, высокий паритет родов, выраженное многоводие, два рубца на матке и более, полиорганная недостаточность у беременных).
- Изменение системы гемостаза (болезнь Виллебранда, тромбоцитопения (менее 80 тысяч и менее),

тромбоцитопатия, тромбофилия с высоким риском тромбозов)

- Экстрагенитальная патология беременных (анемия тяжелой степени, онкологические заболевания крови и других органов и систем).

К относительным факторам риска мы отнесли следующие:

- Преэклампсия тяжелой степени, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с кровопотерей 300 мл и более.

- Ситуации, приводящие к перерастяжению матки – двойня, крупный плод.

- Рубец на матке.

- Тромбоцитопения (от 80 до 100 тысяч)

Группа № 1 ($n = 127$) получала профилактическое применение карбетоцина в виде однократного 100 мкг внутривенного болюса, группа № 2 ($n = 127$) профилактическое применение окситоцина в виде 10 М.Е. внутривенной инфузии в течение 2 часов. По результатам исследования кровопотеря менее 500 мл наблюдалась в группе карбетоцина в 103 случаях, в группе окситоцина в 69 случаях. Кровопотеря более 500 мл в группе карбетоцина наблюдалась в 24 случаях, в группе окситоцина в 58 случаях. Потребность в дополнительных утеротонических препаратах в группе №1 составила 13% (16 случаев), в группе №2 72% (91 случай).

ВЫВОДЫ

Акушерские кровотечения являются причиной, которая по сей день приводит к высокому показателю заболеваемости, инвалидизации и смертности женщин. На борьбу с акушерскими кровотечениями должен быть брошен арсенал всех возможных и доступных акушер-гинекологам и анестезиологам-реаниматологам средств, знаний и умений. И в первую очередь мы должны уделять внимание именно профилактике акушерских кровотечений, которая заключается в правильном ведении третьего периода родов как при естественном, так и при оперативном родоразрешении.

Учитывая локализацию окситоциновых рецепторов в сердечно-сосудистой системе, что сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов, следует с осторожностью относиться к болюсному введению окситоцина у женщин в группе риска. Следует провести исследования на предмет идеальной, возможно индивидуально подобранной дозировки и скорости введения окситоцина во избежание развития многочисленных побочных эффектов, так как использование привычных дозировок в 5-10МЕ является и чрезмерной и даже опасной для определенной группы женщин. Снижение дозировки а так же медленное болюсное введение могут минимизировать гемодинамические эффекты окситоцина

Учитывая преимущества карбетоцина (однократное введение, длительное действие, превосходство над окситоцином в предупреждении кровопотери менее 500 мл, снижение потребности в дополнительных утеротонических мероприятиях, низкая частота побочных эффектов, экономические преимущества: термостабильности для транспортировки и безопасного хранения) следует уделять внимание профилактическому приему карбетоцина

для предупреждения атонических кровотечений у женщин из выделенной группы риска, так как карбетоцин не уступает окситоцину в профилактике послеродовых

кровотечений после родов через естественные пути, и значительно превосходит окситоцин после оперативного родоразрешения.

ТҮЙІНДЕМЕ

БОСАНУДАН КЕЙІНГІ ҚАН КЕТУДІҢ АЛДЫН АЛУДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН УТЕРОТОНИЯЛЫҚ ПРЕПАРАТТАР

З.Г. Хамидуллина, А.Ж. Мырзабекова, А.Ж. Сыздыкова

«Астана медицина университеті» КеАҚ
Қазақстан, Нұр-Сұлтан
№3 қалалық көпбейінді аурухана
Қазақстан, Нұр-Сұлтан

Акушерлік қан кету осы күнге дейін әйелдердің ауру, мүгедектік болып қалуы және қайтыс болуының жоғары көрсеткішіне әкелетін себеп болып саналады. Акушерлік қан кетумен күресу үшін акушер-гинекологтар мен анестезиолог-реаниматологтардың білімі мен біліктіліктері, сондай-ақ оларға қолжетімді болатын барлық құралдар толық деңгейде қолданылуы тиіс. Және ең алдымен, біз акушерлік қан кетудің алдын алу мәселесіне барынша көңіл бөлуіміз қажет, ол өз кезегінде табиғи жолмен босану, сондай-ақ жедел босандыру жағдайларында босанудың үшінші кезеңін дұрыс енгізуді қарастырады.

Жүрек-қан тамыры жүйесінде окситоциндік рецепторлардың окшаулануын және оның жағымсыз әсерлерді дамытудың жоғары қаупіне ие екендігін ескере отырып, қауіп тобындағы әйелдерге окситоцинді болыстық жолмен енгізген уақытта абай болған жөн. Көптеген жағымсыз әсерлерді болдырмау үшін окситоцинді ең дұрыс, мүмкін дербес түрде таңдалған мөлшерлемесіне және енгізу жылдамдығына қатысты зерттеу жүргізу керек, себебі 5-10 МЕ болатын қалыпты мөлшерлемені қолдану әйелдердің белгілі бір тобы үшін тым артық әрі тіпті қауіпті де болып табылады. Мөлшерлемені азайту, сондай-ақ баяу түрде болыстық жолмен енгізу окситоцинді гемодинамикалық әсерлерін төмендетеді.

Карбетоцинді артықшылықтары (бір рет енгізу, ұзақ уақыттық әсер, қан жоғалтудың алдын алуда окситоциннен артықшылығы 500 мл төмен, қосымша утеротониялық іс-шараларға қажеттілікті төмендету, жағымсыз әсерлердің төмен жиілігі, экономикалық артықшылықтары: тасымалдау мен қауіпсіз сақтау үшін термотұрақтылығы) ескере келе, бөлінген қауіп тобындағы әйелдердің атониялық қан кетудің алдын алу үшін карбетоцинді профилактика мақсатында қабылдауына назар аудару қажет, себебі карбетоцин табиғи жолмен босанудан соң босанудан кейінгі қан кетудің алдын алуда окситоциннен кем түспейді және жедел босандырудан кейін окситоциннен біршама басым түседі.

Түйін сөздер: босанудан кейінгі қан кету, атониялық қан кету, утеротониялық препараттар.

Conflict of interest

The authors do not have any conflict of interest.

About the authors:

Khamidullina Zaituna Gadilovna is an obstetrician-gynecologist of the highest qualification category, head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Ph.D. in Medical Sciences, Doctor of Philosophy (Ph.D.) in “Medicine”.

Myrzabekova Aigul Zheksenbaevna is a Ph.D. in Medical Sciences, head of the educational part of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Associate Professor.

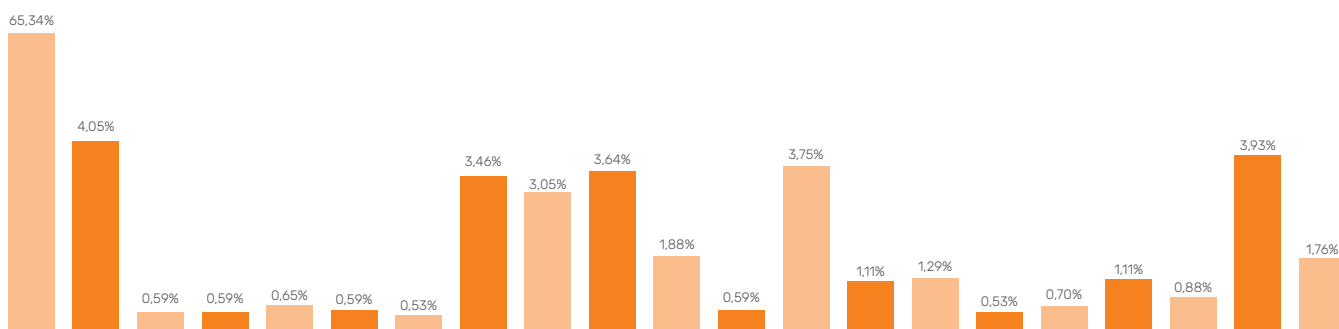
Syzdykova Adel Zhanatovna is a resident physician in the third year of training, an obstetrician-gynecologist.



ИТОГОВЫЙ ОТЧЕТ
XII МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА
 Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: настоящее и будущее

13-15 ноября 2020

В РАБОТЕ КОНГРЕССА ПРИНЯЛО УЧАСТИЕ 2324 ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ СЛУШАТЕЛЕЙ



СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

65,34 % Акушеры-гинекологи	3,46 % Врачи-эндокринологи	1,29 % Менеджеры
4,05 % ВОПы	3,05 % Генеральные директора, директора	0,53 % Онкологи
0,59 % Врачи-интерны	3,64 % Репродуктологи	0,70 % Резиденты
0,59 % Врачи УЗИ	1,88 % Главные врачи, заместители	1,11 % Студенты
0,65 % Врачи-генетики, цитогенетики	0,59 % Дерматовенерологи	0,88 % Терапевты
0,59 % Врачи-ординаторы	3,75 % Научные сотрудники	3,93 % Урологи, андрологи
0,53 % Врачи-педиатры	1,11 % Медицинские представители	1,76 % Эмбриологи

ГЕОГРАФИЯ СЛУШАТЕЛЕЙ

в Казахстане

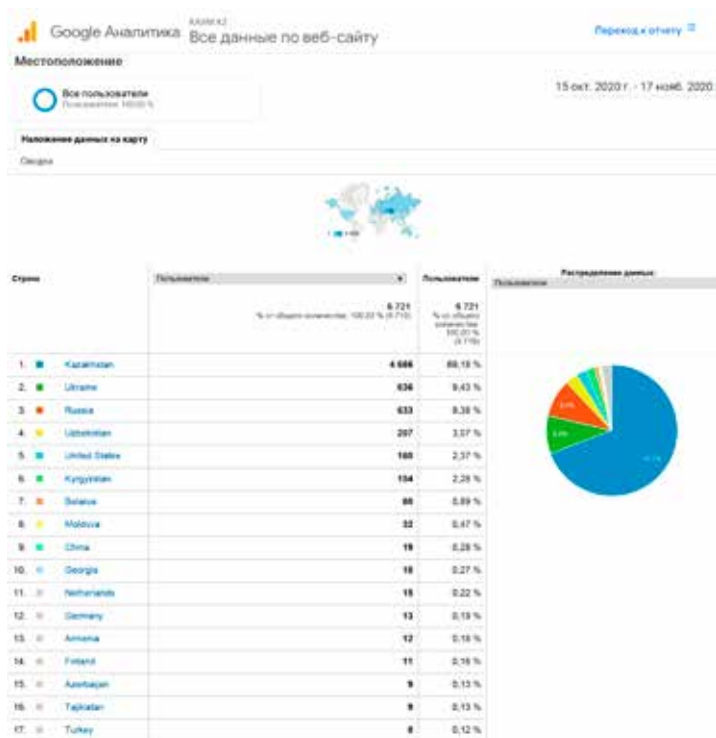
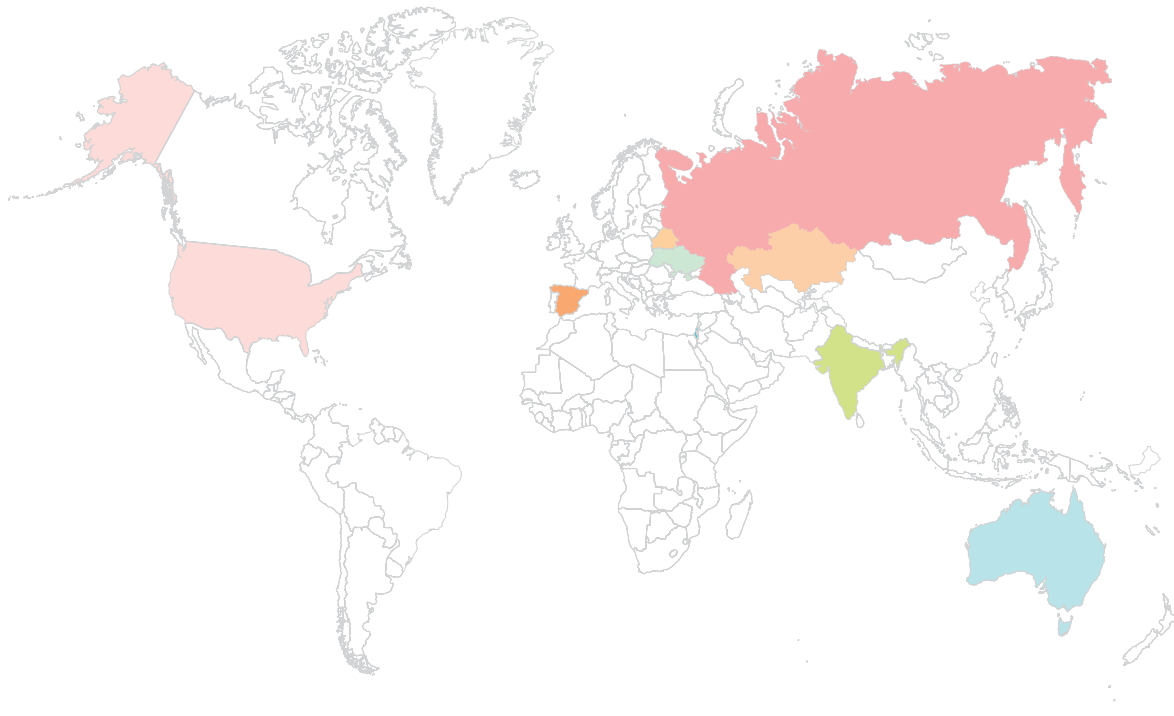
Актау	2,07%	Павлодар	1,33%
Актобе	2,97%	Семей	2,41%
Алматы	19,32%	Талдыкорган	1,51%
Атырау	1,03 %	Тараз	1,89%
Караганда	2,71%	Туркестан	1,38%
Кокшетау	1,12%	Уральск	2,41%
Костанай	0,82%	Шымкент	2,50%
Кызылорда	1,08%	Экибастуз	0,99%
Нур-Султан	11,96%		

в мире

Россия	23,28%	Нидерланды	0,04%
Узбекистан	7,62%	Азербайджан	0,04%
Киргизия	5,81%	Армения	0,04%
Таджикистан	2,07%	Катар	0,04%
Украина	1,42%	Гватемала	0,04%
США	0,56%	Ирак	0,04%
Великобритания	0,47%	Гайана	0,04%
Германия	0,43%	Грузия	0,04%
Мадагаскар	0,04%	Молдова	0,04%

География спикеров

Казахстан	Испания
Россия	США
Украина	Италия
Беларусь	Австралия
Израиль	Индия



18. Canada	7	0,10 %
19. United Kingdom	7	0,10 %
20. Cambodia	7	0,10 %
21. Israel	6	0,09 %
22. Latvia	6	0,07 %
23. Sweden	5	0,07 %
24. France	4	0,06 %
25. India	4	0,06 %
26. Mongolia	4	0,06 %
27. Spain	3	0,04 %
28. Israel	3	0,04 %
29. South Korea	3	0,04 %
30. Palestine	3	0,04 %
31. United Arab Emirates	2	0,03 %
32. Hungary	2	0,03 %
33. Italy	2	0,03 %
34. Montenegro	2	0,03 %
35. Philippines	2	0,03 %
36. Austria	1	0,01 %
37. Australia	1	0,01 %
38. Bulgaria	1	0,01 %
39. Egypt	1	0,01 %
40. Iceland	1	0,01 %
41. Japan	1	0,01 %
42. Lithuania	1	0,01 %
43. Mexico	1	0,01 %
44. Nigeria	1	0,01 %
45. New Zealand	1	0,01 %
46. Poland	1	0,01 %
47. Taiwan	1	0,01 %

КОРОТКО О ГЛАВНОМ



ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ

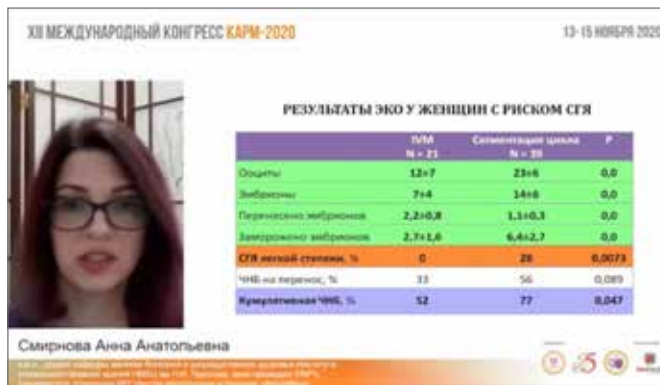


КОРОТКО О ГЛАВНОМ

Приглашаем посмотреть видео с конгресса КАРМ кликнув по картинкам



Открытие XII Международного онлайн конгресса КАРМ



Интерактивная сессия с разбором сложных клинических ситуаций в ВРТ

КОРОТКО О ГЛАВНОМ

В рамках конгресса работала онлайн виртуальная выставка, где участвовало 23 компании

1386

посещений выставочной экспозиции



КАНАЛЫ С КОТОРЫМИ МЫ РАБОТАЕМ:



E-MAIL рассылка



реклама в социальных сетях

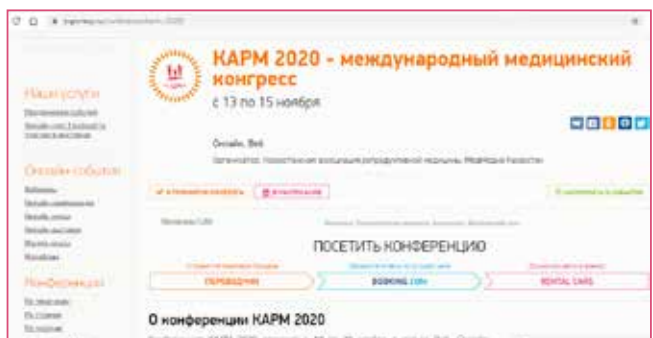
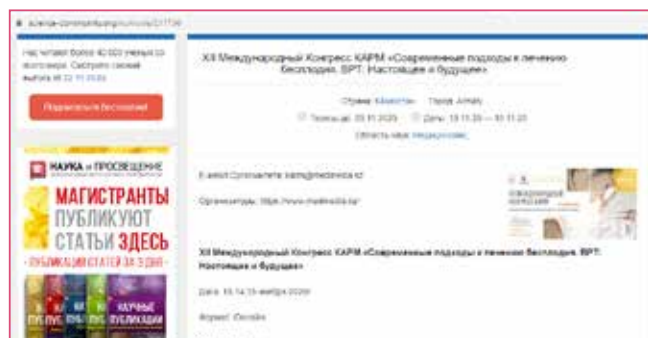
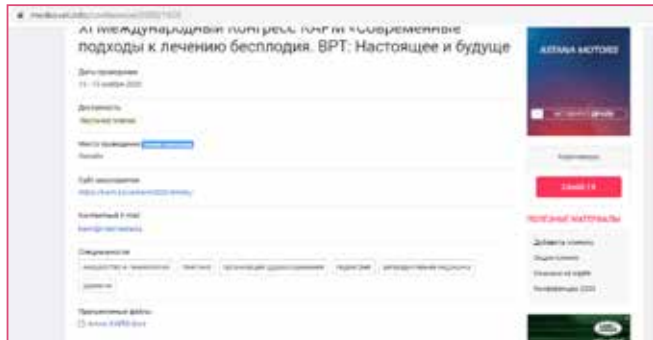
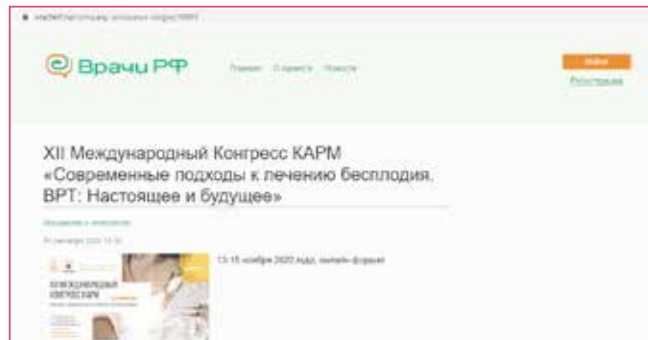
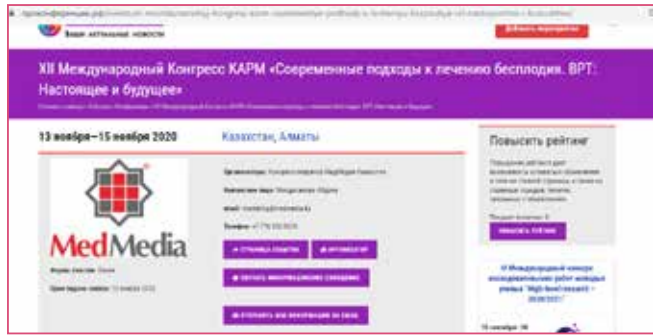
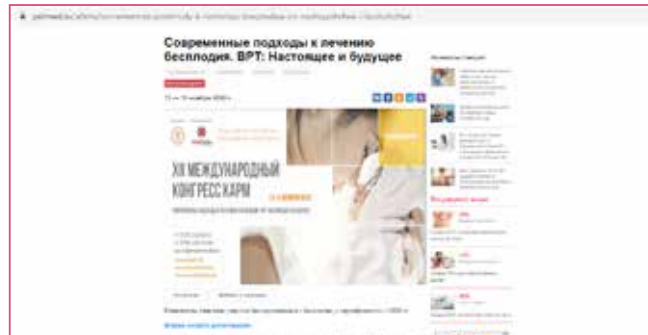


СМС-рассылка

Потенциальные участники были проинформированы о ключевых моментах мероприятия, о работе выставки.

К участию в конференции были приглашены медицинские специалисты, работающие по направлениям: акушерство и гинекология, генетика, репродуктология, эмбриология, урология и смежные специальности.

ПУБЛИКАЦИИ ИНФОРМАЦИОННЫХ ПАРТНЕРОВ



ОТЗЫВЫ

Здравствуйте!

Хочу выразить огромную благодарность Президенту КАРМ профессору Локшину Вячеславу Натановичу и всем сотрудникам, кто был причастен, за столь организованное проведение конгресса в on-line- режиме, за замечательный подбор докладов и спикеров. Я получила много полезной информации, совсем не хотелось отходить от экрана и наушников, хотя заранее имела определенный скепсис в отношении такого формата проведения. Благодарю всю команду и желаю делить и в дальнейшем с вами столь высокое профессиональное рвение!

С уважением Копылова Татьяна Павловна.



Good morning,

thank you very much for sending me Dr. Gianaroli's certificate.

He thanks the organizers for their kind invitation and he congratulates them for the successful virtual meeting.

**Best wishes, Serena Sgargi
Executive Assistant**



Коллеги, добрый день!

Спасибо большое за теплые слова. В свою очередь хочется выразить Вашей компании благодарность за отличную организацию конференции. Все прошло на высшем уровне, как всегда. Желаю Вам дальнейшего развития и процветания. Надеюсь на дальнейшее тесное сотрудничество.

**С уважением, Гульмира Кожамкулова
ТОО "Дари-Фарм (Казахстан)"**



Айдана, добрый день!

Спасибо Вам большое за такие теплые слова! Мы очень надеемся, что все компании справятся в такой непростой период и в следующем году мы встретимся с вами уже в режиме оффлайн!

Благодарим Вас за организацию, а также за поддержку во время проведения конгресса!

**с уважением, Надежда
MUCOS Pharma**



Добрый день!

Спасибо за сертификат! Я получила огромное удовольствие от Конгресса.



Я пришлю в ближайшее время тезисы по выступлению

С уважением

Шурыгина Оксана Викторовна



Глубокоуважаемые организаторы конгресса! Огромное спасибо, для меня большая честь быть спикером

высочайшего уровня конгресса!

Благодарю организаторов за огромную проделанную ими работу.

Конгресс был прекрасно организован и проведен на самом высоком уровне.

профессор Оразов Мекан Рахимбердыевич



Уважаемый Оргкомитет!

Спасибо Вам за конгресс – все было прекрасно организовано

и технически безупречно налажено. Получила большое удовольствие от дискуссии и возможности обсудить наболевшие проблемы с коллегами.

Буду рада принять участие в последующих конгрессах и встретиться со всеми лично.

С уважением, Смирнова Анна Анатольевна



Добрый день, Конгресс прошел отлично, смогла посмотреть и послушать несколько интересных, познавательных тем, по своей возможности. Очень понравился доклад, Оксаны Викторовны Шурыгиной. Спасибо за вам!

Салтанат Амренова



Thanks a lot for organizing such informative Congress related embryology!

Botur Shodiev



Огромная благодарность за невероятно интересную конференцию.

Условия онлайн открыли огромные возможности!!!! Дякую!

Ольга Дубенко



Спасибо огромное, такое удовольствие получить столько информации

Лаззат Белгишева



ВЫРАЖАЕМ БЛАГОДАРНОСТЬ ЗА ПОДДЕРЖКУ КОНГРЕССА!

Платиновый спонсор



Золотой спонсор



Научный спонсор



Научный спонсор



Серебряный спонсор



Серебряный спонсор



Серебряный спонсор



Лингвистический партнер



ВРТ. БУДУЩЕЕ. ПРОГНОЗЫ МЕЖДУНАРОДНЫХ ЭКСПЕРТОВ

13-14 ноября 2020 года состоялся очередной XII конгресс КАРМ. Пандемия стала причиной того, что форум впервые прошел в формате онлайн. Ведущие репродуктологи мира приветствовали участников и выступили в несколько необычной роли предсказателей и дали прогноз о перспективах развития этой сферы в будущем. Что же ожидает репродуктологию через 30 лет? О чем мечтают врачи?



Дов Фельдберг – профессор кафедры акушерства и гинекологии Медицинской школы им. Саклера Тель-Авивского университета, руководитель отделения акушерства и гинекологии им. Хелен Шнайдер медицинского центра им. Рабина, Израиль

Доброе утро всем! Прежде всего, я хочу поздравить КАРМИ моего дорогого друга профессора Вячеслава Локшина за организацию такого необычного онлайн собрания с великолепной научной программой и таким количеством уважаемых приглашенных докладчиков и участников со всего мира. В течение последних 12 лет для меня большая честь и удовольствие быть активным участником этого конгресса, хотя в этот раз из-за пандемии COVID-19 он проходит онлайн. У профессора Локшина родилась блестящая идея – попросить спикеров церемонии открытия на время представить себя Жюлем Верном и предсказать будущее ВРТ в 2050 году, хотя, как мы все знаем, наука и медицина непредсказуемы.

Я разделил свое видение будущего ВРТ на 3 категории:

клиническая часть; лабораторная часть; социально-культурная часть.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1. Стимуляция фолликулов и фолликулометрия будут контролироваться специальным вагинальным устройством, которое женщина вставит в полость влагалища, а ее смартфон просканирует фолликулы и отправит данные в клинику онлайн.

2. Для проведения гормонального анализа крови будет достаточно капли крови из пальца, как сегодня для контроля уровня сахара, и результаты будут отправляться через смартфон женщины в ее клинику.

3. Новые рекомбинантные препараты будут вводиться автоматическим шприцевым насосом постоянно, с определенным ритмом.

4. Подсадка эмбриона: я не знаю, какова будет механика процесса, но уверен, что будет применяться малоинвазивный и менее болезненный метод.

5. Может быть, роботизированная система с помощью искусственного интеллекта будет постоянно направлять дозировку лекарства с инструкциями для следующих измерений.

6. Спермограмма будет проводиться дома: капля спермы будет помещаться в своего рода камеру (например, камеру Маклера), которая будет подключена к смартфону, и в тот же день будет сделана ее интерпретация.

7. Вероятно, аспирация фолликулов будет выполняться роботом, как и другие манипуляции, которые проводятся сегодня, это будет проходить под наблюдением человека или без него.

ЛАБОРАТОРНАЯ ЧАСТЬ

1. Все эмбрионы будут подвергаться генетической оценке теста PGTA неинвазивными методами с использованием геномики внеклеточной ДНК в среде.

2. Использование искусственного интеллекта для роста и отбора эмбрионов во время морфокинетики в покадровом инкубаторе с отбором лучших зуплоидных эмбрионов для переноса.

3. Работа в лаборатории, включая ИКСИ и витрификацию, будет роботизирована и будет выполняться искусственным интеллектом.

4. Искусственные гаметы будут производиться из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, которые обладают большим потенциалом трансформации в гаметы. Какое отличное решение для случаев азооспермии, преждевременной недостаточности яичников или яичного фактора.

5. Постоянное использование митохондриальных и ядерных переносов для лечения болезней и случаев остановки деления эмбриона.

6. Использование гипергликозилированного ХГЧ и ОСТ4, полученных из человеческих эмбрионов, например, при имплантации факторов в среду для переноса или их инъекции непосредственно в ооцит с помощью процедуры ИКСИ.

7. Использование искусственной матки / инкубатора с возможностью экстракорпорального выращивания плода на протяжении всей беременности до срока и родов. Фантастическое решение для суррогатного материнства.

СОЦИАЛЬНО-КУЛЬТУРНАЯ ЧАСТЬ

1. Криоконсервация сперматозоидов и ооцитов у молодых людей для хранения и хранения для сохранения фертильности в будущем, полностью покрывается системами здравоохранения в их странах.

2. Я предсказываю распространение трансгендеризма во всем мире и говорю о необходимости сохранения фертильности для трансгендерных мужчин и женщин.

3. Трансплантация матки трансгендерным женщинам (ставшим женщиной), чтобы они могли перенести полную беременность и роды.

4. Возможность трансплантации яичников трансгендерным женщинам и лечения недостаточности яичников.

5. Хотелось бы, чтобы была возможность генетических манипуляций с использованием различных инструментов, таких как Crispr и других, для прегестационного тестирования в качестве прегестационной терапии для

коррекции различных заболеваний.

6. Я молюсь за молодые пары, страдающие бесплодием, в будущем я желаю, чтобы лечение полностью оплачивалось медицинской системой и правительствами их стран.

7. Если это не осуществится полностью, как член Комитета по репродуктивной эндокринологии и бесплодию (REI) FIGO, я хотел бы, по крайней мере, чтобы формат недорогого ЭКО был доступен для бесплодных пар во всем мире. Наконец, лично я не знаю, кто из нас останется на этой земле через 30 лет, но как врачи, ученые и учителя нового поколения специалистов по ВРТ, мы обязаны поделиться с ними своим видением, и помочь им продолжить после нас. Могу ли я предложить профессору Локшину опубликовать эти размышления с церемонии открытия в казахстанском журнале «Репродуктивная медицина», который он редактирует, организовать конгресс через 30 лет, в 2050 году, сделать прогноз на 2080 год и сравнить.



Владислав Станиславович Корсак – доктор медицинских наук, генеральный директор «Международного центра репродуктивной медицины», президент Российской ассоциации репродукции человека.

После того, как свое мнение сказали доктор Лука и доктор Дов Фельдберг – не осталось почти ничего. Какова моя точка зрения? Я с ними согласен. Важнейшим представляется то, что к пятидесятым годам XXI века будет осуществляться перенос одного эмбриона – это то к чему идет мир и то, что должно состояться и что конечно в большой степени решит вопросы биоэтики, которые сегодня активно обсуждаются. Второе – это то, что в лаборатории, которая будет делать 20 пункций в день, будет всего один человек, все будет автоматизировано, и эмбриологу только останется следить за тем, как работает оборудование. Искусственный интеллект, конечно, освободит эмбриологов от проведения ИКСИ, а уже биопсия blastomera или трофоэктодермы – это вообще будет выполняться мгновенно. PGT тоже будет производиться без участия эмбриологов. Я думаю, жизнь эмбриолога существенно изменится.



Адриан Шульман – руководитель отделения искусственного оплодотворения в Медицинском центре Меир, почетный профессор, заслуженный научный деятель медицины Израиля, Участвовал в основании и открытии первых центров ЭКО в Японии, Украине, Армении и других странах.

Какое будущее ждет ВРТ? Я тот, кто верит, что то, что ждет ЭКО в будущем – это генетика. Проблемой является, конечно же, большой уровень смертности эмбрионов, тут вопрос, который должен быть решен это – выбор, подсадка и благополучное родоразрешение. Я надеюсь, что в будущем мы сможем определять профили эмбрионов, которые вызывают патологии плаценты и заболевания у матерей.

Донация ооцитов станет менее популярной, потому, что она просто не понадобится и те исследования, которые производятся – это биопсия сразу в стволовой клетке – уже начинает приобретать успешное разрешение. Мы видим, что эти исследования об этой сфере в данное время проходят на мышах. Это будет фантастическим прорывом, воссозданием того, что происходит на местах. То есть будет использоваться PG клетка, просто будут создаваться ооциты. При помощи биопсии будут создаваться ооциты. Мне кажется, сегодня это звучит достаточно фантастически, но я думаю, в будущем это будет реально. Женщины старшего возраста имеют с этим проблемы. Будет возможным даже сперму делать из PG: не важно будет ли это сперма или ооциты мы сможем создавать их из стволовых клеток и за этим будущее.



Лука Джанароли – доктор медицины, FRCOG, научный руководитель отделения репродуктивной медицины, научный директор Центра Сателлит S.I.S.Me.R., ди Рикьоне (Италия).

Меня попросили высказать очень кратко свое мнение, о том, с чем мы столкнемся в течение ближайших 20-30 лет в сфере ВРТ, это не так просто. Прежде всего я надеюсь, что я смогу увидеть ВРТ в 2050 году, скажем так из рая, а не из ада, так как мы сталкиваемся со множеством этических вопросов. Я надеюсь, что к этому времени они будут разрешены. Мы хотим увидеть, что ВРТ смогут помочь в трагических ситуациях, связанных со сферой репродукции. В нашей области эти технологии показали, что могут решить многие вопросы, с которыми сталкиваются клинические специалисты. Я думаю, что эти технологии станут более безопасными, доступными, дадут больше возможностей и будут более широко представлены в большинстве стран мира. Я также ожидаю большего сотрудничества специалистов ВРТ и генетиков. В будущем будет возможность не только диагностирования генетических нарушений и расстройств, но и их лечения. Чтобы я хотел увидеть через 20-30 лет? Урок, который дает нам ВРТ: мы должны уяснить – политики и население во всем мире – ВРТ могут быть приспособлены к нашим потребностям, ВРТ могут помочь решать проблемы.



Адриан Элленбоген – доктор медицины, клинический доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинской школы Раппапорт Технологического института Техниона, Хайфа, Израиль.

Как я вижу ВРТ в 2050 году? Зависит от того, буду я смотреть оптимистично или нет. При оптимистичном взгляде бесплодность уже не будет. Многие женщины будут выбирать ВРТ из-за открытий в сфере генетического скрининга. Как это произойдет? Я думаю, что это станет обычным методом зачатия детей. Оба пола решат хранить свою сперму и яйцеклетки в замороженном состоянии, и к этому сроку людям, которым будет за 50 – это будет нормальный возраст, чтобы становится родителями. Развитие репродуктивных технологий и генетического инжиниринга им это позволит, как упоминал профессор Шерман.

Это позволит производить искусственную сперму и яйцеклетки это позволит создавать детей не только гетеросексуальных пар, но и гомосексуальных или трансгендерных пар. В 2050 году мы будем полагаться на использование искусственной матки при выращивании детей, искусственная матка также будет использоваться для вынашивания беременности. Скоро открытия в репродуктивных технологиях позволят создавать спроектированных детей, вернее позволят проводить генетическое редактирование. Мы сможем выбирать эмбрионы путем скрининга, сможем избавиться от наследственных заболеваний и также задавать пол, здоровье, привлекательность, телосложение, даже интеллект.

Но очень быстрое развитие технологий может внушать ряд опасений. Что произойдет, если некоторые слои общества – богатые люди – будут редактировать свои гены для улучшения, а бедные будут лишены этих технологий? Что если правительства стран с авторитарным устройством решать использовать эти технологии для изменения своих обществ? В конце концов, что касается секса, при этом оптимистическом сценарии можно предположить, что секс станет занятием исключительно для развлечения. Более осторожный сценарий – это ситуация, показанная в научно-фантастическом фильме «Разрушитель» – это также может стать нашим будущим.



Калинина Ирина Андреевна – д.м.н., директор клиники репродуктивного здоровья «АРТ-ЭКО».

Если говорить о том, каким я вижу ВРТ через 30 лет, я могу согласиться с коллегами, которые до меня сказали о том, какой они видят нашу сферу в будущем. Я вспоминаю, как было 30 лет назад и как мы радовались каждой яйцеклетке, которую мы получали. Когда происходило дробление и росли эмбри-

оны, для нас это было большой радостью, не говоря уже о том, когда получилась наша первая беременность. Мы даже предположить тогда не могли, что через 30 лет мы сможем определять кариотип плода и делать преимплантационное генетическое тестирование.

Я с удовольствием присоединяюсь к своим коллегам, которые уже выразили свои мысли о том, как это может быть в 2050 году. Хотелось бы, чтобы это было для наших пациентов максимально безопасно и эффективно, чтобы каждая пациентка, которая обращается к помощи врача-репродуктолога, уходила от нас с беременностью и рождалась только здоровые дети, которые могли появиться на свет, благодаря нашим замечательным технологиям.



Хуан Гарсия Веласко – доктор медицины, профессор, Университет Рей Хуана Карлоса, директор IVI Madrid.

Делать прогнозы о будущем очень тяжело, но, оглядываясь на динамику последних 20-30 лет, я ожидаю следующих изменений: прежде всего, это автоматизация процессов. Первое: сейчас очень

много делается вручную, я думаю, большая часть работы будет автоматизирована.

Второе – это скрининг осложнений. Я думаю, при беременности, полученной с помощью ВРТ, мы сможем избежать осложнений.

Также это возможность родить здоровых детей на дому. Эти технологии будут использоваться не только для рождения детей, но также и для укрепления их здоровья, для снижения рисков выкидышей. Для меня это три основных тенденции.



Тамара Муфтаховна Джусубалиева – к.м.н., генеральный директор Института репродукции человека, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью, президент КМПА.

Я думаю, что через 25 лет изменится весь мир и естественно изменится подход к вспомогательным репродуктивным технологиям. То, что сейчас кажется фантастикой, рождение эмбриона от трех родителей – через 25 лет будет рутинной, потому что все будут бороться за качество населения. Население все равно будет расти, женщины будут беременеть и вынашивать свою беременность, потому что никто не отменяет естественное желание любой супружеской пары продолжить свой род. Я уверена, что качество населения значительно улучшится и у нас уже будут лаборатории, подобные космическим – это будет здорово.



Байкошкарова Салтанат Берденовна – д.б.н., научный директор сети клиник репродукции человека, президент Казахстанской ассоциации репродукции человека.

Мои прогнозы: к 2050 году большинство людей на Земле смогут зачать детей только посредством ЭКО, люди будут очень грамотными и не будут лечиться впустую по 10-15 лет, как это делают сейчас. При бесплодии они будут сразу прибегать к ЭКО и очень быстро достигать беременности. К ЭКО будут относиться как к обычной процедуре. В лаборатории ЭКО будет всё стопроцентно автоматизировано, будут работать высокоточные роботы, суперсенсоры, супердатчики: поиск ооцитов, отбор эмбрионов, криоконсервация, анализ и редактирование генома на стадии эмбриона – все будет в автоматическом режиме. Условия культивирования будут полностью приближены

к идеальным.

Человеческий фактор перестанет оказывать влияние на процесс. Все микроманипуляции при развитии ооцитов, эмбрионов будут проводиться в идеальных условиях за счет суперсовременных технологий. В лабораториях практически будет отсутствовать эмбриолог. Эмбриолог будет нужен для контроля, чтобы проверять, анализировать. Все будет подключено к централизованной базе данных и к искусственному интеллекту. Во врачебную часть будут запущены нанороботы, которые оснащены супервысокоточными датчиками и миллионными сенсорами. Они будут работать в онлайн режиме, и сообщать врачу сведения о состоянии пациента, все важные показатели, выдавать объективную схему стимуляции яичников и все это будет происходить и записываться в автоматическом режиме под контролем искусственного интеллекта и, конечно, под контролем врача.

Но человеческий ум всегда будет нужен и его никак не заменить, умение анализировать и находить новые пути решения проблемы будут актуальны всегда.

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 списку 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. Клинический геронтолог. 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.

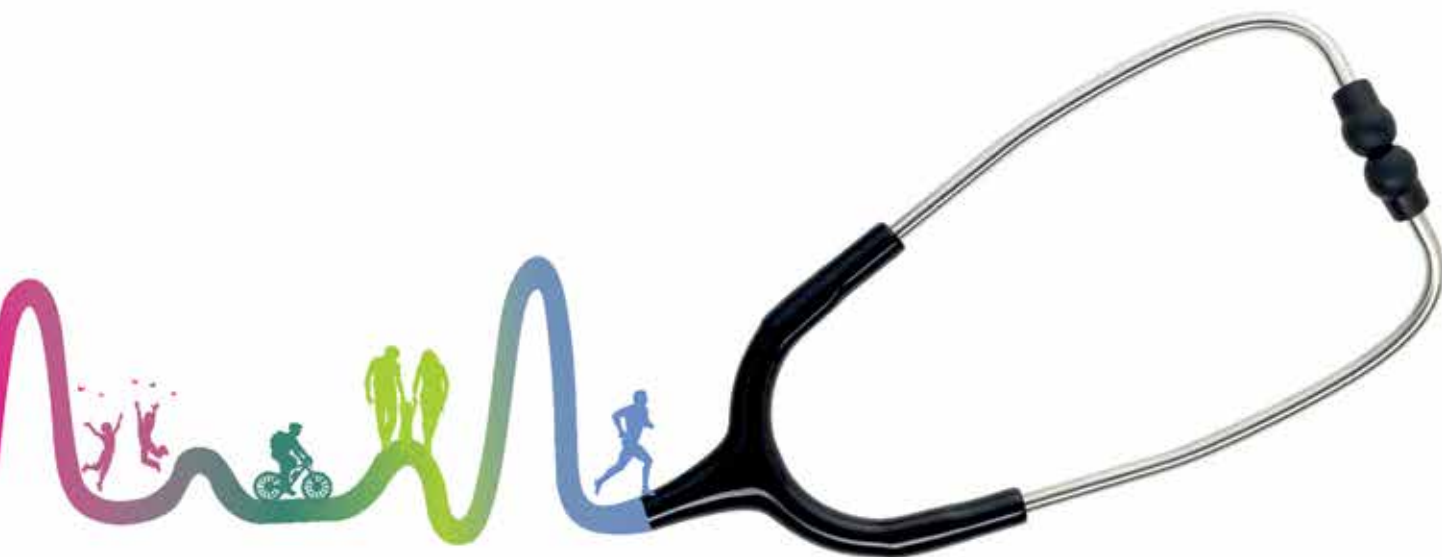
12. Материалы, содержащие специальную информацию о лекарственных препаратах, публикуются на правах рекламы, согласованно с фирмой-производителем.

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

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

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
www.medtranslate.ru

Тел.: +7 727 250 00 11
Моб.: +7 776 250 05 66
E-mail: info@medtranslate.kz
www.medtranslate.kz

корешок