



- **I. Zhabchenko, T. Kovalenko, I. Lishchenko**  
Pregnancy during a pandemic: perinatal effects of prolonged stress and ways of correction (Literature review)

**И.А. Жабченко, Т.Н. Коваленко, И.С. Лищенко**  
Перинатальные последствия длительного стресса в период пандемии и пути их коррекции: обзор литературы

- **G.M. Karibayeva, S.I. Tevkin, T.M. Jussubaliyeva, M.S. Shishimorova**

Dysmorphisms of oocytes in ART procedures: a literature review. Part 2. Extracytoplasmic anomalies of oocytes and their influence on the quality of embryos and the main indicators of ART.

**Г.М. Карибаева, С.И. Тевкин, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова**

Дисморфизмы ооцитов в программах ВРТ: обзор литературы. Часть 2.

Экстрацитоплазматические аномалии ооцитов и их влияние на качество эмбрионов и основные показатели ВРТ.

- **M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, M.B. Khamoshina, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko**  
«Vulnerable» endometrium: A modern view on the pathogenesis and pathogenetic therapy of endometrial hyperplastic processes.

**М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко**

«Уязвимый» эндометрий: современный взгляд на патогенез и патогенетическую терапию гиперпластических процессов эндометрия.

- **On amendments and additions to the order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan dated December 15, 2020 No. ҚР ДСМ-272/2020 «On approval of the rules and conditions for conducting assisted reproductive methods and technologies»**

О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-272/2020 «Об утверждении правил и условий проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий»

3 (48) 2021



# 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**

М.К. Алчинбаев, Г.У. Асымбекова, С.Б. Байкошкарлова, А. А. Байназарова, Г. Б. Бапаева, Р.К. Валиев, А.М. Дошанова, И.А. Жабченко, Д.Р. Кайдарова, Ш.К.Карибаева, М.В. Киселева, А.И. Коркан, Л.С. Каюпова, С.Ш. Исенова, В.С.Корсак, Н.М. Мамедалиева, Т.С. Нургожин, Г.К.Омарова, С.А. Салехов, Г.С.Святова, А.Е.Тажиева, Т.Ф.Татарчук, Т.М. Укыбасова, Б.В. Шалекенов, М.С. Шишиморова, О.В. Шурыгина (Россия)

**Ответственный секретарь**

А. Рыбина

**Редакционный совет**

М.К. Алчинбаев (Казахстан), Г.У. Асымбекова (Казахстан), С.Б. Байкошкарлова (Казахстан), Г.Б. Бапаева (Казахстан), Р.К. Валиев (Казахстан), А.М. Дошанова (Казахстан), И.А. Жабченко (Украина), Д.Р. Кайдарова (Казахстан), Ш.К. Карибаева (Казахстан), Л.С. Каюпова (Казахстан), М.В. Киселева (Россия), А.И. Коркан (Казахстан), В.С. Корсак (Россия), С.Ш. Исенова (Казахстан), Н.М. Мамедалиева (Казахстан), Д.Д. Мирзахметова (Казахстан), Т.С. Нургожин (Казахстан), Г.К. Омарова (Казахстан), Г.С. Святова (Казахстан), А.Е. Тажиева (Казахстан), Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова (Казахстан), Б.В. Шалекенов (Казахстан), В.В. Чистяков (Казахстан), М.С. Шишиморова (Казахстан), О.В. Шурыгина (Россия).

**Учредитель**

Общественное объединение “Независимая ассоциация репродуктивной медицины”.  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 99

**Издатель / редакция**

ТОО “МедМедиа Казахстан”, г. Алматы, пр. Абая, 151,  
БЦ “Алатау” оф. 1201  
тел.: +7 (727) 350 99 88  
e-mail: repromed@medmedia.kz



Электронная версия журнала на сайтах [www.repromed.kz](http://www.repromed.kz), [repromed.org](http://repromed.org)

Выпускающий редактор Т. Васильева  
Дизайнер А. Кажмуратов

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 № 571

**Подписаться на журнал можно в любом отделении АО «Казпочта».**

**Подписной индекс периодического издания — 76063**

Отпечатано в типографии ТОО «Print House Gergona»,

г. Алматы, ул. Сапгаева, 30/8, 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.



# REPRODUCTIVE MEDICINE

Scientific and practical journal  
Kazakhstan Reproductive Medicine Association



**Editor-in-Chief** V.N. Lockshin, Academician of NAS RK, Professor

**Deputy Chief Editors** T.K. Kudaibergenov, Professor, A.I. Izbasarov, Professor

**Editorial Team** M.K. Alchinbaev, G.U. Asymbekova, G.B. Bapaeva, S.B. Baykoshkarova, A.A. Baynazarova, R.K. Valiev, A.M. Doschanova, L.S. Kayupova, Sh.K. Karibaeva, D.R. Kaidarova, M.V. Kiseleva, A.I. Korkan, V.S. Korsak, N.M. Mamedalieva, D. D. Myrzakhetmetova, T.S. Nurgozhin, G.K. Omarova, S.A. Salekhov, B.V. Shalekenov, M.S. Shishimorova, O. V. Shurygina (Russia), G.S. Svyatova, T.F. Tatarchuk, A.E. Tazhieva, T.M. Ukybasova, I.A. Zhabchenko (Ukraine)

**Executive Secretary** A. Rybina

**Editorial Council** A.A. Akhmetova (Kazakhstan), M.B. Anshina (Russia), E.T. Dlimbetov (Kazakhstan), M. Dirnfeld (Israel), T.M. Dzhusubaliyeva (Kazakhstan), A. Ellenbogen (Israel), D. Feldberg (Israel), R. Frydman (France), E. A. Kalinina (Russia), N. A. Kayupova (Kazakhstan), A. Khomasuridze (Georgia), R.S. Kuzdenbayeva (Kazakhstan), B. Lunenfeld (Israel), I.O. Marinkin (Russia), T.A. Nazarenko (Russia), A.I. Nikitin (Russia), V.E. Polumiskov (Kazakhstan), A.A. Popov (Russia), V.E. Radzinsky (Russia), E.B. Rudakova (Russia), M.A. Shakhova (Russia), S.V. Shtyrov (Russia), A.M. Yuzko (Ukraine), V.M. Zdanovsky (Russia), V.D. Zukin (Ukraine)

**Founder** Public Association "Independent Association of Reproductive Medicine".  
Tole bi St. 99, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Publisher / editorial office** MedMedia Kazakhstan LLP, Republic of Kazakhstan,  
Almaty, ave. Abai, 151, office. 1201  
tel.: +7 (727) 350 99 88  
e-mail: [repromed@medmedia.kz](mailto:repromed@medmedia.kz)



Electronic version of the magazine on sites: [www.repromed.kz](http://www.repromed.kz), [repromed.org](http://repromed.org)

Producing editor T. Vasilieva  
Designer A. Kazhmuratov

Published since 2009.  
Magazine registered with Ministry of Information and Culture of Kazakhstan  
Certificate of registration No. 10329-Zh from № 10329-Ж от 24.08.2009  
Frequency 4 times in the Year  
Distribution Territory - Republic of Kazakhstan  
Circulation 500 copies. Order No.571

**You can subscribe to the magazine in any branch of Kazpost JSC.**  
**Subscription index of the periodical - 76063**  
Printed at Print House Gerona, LLP  
Almaty, 30/8 Satpaeva St., office 124, tel.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

The editors do not always share the opinion of the authors of publications. Advertisers are responsible for the content of advertising. Advertisers are warned of liability for advertising unregistered, unauthorized to use the Ministry of Health of Kazakhstan medicines and medical supplies. When reprinting materials, a link to the journal Reproductive Medicine is mandatory.

## Content

**From the editor-in-chief**

**Pregnancy during a pandemic: perinatal effects of prolonged stress and ways of correction (Literature review)**  
*I. Zhabchenko, T. Kovalenko, I. Lishchenko*

**Endometrial receptivity as the key to the success of ART programs: A literature review**  
*G.Zh. Anartaeva, A.M. Kurmanova, N.M. Mamedalieva, S.B. Baikoshkarova*

**The capacity of physical therapy for repeated implantation failures in IVF programs: A literature review**  
*M.R. Orazov, E.S. Silantjeva, R.E. Orekhov*

**Modern approaches to cultivation and autoanalysis of human embryo morphodynamics in vivo**  
*O. V. Shurygina, G. B. Nemkovskiy, D. Y. Rusakov, D. S. Gromenko, M. I. Taxants, E. V. Novikova, O. Y. Vasilenko, N. A. Shipulin, A. B. Kuznetsov, V. K. Belyakov*

**Dysmorphisms of oocytes in ART procedures: a literature review Part 2. Extracytoplasmic anomalies of oocytes and their influence on the quality of embryos and the main indicators of ART**  
*G.M. Karibayeva, S.I. Tevkin, T.M. Jussubaliyeva, M.S. Shishimorova*

**«Vulnerable» endometrium: A modern view on the pathogenesis and pathogenetic therapy of endometrial hyperplastic processes**  
*M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, M.B. Khamoshina, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko*

## Содержание

**От главного редактора**

**Перинатальные последствия длительного стресса в период пандемии и пути их коррекции: обзор литературы**  
*И.А. Жабченко, Т.Н. Коваленко, И.С. Лищенко*

**Рецептивность эндометрия как залог успеха ВРТ программ: обзор литературы**  
*Г.Ж. Анартаева, А.М. Курманова, Н.М. Мамедалиева, С.Б. Байкошкарлова*

**Возможности физической терапии повторных неудач имплантации в программах ЭКО: обзор литературы**  
*М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Р.Е. Орехов*

**Современные подходы к культивированию и автоанализу морфодинамики эмбрионов человека in vitro**  
*О.В. Шурыгина, Г.Б. Немковский, Д.Ю. Русаков, Д.С. Громенко, М.И. Таксанц, Е.В. Новикова, М.Т. Тугушев, О.Ю. Василенко, Н. А. Шипулин, А.Б. Кузнецов, В.К. Беляков*

**Дисморфизмы ооцитов в программах ВРТ: обзор литературы часть 2. Экстрацитоплазматические anomalies ооцитов и их влияние на качество эмбрионов и основные показатели ВРТ**  
*Г.М. Карибаева, С.И. Тевкин, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова*

**«Уязвимый» эндометрий: современный взгляд на патогенез и патогенетическую терапию гиперпластических процессов эндометрия**  
*М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко*

## Мазмұны

**Бас редактордан**  
**Пандемия кезіндегі ұзақ күйзелістің перинаталды салдары және оларды түзету жолдары: әдебиетке шолу**  
*И.А. Жабченко, Т.Н. Коваленко, И.С. Лищенко*

**Эндометриялық рецептивтілік бағдарламалардың ҚРТ сәттілігінің кепілі ретінде: әдебиетке шолу**  
*Г.Ж. Анартаева, А.М. Құрманова, Н.М. Мамедалиева, С.Б. Байқошқарова*

**ЭКУ бағдарламаларындағы имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерінің физикалық терапиясының мүмкіндіктері: әдебиетке шолу**  
*М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Р.Е. Орехов*

**In vitro адам эмбриондарының морфодинамикасын өсіру және автоталдаудың заманауи тәсілдері**  
*О.В. Шурыгина, Г.Б. Немковский, Д.Ю. Русаков, Д.С. Громенко, М.И. Таксанц, Е.В. Новикова, М.Т. Тугушев, О.Ю. Василенко, Н. А. Шипулин, А.Б. Кузнецов, В.К. Беляков*

**ҚРТ бағдарламаларындағы ооциттердің дисморфизмдері. Әдебиетке шолу 2-бөлім ооциттердің экстрацитоплазмалық anomalyлары және олардың эмбриондар сапасына және ҚРТ негізгі көрсеткіштеріне әсері**  
*М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Г.М. Карибаева, С.И. Тевкин, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова*

**«Осал» эндометрия: эндометрияның гиперпластикалық үдерістерінің патогенезі мен патогенетикалық терапиясына заманауи көзқарас**  
*М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко*

**Analysis of the platelet hemostasis among pregnant women with immune thrombocytopenia**

*Yu. V. Davidova, V. Z. Netyazhenko, A. N. Naumchik, N. I. Kozachishin, A. Yu. Limanskaya*

**Анализ тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с иммунной тромбоцитопенией**

*Ю.В. Давыдова, В.З. Нетяженко, А.Н. Наумчик, Н.И. Козачишин, А.Ю. Лиманская*

**On amendments and additions to the order of the Minister of Health-care of the Republic of Kazakhstan dated December 15, 2020 No. ҚР ДСМ-272/2020 “On approval of the rules and conditions for conducting assisted reproductive methods and technologies”**

**О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-272/2020 «Об утверждении правил и условий проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий»**

**Иммундық тромбоцитопениясы бар жүкті әйелдердегі гемостаздың тромбоцитарлы буынын талдау**

*Ю.В. Давыдова, В.З. Нетяженко, А.Н. Наумчик, Н.И. Козачишин, А.Ю. Лиманская*

59

**“Қосалқы репродуктивтік әдістер мен технологияларды жүргізу қағидалары мен шарттарын бекіту туралы” Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 15 желтоқсандағы № ҚР ДСМ-272/2020 бұйрығына өзгерістер мен толықтырулар енгізу туралы**

74

## От Главного редактора



*Уважаемые коллеги!*

*Очередной номер журнала «Репродуктивная медицина» выходит в преддверии XIII Международной конференции КАРМ, ставшей традиционным событием в жизни медицинской общественности нашей страны. В период после предыдущего форума репродуктологов Казахстана, прошедшего впервые в онлайн формате, прошло много важных событий как в жизни республики и ее здравоохранения, так и в развитии вспомогательных репродуктивных технологий в стране. Вот уже более полутора лет мы живем в условиях пандемии COVID-19, неузнаваемо изменившей мир. Новая, ранее неизвестная коронавирусная инфекция унесла около 5 млн жизней, в том числе более 11000 казахстанцев. Неожиданно быстро начавшаяся массовая вакцинация, казалось бы, должна была быть очень успешной. Однако процесс вакцинации встретил неожиданно активное сопротивление части общества и успех не был столь значительным, как ожидалось. Довольно непростым оказалось влияние вируса на репродуктивные системы мужчин и женщин. Особенно неблагоприятно COVID-19 отразился на беременных, вызвав серьезные осложнения, значительно увеличив материнскую и перинатальную смертность. Протоколы диагностики и лечения нового заболевания менялись с получением новых клинических и научных данных. Пандемия*

*показала несовершенство систем здравоохранения практически всех стран мира, вскрыла многие политические и экономические проблемы, требовавшие незамедлительного решения. Мы по-новому переосмыслили роль ВРТ в развитии общества. Предложенная президентом Казахстана программа «Аңсаган сәби» оказалась своевременной и вполне выполнимой. Увеличение числа квот в 7 раз позволит родиться не менее чем 2000 детей в семьях, не имевших ранее финансовых возможностей для доступа к современным репродуктивным технологиям. Нами совместно с МЗ РК предложена дорожная карта развития ВРТ, включающая принятие ряда нормативных документов, регламентирующих работу клиник ВРТ и специалистов, работающих в области репродуктивной медицины. Планируется создание проспективного регистра ВРТ, регистра доноров половых клеток, будут пересмотрены протоколы стимуляции овуляции, программы с донорскими ооцитами, суррогатного материнства.*

*Экспертный совет по ВРТ, созданный по рекомендации министра здравоохранения РК, планирует представить руководству МЗ РК анализ эффективности программ ВРТ, проведенных за счет средств ФОСМС, предложить обоснованную и транспарентную систему оценки работы клиник и распределения квот между клиниками.*

*Несмотря на снижение темпов роста экономики страны, клиники ВРТ продолжили активное развитие, внедрили новые технологии, в том числе искусственный интеллект, time-laps, современные протоколы ведения пациенток в программе ЭКО. За прошедший год проведено онлайн более 40 конференций и вебинаров. Продолжаются активные контакты с коллегами, в том числе офлайн.*

*В этой связи наше решение о проведении XIII Конгресса КАРМ в гибридном режиме было тепло встречено нашими коллегами. Мы ждем участия в форуме коллег из 22 стран.*

*Пленарные и секционные заседания будут посвящены самым актуальным вопросам современной репродуктивной медицины. Особенно важным для нас будут выступления президентов ESHRE, ASRM, РАРЧ, УАРМ, представитель Республик Беларусь, Узбекистана, Израиля, Киргизии, Германии, Италии, Японии, Индии, США и других стран. Ежегодная конференция КАРМ стала хорошей площадкой для профессионального общения акушеров-гинекологов, репродуктологов, эмбриологов, генетиков, андрологов со своими зарубежными коллегами. Некоторые статьи, опубликованные в настоящем номере журнала, отражают выступления наших спикеров. Радуется, что в портфеле журнала все больше работ наших иностранных коллег, а также практических врачей из нашей страны. А это значит, что журнал живет и развивается, его ждут авторы и читатели.*

*От имени Оргкомитета КАРМ и редколлегии журнала я приветствую участников нашего Форума и желаю Вам, дорогие коллеги, благополучия, новых творческих достижений и удачи.*

*С уважением,  
профессор **В. Локшин**,  
главный редактор,  
президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины,  
главный репродуктолог МЗ РК.*

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.А. Жабченко<sup>1</sup>, Т.Н. Коваленко<sup>1</sup>, И.С. Лищенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина

### Аннотация

**Актуальность:** В статье представлены современные данные о перинатальных влияниях длительного стресса на беременность во время пандемии COVID-19. Обозначены известные на сегодняшний день особенности постковидного синдрома в целом и у женского населения в частности.

**Цель:** определить перинатальные последствия длительного стресса в период пандемии и пути их коррекции.

**Материалы и методы:** Для написания данной статьи был проведен анализ научной литературы по данной проблеме, находящейся в открытом доступе.

**Результаты:** Рассмотрены особенности течения беременности и перинатальные исходы после перенесенной коронавирусной инфекции, а также проявления постковидного синдрома у данного контингента женщин. Отмечено повышение частоты тревожно-депрессивных расстройств у беременных и рожениц в период пандемии и их влияние на дальнейшее психическое состояние плода и развитие его мозга.

Определены специфические последствия длительного стресса: стало известно, что беременные женщины в период пандемии подвергаются воздействию длительного стресса, что отражается на течении у них гестационного периода. Следует отметить рост частоты угрозы прерывания беременности, преждевременных родов и их реализации в 17-28%; обострение во время беременности хронических соматических заболеваний; увеличение ИМТ накануне беременности и патологическая прибавка массы тела во время неё.

Также рассмотрен вопрос о своевременном выявлении и возможных путях коррекции указанных состояний несмотря на переход к дистанционным методам наблюдения за беременными в условиях карантина. Предложены организационные и лечебно-профилактические мероприятия с использованием препаратов микронизированного прогестерона, цитрата магния, фолатов (метафолина) и витамина D, а также методов психопрофилактики и психотерапии. Особое значение уделено роли магния в организме беременных и его нейропротективному и метаболическому действию, в частности при использовании его в виде цитрата в растворимой форме.

Сформулированы основные направления реабилитационных мероприятий для беременных и рожениц после перенесенного COVID-19.

**Заключение:** Таким образом, наши сегодняшние знания о течении и последствиях COVID-19 у беременных и рожениц еще не совершенны и не окончательны, но они позволяют определить направления научного и практического поиска на ближайший период.

**Ключевые слова:** беременность, COVID-19, постковидный синдром (ПКС), стресс, перинатальные исходы, профилактика, медикаментозная коррекция, магний (Mg), психотерапия.

**Введение:** Планирование и наступление беременности в нашей стране сегодня происходит под влиянием многих стрессовых нагрузок: наличие военного конфликта в стране и, как следствие, возникновение прослойки населения со статусом «перемещённых лиц»; ухудшение социально-экономических условий существования населения; «старение» контингента населения, который только планирует реализацию своей репродуктивной функции с наличием соматических и психологических проблем; существование населения планеты в новых условиях всемирной пандемии со многими неизвестными...

В то же время, под действием многих факторов сегодняшнего дня меняется и «портрет» современной беременной, основными чертами которой, по мнению проф. В.Е. Радзинского (2020), стали увеличение среднего возраста роженицы (28+ лет), достаточно часто это и 35+, благодаря успехам репродуктологии; возрастание доли женщин с экстрагенитальной патологией, и, как правило, не с одной нозологией (именно они лидируют в структуре причин материнской смертности со середины 2000-х годов); значительное увеличение числа беременных с избыточной массой тела и ожирением и, как следствие, с гестационным сахарным диабетом, гипертензивными расстройствами, метаболическим синдромом, преэклампсией и т.д.; доступность специальной информации в интернете, не всегда соответствующей действительности, но которая программирует беременную на определенный стереотип поведения и накладывает отпечаток на взаимоотношения врача и пациентки (снижение доверия и бесспорности его рекомендаций, юридическая образованность пациентки и ее особое мнение относительно своего состояния и диагноза и т.д.) [1].

В то же время, группу с наиболее высоким уровнем риска тяжелых форм COVID-19, по мнению большинства специалистов мира [2-4], составляют беременные старше 35 лет, имеющие избыточную массу тела, ожирение, сахарный диабет и хроническую артериальную гипертензию до беременности, что совпадает с описанным выше контингентом современных рожениц.

**Материалы и методы:** Для написания данной статьи был проведен анализ научной литературы по данной проблеме, находящейся в открытом доступе.

### Результаты и Обсуждение:

Особенности течения и последствий COVID-19: что известно?

За последний год существования населения планеты в условиях всемирной пандемии COVID-19 появились новые, несколько неожиданные данные о гендерных особенностях течения и последствий коронавирусной болезни.

Так, стало известно, что смертность среди женщин ниже, чем среди мужчин. Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 женщины составили 42%, из них 33% – в ОРИТ (Ухань, Китай, среди 1099 пациентов); 33% (Нью-Йорк, США, среди 5700 пациентов); 18% в ОРИТ (Ломбардия, Италия); 40%, смертность на 20% ниже (Великобритания) [5-7].

Хотя пожилой возраст связан с повышенным риском смерти у обоих полов, защита женщин является очевидной. Анализ данных по COVID-19 из Италии, Испании, Германии, Швейцарии, Бельгии и Норвегии показал, что среди всех возрастных групп старше 20 лет уровень смертности среди мужчин выше, чем среди женщин. И наоборот, разница между мужчинами и женщинами в частоте подтвержденных инфекций SARS-CoV-2 зависит от возраста во всех странах. Она выше среди женщин в возрасте от 10 до 50 лет и среди мужчин моложе 10 лет и старше 50 лет [7].

Эти данные можно интерпретировать таким образом, что биологические половые различия способствуют защите женщин от смерти, но связанный с полом риск заражения может по-разному влиять на уровень инфицирования мужчин и женщин в разном возрасте.

Такую разницу объясняют действием определенных биологических факторов, присущих именно женскому организму. Известно, что у женщин обычно наблюдается более выраженный иммунный ответ на вирусы после вакцинации против гриппа, желтой лихорадки, краснухи, кори, эпидемического паротита, гепатита, вирусов простого герпеса, бешенства, оспы и лихорадки Денге. Содержание защитных антител у женщин вдвое выше, чем у мужчин (исследования с 1967 г.), одновременно у женщин выше частота CD 4+ Т-хелперов, нежели у мужчин [8].

Биологические причины, по которым у женщин развивается более устойчивый иммунный ответ против патогенов, включая вирусы, объясняют явную защиту женщин от смертельных последствий COVID-19: во-первых, это генетическое преимущество за счет наличия двух X-хромосом, которые представляют собой мозаику генов, сцепленных с X, то есть случайным образом экспрессирующей аллели, унаследованные от их матери или отца, включая более 60 генов иммунного ответа; во-вторых, половые стероиды (эстрогены, прогестерон, андрогены), которые являются мощными иммуномодуляторами, и различные концентрации их у мужчин и женщин в дополнение к генетике, могут влиять на иммунные ответы COVID-19 и воспалительные процессы [7, 9].

*Течение и последствия COVID-19 во время беременности*

Во время беременности врожденные и адаптивные иммунные реакции перемещаются из воспалительного фенотипа на противовоспалительный, чтобы предотвратить отторжение плода и способствовать пассивной

передаче материнских антител к плоду. Эти эффекты, принадлежащие и к защите от COVID-19, в значительной степени опосредованы эстрадиолом (E2) и прогестероном (ПГ). Так, во время беременности повышенный уровень E2 не только подавляет много цитотоксических и врожденных воспалительных реакций иммунной системы, но и стимулирует продукцию антител В-клетками. Одной из важнейших иммунологических признаков беременности за счет двойной стимуляции является усиление В-клеточных ответов с повышенной продукцией антител E2 и ПГ, синтез которых максимален в III триместре [7, 10, 11]. Прогестерон также стимулирует синтез прогестерон-индуцированного фактора связывания (PIBF) лимфоцитами, способствует дифференцировке CD4+ Т-клеток в Th2, которые секретируют противовоспалительные цитокины, включая IL-4, IL-5 и IL-1 [7, 12].

Проведенные в мире немногочисленные исследования отмечают, что беременные женщины не защищены от инфекции SARS-CoV-2, но они относительно застрахованы от его тяжелых последствий. Беременные женщины показали сопоставление тяжести заболевания с временем выведения вируса и продолжительностью пребывания в стационаре по сравнению с небеременными женщинами аналогичного возраста при значительно меньшем объеме полученной терапии. При тяжелом течении SARS-CoV-2 обострение пневмонии происходит в послеродовом периоде после того, как сывороточные концентрации E2 и ПГ упадут. То есть, именно беременность является защитным фактором, и не следует спешить родоразрешать женщину, так как это может только ухудшить ее состояние. Подтверждением этого служит тот факт, что именно в послеродовом периоде чаще наблюдаются летальные исходы после ургентного родоразрешения по поводу тяжелой формы COVID-19 [5, 6, 7, 13].

*Специфические последствия длительного стресса для беременных и родильниц*

Кроме непосредственного влияния коронавирусной болезни на системы и органы беременной, следует обратить внимание и на специфические последствия длительного стресса. Стало известно, что беременные женщины в период пандемии подвергаются воздействию длительного стресса, что отражается на течении их периода гестации.

Среди наиболее распространенных состояний под действием стрессогенных факторов (болезнь самой женщины или ее близкого окружения, потеря родных и знакомых, существование в ограниченном физическом и коммуникационном пространстве, ухудшение материального положения и т.п.) следует отметить рост частоты угрозы прерывания беременности, преждевременных родов и их реализации в 17-28% [4, 13]; обострение во время беременности хронических соматических заболеваний (гипертонической болезни, сахарного диабета, метаболического синдрома, хронического панкреатита, неврологических и психических болезней и т.д.); увеличение индекса массы тела накануне беременности и патологическая прибавка массы тела во время неё (за счет повышения уровня кортизола в стрессовых ситуациях, что повышает аппетит и заставляет человека выбирать жирную пищу) [14]; усиление нутритивных дефицитов (фолаты,

железо, магний, витамин D, йод и т.д.).

#### *Постковидный синдром как дополнительный стрессогенный фактор*

Еще одной актуальной проблемой современности, в том числе и для беременных, стал постковидный синдром (ПКС), при котором имеет место повышение уровня тревожности, депрессивные состояния, суицидальные мысли и т.д.

В Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) уже внесены дополнения в связи с развитием исследований по течению и последствиям перенесенного заболевания COVID-19. Добавлены такие коды, как:

U08.9 - Личный анамнез COVID-19 неуточненный,

U09.9 - Состояние после COVID-19.

Код U08.9 означает раннее перенесенные эпизоды коронавирусной болезни, как подтвержденной, так и потенциальной, которые воздействуют на здоровье человека.

Код U09.9 позволяет связать состояние пациента с ранее перенесенным заболеванием COVID-19 и применяется при отрицательных тестах на коронавирус после заболевания в анамнезе.

Итак, ПКС, известный как Long Covid, – это последствия коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой 20% людей, которые её перенесли, страдают от длительных симптомов в течение 12 недель, а в 2,3% случаев – и дольше до 4-6 месяцев [15, 16]. ПКС может возникать вне зависимости от того, в какой форме коронавирусная болезнь протекала у человека: латентной, легкой, средней, тяжелой или критической. Существует несколько гипотез, которые пытаются объяснить формирование ПКС. Одна из них: патологическая симптоматика после коронавируса – это проявление хронического тромбоза-скулита [15].

При COVID-19 тяжелая пневмония наблюдается лишь у части пациентов. Значительно чаще встречается воспаление стенок сосудов головного мозга, которое может продолжаться и после COVID-19. Данная гипотеза отчасти объясняет некоторые симптомы постковидного синдрома, но далеко не все.

Проявления ПКС могут быть разнообразными и касаться практически всех систем и органов человека. К ним можно отнести нарушения общего самочувствия (слабость, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам, инсомния, боль в мышцах); психоэмоциональные проблемы (депрессия, эмоциональная неустойчивость, панические атаки) и многочисленные неврологические проявления (головная боль, мигрень, частичная амнезия, эпилептические припадки, энцефалит, нарушения терморегуляции, зрения, вкуса, обоняния, вечерние ознобы при нормальной температуре тела, парестезии); осложнения со стороны дыхательной системы (ощущение нехватки воздуха, бронхоспазм, невозможность глубоко вдохнуть); поражения со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение АД и сердечного ритма, полиморфный дермальный ангиит) и со стороны ЖКТ (снижение перистальтики кишечника, запоры, снижение аппетита), а также симптомы, связанные с нарушением работы других органов и систем (снижение иммунитета, воспалительные заболевания мочевыводящих путей, ал-

лергические реакции, алопеция, нарушение менструального цикла у женщин, эндокринные заболевания) и т.д. [15, 16].

#### *Психосоматические влияния пандемии на женское население*

Отдельно следует остановиться на психосоматических влияниях пандемии на женское население. Отмечается общее повышение уровня тревожности и проблемы с психическим здоровьем в популяции, однако влияние на женщин оказывается более значимым, особенно во время беременности (нарушение МЦ, кровотечения, гестация как период дополнительной психологической неопределенности). Беспокойство беременных касается собственного заболевания COVID-19 и его влияния на будущее ребенка, влияния социальной изоляции (уменьшение поддержки со стороны семьи и друзей), снижения достатка в семье, изменения в возможности консультирования с медицинским персоналом и медицинской помощи (дистанционное общение), потерь близких людей и т.д. [2, 4, 15-21].

Ограниченный доступ к получению психиатрической помощи или ее задержка становятся причинами материнских смертей в результате самоубийств, что было зафиксировано в Великобритании ещё в марте-апреле 2020 г. [4].

К другим социальным факторам риска развития психологических и психических проблем у беременных во время пандемии можно отнести бедность и углубление социального неравенства, беспризорность, зависимость от психоактивных веществ, статус беженцев/перемещенных лиц, домашнее насилие, значительно возросшее во время пандемии, а также предсуществующие проблемы с психическим здоровьем [2, 4].

#### *Медико-психологическая помощь беременным и родильницам в период пандемии*

Возникшая ситуация требует разработки принципиально новых подходов и мероприятий со стороны медицинских работников по предотвращению нарушений психического здоровья у беременных/родильниц в период пандемии. В клинических рекомендациях многих стран предлагается обязательная консультативная и практическая помощь со стороны перинатальных психологов в дистанционном режиме [2-4].

Рекомендовано при каждом контакте с беременной/родильницей спрашивать об их психологическом / психическом состоянии с последующим определением необходимости дальнейшей поддержки (неотложная помощь путем рекомендаций, в тяжелых случаях – госпитализация, медицинская сортировка) женщин, которые сами выражают обеспокоенность собственным психическим здоровьем или имеют опасные симптомы (внезапные изменения настроения, мысли о самоубийстве), а также в случае, если родственники беременной/родильницы выражают эти беспокойства о ней. Особого внимания и психологической поддержки заслуживают беременные в случае потери близкого человека. В послеродовом периоде следует оценить физическое и психологическое состояние женщины путем личной встречи дома или в клинике, учитывая как воздействия длительного стресса во время пандемии, так и частоту послеродовых депрессий даже в более благоприятные времена [1, 3].

В подтверждение данных, полученных в разных странах мира, нами начато научное исследование, в рамках которого проводится оценка наличия и степени выраженности тревожности и депрессии у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, на базе отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». По данным анкетирования по шкалам тревоги и депрессии А.Т. Бека и шкалы В. Занга для диагностики депрессивных состояний обнаружено наличие депрессии легкой степени у 50% женщин и тревожности средней и незначительной степени в равных количествах у 100% обследованных (исследование продолжается).

Аналогичные данные были обнародованы BMC Public Health: при онлайн анкетировании 484 беременных женщин определяли Индекс благополучия ВОЗ и использовали Кембриджскую шкалу беспокойства и благополучия женщин. Выяснилось, что средний процент Индекса благополучия ВОЗ менее 50 составил 24,4%. Предикторами низкого индекса благополучия стали страх беременной за состояние своего здоровья и страх за состояние плода. Предикторами беспокойства женщин стали, с высокой степенью достоверности: уровень страха перед COVID-19, низкий семейный доход, статус занятости и наличие инфицированного COVID-19 среди родственников [22].

#### *Перинатальные осложнения и пути их профилактики в эпоху пандемии*

COVID-19 ассоциируется с примерно втрое более высоким уровнем преждевременных родов, причем до 94% из них – ятрогенные (в среднем, 47% – по показаниям со стороны матери, около 15% – со стороны плода) [4]. Такая ситуация объясняется, с одной стороны, преждевременным родоразрешением женщин с тяжелым состоянием вследствие COVID-19, с другой – стрессогенными воздействиями на беременную в период пандемии. Особое значение в это время следует уделять женщинам из групп высокого риска невынашивания, а именно пациенткам с привычным невынашиванием, ИЦН, короткой шейкой матки, наличием АФС и врожденных тромбофилий, женщинам, беременность которых наступила путем ЭКО и при длительном бесплодии, а также при тяжелой экстрагенитальной патологии, при которой нынешняя беременность может быть единственной у данной женщины (гипертонические расстройства, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, гипо/гипертиреоз и т.д.).

Профилактику невынашивания беременности в указанных группах риска следует проводить, начиная с этапа прегравидарной подготовки / подготовки к циклам ЭКО, и продолжать в течение первого триместра беременности (при явной угрозе самопроизвольного аборта / преждевременных родов – до 36 недель). С этой целью, по нашему опыту, наиболее приемлемым является микронизированный прогестерон в вагинальной и сублингвальной формах. В пользу этой формы прогестерона свидетельствует его высокая биодоступность; отсутствие негативных воздействий на функцию печени и все виды обмена; быстрый и длительный терапевтический эффект при минимуме побочных явлений и выраженный анксиолити-

ческий эффект, что является чрезвычайно актуальным в современных условиях существования беременных под действием длительного стресса.

Еще одним из важных направлений профилактики угрозы прерывания беременности и улучшение качества жизни в условиях хронического стресса является влияние на центральную нервную систему (ЦНС) с целью снижения уровня личностной тревожности и выраженности депрессивных состояний.

#### *Роль магния в качестве регулятора обменных и нейрометаболических процессов в организме*

Известно, что магний (Mg) является синергистом ПГ в воздействии на соединительную ткань и центральную нервную систему [23, 24]. Поэтому совместное применение микронизированного прогестерона и магния в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при угрозе прерывания беременности и преждевременных родов является обоснованным и целесообразным. Однако следует заметить, что у современных женщин наблюдается существенный дефицит Mg в организме еще на этапе прегравидарного периода, который усиливается во время беременности и может вызвать негативное воздействие на многочисленные процессы метаболизма матери и плода.

Mg является одним из важнейших микронутриентов – четвертым по количеству катионом и вторым после калия по физиологическому значению микроэлементом в организме человека. Он выступает кофактором более 600 ферментативных реакций и является необходимым для синтеза нуклеиновых кислот и белков; способствует образованию и гидролизу АТФ, играет важную роль в процессах гликолиза, в цитратном цикле; с участием Mg активируется холинэстераза, происходит синтез и этерификация холестерина, он регулирует секрецию паратиреоидного гормона и нейромышечную проводимость, участвует в функционировании мышечной ткани и остеогенезе. В то же время внеклеточный Mg влияет на ритм сердца, его дефицит может привести к желудочковой тахикардии и внезапной смерти. Гипомагниемия часто сопровождается повышенной возбудимостью ЦНС, а гипермагниемия – депрессией ЦНС [23-26].

Периоды беременности и лактации признаны факторами риска развития гипомагниемии, поскольку именно в это время происходит повышенное потребление организмами матери и плода/плодов большинства микро- и макроэлементов, в том числе и Mg. Во время беременности потребность в Mg возрастает в 1,5-2 раза, что в большой степени обусловлено формированием и функционированием плаценты, внутриутробным ростом и развитием плода, а также повышением уровней эстрогенов и альдостерона [27-29].

Недостаток Mg во время беременности наблюдается не только в крови, но и в тканях, пропорционально его снижению в плазме крови, в частности, в миометрии, что может стать основой для развития многих осложнений беременности (развития плацентарной дисфункции, преэклампсии вследствие спазма маточных артерий, синдрома задержки роста плода; угрозы прерывания беременности, развития патологического прелиминарного периода, дискоординированной родовой деятельности, нарушения

состояния соединительной ткани и развития ИЦН) [30, 31].

Известно, что в митохондриях находится более 70 магний-зависимых белков. В большинстве своем, это ферменты, которые регулируют энергетический метаболизм, восстановление ДНК, выживаемость клеток и митохондрий, а также участвуют в метаболизме микронутриентов, биосинтезе белков и поддержании противовирусного иммунитета. Клетки плаценты содержат максимальное количество митохондрий, дефицит Mg в которых негативно сказывается на их функционировании [28, 30, 32, 33]. Доказано, что гипомагниемия у матери приводит к нарушению функции плаценты и, как следствие, задержке роста плода и его дистрессу [29, 34]. Дефицит Mg у беременных может приводить к повышению частоты внутриутробной гибели плода, снижению массы и размеров его тела [34]. Также доказано, что гипомагниемия у матери во время беременности приводит к нарушению в дальнейшем когнитивных функций у ребенка [35].

Еще одна важная роль Mg – обеспечение фазы покоя при проведении нервных импульсов и участие в синтезе ключевых нейромедиаторов [23, 32]. Именно поэтому оправдано назначение препаратов Mg при мигрени у беременных. Механизм возникновения головной боли при мигрени может быть связан с нарушением внутриклеточных взаимоотношений кальция и магния, а также сосудистым спазмом, обусловленным дефицитом Mg. Эффективность и безопасность такой терапии мигрени доказаны рядом клинических исследований [36-38]. Таким образом, приём Mg может стать дополнительным средством лечения такого частого неврологического проявления ПКС, как мигрень и головная боль.

Хорошо известна также нейропротекторная роль Mg в виде сульфата магния для мозга преждевременно родившегося ребенка еще на этапе его внутриутробного пребывания при угрозе преждевременных родов у матери. При преждевременных родах в плазме крови плодов определяется повышение уровня матриксных металлопротеиназ-9, способных нарушать целостность гематоэнцефалического барьера и, таким образом, усиливать проникновение провоспалительных цитокинов к головному мозгу и его повреждение. Именно сульфат магния способен снижать активность матриксных металлопротеиназ-9 и оказывать нейропротекторное действие [39]. Значительное количество исследований доказывает снижение риска и предупреждение развития детского церебрального паралича и кровоизлияний в мозг новорожденного на фоне терапии сульфатом магния [40, 41]. Кроме того, изучено и доказано нейропротекторное действие сульфата магния с целью профилактики и лечения эклампсии и преэклампсии за счет предупреждения процессов нейровоспаления и отека головного мозга [34, 41].

Учитывая увеличение частоты преждевременных родов в период пандемии и, соответственно, рождения недоношенных детей, именно такая нейропротекция для матери и ребенка с помощью препаратов Mg является жизненно необходимой и целесообразной.

И, если для нейропротекции недоношенного ребенка следует использовать именно инфузионные растворы сульфата магния, то для беременных должна быть удобна

и приемлемая при длительном использовании дотация Mg в пероральных формах.

Современные взгляды относительно применения магния в акушерской и гинекологической практике заключаются в необходимости определения его дефицита еще на этапе прегравидарной подготовки, коррекции этого недостатка с помощью адекватной терапии и продолжение приема препаратов Mg в течение всей беременности, учитывая многочисленность его эффектов в организме женщины и плода, а также недостаточное его поступление в организм с продуктами питания. Особенно следует обращать внимание на женщин из групп риска по магнидефициту (пациентки с синдромом мальабсорбции, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, метаболическим синдромом и ожирением, а также при многоплодной беременности и курящие женщины), поскольку у них возникает потребность в увеличении потребления Mg.

Среди большой группы пероральных форм препаратов Mg следует выбирать те, что имеют высокую биодоступность при минимуме побочных эффектов, удобны в использовании (прием суточной дозы магния 1 раз в день), являются качественными и безопасными при длительном применении.

Вода является лучшим растворителем для цитрата магния, и полученный раствор характеризуется максимально возможной биодоступностью Mg. Именно цитрат магния в водном растворе обеспечивает высокую степень всасывания ионов магния и является более эффективным при компенсации и профилактике дефицита Mg, чем сухие формы (таблетки, капсулы). Очень важной для контингента беременных в период пандемии и ПКС является возможность однократного приема препарата, поскольку это является гарантией получения ежедневной суточной дозы Mg по сравнению с таблетированными формами для многократного приема. Доказано, что количество доз препарата в день обратно пропорционально соблюдению режима приема. Так, при возможности разового приема соблюдение режима составляет 79%, при двух-, трех- и 4х- кратном приеме, приверженность составляет 69%, 65% и 51%, соответственно [42].

Проблема несоблюдения режима предложенных назначений является общей для всей медицины. Приверженность к терапевтическим назначениям является ключевым моментом медицинской помощи, однако в рутинной клинической практике этому феномену уделяется гораздо меньше внимания, чем он того требует. Термины «приверженность», «комплаенс» далеки от того, чтобы идеально отражать суть взаимодействия больного с врачом относительно приема медикаментов, однако они широко используются. Терапия многих заболеваний сталкивается с колоссальной проблемой низкой приверженности к лечению, что приводит к многочисленным госпитализациям и неудовлетворительным результатам лечения, которых можно было бы избежать [43].

Вместе с тем не следует забывать и обязательную дотацию фолатов (а именно метафолина), ДГК, железа и витамина D во время беременности. Кроме общепризнанных рекомендаций ВОЗ и других авторитетных профильных ассоциаций (RCOG, FIGO, CDC и т.д.) [4, 44, 45], появились новые данные о положительном влиянии

этих веществ именно на снижение уровня тревожности и депрессии у беременных и улучшение у них перинатальных исходов, что является крайне важным для ликвидации психологических последствий COVID-19 и ПКС [26].

*Влияние тревожно-депрессивных состояний матери на развитие мозга плода и его психическую сферу в будущем*

Необходимость такого комплексного подхода к коррекции тревожно-депрессивных состояний у беременных в эпоху пандемии обусловлен доказанными в последнее время данными относительно негативного влияния тревоги у матери на развитие мозга плода, а именно на изменения нейронных связей еще во внутриутробном периоде. У женщин с высоким уровнем тревожности чаще отмечены более слабые связи между теменно-лобной и затылочной ассоциативной корой – участками, участвующими в исполнительных и высших когнитивных функциях [19].

*Психопрофилактика, психотерапия и реабилитация беременных и родильниц в период пандемии COVID-19*

Отдельным вопросом стоит проведение психопрофилактики и психотерапии беременным и родильницам в период пандемии COVID-19. Вопросы консультации с перинатальным психологом/психотерапевтом в дистанционном режиме регламентированы в соответствующих клинических протоколах многих стран [2-4]. Они предусматривают индивидуальный подбор методов психопрофилактики/терапии, которые могут включать музыкотерапию (классическая музыка, прослушивание лежа на спине, руки на животе), дыхательные упражнения, йогу. В то же время рекомендуется просмотр телепередач, сюжетов в интернете, чтения книг положительного содержания; занятия творчеством, рукоделием, лепкой и т.д. Следует помнить, что, по современным данным, ароматерапия беременным не рекомендуется из-за риска аллергических реакций.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Радзинский В.Е. Status Praesens, 2020; 3(68): 22-23 [Radzinskij V.E. Status Praesens, 2020; 3(68): 22-23];
2. Клинический протокол диагностики и лечения. Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных и в послеродовом периоде. – МЗ РФ, 2020. – 60 с [Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya. Koronavirussnaya infekcija COVID-19 u beremennyx i v poslerodovom periode. – MZ RF, 2020. – 60 s];
3. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. – МЗ РФ. – Вер. 3 (25.01.2021). – 119 с [Organizacija okazaniya medicinskoj pomoshhi beremennym, rozhenicam, rodil'nicam i novorozhdennym pri novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19. Metodicheskie rekomendacii. – MZ RF. – Ver. 3 (25.01.2021). – 119 s];
4. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. 25.08.2021. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy>;
5. Chen L., Li Q., Zheng D., et al. N. Engl. J. Med., 2020; 382(25): 100. <https://doi.org/10.1056/nejmc2009226>;
6. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. N Engl J Med. 2020; 382: 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>;
7. Move-Jarvis F., Klein S., Levin E. Endocrinology, 2020; 161(9): bqaal27. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>;
8. Butterworth M., McClellan B., Allansmith M. Nature, 1967; 214(5094): 1224-1225.
9. Carrel L., Brown C.J. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 2017; 372(1733): 20160355. <https://dx.doi.org/10.1098%2Frstb.2016.0355>;
10. Doria A., Iaccarino L., Arienti S., Ghirardello A., Zampieri S., Rampudda M.E., Cutolo M., Tincani A., Todesco S. Reprod Toxicol., 2006; 22(2): 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.04.001>;
11. Straub R.H. Endocr. Rev., 2007; 28(5): 521-574. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>;
12. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. J. Clin. Invest., 2020; 130(5): 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/jci137244>;
13. Smith V., Seo D., Warty R., Payne O., Salih M., Chin K.L., Ofori-Asenso R., Krishan S., da Silva Costa F., Vollenhoven B., Wallace E. PLoS One, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234187>;

14. Цимбалюк В.І. Акушерсько-гінекологічна допомога та збереження репродуктивного здоров'я жінок в умовах збройного конфлікту (монографія) – Л., 2020. – 160 с [Cimbalyuk V.I. Akushers'ko-ginekologichna dopomoga ta zberezheniya reproduktyvnoho zdorov'ya zhinok v umovakh zbroynogo konfliktu (monografiya) – L., 2020. – 160 s];
15. Гордиенко Н.Н. Постковидный синдром: основные признаки и реабилитация [Gordienko N.N. Postkovidnyy sindrom: osnovnye priznaki i reabilitatsiya]. 21.01.2021. <https://zn48.ru/articles/postkovidnyy-sindrom-osnovnye-priznaki-i-reabilitatsiya/>;
16. Кункель К. Сначала легкие симптомы, потом долгая болезнь [Kunkel' K. Snachala legkie simptomy, potom dolgaya bolezni']. 28.04.2021. <https://www.inopressa.ru/article/28Apr2021/sueddeutsche/longcovid.html>;
17. Durankuş F., Aksu E. J. Matern.-Fetal Neonatal Med., 2020; 1-7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1763946>;
18. Motrico E., Bina R., Domínguez-Salas S. et al. BMC Public Health, 2021; 21, 368. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10330-w>;
19. Saccone G., Florio A., Aiello F., Venturilla R., De Angelis M.C. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(2): 293-295. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.003>;
20. Thapa S.B., Mainali A., Schwank S.E., Acharya G. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2020; 99: 817–818. <https://doi.org/10.1111/aogs.13894>;
21. Zarate C., Duman R.S., Liu G. et al. Ann. NY. Acad. Sci., 2013; 1292(1): 21-31. <https://dx.doi.org/10.1111%2Fnyas.12223>;
22. Mortazavi F., Mehrabadi M., Tabar R.K. BMC Pregnancy Childbirth, 2021; 21: 59. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03548-4>;
23. Бабак С.І, Кротюк Т.Ф., Галушко О.А. Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря, 2017; 5-6 (68-69): 21-24 [Babak S.I, Krotiuk T.F., Galushko O.A. Gostri ta nevidkladni stani v praktitsi likarya, 2017; 5-6 (68-69): 21-24];
24. Жабченко І.А. Медичні аспекти здоров'я жінки, 2019; 1-2 (122-123): 32-38 [Zhabchenko I.A. Medichni aspekti zdorov'ya zhinki, 2019; 1-2 (122-123): 32-38]. <https://mazz.com.ua/ru/archive/2019/1-2%28122-123%29/pages-32-38/magniy-v-akusherskiy-praktitsi-vidomi-fakti-ta-novi-mozhливosti->
25. Раевская О.А., Лищук О.В. Мы – то, что едим. Status Praesens., 2018; 10: 103-108 [Raevskaya O.A., Lishchuk O.V. My – to, chto edim. Status Praesens., 2018; 10: 103-108];
26. Sarris J., Murphy J., Mischoulon D., Papakostas G.I., Fava M., Berk M., Ng C.H. Am. J. Psychiatry, 2016; 173(6): 575. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091228>;
27. Кравченко О.В. Буковинський медичний вісник, 2015; 19, 3 (75): 15-17 [Kravchenko O.V. Bukovins'kij medichnij visnik, 2015; 19, 3 (75): 15-17];
28. Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Человек и лекарство – Казахстан, 2018; 7 (102): 28-32 [Lisicyna O.I., Xil'kevich E.G. Chelovek i lekarstvo – Kazaxstan, 2018; 7 (102): 28-32];
29. Rosner J.Y., Gupta M., McGill M. et al. Placenta, 2016; 39: 87-93. <https://doi.org/10.21763/tjfmpr.609668>;
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Кардиология, 2014; 9: 86-92 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V. i dr. Kardiologiya, 2014; 9: 86-92];
31. Larsen B., Hwang J. Inf. Dis. Obstet. Gynecol., 2011; 353297. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/353297>;
32. Борис О.М. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України, 2015; 1(35): 65-71 [Boris O.M. Zbirnik naukovix prac' asociacii akusheriv-ginekologiv Ukraini, 2015; 1(35): 65-71];
33. Спасов А.А., Бугаева Л.И., Лебедева С.И. Вестник Оренбург. Гос. Унив-та, 2016; 198: 82-86 [Spasov A.A., Bugaeva L.I., Lebedeva S.I. Vestnik Orenburg. Gos. Univ-ta, 2016; 198: 82-86];
34. Li X., Han X., Yang J. et al. Mol. Neurobiol., 2017; 54(10): 7938-7948. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0278-4>;
35. Schlegel R.N., Spiers J.G., Moritz K.M., Cullen C.L., Bjorkman S.T., Paravicini T.M. Behav. Brain Res., 2017; 328: 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.009>;
36. Рунихина Н.К., Орехов А.Б. Эффективная фармакотерапия, 2014; 12: 44-48 [Runixina N.K., Orexov A.B. E'ffektivnaya farmakoterapiya, 2014; 12: 44-48];
37. Dolinsky B.M., Ippolito D.L., Tinnemore D. et al. Am. J. Obstet. Gynecol., 2010; 203(4): 371.e1-371.e5;
38. Tarighat E.A., Mahdavi R., Talebi M. et al. Biol. Trace Elem. Res., 2012; 150(1-3): 42-48. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-012-9487-5>;
39. Schlegel R.N., Cuffe J.S.M., Moritz K.M., Paravicini T.M. Placenta, 2015; 36(7): 750-758. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.03.011>;
40. Crowther C.A., Middleton P.F., Voysey M., Askie L., Duley L., Pryde P.G., Marret S., Doyle L.W, AMICABLE Group. PLoS Med., 2017; 14.(10): 11-24. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002398>;
41. Gano D., Ho M.L., Partridge J.C., Glass H.C., Xu D., Barkovich A.J., Ferriero D. M. J. Pediatr., 2016; 178: 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.053>;
42. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. Clin. Ther. 2001; 23.(8):1296–1310. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(01\)80109-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80109-0);
43. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. World Psychiatry, 2013; 12(3): 216-226. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fwps.20060>;
44. WHO Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. – Geneva: World Health Organization; 2016. 23.09.2021. [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily\\_iron\\_supp\\_womenandgirls.pdf?ua=1](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_iron_supp_womenandgirls.pdf?ua=1);
45. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [Rekomendacii VOZ po okazaniyu dorodovoj pomoshhi dlya formirovaniya polozhitel'nogo opyta beremennosti]. ISBN 978-92-4-454991-9. 23.09.2021. <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789241549912>.

## ПАНДЕМИЯ КЕЗІНДЕГІ ҰЗАҚ КҮЙЗЕЛІСТІҢ ПЕРИНАТАЛДЫ САЛДАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТҮЗЕТУ ЖОЛДАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

И.А. Жабченко<sup>1</sup>, Т.Н. Коваленко<sup>1</sup>, И.С. Лищенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Академик Е. М. Лукьянова атындағы педиатрия, акушерия және гинекология институты, Украина МҒҰА» ММ, Киев, Украина

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Мақалада COVID-19 пандемиясы кезінде жүктілікке ұзақ мерзімді күйзелістің перинаталды әсері туралы қазіргі заманғы мәліметтер келтірілген. Негізінен алғанда постковидті синдромның қазіргі кездегі және атап айтқанда, әйелдер популяциясындағы белгілі ерекшеліктері көрсетілген.

**Мақсаты:** Пандемия кезіндегі ұзақ күйзелістің перинаталды әсерін және оларды түзету жолдарын анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** Бұл мақаланы жазу үшін ашық кол жетімде тұрған осы мәселе бойынша ғылыми әдебиеттерге талдау жасалды.

**Нәтижелері:** Жүктіліктің ерекшеліктері және коронавирустық инфекциядан кейінгі перинаталды нәтижелер, сондай-ақ әйелдердің осы контингентіндегі постковидтық синдромның көріністері қарастырылды. Пандемия кезінде жүкті және босанған әйелдердегі мазасыздық-депрессиялық бұзылулар жиілігінің жоғарылауы және олардың ұрықтың одан әрі психикалық жағдайына және оның миының дамуына әсері байқалды.

Ұзақ күйзелістің нақты салдары анықталды: пандемия кезіндегі жүкті әйелдер ұзақ уақыт күйзеліске ұшырайтыны белгілі болды, бұл олардың гестациялық кезеңінің өтуінде байқалады. Жүктілікті ұзу, мерзімінен бұрын босану және оларды өткізу қаупі жиілігінің 17-28% - ға өскенін; жүктілік кезінде созылмалы соматикалық аурулардың өршуін; жүктілік қарсаңындағы АДС-ның ұлғаюын және ол кезінде дене салмағының патологиялық артуын атап өткен жөн.

Сондай-ақ, карантин жағдайында жүкті әйелдерді қашықтықтан бақылау әдістеріне көшуге қарамастан, көрсетілген жағдайларды уақтылы анықтау және түзетудің мүмкін жолдары туралы мәселе қаралды. Микрондалған прогестерон, магний цитраты, фолаттар (метафолин) және D дәрумені препараттарын, сондай-ақ психопрофилактика және психотерапия әдістерін қолдана отырып, ұйымдастырушылық және емдік-профилактикалық шаралар ұсынылды. Жүкті әйелдердің ағзасындағы магнийдің рөліне және оның нейропротекторлық және метаболикалық әсеріне, атап айтқанда оны еритін түрінде цитрат ретінде қолданғанда ерекше мән берілді.

Covid-19-дан кейін жүкті және босанған әйелдер үшін оңалту шараларының негізгі бағыттары тұжырымдалған.

**Қорытынды:** Осылайша, жүкті және босанған әйелдердегі COVID-19 барысы мен салдары туралы біздің бүгінгі біліміміз әлі жетілмеген және түпкілікті емес, бірақ олар сізге жақын кезеңдегі ғылыми және практикалық ізденістердің бағыттарын анықтауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, COVID-19, постковидті синдром (ПКС), күйзеліс, перинаталды нәтижелер, алдын-алу, дәрі-дәрмектерді түзету, магний (Mg), психотерапия.

## PREGNANCY DURING A PANDEMIC: PERINATAL EFFECTS OF PROLONGED STRESS AND WAYS OF CORRECTION(LITERATURE REVIEW)

I. Zhabchenko<sup>1</sup>, T. Kovalenko<sup>1</sup>, I. Lishchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ISI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine,» Kyiv, Ukraine

### Abstract

**Relevance:** The article presents current evidence on the perinatal effects of prolonged stress on pregnancy during the COVID-19 pandemic. The currently known features of the post-covid syndrome in general and in the female population in particular are indicated.

The purpose was to determine the perinatal effects of prolonged stress during a pandemic and ways to correct them.

**Materials and method** included an analysis of the scientific literature on the topic available in the public domain.

**Results:** The article reviews the peculiarities of the course of pregnancy and perinatal outcomes after suffering a coronavirus infection, as well as the manifestations of post-covid syndrome in this cohort of women. An increase in the frequency of anxiety-depressive disorders in pregnant women and women in labor during a pandemic and their effect on the further mental state of the fetus and the development of its brain has been noted.

The specific consequences of prolonged stress were determined. It became known that pregnant women during a pandemic are exposed to prolonged stress, which affects the course of their gestational period. One should note an increase in the frequency of the threat of termination of pregnancy, premature birth and delivery in 17-28% cases; exacerbation of chronic somatic diseases during pregnancy; an increase in BMI on the eve of pregnancy and a pathological increase in body weight during pregnancy.

The article also discusses the timely detection and possible ways to correct these conditions despite a transition to remote monitoring of pregnant women in quarantine; offers organizational, treatment, and preventive measures with the use of preparations of micronized progesterone, magnesium citrate, folates (metafoline) and vitamin D, as well as psychoprophylaxis and psychotherapy methods. Particular attention is paid to the role of magnesium in pregnancy and its neuroprotective and metabolic effects, in particular when used in the form of citrate in a soluble form.

The authors state the main directions of rehabilitation for pregnant women and women in labor after suffering COVID-19.

**Conclusion:** So, our current knowledge about the course and consequences of COVID-19 in pregnant women and women in childbirth is not yet perfect and not final, but it allows determining the directions of scientific and practical research for the next period.

**Keywords:** pregnancy, COVID-19, post-covid syndrome, stress, perinatal outcome, prevention, drug correction, magnesium, psychotherapy.

### Авторы:

**Жабченко И.А.**

д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0001-5622-5813

**Коваленко Т.М.**

канд. физ. восп. и спорта, старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0001-7999-7066

**Лищенко И.С.**

к.м.н., научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0002-0124-765X

### Автор для корреспонденции:

**Жабченко Ирина Анатольевна**

ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Отделение патологии беременности и родов, 04050, Киев, П. Майбороды, 8  
+38067 5043518  
email: izhab@ukr.net

УДК 618-019

DOI: 10.38800/RM.3.2021.17-26

## РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ЗАЛОГ УСПЕХА ВРТ ПРОГРАММ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Ж. Анартаева<sup>1,3</sup>, А.М. Курманова<sup>1,2</sup>, Н.М. Мамедалиева<sup>2</sup>, С.Б. Байкошкарва<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>Казахский медицинский институт «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup>Ecomed clinic group, Алматы, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** На сегодняшний день успех программ экстракорпорального оплодотворения в Казахстане составляет 38%.

**Цель исследования:** Оценить механизмы влияния различных факторов риска на рецептивность эндометрия у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary) за последние 25 лет.

**Результаты:** Хронический эндометрит является верифицированной причиной нарушения рецептивности. Во многих исследованиях доказано благоприятное влияние комплексного лечения с использованием антибактериальной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, гормональной терапии трансдермальными формами эстрогенов и витаминотерапии на исход программ экстракорпорального оплодотворения.

**Заключение:** Проблема рецидивирующих нарушений имплантации в ЭКО программах является многофакторной. У женщин с нереализованной репродуктивной функцией должны применяться реабилитационные мероприятия после неудачной попытки оплодотворения для профилактики нарушений гомеостаза, адекватное обезболивание при трансвагинальной пункции фолликулов яичников. Помимо гормональной терапии с трансдермальными формами эстрадиола, комплекс реабилитационных мероприятий должен включать иммуномодулирующую терапию, психотерапию и витаминотерапию.

### Введение:

На сегодняшний день успех программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в Казахстане составляет 38% [1]. В одном исследовании общества вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в США была рассчитана закономерность ежегодного прогресса в успехах программ ЭКО (от 0,3% до 1,5% ежегодно) для женщин моложе 42 лет. Ученые перенесли закономерность ежегодных достижений на формулу Мура и пришли к выводу, что, при стабильном развитии репродуктологии такими же темпами, 100%-ная имплантация каждого перенесенного эмбриона у пациенток будет достигнута уже к 2053 году [2].

Однако, рецидивирующие нарушения имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения ооци-

тов и переноса эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ), то есть ненаступление беременности 3 и более раз при переносе в полость матки как минимум blastocyst хорошего качества (по формуле Гарднера), [3] до сих пор являются одной из актуальных проблем в практике любого репродуктолога.

Пока нет точных маркеров, отображающих рецептивность эндометрия, которые бы четко могли стать предикторами результативности программ ЭКО. Зрелый эндометрий является ключевым моментом при переносе эмбриона/ов, и решение о переносе или сегментации цикла принимается, как правило, исходя из особенностей эндометрия. Рецептивность эндометрия и его способность вступать в адекватный «диалог» с продуктом зачатия являются залогом успешного наступления и вынашивания беременности.

Накоплено много данных о структуре эндометрия. Эндометрий – уникальная ткань, так как за короткий период времени она подвергается острому воспалительному процессу, десквамации и эпителизации с последующей репликацией и трансформацией. Ткань эндометрия восстанавливается без рубцов и патологического фибрирования, к чему не способны другие ткани организма. Имплантация совершается в три стадии: аппозиция, адгезия (прилипание) и инвазия (проникновение) [4, 5]. Трофобласт прилипает к стенке матки и начинает дифференцироваться на цитотрофобласт, сохраняющий связь с оболочкой зародыша, и синцитиотрофобласт – периферический слой в виде массы цитоплазмы с несколькими ядрами без клеточных границ, то есть типичный симпласт. Во время второй стадии лизосомы синцитиотрофобласта выделяют протеолитические, гликолитические и другие ферменты, которые «растворяют» ткани слизистой оболочки матки. Бластоциста активно внедряется между эпителиальными клетками эндометрия и в конечном счете располагается внутри стромы. В месте контакта трофобласта и маточного эпителия происходит своеобразное «самоуничтожение» слизистой оболочки матки. Установлено, что наивысшей ферментативной активностью обладают клетки цитотрофобласта. Процесс имплантации возможен лишь при условии соответствия степени чувствительности эндометрия и способности бластоцисты к имплантации. Эмбрионы, которые начинают взаимодействие с нечувствительным эндометрием, не имплантируются, что дало толчок к развитию теории о существовании «окна имплантации». Окно имплантации определяется как ограниченный период, в течение

которого матка восприимчива к имплантации эмбриона. У человека имплантационное окно ограничено, как правило 20-24-тым днем менструального цикла [6, 7], но точная длительность данного процесса до сих пор остается неизвестной. Регуляция этих процессов достигается за счет сложных структурно-метаболических изменений под воздействием иммунных, молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов, которые приводят к изменению уровня половых стероидов и их влияния на эндометриальную ткань [8].

Подготовка эндометрия к имплантации эмбриона начинается в пролиферативной фазе и продолжается в течение лютеиновой фазы менструального цикла. Под влиянием лютеинизирующего гормона продуцируется прогестерон, прогестерон, в свою очередь, влияет на «молекулярную окружающую среду» бластоцисты, способствуя секреторной трансформации эндометрия, передают важную информацию для имплантации бластоцисты, что обеспечивает готовность эндометрия к имплантации и предотвращает отторжение [9].

На сегодняшний день важной проблемой является нарушение механизмов имплантации, ассоциированное с угнетением рецептивности эндометрия [10]. Выраженные отклонения морфологических, гемодинамических, ультраструктурных, иммунологических и молекулярно-генетических параметров, характеризующих нормальное прегравидарное состояние эндометрия, могут обуславливать снижение его рецептивности [11]. Перечисленные параметры эндометриального гомеостаза потенциально могут рассматриваться как маркеры эндометриальной рецептивности, которые можно использовать как для прогноза наступления индуцированной беременности, так и для контроля эффективности любой терапии, ставящей целью улучшение свойств эндометрия [12].

**Цель исследования:** Оценить механизмы влияния различных факторов риска на рецептивность эндометрия у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary) за последние 25 лет.

#### Результаты:

В руководящих документах последних лет отражено, что хронический эндометрит является единственной верифицированной причиной нарушения рецептивности, то есть приводит к бесплодию (18,8%) и невынашиванию беременности (52,1%).

Хронический эндометрит (N71.1. по МКБ-10, 2012) – клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки. Сложность диагностики хронического эндометрита определяется бессимптомной персистенцией в эндометрии смешанной вирусно-бактериальной флоры. В большинстве случаев инфекция обнаруживается не в цервикальном канале, а в биоптате эндометрия, причем воспалительные изменения наблюдаются как в функциональном, так и базальном слое эн-

дометрия. В большинстве случаев генитальные инфекции развиваются восходящим путем, причем источником инфицирования является микрофлора влагалища. Кроме того, 70-80% специфических инфекций, входящих в группу передающихся половым путем, диагностируются на фоне нарушения влагалищного микроценоза [13]. Это говорит о первостепенной значимости нормального равновесия влагалищного биотопа для поддержания колонизационной резистентности.

Бактерии, микоплазмы вызывают апоптоз, атрофию, вирусы – тромбоваскулиты, хламидии – фиброз и фибробластическую трансформацию. Независимо от этиологического фактора, имеют место дистрофические изменения покровных эпителиоцитов: от легких при микоплазменной инфекции до выраженной альтерации при вирусной, хламидийной, бактериальной и смешанной инфекции. Морфологические варианты хронического эндометрита: атрофический (атрофия желез, фиброз стромы, ее инфильтрация лимфоидными элементами, формирование мелких кист эндометрия) и гипертрофический (отек стромы, зияние спиральных артерий, инфильтрация стромы лимфоидными элементами) [14].

В свою очередь при хроническом эндометрите чаще встречается синдром «тонкого эндометрия» [15]. «Тонкий» эндометрий является сложным и до конца не изученным феноменом в современной репродуктологии. В литературе отсутствует общепризнанный подход как к определению понятия «тонкого эндометрия», так и к путям решения этой проблемы. «Тонкий» эндометрий характеризуется медленным ростом грандулярного эпителия, высоким внутриматочным кровообращением, снижением выработки фактора эндотелиального роста и малым развитием капиллярной сети. Высокое кровоснабжение в радиальных артериях является триггером неправильного роста эпителия и, как результат, приводят к снижению фактора эндотелиального роста эндометрия. Низкий фактор эндотелиального роста является причиной низкой васкуляризации, который в дальнейшем снижает кровоснабжение в эндометрии [16]. Синдром «тонкого» эндометрия относится к сонографической характеристике эндометрия, когда его толщина не соответствует фазе менструального цикла и составляет менее 7 мм в преовуляторном периоде. Это оказывает выраженное негативное влияние на наступление беременности и результаты имплантации как естественным путем, так и с применением ВРТ [17]. Причины тонкого эндометрия: воспалительные (аутоиммунное воспаление), идиопатическое (индивидуальная маточная архитектура), ятрогенные (травматическое повреждение архитектоники эндометрия, синехии) [18].

Длительная бессимптомная персистенция в эндометрии инфекционных агентов приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, ее рецептивном аппарате, вызывая иммунные нарушения, дисбаланс цитокинов, активности эстрогенов в эндометрии.

В свою очередь, снижение иммунологической реактивности, особенно под действием различных неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов, приводит к подавлению способности клеток организма продуцировать интерферон, депрессии Т-системы, снижению Т-су-

прессорной активности, повышением относительного количества NK-клеток, истощением резервных возможностей фагоцитов периферической крови, повышением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, ИПФВ-1).

Натуральные киллеры (NK) являются основной популяцией иммунокомпетентных клеток в эндометрии, влияющей на репродуктивный успех. К середине секреторной фазы их количество увеличивается до 60% и в ранние сроки беременности – до 75%. Натуральные киллеры эндометрия представлены на 70-80% CD56brightCD16- клетками и 20-30% CD56dimCD16+ клетками (с высокой экспрессией высоко аффинного Fcγ-рецептора) [19].

Натуральные киллеры эндометриального типа CD56brightCD16- являются менее цитотоксичными и играют ключевую роль в поддержании беременности в результате продукции ангиогенных факторов (VEGF), которые способствуют ремоделированию спиральных артерий, секретируют факторы роста и цитокины, которые направляют миграцию и инвазию трофобласта [20, 21].

Иммунопатологическое состояние проявляется не только уменьшением общего количества иммунокомпетентных клеток, но и нарушением кооперационных связей между субпопуляциями клеток иммунной системы.

При синдроме «тонкого» эндометрия особую значимость придают специализированным регуляторным лимфоцитам T-regs (CD4+CD25+FoxP3). Эта субпопуляция контролирует иммунный ответ, тормозит высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, поддерживая толерантность к имплантирующейся бластоцисте и развивающемуся плоду [22].

Длительный хронический воспалительный процесс постепенно приводит к истощению фагоцитарной системы. Это выражается в снижении функционального резерва и недостаточной продукции ИЛ-1, что влечет за собой нарушение кооперативного взаимодействия моноцитов, нейтрофилов и других клеток, участвующих в иммунном ответе, и является следствием функционального истощения иммунокомпетентных клеток [23, 24].

При элементарном нарушении маточного кровообращения может также снижаться рецептивность эндометрия, приводя к неудачам имплантации эмбриона. Поэтому одной из немаловажных причин бесплодия у женщин может быть неадекватная перфузия матки. Эндометриальная перфузия – процесс кровоснабжения субэндометриальной и эндометриальной ткани, который оценивается с помощью ультразвуковой диагностики, доплерографии и магнитно-резонансной томографии. При ультразвуковом исследовании в фазу пролиферации и преовуляции эндометрий утолщается и приобретает «трехслойный» вид [23, 32]. Толщину эндометрия измеряют по самым крайним точкам эндометрия клипсами перпендикулярно срединной оси тела матки [25] с помощью ультразвуковой диагностики. На сегодня это – самый неинвазивный предиктор нарушений маточного кровообращения.

Гистероскопия или пайпель-биопсия с последующим гистологическим исследованием эндометрия в период «окна имплантации» позволяют определить значительные ультраструктурные изменения в морфологии эндо-

метриальных эпителиальных клеток [26].

Снижение рецептивности эндометрия связывают с дисфункцией регуляции гормонов на всех уровнях системы «гипоталамус-гипофиз-яичники-эндометрий». Существуют исследования, демонстрирующие снижение экспрессии рецепторов эстрогена (PЭ) в стромальных клетках у пациентов с гипоплазией эндометрия во время пролиферативной и секреторной фаз, тогда как в железистых эпителиальных клетках такое снижение происходит только во время пролиферативной фазы [8, 27].

Учитывая все вышеперечисленные факторы риска, перед программой ЭКО и переносом эмбриона/ов следует учесть, что предимплантационная подготовка женщин с рецидивирующими нарушениями имплантации должна включать применение комплексного этиопатогенетического лечения. Учитывая ведущую роль инфекции (хронического эндометрита) в генезе нарушения имплантации, на первом этапе предимплантационной подготовки необходимо провести эрадикацию микробного агента (патогенных вирусов, бактерий, грибов) из эндометрия и иммуномодулирующую терапию.

На сегодняшний день известно, что резистентность микроорганизмов к факторам иммунной защиты (подавление фагоцитарной активности, цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток) и антибактериальным препаратам продолжает стремительно расти. Причины этого заключаются в формировании так называемых бактериальных биопленок [28]. Известно, что более 90% бактерий в организме существуют не свободно, а в виде биопленок, прикрепленных к субстрату. С учетом этого, на современном этапе основу базовой антибактериальной терапии должны составлять антибиотики широкого спектра действия, обладающие высокой способностью проникновения в биопленку. К таким препаратам отнесены комбинации макролидов последнего поколения с нитроимидазолами (джозамицин+метронидазол), защищенные пенициллины с фторхинолонами II поколения (амоксциллин с клавулановой кислотой + офлоксацин), а также моксифлоксацин, согласно рекомендациям Европейского руководства по лечению воспалительно-инфекционных заболеваний [29].

В качестве иммуномодулирующей терапии, в комплексной терапии патогенетически оправдано применение препаратов цитокинов, таких как суперлимф, рекомбинантный интерлейкин-2, а также адаптогенов, содержащие сбалансированный комплекс биологически активных компонентов, таких как антиоксиданты, витамины, микроэлементы [30].

Восстановление морфофункционального потенциала эндометрия при хроническом эндометрите включает применение витаминов, действие которых направлено на устранение последствий вторичных повреждений: коррекцию метаболических нарушений, последствий ацидоза, усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в том числе угнетение анаэробного гликолиза, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

Для улучшения этих процессов в ткани эндометрия в настоящее время используют витамин D. В програм-



мах ЭКО беременность наступает в 1,5 раза чаще у женщин с достаточным уровнем витамина D [31]. Витамин D участвует во взаимодействии эмбриона и эндометрия, улучшая имплантацию эмбриона с помощью различных молекулярных и цитокиновых механизмов. Применение витамина D в виде Ультра Д3 25 мкг (1000 ME) в программах ЭКО способствует коррекции метаболических нарушений, улучшению качества эндометрия, восстановлению менструального цикла, повышению фертильности как у бесплодных, так и фертильных женщин (доноров яйцеклеток) [32].

Включение в комплексную терапию мио-инозитола с L-метилфолатом кальция (метафолином) в составе Фертifoлина является важным компонентом терапии. Применение инозитола в рамках прегравидарной подготовки способствует улучшению исходов применения ВРТ: снижаются дозы рФСГ и длительность стимуляции, что может снизить риск развития синдрома гиперстимуляции яичников; возрастает количество ооцитов и эмбрионов хорошего качества. У женщин, проходящих повторные циклы стимуляции овуляции в протоколах ЭКО, прием инозитола и фолата позволяет уменьшить число используемых зрелых ооцитов (за счет снижения гормональной нагрузки при стимуляции и улучшения качества получаемых ооцитов и эмбрионов) без снижения числа клинических беременностей. Проведенные исследования демонстрируют достоверное увеличение частоты наступления беременности в различных протоколах ВРТ на фоне приема инозитола [33].

Второй этап комплексного лечения включает гормонотерапию с использованием альтернативных путей доставки (трансдермальный и вагинальный). При этом, трансдермальный путь обеспечивает стабильный уровень

эстрадиола и минует первый пассаж через печень. Рядом исследований продемонстрировано, что при трансдермальном введении препаратов эстрадиола в сравнении с пероральным путем достигается более выраженный рост эндометрия. Авторами установлено, что трансдермальное введение препаратов эстрадиола оказывает благоприятное воздействие на рецептивность эндометрия. Особую важность с учетом «тонкого» эндометрия представляют результаты исследований, доказывающие, что использование трансдермальных препаратов эстрадиола в период фолликулярной фазы и далее обеспечивало более полноценное формирование пиноподий – маркера окна имплантации и способствовало повышению рецептивности эндометрия к нидации бластоцисты [34].

Следует отметить, что достижение эффективности лечения возможно лишь при комплексном подходе, предусматривающем четкий диагностический алгоритм, патогенетически обоснованную тактику лечения и реабилитации с позиций персонализированной медицины.

Закключение: Проблема рецидивирующих нарушений имплантации в ЭКО программах является многофакторной. У женщин с нереализованной репродуктивной функцией должны применяться реабилитационные мероприятия после неудачной попытки оплодотворения для профилактики нарушений гомеостаза, адекватное обезболивание при трансвагинальной пункции фолликулов яичников. Помимо гормональной терапии с трансдермальными формами эстрадиола, комплекс реабилитационных мероприятий должен включать иммуномодулирующую терапию, психотерапию и витаминотерапию.



## ЭНДОМЕТРИЯЛЫҚ РЕЦЕПТИВТІЛІК БАҒДАРЛАМАЛАРДЫҢ ҚРТ СӘТТІЛІГІНІҢ КЕПІЛІ РЕТІНДЕ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Г.Ж. Анартаева<sup>1,3</sup>, А.М. Құрманова<sup>1,2</sup>, Н.М. Мамедалиева<sup>2</sup>, С.Б. Байқошқарова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup> Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

<sup>3</sup> Қазақ медициналық институты «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы, Қазақстан Республикасы

<sup>4</sup> Ecomed clinic group, Алматы, Қазақстан Республикасы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Бүгінгі таңда Қазақстанда экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларының табыстылығы 38% құрайды.

**Зерттеу мақсаты:** Әйелдердің экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларындағы эндометрий рецептивтілігіне әр түрлі қауіп факторларының әсер ету механизмдерін бағалау.

**Материалдар мен әдістер.** Бұл шолуды жазу үшін ресейлік және халықаралық іздеу жүйелеріндегі (PubMed, eLibrary) соңғы 25 жыл ішіндегі отандық және шетелдік басылымдарды іздеу жүргізілді.

**Нәтижелер.** Созылмалы эндометрит - рецептивтіліктің бұзылуының анықталған себебі. Көптеген зерттеулерде экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларының нәтижесіне бактерияға қарсы, қабынуға қарсы, иммунтүрлендіруші, эстрогендердің трансдермальды нысандарымен гормондық терапияны және дәруменді терапияны пайдалана отырып кешенді емдеудің жағымды әсері дәлелденді.

**Қорытынды:** ЭКҰ бағдарламаларында имплантациялардың қайталанатын бұзылу проблемасы көп факторлы болып табылады. Репродуктивті функциясы іске асырылмаған әйелдерде ұрықтандырудың сәтсіз әрекетінен кейін гомеостаз бұзылыстарының алдын алу үшін оңалту шаралары, аналық без фолликулдарының трансвагиналды пункциясы кезінде ауырсынуды барабар басу қолданылуы тиіс. Эстрадиолдың трансдермальды нысандары бар гормондық терапиядан басқа, оңалту шараларының кешеніне иммунтүрлендіруші терапия, психотерапия және дүрімендік терапия кіруі керек.

### Кіріспе:

Бүгінгі таңда Қазақстанда экстракорпоралдық ұрықтандыру (ЭКҰ) бағдарламаларының табысы 38%-ды құрайды [1]. АҚШ-тағы қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ) қоғамының бір зерттеуінде 42 жасқа толмаған әйелдер үшін ЭКҰ бағдарламаларының табыстарындағы (жыл сайын 0,3% - дан 1,5% - ға дейін) жыл сайынғы прогрестің заңдылығы есептелді. Ғалымдар жыл сайынғы жетістіктердің заңдылығын Мур формуласына көшірді және репродуктологияның тұрақты дамуы кезінде 2053 жылға қарай пациенттерде көшірілген әрбір эмбрионның 100% имплантациясына қол жеткізіледі деген қорытындыға келді [2].

Алайда, ооциттерді экстракорпоралдық ұрықтандыру бағдарламаларында имплантацияның қайталанатын бұзылыстары және эмбриондарды жатыр қуысына көшіру (ЭКҰ және ЭК), яғни кем дегенде жақсы сапалы бластоцист (Гарднер формуласы бойынша) жатыр қуысына көшірген кезде жүктіліктің 3 немесе одан да көп рет болмауы, [3] кез-келген репродуктологтың тәжірибесіндегі өзекті мәселелердің бірі болып табылады.

Эндометрияның рецептивтілігін көрсететін нақты маркерлер жоқ, олар ЭКҰ бағдарламаларының тиімділігін болжай алатын еді. Жетілген эндометрия эмбрионды/дарды көшіру кезінде маңызды болып табылады және циклды беру немесе сегментациялау туралы шешім, әдетте, эндометрияның ерекшеліктеріне байланысты қабылданады. Эндометрияның рецептивтілігі және оның тұжырымдама өнімімен барабар «диалогқа» кіру қабілеті жүктіліктің сәтті басталуы мен жүктілік кепілі болып табылады.

Эндометрия құрылымы туралы көптеген мәліметтер жинақталған. Эндометрия - бұл ерекше тін, өйткені қысқа

уақыт ішінде ол жедел қабыну процесіне, десквамацияға және эпителизацияға ұшырайды, содан кейін репликация мен қайта құрылады. Эндометриялық тін тыртықсыз және патологиялық фиброзсыз қалпына келеді, оған ағзаның басқа тіндері қабілетті емес. Имплантация үш сатыда жүзеге асырылады: аппозиция, адгезия (жабысу) және инвазия (ену) [4, 5]. Трофобласт жатыр қабырғасына жабысып, эмбрион қабығымен байланысын сақтайтын цитотрофобластқа және синцитиотрофобласт – жасуша шекаралары жоқ бірнеше ядролары бар цитоплазманың массасы түрінде перифериялық қабат, яғни типтік симпластқа дифференциалай бастайды. Синцитиотрофобласт лизосомасының екінші кезеңінде протеолитикалық, гликолитикалық және басқа ферменттер бөлінеді, олар жатырдың шырышты қабығын «ерітеді». Бластоцист эндометрияның эпителий жасушалары арасында белсенді түрде енгізіліп, ақыр соңында строма ішінде орналасады.

Трофобласт пен жатыр эпителийінің түйіскен жерінде жатырдың шырышты қабығының өзіндік «өзін-өзі жою» жүреді. Цитотрофобласт жасушалары ең жоғары ферментативті белсенділікке ие екендігі анықталды. Имплантация процесі эндометрияның сезімталдық дәрежесі мен бластоцистің имплантацияға қабілеттілігі сәйкес келген жағдайда ғана мүмкін болады. Сезімтал эндометриямен әрекеттесуді бастайтын эмбриондар имплантацияланбайды, бұл «имплантация терезесінің» болуы туралы теорияның дамуына серпін берді. Имплантация терезесі жатырдың эмбрион имплантациясына сезімтал болатын шектеулі кезең ретінде анықталады. Адамдарда имплантация терезесі шектеулі, әдетте етеккір циклінің 20-24-ші күні [6, 7], бірақ бұл процестің нақты ұзақтығы

әлі белгісіз. Сезімтал емес эндометриямен әрекеттесуді бастайтын эмбриондар имплантацияланбайды, бұл «имплантация терезесінің» болуы туралы теорияның дамуына серпін берді. Имплантация терезесі жатырдың эмбрион имплантациясына сезімтал болатын шектеулі кезең ретінде анықталады. Адамдарда имплантация терезесі шектеулі, әдетте етеккір циклінің 20-24-ші күні [6, 7], бірақ бұл процестің нақты ұзақтығы әлі белгісіз. Бұл процестерді реттеуге жыныстық стероидтардың деңгейінің өзгеруіне және олардың эндометриальды тіндерге әсеріне әкелетін иммундық, молекулалық-генетикалық және эпигенетикалық механизмдердің әсерінен күрделі құрылымдық-метаболикалық өзгерістер арқылы қол жеткізіледі [8].

Эндометрияны эмбрионды имплантациялауға дайындау пролиферативті фазада басталады және етеккір циклінің лютеальды фазасында жалғасады. Лютеинизациялық гормонның әсерінен прогестерон шығарылады, прогестерон өз кезегінде бластоцистің «молекулалық ортасына» әсер етеді, эндометрияның секреторлық түрленуіне ықпал етеді, бластоцисті имплантациялау үшін маңызды ақпаратты таратады, бұл эндометрияның имплантацияға дайындығын қамтамасыз етеді және бас тартуға жол бермейді [9].

Бүгінгі күні маңызды проблема эндометрияның рецептивтілігінің бәсеңдеуімен астасқан имплантация механизмдерінің бұзылуы болып табылады [10]. Эндометрияның қалыпты преградиварлық жағдайын сипаттайтын морфологиялық, гемодинамикалық, ультрақұрылымдық, иммунологиялық және молекулалық-генетикалық параметрлердің айқын ауытқулары оның рецептивтілігінің төмендеуіне себеп болуы мүмкін [11]. Эндометриялық гомеостаздың аталған параметрлерін эндометриялық рецептивтіліктің белгілері ретінде қарастыруға болады, оларды индукцияланған жүктіліктің басталуын болжау үшін де, эндометрияның қасиеттерін жақсартуға бағытталған кез-келген терапияның тиімділігін бақылау үшін де қолдануға болады [12].

**Зерттеу мақсаты:** Экстракорпоральдық ұрықтандыру бағдарламаларында әйелдерде эндометрияның рецептивтілігіне әртүрлі қауіп факторларының әсер ету механизмдерін бағалау.

**Материалдар мен әдістер.** Осы шолуды жазу үшін соңғы 25 жыл ішінде ресейлік және халықаралық іздеу жүйелеріндегі (PubMed, eLibrary) отандық және шетелдік жарияланымдарды іздеу жүзеге асырылды.

#### Нәтижелері:

Соңғы жылдардағы нұсқаулық құжаттарда созылмалы эндометрит рецептивтіліктің бұзылуының жалғыз верификацияланған себебі болып табылады, яғни бедеулікке (18,8%) және жүктіліктің нашарлауына (52,1%) әкеледі.

Созылмалы эндометрит (N71.1. по МКБ-10, 2012) – клиникалық-морфологиялық синдром, онда эндометрияның инфекциялық агентпен тұрақты зақымдануы нәтижесінде жатыр денесінің шырышты қабығының циклдік биотрансформациясы мен рецептивтілігін бұзатын бірнеше қайталама морфофункционалды өзгерістер пайда болады. Созылмалы эндометрит диагностикасының күрделілігі аралас вирустық-бактериялық флораның эндометриясындағы асимптоматикалық тұрақтылықпен

анықталады. Көп жағдайда инфекция жатыр мойны каналында емес, эндометриялық биоптатта кездеседі, қабыну өзгерістері эндометрияның функционалды және базальды қабатында да байқалады. Көптеген жағдайларда жыныстық инфекциялар өсіп келе жатқан жолмен дамиды, ал инфекция көзі вагинальды микрофлора болып табылады. Сонымен қатар, жыныстық жолмен берілетін топқа кіретін ерекше инфекциялардың 70-80%-ы вагинальды микроценоздың бұзылуы аясында диагноз қойылады [13]. Бұл колонизацияға төзімділікті сақтау үшін вагинальды биотоптың қалыпты тепе-теңдігінің маңыздылығын көрсетеді.

Бактериялар, микоплазмалар апоптозды, атрофияны, вирустар – тромбоваскулитті, хламидиозды – фиброзды және фибробластикалық трансформацияны тудырады. Этиологиялық факторға қарамастан, эпителиоциттердің дистрофиялық өзгерістері бар: микоплазмалық инфекциядағы өкпеден вирустық, хламидиальды, бактериялық және аралас инфекциядағы айқын өзгеруге дейін. Созылмалы эндометриттің морфологиялық нұсқалары: атрофиялық (бездердің атрофиясы, строма фиброзы, оның лимфоидты элементтермен инфильтрациясы, кішкентай эндометриялық кисталардың пайда болуы) және гипертрофиялық (строманың ісінуі, спиральды артериялардың зияндылығы, строманың лимфоидты элементтермен инфильтрациясы) [14].

Өз кезегінде созылмалы эндометритте «жұқа эндометрия» синдромы жиі кездеседі [15]. «Жұқа» эндометрия қазіргі репродуктологияда күрделі және толық зерттелмеген құбылыс болып табылады. Әдебиетте «жұқа эндометрия» ұғымын анықтауға да, осы мәселені шешудің жолдарына да жалпыға бірдей қабылданған тәсіл жоқ. «Жұқа» эндометрия гранулярлы эпителийдің баяу өсуімен, жатыр ішілік қан айналымының жоғарылығымен, эндотелий өсу факторының төмендеуімен және капиллярлық желінің аз дамуымен сипатталады. Радиалды артериялардағы жоғары қанмен қамтамасыз ету эпителийдің дұрыс емес өсуінің қоздырғышы болып табылады және нәтижесінде эндометрийдің эндотелий өсу факторының төмендеуіне әкеледі. Эндотелий өсуінің төмен факторы төмен васкуляризацияның себебі болып табылады, ол кейіннен эндометрияда қанмен қамтамасыз етуді төмендетеді [16]. «Жұқа» эндометрия синдромы эндометрияның сонографиялық сипаттамасын білдіреді, оның қалыңдығы етеккір циклінің фазасына сәйкес келмесе және овуляцияға дейінгі кезеңде кемінде 7 мм-ді құрайды. Бұл жүктіліктің басталуына және имплантацияның нәтижелеріне табиғи түрде де, КРТ қолдану арқылы да теріс әсер етеді [17]. Жұқа эндометрияның себептері: қабыну (аутоиммунды қабыну), идиопатиялық (жеке жатыр архитектурасы), ятрогенді (эндометрия архитектурасының травматикалық зақымдануы, синехия) [18]. Жұқпалы агенттердің эндометриясындағы ұзақ асимптоматикалық тұрақтылық тіндердің құрылымында, оның рецептивті аппаратында айқын өзгерістерге алып келеді, иммундық бұзылыстарды, цитокиндердің теңгерімсіздігін, эндометриядағы эстрогендердің белсенділігін тудырады.

Өз кезегінде, иммунологиялық реактивтіліктің төмендеуі, әсіресе әртүрлі қолайсыз эндогендік және экзогендік факторлардың әсерінен, дене жасушаларының

интерферон шығару қабілетін басуға, Т-жүйесінің депрессиясына, Т-супрессорлық белсенділіктің төмендеуіне, NK-жасушаларының салыстырмалы мөлшерінің жоғарылауына, перифериялық қан фагоциттерінің резервтік мүмкіндіктерінің сарқылуына, қабынуға қарсы цитокиндер концентрациясының жоғарылауына әкеледі (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИПФВ-1).

Табиғи киллерлер (NK) – бұл репродуктивті жетістікке әсер ететін эндометриядағы иммунокомпетентті жасушалардың негізгі популяциясы. Секреторлық фазаның ортасына қарай олардың саны 60%-ға дейін және жүктіліктің ерте кезеңінде – 75%-ға дейін артады. Табиғи эндометрия киллерлері 70-80% CD56brightCD16 - жасушаларда және 20-30% CD56dimCD16+ жасушаларда (жоғары аффиндік Fcy-рецептордың жоғары экспрессиясымен) ұсынылған [19].

CD56brightCD16 эндометриялық типтегі табиғи киллерлер аз цитотоксикалық болып табылады және спиральды артериялардың қалпына келуіне ықпал ететін ангиогендік факторлардың (VEGF) өндірісі нәтижесінде жүктілікті сақтауда маңызды рөл атқарады, трофобластың көші-қоны мен инвазиясын басқаратын өсу факторлары мен цитокиндерді шығарады [20, 21].

Иммунопатологиялық жағдай иммунокомпетентті жасушалардың жалпы санының азаюымен ғана емес, сонымен қатар иммундық жүйе жасушаларының субпопуляциясы арасындағы кооперациялық байланыстардың бұзылуымен де көрінеді.

«Жұқа» эндометрия синдромында T-regs (CD4+CD25+FoxP3) арнайы реттеуші лимфоциттерге ерекше мән беріледі. Бұл субпопуляция иммундық реакцияны бақылайды, цитокиндер мен қабыну медиаторларының шығарылуын тежейді, имплантацияланатын бластоцист пен дамып келе жатқан ұрыққа төзімділікті сақтайды [22].

Ұзақ созылмалы қабыну процесі біртіндеп фагоцитарлық жүйенің сарқылуына әкеледі. Бұл функционалды резервтің төмендеуімен және ИЛ-1 өндірісінің жеткіліксіздігімен көрінеді, бұл моноциттердің, нейтрофилдердің және иммундық реакцияға қатысатын басқа жасушалардың кооперативті өзара әрекеттесуінің бұзылуына әкеледі және иммунокомпетентті жасушалардың функционалды сарқылуының салдары болып табылады [23, 24].

Жатыр қан айналымының қарапайым бұзылуында эндометрияның рецептивтілігі де төмендеуі мүмкін, бұл эмбрион имплантациясының сәтсіздіктеріне әкеледі. Сондықтан әйелдердегі бедеуліктің маңызды себептерінің бірі жатырдың жеткіліксіз перфузиясы болуы мүмкін. Эндометриальды перфузия – ультрадыбыстық диагностика, доплерография және магнитті-резонансты томография көмегімен бағаланатын субэндометриальды және эндометриальды тіндерді қанмен қамтамасыз ету процесі. Ультрадыбыстық зерттеу кезінде эндометрия пролиферация және преовуляция фазасында қалындайды және «үш қабатты» түрге ие болады [23, 32]. Эндометрияның қалыңдығы ультрадыбыстық диагностика арқылы эндометрияның ең шеткі нүктелерімен жатыр денесінің ортаңғы осіне перпендикуляр клиптермен өлшенеді [25]. Бүгінгі таңда бұл жатырдың қан айналымы бұзылыста-

рының ең инвазивті емес болжаушысы.

«Имплантация терезесі» кезеңінде эндометрияны гистологиялық зерттеумен бірге гистероскопия немесе пайпель-биопсия эндометриялық эпителий жасушаларының морфологиясындағы маңызды ультрақұрылымдық өзгерістерді анықтауға мүмкіндік береді [26].

Эндометрияның рецептивтілігінің төмендеуі «гипоталамус-гипофиз-аналық без-эндометрия» жүйесінің барлық деңгейлеріндегі гормондарды реттеудің дисфункциясымен байланысты. Проллиферативті және секреторлық фазалар кезінде эндометрия гипоплазиясы бар пациенттерде стромальды жасушаларда эстроген рецепторларының (PЭ) экспрессиясының төмендеуін көрсететін зерттеулер бар, ал безді эпителий жасушаларында мұндай төмендеу тек пролиферативті фазада болады [8, 27].

Жоғарыда аталған барлық қауіп факторларын ескере отырып, ЭКҰ және эмбрионды/дарды көшіру бағдарламасының алдында имплантацияның қайталанатын бұзылулары бар әйелдерді имплантациялау алдындағы даярлау кешенді этиопатогенетикалық емдеуді қолдануды қамтуы тиіс. Имплантацияның бұзылу генезінде инфекцияның (созылмалы эндометриттің) жетекші рөлін ескере отырып, имплантация алдындағы дайындықтың бірінші кезеңінде эндометриядан микробтық агентті (патогенді вирустар, бактериялар, саңырауқұлақтар) эрадикациялау және иммуномодуляциялық ем жүргізу қажет.

Бүгінгі таңда микроағзалардың иммундық қорғаныс факторларына (фагоцитарлық белсенділікті, иммунокомпетентті жасушалардың цитотоксикалық белсенділігін басу) және бактерияға қарсы препараттарға төзімділігі қарқынды өсіп келе жатқаны белгілі. Мұның себептері бактериялық биоүлдірлер деп аталады [28]. Денедегі бактериялардың 90% - дан астамы еркін емес, бірақ субстратқа бекітілген биоүлдірлер түрінде болатыны белгілі. Осыны ескере отырып, қазіргі кезеңде негізгі бактерияға қарсы терапияның негізі биоүлдірлерге ену қабілеті жоғары кең спектрлі антибиотиктер болуы керек.

Мұның себептері бактериялық биоүлдірлер деп аталады [28]. Денедегі бактериялардың 90%-дан астамы еркін емес, бірақ субстратқа бекітілген биоүлдірлер түрінде болатыны белгілі. Осыны ескере отырып, қазіргі кезеңде негізгі бактерияға қарсы терапияның негізі биоүлдірлерге ену қабілеті жоғары кең спектрлі антибиотиктер болуы керек. Мұндай препараттарға соңғы буын макролидтерінің нитроимидазолдармен (джозамицин+метронидазол), II буын фторхинолондарымен қорғалған пенициллиндер (клавулан қышқылымен амоксициллин + офлоксацин), сондай-ақ моксифлоксацин қабыну-инфекциялық ауруларды емдеу жөніндегі Еуропаық Нұсқаулықтың ұсынымдарына сәйкес жатқызылған [29].

Иммуномодуляциялық терапия ретінде кешенді терапияда суперлимф, рекомбинантты интерлейкин-2 сияқты цитокин препараттарын, сондай-ақ антиоксиданттар, дәрумендер, микроэлементтер сияқты биологиялық белсенді компоненттердің теңдестірілген кешені бар адаптогендерді қолдану патогенетикалық тұрғыдан негізделген [30].

Созылмалы эндометритте эндометрияның морфофункционалды әлеуетін қалпына келтіру әрекеті қайталама зақымданулардың салдарын жоюға бағытталған дәрумендерді қолдануды қамтиды: метаболикалық бұ-



зылуларды түзету, ацидоз салдары, тіндік метаболизмді күшейту, жасушалардағы энергия процестерін белсендіру, тіндік гипоксияның салдарын жою, соның ішінде анаэробты гликолизді тежеу, гемодинамиканы және эндометрияның рецепторлық аппаратының белсенділігін қалпына келтіру.

Қазіргі уақытта эндометрия тінінде осы процестерді жақсарту үшін D дәрумені қолданылады, ЭКҰ бағдарламаларында D дәрумені жеткілікті деңгейі бар әйелдерде жүктілік 1,5 есе жиі кездеседі [31]. D дәрумені эмбрион мен эндометрияның өзара әрекеттесуіне қатысады, әр түрлі молекулалық және цитокиндік механизмдер арқылы эмбрион имплантациясын жақсартады. D витаминін ультра Д3 25 мкг (1000 ХБ) түрінде ЭКҰ бағдарламаларында қолдану метаболизмдік бұзылуларды түзетуге, эндометрия сапасын жақсартуға, етеккір циклын қалпына келтіруге, бедеулік және ұрықтанған әйелдерде (аналық жасушалар донорлары) құнарлылықты арттыруға ықпал етеді [32].

Кешенді терапияға фертифолин құрамында кальций L -метилфолаты (метафолин) бар мио-инозитолды қосу терапияның маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Прегравидарлық дайындық шеңберінде инозитолды қолдану ҚРТ қолдану нәтижелерін жақсартуға ықпал етеді: рФСГ дозалары және ынталандыру ұзақтығы төмендейді, бұл аналық бездердің гиперстимуляция синдромының даму қаупін төмендетуі мүмкін; сапасы жақсы ооциттер мен эмбриондар саны артады. ЭКҰ хаттамаларында овуляцияны ынталандыру циклын қайталайтын әйелдерде инозит пен фолатты қабылдау клиникалық жүктілік санын төмендетпей, пайдаланылған жетілген ооциттердің санын азайтуға мүмкіндік береді (ынталандыру кезінде гормоналды жүктемені азайту және алынған ооциттер мен эмбриондардың сапасын жақсарту арқылы). Жүргізілген зерттеулер инозитолды қабылдау аясында түрлі ҚРТ хаттамаларында жүктіліктің басталу жиілігінің

сенімді артуын көрсетеді [33].

Кешенді емдеудің екінші кезеңі жеткізудің балама жолдарын (трансдермальды және вагинальды) қолдана отырып гормондық терапияны қамтиды. Сонымен қатар, трансдермальды жол эстрадиолдың тұрақты деңгейін қамтамасыз етеді және бауыр арқылы алғашқы өткелден өтеді. Бірқатар зерттеулер эстрадиол препараттарын ауыз арқылы қабылдау жолымен салыстырғанда трансдермальды енгізу кезінде эндометрияның айқын өсуіне қол жеткізілетінін көрсетті. Авторлар эстрадиол препараттарын трансдермальды енгізу эндометрияның рецептивтілігіне пайдалы әсер ететіндігін анықтады. «Жұқа» эндометрияны ескере отырып, фолликулярлық фаза кезеңінде эстрадиолдың трансдермальды препараттарын қолдану имплантация терезесінің пиноподий маркерінің неғұрлым толық қалыптасуын қамтамасыз ететіндігін және бластоцистің нидацияға эндометрияның рецептивтілігін арттыруға ықпал ететіндігін дәлелдейтін зерттеу нәтижелері ерекше маңызды [34].

Емдеудің тиімділігіне нақты диагностикалық алгоритмді, дербестендірілген медицина тұрғысынан емдеу мен оңалтудың патогенетикалық негізделген тактикасын көздейтін кешенді тәсілмен ғана қол жеткізуге болатындығын атап өткен жөн.

**Қорытынды:** ЭКҰ бағдарламаларында имплантацияның қайталанатын бұзылу проблемасы көп факторлы болып табылады. Іске асырылмаған репродуктивті функциясы бар әйелдерде гомеостаз бұзылыстарының алдын алу үшін ұрықтандырудың сәтсіз әрекетінен кейін оңалту шаралары, аналық без фолликулаларының трансвагинальды пункциясы кезінде тиісті анестезия қолданылуы керек. Эстрадиолдың трансдермальды формалары бар гормондық терапиядан басқа, оңалту шараларының кешеніне иммуномодуляциялық терапия, психотерапия және витаминдік терапия кіруі керек.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

1. European Society of Human Reproduction and Embryology. Strasburg, 22nd -23th February 2018. www.ESHRE.eu;
2. Jacques C., Alikani M., Bisignano A. *Reprod. Biomed. Online*, 2012; 25(6): 549-550. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.08.004>;
3. Wilcox A.J., Weinberg C.R., O'Connor J.F., Baird D.D., Schlatterer J.P., Canfield R.E., Armstrong E.G., Nisula B.C. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319(4): 189-194. <https://doi.org/10.1056/NEJM198807283190401>;
4. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2014; 72(3): 262-269. <https://doi.org/10.1111/aji.12259>;
5. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / под ред. В. Е. Радзинского. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 728 с. [Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam : uchebnoe posobie / pod red. V. E. Radzinskogo. - 5-e izd., pererab. i dop. - M. : GE'OTAR-Media, 2015. - 728 s.];
6. Yamada H., Morikawa M., Kato E.H., Shimada S., Kobashi G., Minakami H.P. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2003; 50: 351-354;
7. Kaur R., Gupta K. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.*, 2016; 6(2): 79-83. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.179024>;
8. Polanski L.T., Barbosa M.A., Martins W.P., Baumgarten M.N., Campbell B., Brosens J., Quenby S., Raine-Fenning N. *Hum. Reprod.*, 2014; 29: 65-75;
9. Timeva T., Shterev A., Kyurkchiev S. *J. Reprod. Infertil.*, 2014; 15(4): 173-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473625>;
10. Yamamoto T., Tekahashi Y., Kase N., Mori H. *AJRI*, 1998; 40: 274.
11. Fukui A., Fujii S., Yamaguchi E., Kimura H., Sato S., Saito Y. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999; 41: 413-422.
12. Quenby S., Bates M., Doig T. et al. *Hum. Reprod.*, 1999; 9: 2386-2391.
13. Лобзин Ю.В. *Ж. инфектологии*, 2013; 5(3): 15 [Lobzin Yu.V. *Zh. infektologii*, 2013; 5(3): 15];
14. Серов В.Н. Лечение невынашивания беременности – актуальная проблема. Материалы симпозиума «Мать и Дитя». – М., 2005. [Serov V.N. *Lechenie nevynashivaniya beremennosti – aktualnaya problema. Materialy simpoziuma «Mat i Ditya»*. – M., 2005];
15. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. *Status Praesens*, 2014; 12: 74-82 [Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aydagulova S.V. *Status Praesens*, 2014; 12: 74-82];
16. Du J., Lu H., Yu X., Lü Z., Mi L., Zhang X. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(3): e18848. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018848>;
17. Бугрова О.Г., Кира Е.Ф. Новые технологии в акушерстве и гинекологии: Материалы научного форума. – М., 1999. – С. 258-259 [Bugrova O.G., Kira E.F. *Novye texnologii v akusherstve i ginekologii: Materialy nauchnogo foruma*. – M., 1999. – S. 258-259];
18. Russell P., Sacks G., Tremellen K., Gee A. *Pathology*, 2013; 45(4): 393-401. <https://doi.org/10.1097/pat.0b013e328361429b>;
19. Lessey B.A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002; 955: 265-80;
20. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A., Cianci A. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69: 509-517. <https://doi.org/10.1111/aji.12076>;
21. de Ziegler D., Pirtea P., Galliano D., Cicinelli E., Meldrum D. *Fertil Steril.*, 2016; 105(4):844-54. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.023>;
22. Nahas R., Saliba W., Elias A., Elias M. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2018; 24(1): 122-128. Published online 2016 Oct 30. <https://dx.doi.org/10.1177%2F1076029616675967>;
23. Долгушин И.И., Савочкина А.Ю. *Аллергология и иммунология*, 2015; 16 (2): 210-211 [Dolgushin I.I., Savochkina A.Yu. *Allergologiya i immunologiya*, 2015; 16(2): 210-211];
24. Geiselhard A., Dietl J., Marzusch K. et al. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1995; 33: 315-322;
25. Killick S.R. *Reproductive BioMedicine Online*, 2007; 15(1): 63-67. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60693-1](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60693-1);
26. Zhang Y., Zhao A., Wang X., Shi G., Jin H., Lin Q. *Fertil Steril.*, 2008; 90: 1931-1937;
27. Юрьев С.Ю., Попова И.С., Мустафина Л.Р., Законова И.А., Сазонов А.Е., Поletaев А.Б. *Клин. Лаб. Диагн.*, 2015; 60 (10): 39-45 [Yuriev S.Y., Popova I.S., Mustafina L.R., Zakonova I.A., Sazonov A.E., Poletaev A.B. *Klin. Lab. Diagn.*, 2015; 60(10): 39-45.];
28. Мамедалиева Н.М. *Акушерство, гинекология и перинатология*, 2018; 1-2: 190 [Mamedaliev N.M. *Akusherstvo, ginekologiya i perinatologiya*, 2018; 1-2: 190];
29. Кира Е.Ф. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2000: 1-40 [Kira E.F. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney*, 2000: 1-40];
30. Walker C.K., Workowski K.A., Washington A.E. et al. *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 28(1): 29-36;
31. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012; 166(5): 765-778. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0984>;
32. Garbedian K., Boggild M., Moody J., Liu K.E. *CMAJ Open*. 2013; 1(2): E77-E82. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20120032>;
33. Facchinetti F., Orrù B., Grandi G., Unfer V. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019; 35(3): 198-206. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578>;
34. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и мико-плазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей. – М., 2003. – С. 332-358 [Kozlova V.I., Puxner A.F. *Virusnye, xlamidijnye i miko-plazmennye zaboлевaniya genitalij. Rukovodstvo dlya vrachej*. – M., 2003. – S. 332-358].

## ENDOMETRIAL RECEPTIVITY AS THE KEY TO THE SUCCESS OF ART PROGRAMS: A LITERATURE REVIEW

G.Zh. Anartaeva<sup>1,3</sup>, A.M. Kurmanova<sup>1,2</sup>, N.M. Mamedalieva<sup>2</sup>, S.B. Baikoshkarova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan

<sup>2</sup>Scientific Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kazakhstan

<sup>3</sup>Kazakh Medical Institute «Higher School of Public Health,» Kazakhstan

<sup>4</sup>Ecomed clinic group, Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** To date, the success of in vitro fertilization (IVF) programs in Kazakhstan is 38%.

**The purpose of the study** was to evaluate the mechanisms of influence of various risk factors on endometrial receptivity in women in IVF programs.

**Materials and Methods:** This review was based on a search conducted for domestic and foreign publications available in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary) for the past 25 years.

**Results:** Chronic endometritis is a verified cause of impaired receptivity. Many studies have proven the beneficial effect of complex empirical treatment using antibacterial, anti-inflammatory, hormonal therapy with transdermal forms of estrogens and vitamin therapy on the outcome of IVF.

**Conclusion:** The problem of recurrent implantation disorders in IVF programs is multifactorial. Women with unrealized reproductive function require rehabilitation after an unsuccessful fertilization attempt to prevent disorders of homeostasis and ensure adequate pain relief during transvaginal puncture of ovarian follicles. In addition to hormone therapy with transdermal forms of estradiol, complex rehabilitation measures shall include immunomodulatory therapy, psychotherapy, and vitamin therapy.

**Keywords:** endometrial receptivity, risk factors.

**Автор для корреспонденции:**

Анартаева Гайни Жанбулатовна

+7 777 019 19 05, ecomed\_gaini@mail.ru.

УДК: 618.14-002.27

DOI: 10.37800/RM.3.2021.27-34

## ВОЗМОЖНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОВТОРНЫХ НЕУДАЧ ИМПЛАНТАЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКО: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, Е.С. Силантьева<sup>2</sup>, Р.Е. Орехов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГК «Мать и дитя», Москва, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность:** Исследования этиологии и патогенеза неудач имплантации, как повторных, так и первичных, а также возможностей терапии на сегодняшний день несут в себе множество противоречий. Однако многочисленные исследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность различных методов физиотерапии в улучшении репродуктивных исходов, в том числе в терапии и преодолении повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Цель исследования:** определение возможностей физической терапии повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы:** Для изучения возможностей физической терапии повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения был проведен отбор и анализ научных источников за 1995-2020 годы, доступных в базах Scopus и Pubmed, по ключевым словам «экстракорпоральное оплодотворение», «повторные неудачи имплантации», «вспомогательные репродуктивные технологии», «физиотерапия».

**Результаты:** Электроимпульсная терапия зарекомендовала себя как наиболее изученный физический метод лечения нарушений рецептивности эндометрия с доказанной эффективностью. Физиотерапевтические методы воздействия позволяют улучшить репродуктивные исходы посредством благотворного влияния на ангиогенез и архитектуру эндометрия, улучшая его рецептивность, нормализуя физиологию. Заключение: Необходимо дальнейшее детальное исследование этиологии, патогенетических механизмов, а также эффективности преодоления повторных неудач имплантации различными методами для разработки полноценных протоколов лечения.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), повторные неудачи имплантации (ПНИ), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), физиотерапия

**Введение:** Несмотря на значительное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), по-прежнему высока распространенность неудачных попыток забеременеть. Существует огромное количество исследований и обзоров, сосредоточенных на различных причинах неудач, от анатомии матки и рецептивности эндометрия до нарушений соединительной ткани и иммунологических факторов, отрицательно или положительно влияющих на показатели успешности ЭКО. Хотя ВРТ и улучшает общие результаты для бесплодных пар, некоторые проблемы до

сих пор остаются нерешенными, как, например, повторные неудачи имплантации (ПНИ).

К ПНИ относят клинические ситуации 3-х неудачных попыток переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет и 2-х – у женщин 35 лет и старше в отсутствие каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности [1]. ПНИ по-прежнему являются серьезной проблемой репродуктивной медицины. Для пар, получающих помощь с применением методов ВРТ, повторные неудачи являются тяжелым бременем, поскольку в большинстве случаев нет явных причин для пережитых сбоев, что повышает общий уровень тревоги и стресса пациенток. На сегодняшний день ПНИ является ключевой темой как клинических, так и фундаментальных исследований гинекологии, целью которых является определение этиологии, патогенетических механизмов и последующая разработка рекомендаций для лечения.

*Этиологические факторы ПНИ*

Неудача имплантации эмбрионов может быть следствием женских, мужских или эмбриональных факторов или специфического типа протокола ЭКО. Каждую клиническую ситуацию следует внимательно исследовать, чтобы определить наиболее вероятную этиологию зачатия, поскольку ПНИ – сложная проблема с несколькими переменными. Существует множество факторов риска ПНИ, включающих возраст матери, курение обоих родителей, повышенный индекс массы тела и уровень стресса [2-13]. Поиск этиологических факторов повторных неудач в исследованиях последних лет нацелен на более детальное рассмотрение реализации патогенетических механизмов посредством иммунологических и инфекционных факторов, таких как уровень цитокинов, маточных НК-клеток и наличие специфических антител (антифосфолипидные антитела, антитела к пероксидазе эритроцитов), а также любых инфекционных возбудителей, приводящих к хроническому эндометриту (ХЭ) [14-18].

*Генетические факторы ПНИ*

Генетические факторы как возможная причина были рассмотрены в ряде недавних исследований. Транскриптомный анализ фолликулярных клеток после неудачных циклов ЭКО показал 165 дифференциально экспрессированных генов в группе пациенток с неудачами имплантации по сравнению с группой беременных [19]. Эти гены включали в себя множество провоспалительных цитокинов и других факторов, связанных с воспалением. В другом исследовании были продемонстрированы различия в экспрессии факторов свертывания, выявив высокую встречаемость нарушений XII фактора у женщин с ПНИ [20]. Оценка микробиоценоза женщин

с повторными неудачами имплантации также выявила статистически достоверные различия в составе как влагалищной флоры, так и флоры аспирата эндометрия [21-23]. Интересные данные были получены относительно роли микроРНК в имплантации и нарушения их экспрессии при ПНИ. Тринадцать различных микроРНК идентифицированы в образцах эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации, которые предположительно регулируют экспрессию 3800 генов и которые не были обнаружены в группе здоровых женщин [24-26].

#### *Хронический эндометрит*

На сегодняшний день установлено, что хронический эндометрит приводит к развитию ПНИ. Хронический эндометрит (ХЭ) – клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным фактором возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность эндометрия [27]. Для успешной имплантации и наступления беременности необходима соответствующая пролиферация и дифференцировка эндометрия, регулируемая половыми стероидными гормонами. При хроническом эндометрите эти процессы нарушаются. Экспрессия Ki-67 (ядерный маркер пролиферации клеток), BCL2 и BAX (регулятор апоптоза) повышается [28, 29]. Недавно группа исследователей показала, что вследствие ХЭ нарушается децидуализация посредством aberrантной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. В этом исследовании стромальные клетки эндометрия (ESC) у пациентов с хроническим эндометритом имели значительно более низкую секрецию пролактина и белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1) *in vitro* после индукции децидуализации по сравнению с ESC у пациентов без ХЭ [30]. Более того, количество стромальных клеток эндометрия после индукции децидуализации эстрадиолом и прогестероном в течение 13 дней было значительно выше у пациентов с ХЭ.

ХЭ нарушает децидуализацию *in vitro* и ослабляет действие прогестерона на стромальные клетки (индукция резистентности к прогестерону), что приводит к меньшему потенциалу к дифференцировке и большему потенциалу к пролиферации [31]. Также в патогенезе ХЭ определяющую роль играет постинфекционный аутоиммунный синдром, который проявляется увеличением инфильтрации эндометрия CD16+ и CD56+, NK-клетками, В-клетками и активированными лимфоцитами HLA-DR+, а также нарушением экспрессии рецепторов половых стероидов в эндометрии [32]. Все эти изменения в эндометрии при ХЭ препятствуют нормальной имплантации и плацентации.

#### *«Тонкий» эндометрий*

Достижение необходимой толщины эндометрия в окне имплантации является важной задачей репродуктолога. Оптимальная толщина эндометрия для зачатия остается спорным вопросом среди исследователей. Субоптимальной для переноса эмбриона большинством авторов считается толщина менее 7 мм [33-38]. Примерно 0,6-0,8% пациентов не достигают минимальной толщины для переноса эмбрионов [39]. Согласно разным источникам, вероятные причины «тонкого» эндометрия

следующие: воспалительные причины (острый или хронический эндометрит); ятрогенные причины (повторные вхождения в полость матки, полипэктомии, гистероскопии, миомэктомии или лапароскопии) и нерациональное использование кломифена цитрата [40].

Маточный кровоток является важным фактором роста эндометрия [41, 42]. В различных исследованиях было продемонстрировано, что подобная клиническая ситуация может быть результатом высокого сопротивления кровотоку в радиальных артериях матки [43]. Miwa с соавторами выдвинули следующую гипотезу патогенеза тонкого эндометрия: высокий импеданс кровотока радиальных артерий матки, являясь триггером, замедляет рост железистого эпителия и приводит к снижению экспрессии фактора роста эндотелия (VEGF) в сосудах, который является ключевым фактором регуляции ангиогенеза в эндометрии человека [44]. Низкие уровни VEGF нарушают развитие сосудов, что, в свою очередь, снижает кровоток в эндометрии. Замкнутый круг приводит к тонкому эндометрию. Поэтому вероятно, что высокий импеданс кровотока артерий матки вовлечен в этиологию тонкого эндометрия.

У пациентов с ПНИ значительно повышена экспрессия фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), раннего провоспалительного цитокина, связанного с повреждением и восстановлением тканей [45]. ФНО- $\alpha$  способен стимулировать экспрессию и активацию индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ) [46], а уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  тесно связан с ангиогенезом, апоптозом и вазомоторными функциями. Есть данные о том, что увеличение продукции HIF в эндометрии приводит к снижению его рецептивности [47].

Таким образом, ПНИ остаются сложной и многогранной проблемой с широким спектром этиологических факторов и патофизиологических механизмов. В то время как некоторые звенья патогенеза относительно исследованы и разработаны методы воздействия на них с доказанной эффективностью, многие элементы развития ПНИ до сих пор малоизучены и зачастую остаются загадкой.

**Цель исследования:** определение возможностей физической терапии повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы:** Для изучения возможностей физической терапии повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения был проведен отбор и анализ научных источников за 1995-2020 годы, доступных в базах Scopus и Pubmed, по ключевым словам «экстракорпоральное оплодотворение», «повторные неудачи имплантации», «вспомогательные репродуктивные технологии», «физиотерапия».

#### **Результаты:**

##### *Физические методы преодоления ПНИ*

Физиотерапия (ФТ) — область клинической медицины, изучающая действие на организм физических факторов. Физиотерапия обладает огромным, но до сих пор малоизученным потенциалом в лечении бесплодия. Многочисленные исследования последних лет продемонстри-

ровали эффективность различных методов физиотерапии в улучшении репродуктивных исходов. Крупномасштабное десятилетнее ретроспективное исследование эффективности физиотерапии в преодолении бесплодия с участием 1392 пациенток продемонстрировало значительное, статистически значимое улучшение репродуктивного здоровья женщин в результате применения методов физического воздействия [48]. Лечебные физические факторы делятся на естественные (природные) (климат, минеральные воды, пелоиды) и искусственные (преформированные, или полученные путем преобразования одних форм энергии в другие с помощью специальных аппаратов): электромагнитолечение, термотерапия, УЗ-терапия, светолечение [49]. В отечественной и зарубежной литературе доступны многочисленные работы, посвященные эффективности ФТ хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и нарушений репродуктивных функций: это применение ультразвука, импульсных токов низкой частоты (диадинамических, синусоидально модулированных, интерференционных, флюктуирующих), токов надтональной частоты, импульсного электростатического поля низкой частоты [50-59]. Одним из новых физиотерапевтических методов воздействия в репродуктологии является ультразвуковая кавитация полости матки с использованием низкочастотного ультразвука. По различным данным, кавитирование ультразвуком полости матки обладает бактерицидным, противовоспалительным, анальгезирующим, гипосенсибилизирующим и иммуномодулирующим действием, однако данная процедура является инвазивной и повышает количество вхождений в полость матки [60, 61]. Другим новым направлением ФТ в гинекологии является внутриматочное применение инфракрасного спектра лазера. По данным различных авторов, лазер способен улучшать трофику тканей в очаге воспаления, повышать скорость кровотока, улучшать обменные процессы и регенерацию тканей, стимулируя процессы пролиферации эндометрия, способствуя улучшению имплантации [62]. Интересным и контраверсионным направлением исследований последних лет среди физических методов терапии в репродуктологии является внутриматочная фотодинамическая терапия, которая согласно данным Серебряниковой приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей бактериальные и опухолевые клетки, а также может оказывать противовирусный эффект, улучшая показатели имплантации и частоты наступления беременности при ХЭ [63].

Хотя данные относительно эффективности физиотерапии в программах ЭКО немногочисленны, импульсная электротерапия зарекомендовала себя как наиболее изученный метод улучшения рецептивности эндометрия с доказанной эффективностью [64, 65]. Описанные методические варианты – электроимпульсная и интерференционная терапия – являются видами воздействий низко- и среднечастотного диапазона, позволяют доставить энергию непосредственно к патологическому очагу пациентки, в результате чего происходят изменения в биоэлектрических потенциалах мышечной и нервной тканей внутренних органов. При интерференц-терапии применяется абдоминально-сакральное, при электроимпульсной – абдоминально-вагинальное расположение электродов. Вследствие подобных воздействий происходит активация метаболизма и регенеративных процессов в периферических нервных тканях, восстановление их проводимости и возбудимости. В частности, электриче-

ские импульсы вызывают последовательное сокращение и расслабление мышечных волокон, что приводит к повышению потребности в питании ткани, а следовательно, и усилению кровотока посредством ответного расширения периферических сосудов, нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов роста [66, 67]. В работах Шишкановой О. Л. у пациенток со сниженным репродуктивным потенциалом в результате воздействия электроимпульсной терапией было продемонстрировано улучшение репродуктивных исходов на 83% по сравнению с группой контроля [66]. В исследованиях были показаны эхографические изменения, свидетельствующие об улучшении периферического кровотока, снижении концентрации фактора роста эндотелия сосудов и восстановление репродуктивной функции [66, 68].

По данным других авторов, применение низкочастотной магнитотерапии у женщин в программах ВРТ приводит к улучшению репродуктивных исходов до 37,5% [69]. Подобные результаты объясняются эхографически подтвержденным улучшением кровотока в маточных, аркуатных и радиальных артериях. Интересные данные относительно применения электро-импульсного воздействия в протоколах ЭКО были продемонстрированы в исследованиях Силантьевой Е. С. Было показано, что в результате физиотерапии происходит активация капиллярного кровотока, снижение периферического сопротивления сосудов, увеличение числа функционирующих артериальных сосудов субэндометриальной зоны, повышение конечной диастолической скорости в маточных артериях, что приводит к восстановлению симметричной перфузии. Имуногистохимическая оценка результатов лечения показала, что в эндометрии снижается количество макрофагов, уровень коллагенов III и IV типов, эпидермального и трансформирующего факторов роста, а также происходит нормализация соотношения рецепторов эстрогена и прогестерона. Отдельно было отмечено, что в результате применения электроимпульсной терапии при исходном истончении эндометрия менее 8 мм, происходит его значимое увеличение, без активации процессов пролиферации, фиброобразования или подавления процессов апоптоза в эндометрии на стадии пролиферации [68].

Отдельным перспективным направлением физического воздействия является внутриматочная физиотерапия, при абдоминально-вагинальном расположении электродов. Внутриматочная физиотерапия выполняется вне менструации с использованием многофункционального терапевтического инструмента с вагинальным одиночным электродом и двойными брюшными электродами. Процесс не травматичен, прост и безопасен. С помощью термотерапии и импульсной электростимуляции внутриматочная физиотерапия может стимулировать кровообращение в полости малого таза, улучшить состояние питания в местных тканях, повысить метаболизм и активировать иммунную функцию [70-74]. Сообщалось, что внутриматочная физиотерапия полезна для пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза [70-73, 75]. Предполагается, что внутриматочная физиотерапия может оказывать благотворное влияние на имплантацию. Но лишь в нескольких исследованиях сообщалось, полезна ли внутриматочная физиотерапия для повышения восприимчивости эндометрия у пациентов с ПНИ [76].

**Заключение:** Повторные неудачи имплантации остаются сложной и многогранной проблемой с широким спектром этиологических факторов и патофизиологических механизмов. В то время как некоторые звенья патогенеза относительно исследованы и есть методы воздействия на них с доказанной эффективностью, многие элементы развития ПНИ до сих пор малоизучены и зачастую остаются загадкой. Основной причиной возникновения неудач имплантации является нарушение рецептивности эндометрия, в основе патогенеза которого у каждой отдельной пациентки лежат разные этиологические факторы и механизмы, включающие в себя хронический эндометрит, изменения архитектоники эндометрия и иммунного статуса, нарушения ангиогенеза, вазоконстрикцию, дефекты факторов свертывания, генетические факторы и даже нарушения биоценоза. Физиотерапия является перспективным направлением в терапии повторных неудач имплантации. Механизм действия физических энергий на эндометрий остается малоизученным,

однако существует гипотезы по их патогенетическому влиянию. Выявлено и доказано, что в результате электро-терапии происходит улучшение периферического кровотока посредством ответного расширения сосудов, нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов роста и восстановление репродуктивной функции. Хотя данные относительно эффективности физиотерапии в программах ЭКО немногочисленны, электроимпульсная терапия зарекомендовала себя как наиболее изученный метод в лечении «тонкого» эндометрия с доказанной эффективностью. Физические методы воздействия позволяют улучшить репродуктивные исходы посредством благотворного влияния на архитектуру эндометрия, улучшая его рецептивность, нормализуя гемодинамику и физиологию. Необходимо дальнейшее детальное исследование этиологии, патогенетических механизмов, факторов риска, а также эффективности различных методов преодоления повторных неудач имплантации для разработки полноценных протоколов лечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Камиллова Д.П., Силантьева Е.С., Михалёва Л.М., Мелехина И.Д. Трудный пациент, 2020; 4(18): 43-48 [Orazov M.R., Orekhov R.E., Kamillova D.P., Silant'eva E.S., Mixalyova L.M., Melexina I.D. Trudnyj pacient, 2020; 4(18): 43-48]. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10030>;
2. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2018; 16: 121. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>;
3. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Desai J., Garner F.C., Aguirre M., Hudson C. *Reprod. BioMed. Online.*, 2016; 33(1): 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.04.008>;
4. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2015 Assisted Reproductive Technology. National Summary Report. – Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services, 2018. <https://www.cdc.gov/art/pdf/2015-report/art-2015-national-summary-report.pdf>;
5. Goldman R.H., Farland L.V., Thomas A.M., Zera C.A., Ginsburg E.S. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2019; 221(6): 617.e1-617.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.043>;
6. Sermondade N., Huberlant S., Bourhis-Lefebvre V., Arbo E., Gallot V., Colombani M., Freour T. *Hum. Reprod. Update*, 2019; 25(4): 439-451. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>;
7. Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. *BMC Med.* 2013; 11: 154. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>;
8. Heger A., Sator M., Walch K., Pietrowski D. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 2018; 78(1): 78-82. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123762>;
9. Fuentes A., Munoz A., Barnhart K., Arguello B., Diaz M., Pommer R. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1): 89-95. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)04102-2/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)04102-2/pdf);
10. Nepomnaschy P.A., Welch K.B., McConnell D.S., Low B.S., Strassmann B.I., England B.G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103(10): 3938-3942. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511183103>;
11. Pasch L.A., Gregorich S.E., Katz P.K., Millstein S.G., Nachtigall R.D., Bleil M.E., Adler N.E. *Fertil. Steril.* 2012; 98(2): 459-464. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.fertnstert.2012.05.023>;
12. Goldman R.H., Farland L.V., Thomas A.M., Zera C.A., Ginsburg E.S. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):617.e1-617.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.043>;
13. Cnattingius S. *Nicotine Tob. Res.*, 2004; 6(Suppl 2): S125-S140.
14. Gong X., Chen Z., Liu Y., Lu Q., Jin Z. *Int. J. Endocrinol.*, 2014; 6: 393707. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/393707>;
15. Santillán I., Lozano I., Illán J., Verdú V., Coca S., Bajo-Arenas J.M., Martínez F. *J. Reprod. Immunol.* 2015; 108: 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.12.009>;
16. Seshadri S., Sunkara S.K. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(3): 429-438. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt056>;
17. Mariee N.G., Tuckerman E., Laird S., Li T.C. *J. Reprod. Immunol.* 2012; 95(1-2): 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.04.003>;
18. Kolanska K., Suner L., Cohen J., Ben Kraiem Y., Placais L., Fain O., Bornes M., Selleret L., Delhommeau F., Feger F., Mathieu d'Argent E., Darai E., Chabbert-Buffet N., Antoine J.M., Kayem G., Mekinian A. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2019; 67(4): 225-236. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00546-5>;
19. Fortin C.S., Leader A., Mahutte N., Hamilton S., Léveillé M.C., Villeneuve M., Sirard M.A. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2019; 36(6): 1195-1210. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01447-4>;
20. Diaz-Núñez M., Rabanal A., Expósito A., Ferrando M., Quintana F., Soria J.M., Matorras R. *J. Reprod. Infertil.*, 2019; 20(2): 76-82. [https://www.researchgate.net/publication/332728072\\_Recurrent\\_Miscarriage\\_and\\_Implantation\\_Failure\\_of\\_Unknown\\_Cause\\_Studied\\_by\\_a\\_Panel\\_of\\_Thrombophilia\\_Conditions\\_Increased\\_Frequency\\_of\\_FXIII\\_Val34Leu\\_Polymorphism](https://www.researchgate.net/publication/332728072_Recurrent_Miscarriage_and_Implantation_Failure_of_Unknown_Cause_Studied_by_a_Panel_of_Thrombophilia_Conditions_Increased_Frequency_of_FXIII_Val34Leu_Polymorphism);
21. Kitaya K., Nagai Y., Arai W., Sakuraba Y., Ishikawa T. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4893437. <https://doi.org/10.1155/2019/4893437>;

22. Jacobson J.C., Turok D.K., Dermish A.I., Nygaard I.E., Settles M.L. *Contraception*, 2014; 90(2): 130-135. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ajog.2018.02.017>;
23. Nernsai P., Sophonsritsuk A., Lertvikool S., Jinawath A., Chitasombat M.N. *BMC Infect Dis.*, 2018; 18(1): 73 <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2986-z>;
24. Revel A., Achache H., Stevens J., Smith Y., Reich R. *Hum. Reprod.*, 2011; 26(10): 2830-2840. <https://doi.org/10.1093/humrep/der255>;
25. Sørensen A.E., Wissing M.L., Salø S., Englund A.L.M., Dalgaard L.T. *Genes (Basel)*, 2014a; 5(3): 684-708. <https://doi.org/10.3390/genes5030684>;
26. Kamalidehghan B., Habibi M., Afjeh S.S., Shoai M., Alidoost S., Almasi Ghale R., Eshghifar N., Pouresmaeili F. *Appl. Clin. Genet.*, 2020; 13: 1-11. <https://doi.org/10.2147/TACG.S207491>;
27. Шуршалина А.В. *Consilium Medicum (женское здоровье)*. 2011; 13(6): 36-39 [Shurshalina A.V. *Consilium Medicum (zhenskoe zdorov'e)*. 2011; 13(6): 36-39].
28. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A., Cianci A. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69: 509-517. <https://doi.org/10.1111/aji.12076>;
29. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2008; 34: 371-378. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00700.x>;
30. Wu D., Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., Takashima A., Takahashi K., Kushima R., Zhang G., Murakami T. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2017; 15: 16. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12958-017-0233-x>;
31. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2019; 45(5): 951-960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>;
32. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. *Fertil. Steril.* 2010; 93(2): 437-441. <https://doi.org/10.1177%2F1933719113508817>;
33. El-Toukhy T., Coomarasamy A., Khairy M., Sunkara K., Seed P., Khalaf Y., Braude P. *Fertil. Steril.*, 2008; 89: 832-839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.031>;
34. Kumbak B., Erden H.F., Tosun S., Akbas H., Ulug U., Bahçeci M. *Reprod. BioMed. Online*, 2009; 18: 79-84. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60428-2](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60428-2);
35. Bozdag G., Esinler I., Yarahi H. *J. Reprod. Med.*, 2009; 54: 303-311.
36. Okohue J.E., Onuh S.O., Ebeigbe P., Shaibu I., Wada I., Ikimalo J.I., et al. *Afr. J. Reprod. Health*, 2009; 13:113-121. <http://www.bioline.org.br/request?rh09010>;
37. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J.C., Mol B.W., Opmeer B.C., et al. *Hum. Reprod. Update*, 2014; 20: 530-541;
38. Eftekhar M., Tabibnejad N., Tabatabaie A.A. *Middle East Fertil. Soc. J.*, 2018; 23: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.12.006>;
39. Al-Ghamdi A., Coskun S., Al-Hassan S., Al-Rejjal R., Awartani K. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2008; 6: 37-37. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-37>;
40. Mahajan N., Sharma S. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 2016; 9: 3-8. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.178632>;
41. Rogers P.A., Lederman F., Taylor N. *Hum. Reprod. Update*, 1998; 4: 503-538;
42. Ng E.H., Chan C.C., Tang O.S., Yeung W.S., Ho P.C. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2007; 135: 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.076>;
43. Sugino N., Kashida S., Takiguchi S., Karube A., Kato H. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 3919-3924;
44. Miwa I., Tamura H., Takasaki A., Yamagata Y., Shimamura K., Sugino N. *Fertil. Steril.*, 2009; 91(4): 998-1004. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.029>;
45. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P.B., Barash A., Or Y., Schechtman E., Mor G., Dekel N. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2030-2036. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.fertnstert.2010.02.022>;
46. Zhou J., Brüne B. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2006; 4: 189-197;
47. Xu B., Sun X., Genf Y., Zhnag A.-J., Cheng L. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2011; 46(5): 355-359. [https://www.researchgate.net/publication/51471347\\_Mechanism\\_of\\_hypoxia\\_inducing\\_factor-1a\\_in\\_low\\_endometrial\\_receptivity](https://www.researchgate.net/publication/51471347_Mechanism_of_hypoxia_inducing_factor-1a_in_low_endometrial_receptivity);
48. Rice A.D., Patterson K., Wakefield L.B., Reed E.D., Breder K.P., Wurn B.F., King Iii R., Wurn L.J. *Altern. Ther. Health Med.* 2015; 21(3): 36-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026143/>;
49. Оразов М.Р., Локшин В.Н., Радзинский В.Е. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. – ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 404 с. [Orazov M.R., Lokshin V.N., Radzinskij V.E. *Besplodnyj brak. Versii i kontraversii*. – GE'OTAR-Media, 2019. – 404 s.];
50. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С., Пономаренко Г.Н. *Физиотерапевт*, 2012; 2: 14-19 [Volkova E.Yu., Korneeva I.E., Silant'eva E.S., Ponomarenko G.N. *Fizioterapevt*, 2012; 2: 14-19].
51. Гайворонская О.С. Применение сочетанной низкоинтенсивной лазеротерапии в рамках немедикаментозной подготовки эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с. [Gajvoronskaya O.S. *Primenenie sochetannoj nizkointensivnoj lazeroterapii v ramkax nemedikamentoznoj podgotovki endometriya v programmax vspomogatel'nykh reproduktivnykh tehnologij: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* – M., 2007. – 25 s];
52. Евсеева М.М., Дзеранова Л.К., Цветаева О.В. *Материалы 8-го Всероссийского форума «Мать и дитя»*. – М., 2006.

- С. 381-382 [Evseeva M.M., Dzeranova L.K., Cvetaeva O.V. Materialy 8-go Vserossijskogo foruma «Mat' i ditya». – М., 2006. – С. 381-382];
53. Ипатова М.В., Стругацкий В.М. *Вопр. курортол.*, 2000; 6: 32-33 [Ipatova M.V., Strugackij V.M. *Vopr. kurortol.*, 2000; 6: 32-33];
54. Shuai Z., Li X., Tang X., Lian F., Sun Z. *Acupunct Med.* 2019; 37(1): 33-39. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2017-011483>;
55. Sun B., Liu Z. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(38): e17160. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017160>;
56. Okhowat J., Murtinger M., Schuff M., et al. *Altern. Ther. Health Med.*, 2015; 21(2): 16-22;
57. Wurn B.F., Wurn L.J., King C.R., et al. *Med. Gen. Med.*, 2004; 6(2): 51;
58. Петров Ю.А. *Фундаментальные исследования*, 2011; 11(3): 563-565 [Petrov Yu.A. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2011; 11(3): 563-565];
59. Волкова Е. Ю. *Преграavidарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием*. Дис. ... к. м. н. – М., 2014. – С. 145 [Volkova E. Yu. *Pregravidaarnaya podgotovka zhenshhin s narusheniem reproduktivnoj funkicii i «tonkim» e'ndometriem*. Dis. ... k. m. n. – М., 2014. – С. 145];
60. Гайдарова А.Х., Самарина Е.А., Кульчицкая Д.Б., Ктенко Н.В., Тарасова Т.Ю., Сычева А.Ю. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2015; 2: 80-83 [Gaidarova A.X., Samarina E.A., Kul'chickaya D.B., Ktenko N.V., Tarasova T.Yu., Sycheva A.Yu. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*, 2015; 2: 80-83]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201515280-84>;
61. Калинина Н.М. *Consilium Medicum*, 2015; 17(6): 77-80 [Kalinina N.M. *Consilium Medicum*, 2015; 17(6): 77-80];
62. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Кузнецова И.А., Фомина Е.А., Чикалова К.И., Гагаева Ю.А. *Медицинский Альманах*, 2018; 6(57): 04-97 [Zinov'eva O.S., Motovilova T.M., Kachalina T.S., Kuznecova I.A., Fomina E.A., Chikalova K.I., Gagaeva Yu.A. *Medicinskij Al'manax*, 2018; 6(57): 04-97];
63. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. *Gynecology*, 2018; 20 (6): 53-59 [Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alexin A.I. *Gynecology*, 2018; 20 (6): 53-59];
64. Мартынов С.А. *Возможности электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометритом к программам ВРТ: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01.* – М., 2005. – 24 с. [Martynov S.A. *Vozmozhnosti e'lektroterapii v podgotovke pacientok s khronicheskim e'ndometritom k programmam VRT: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.01.* – М., 2005. – 24 s.];
65. Пономаренко Г.Н., Силантьева Е.С., Кондрина Е.Ф. *Физиотерапия в репродуктивной гинекологии*. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – 118 с. [Ponomarenko G.N., Silant'eva E.S., Kondrina E.F. *Fizioterapiya v reproduktivnoj ginekologii*. – SPb.: IIC VMA, 2008. – 118 s.];
66. Шишканова О.Л. *Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01.* – М., 2008. – 25 с. [Shishkanova O.L. *Optimizaciya taktiki lecheniya khronicheskogo e'ndometrita u pacientok s narusheniem reproduktivnoj funkicii s ispol'zovaniem impul'snoj e'lektroterapii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.01.* – М., 2008. – 25 s.];
67. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. *Общая физиотерапия*. – 3-е изд., пер. и доп. – М.: Медицина, 1999. – 432 с. [Bogolyubov V.M., Ponomarenko G.N. *Obshhaya fizioterapiya*. – 3-e izd., per. i dop. – М.: Medicina, 1999. – 432 s.];
68. Силантьева Е.С. *Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01.* – М., 2008. – 261 с. [Silant'eva E.S. *Fizicheskie metody strukturno-funkcional'nogo remodelirovaniya e'ndometriya u zhenshhin s narusheniem reproduktivnoj funkicii: dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.01.* – М., 2008. – 261 s.];
69. Алиева К.У. *Оптимизация подготовки эндометрия в программе ЭКО и ПЭ у пациенток с нарушениями маточной гемодинамики: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.01.* – М., 2007. – 26 с. [Alieva K.U. *Optimizaciya podgotovki e'ndometriya v programme E'KO i PE' u pacientok s narusheniyami matochnoj gemodinamiki: avtoref. ... dis. kand. med. nauk: 14.00.01.* – М., 2007. – 26 s.];
70. Hong X. *Mod. J. Integr. Tradit. Chin. West Med.*, 2006; 15: 1158;
71. Liping X. *J. Minim. Invasive Med.*, 2013; 8: 119-121;
72. Xuehua H. *J. Shandong Univ. Tradit. Chin. Med.*, 2007; 31: 479-480;
73. Yuling Z., Fengyan X., Suxin H., Suping X. *J. N. China Coal. Med. Coll.*, 2003: 204;
74. Zhengao S., Fang L., Jianwei Z., Haicui W., Zhuju Z., Ying G., Mingyue X., Ning Z., Qian M., Shuai Z. *J. Reprod. Med.*, 2012; 21: 447-450;
75. Hong C., Furong Z. *Chin. J. Dermatovener.*, 2002; 16: 252-253;
76. Zhang Q., Zhang B., Yan J., Zhang C., Tang R., Sheng Y., Wang N., Chen Z.-J. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2014; 291(1): 173-177. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3382-6>.

## ЭЖҰ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДАҒЫ ИМПЛАНТАЦИЯНЫҢ ҚАЙТАЛАНҒАН СӘТСІЗДІКТЕРІНІҢ ФИЗИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Оразов М.Р. <sup>1</sup>, Силантьева Е.С. <sup>2</sup>, Орехов Р.Е. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Ресей халықтар достығы университеті» ФМАН ББМ, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

<sup>2</sup> «Ана мен бала» КТ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

### Андатпа

**Өзектілігі:** Имплантацияның қайталанған және бастапқы сәтсіздіктерінің этиологиясы мен патогенезін, сондай-ақ терапия мүмкіндіктерін зерттеу бүгінгі күні көптеген қарама-қайшылықтарға ие. Алайда, соңғы жылдардағы көптеген зерттеулер физиотерапияның репродуктивті нәтижелерді жақсартудағы әртүрлі әдістерінің жоғары тиімділігін көрсетті, оның ішінде экстракорпоральді ұрықтандыру бағдарламаларында имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерін емдеу және жеңу.

**Зерттеу мақсаты:** ЭЖҰ бағдарламаларындағы имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерінің физикалық терапиясының мүмкіндіктерін анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** Scopus және Pubmed-тің қол жетімді базаларында «экстракорпоральды ұрықтандыру», «имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері», «көмекші репродуктивті технологиялар», «физиотерапия» сияқты негізгі сөздер бойынша экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларында имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерінің физикалық терапиясының мүмкіндіктерін зерттеу үшін 1995-2020 жылдарға таңдау және талдау жүргізілді.

**Нәтижелері:** Электроимпульсті терапия өзін тиімділігі дәлелденген эндометрияның рецептивті бұзылыстарын емдеудің ең зерттелген физикалық әдісі ретінде көрсетті. Физиотерапиялық әсер ету әдістері эндометрияның ангиогенезі мен архитектурасына пайдалы әсер ету арқылы репродуктивті нәтижелерді жақсартуға, физиологияны қалыпқа келтіруге мүмкіндік береді.

**Қорытынды:** Этиологияны, патогенетикалық механизмдерді, сондай-ақ емдеудің толыққанды хаттамаларын жасау үшін әртүрлі әдістермен имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерін жеңудің тиімділігін одан әрі егжей-тегжейлі зерттеу қажет.

**Түйінді сөздер:** экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭЖҰ), имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері (ИКС), қосалқы репродуктивтік технологиялар (КРТ), физиотерапия

## THE CAPACITY OF PHYSICAL THERAPY FOR REPEATED IMPLANTATION FAILURES IN IVF PROGRAMS: A LITERATURE REVIEW

M.R. Orazov<sup>1</sup>, E.S. Silantieva<sup>2</sup>, R.E. Orekhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation;  
<sup>2</sup>MD Medical Group, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Relevance:** Studies of the etiology and pathogenesis of implantation failures, both repeated and primary, as well as the possibilities of therapy today carry many contraversions. However, in recent years, numerous studies have demonstrated the high effectiveness of various physiotherapy methods in improving reproductive outcomes, including therapy and overcoming repeated implantation failures in in-vitro fertilization programs.

**The purpose of the study** was to study the capacity of physical therapy for repeated implantation failures in in-vitro fertilization programs.

**Materials and Methods:** The capacity of physical therapy for repeated implantation failures in in-vitro fertilization programs were studied through the search and analysis of the scientific sources for 1995-2021, available in the Scopus and Pubmed databases, using the keywords “in-vitro fertilization,” “repeated implantation failure,” “assisted reproductive technology,” and «physiotherapy.»

**Results:** Electrical impulse therapy has established itself as the most studied method in the treatment of disorders of endometrial receptivity with proven efficacy. Physical methods of exposure can improve reproductive outcomes through a beneficial effect on the angiogenesis and architectonics of the endometrium, improving its receptivity, and normalizing physiology. Further detailed study of the etiology, pathogenetic mechanisms, as well as the effectiveness of overcoming repeated implantation failures by various methods is needed to develop treatment protocols.

**Keywords:** *in-vitro fertilization (IVF), repeated implantation failure (RIF), assisted reproductive technology (ART), physiotherapy.*

### Автор для корреспонденции:

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов  
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
+7-915-237-52-92  
E-mail: omekan@mail.ru

**Силантьева Елена Сергеевна** - доктор медицинских наук по специальностям акушерство и гинекология, восстановительная медицина, физиотерапия, курортология и спортивная медицина, заместитель главного врача по реабилитации Клинического Госпиталя «Лапино»  
Адрес: 143081, Московская обл., Лапино, 1-е Успенское ш., д. 111  
E-mail: essdoktor@yandex.ru

**Орехов Роман Евгеньевич** - ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов  
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
Телефон: +7-905-719-58-63  
E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

УДК: 612.081.2

DOI: 10.37800/RM.3.2021.35-43

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КУЛЬТИВИРОВАНИЮ И АВТОАНАЛИЗУ МОРФОДИНАМИКИ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO

О.В. Шурыгина<sup>1,2,3</sup>, Г.Б. Немковский<sup>4</sup>, Д.Ю. Русаков<sup>1,7</sup>, Д.С. Громенко<sup>5</sup>, М.И. Таксанц<sup>6</sup>,  
Е.В. Новикова<sup>4</sup>, М.Т. Тугушев<sup>2,3</sup>, О.Ю. Василенко<sup>1</sup>,  
Н. А. Шипулин<sup>8</sup>, А.Б. Кузнецов<sup>4</sup>, В.К. Беляков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Кафедра гистологии и эмбриологии, Самара, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самара, Российская Федерация

<sup>3</sup>Клинический госпиталь ИДК ЗАО «Медицинская компания ИДК» (ГК «Мать и Дитя»), Самара, Российская Федерация

<sup>4</sup>ООО «ВЕСТТРЭЙД ЛТД», Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Клиника «Семья», Уфа, Российская Федерация

<sup>6</sup>ООО «Облачные технологии», Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup>АО «Самарский диагностический центр», Самара, Российская Федерация

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра акушерства и гинекологии, Уфа, Республика Башкортостан

### Аннотация

**Актуальность:** В настоящее время крайне важно выявить предикторы развития компетентного эмбриона, которые определяют его имплантационный потенциал. Предикторы в данном случае – это прогностические параметры, оценка которых в совокупности и будет являться инструментом ранжирования и селекции эмбрионов человека.

Для стандартизации описания развития культивируемых in vitro эмбрионов человека нами введено понятие «Морфодинамический профиль эмбриона человека». Оно включает в себя совокупность выявленных нами морфокинетических состояний, расположенных на временной шкале в соответствии с моментом их регистрации. Все временные отсечки (точки) даются в хронологическом порядке относительно момента оплодотворения. Цель исследования – реализовать информационную систему с использованием технологий искусственного интеллекта, позволяющую производить автоматическое формирование морфодинамического профиля эмбриона человека на основании таймлапс-съёмки процесса культивирования эмбриона человека до стадии бластоцисты.

**Материалы и методы:** Сбор визуальной информации о доимплантационном развитии эмбрионов человека до стадии бластоцисты (0 – 6 сутки от инсеминации) производился с использованием инкубатора для лабораторий ЭКО «Эмбриовизор» с системой таймлапс (гиперлапс) видеофиксации (ООО «ВЕСТТРЭЙД ЛТД», Россия). Культивирование эмбрионов осуществляется индивидуально в специальных микролунках чашек WOW (Vitrolife, Швеция). Сбор, разметка и подготовка визуальной информации о культивируемых эмбрионах человека проведены в лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК ЗАО «Медицинская компания ИДК» (группа компаний «Мать

и дитя», Самара, Россия) и медицинском центре «Семья» (Уфа, Россия). Разметка морфодинамического профиля производилась с использованием программного обеспечения EmbryoVisor (специализированная версия). Графические данные и информация о разметке выгружены на кластер SberCloud. Свёрточная нейронная сеть для решения задачи мультиклассовой классификации реализована на суперкомпьютере Кристофари кластера SberCloud.

Результаты: На основании имеющейся базы данных нами разработана система формирования морфодинамического профиля эмбриона человека с учетом расстановки маркеров фиксируемых морфокинетиических состояний. Заключение: Возможность фиксации основных морфодинамических событий и их оценка позволяют более комплексно подходить к оценке развивающихся эмбрионов, проводить их ранжирование, отбирая на перенос наиболее перспективный к имплантации эмбрион.

**Ключевые слова:** *морфодинамический профиль, time-lapse, эмбрионы человека, вспомогательные репродуктивные технологии, свёрточная нейронная сеть.*

### Введение:

Культивирование эмбрионов человека in vitro в практике эмбриологических лабораторий в настоящее время является отработанной и стандартизированной методикой. Качество сред, расходных материалов, технические возможности инкубаторов позволяют максимально приблизить условия роста и развития эмбрионов in vitro к естественным условиям. Тем не менее, крайне актуальна проблема определения надежных предикторов развивающегося эмбриона, имеющего наиболее высокие шансы к имплантации. Особенно значимы эти аспекты в целях безопасной и эффективной реализации стратегии переноса одного эмбриона в полость матки для предотвращения развития многоплодной беременности, рождения недоно-

шенных и маловесных детей. В связи с этим разработка неинвазивных технологий ранжирования развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки в современной эмбриологической лаборатории чрезвычайно востребована.

В настоящее время под терминами «морфокинетика» или «морфокинетическое состояние» понимают видимое фиксируемое состояние эмбриона человека. Последовательная смена морфокинетических состояний во времени составляет суть морфодинамики.

Видеомониторинг развития эмбрионов позволяет фиксировать основные морфокинетические состояния, определять наличие цитоплазматических и экстрацитоплазматических структур – мультинуклеации, фрагментации, вакуолизации и др., а также оценивать их вклад в раннее развитие эмбрионов [1, 2].

В настоящее время крайне важно выявить предикторы развития компетентного эмбриона, которые определяют его имплантационный потенциал. Предикторы в данном случае – это прогностические параметры, оценка которых в совокупности и будет являться инструментом ранжирования и селекции эмбрионов человека.

Для стандартизации описания развития культивируемых *in vitro* эмбрионов человека, нами введено понятие «Морфодинамический профиль эмбриона человека». Он включает в себя совокупность выявленных нами морфокинетических состояний, расположенных на временной шкале в соответствии с моментом их регистрации. Все временные отсечки (точки) даются в хронологическом порядке относительно момента оплодотворения.

Цель исследования – реализовать информационную систему с использованием технологий искусственного интеллекта, позволяющую производить автоматическое формирование морфодинамического профиля эмбриона человека на основании таймлапс съёмки процесса культивирования эмбриона человека до стадии бластоцисты.

Для достижения поставленной цели необходимо выявить маркеры морфодинамического профиля в ручном режиме и сделать рутинной оценку морфокинетических параметров развивающихся эмбрионов в лабораториях ЭКО. Определение морфодинамического профиля позволит проводить ранжирование развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки наиболее перспективного к имплантации эмбриона, а также отбор эмбрионов для последующей криоконсервации (эмбрионы второй очереди).

На основании выявленных маркеров производится разметка имеющихся в распоряжении лабораторий таймлапс изображений циклов культивирования эмбрионов человека, согласно утверждённому алгоритму подготовки наборов данных для обучения нейронной сети, а также выгрузка данных с последующим обучением нейронной сети, предназначенной для автоматизированного распознавания морфокинетического состояния эмбриона человека, культивируемого до стадии бластоцисты.

#### Материалы и методы:

Разработка осуществляется в лаборатории ООО «ВЕСТТРЕЙД ЛТД». Сбор, разметка и подготовка визуальной информации о культивируемых эмбрионах человека проведены в лаборатории вспомогательных репро-

дуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК ЗАО «Медицинская компания ИДК» (группа компаний «Мать и дитя», Самара, Россия) и медицинском центре «Семья» (Уфа, Россия). Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете от 11 декабря 2019 года. Сбор визуальной информации о доимплантационном развитии эмбрионов человека до стадии бластоцисты (0 – 6 сутки от инсеминации) производился с использованием инкубатора для лабораторий ЭКО «Эмбриовизор» с системой таймлапс (гиперлапс) видеофиксации (ООО «ВЕСТТРЕЙД ЛТД», Россия). Культивирование эмбрионов осуществляется индивидуально в специальных микролунках чашек WOW (Vitrolife, Швеция) с применением универсальной среды. Разметка морфодинамического профиля производилась с использованием программного обеспечения EmbryoVisor (специализированная версия). Из эмбрионов, прошедших культивирование с использованием инкубаторов «Эмбриовизор» произведён отбор более 600 эмбрионов человека. Отобранные эмбрионы были размечены в соответствии с разработанными требованиями. Графические данные и информация о разметке выгружены на кластер SberCloud. Свёрточная нейронная сеть для решения задачи мультиклассовой классификации реализована на суперкомпьютере Кристофари кластера SberCloud.

В состав профиля нами были включены следующие характеристики:

- время появления пронуклеусов (рисунок 1);
- время исчезновения пронуклеусов;
- время образования 2, 3, 4, 5, 6 и 8 бластомеров (рисунок 2);
- время начала компактизации эмбриона;
- время полной компактизации эмбриона;
- время начала кавитации эмбриона;
- время формирования полной бластоцисты;
- время образования экспандированной (увеличенной) бластоцисты;
- время начала хетчинга бластоцисты.
- Для оценки динамики развития используются следующие дополнительные параметры:
- нормальность оплодотворения (количество наблюдаемых пронуклеусов: 1, 2, 3 и более)
- степень фрагментации эмбриона (в процентах);
- наличие мультинуклеации (рисунок 3 а, б);
- неоднородность цитоплазмы - наличие эндоплазматической сети ЭПС;
- неоднородность цитоплазмы (включения);
- вакуолизация клеток эмбриона;
- аномалии формы эмбриона;
- наличие реверсивного дробления;
- равномерность бластомеров при дроблении.

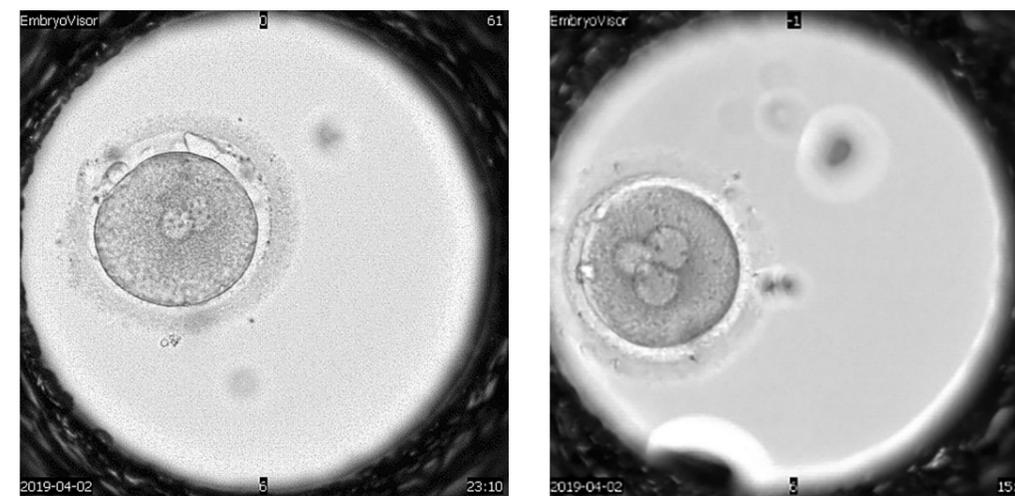


Рисунок 1 – Образование пронуклеусов. 2PN и 3PN оплодотворение.

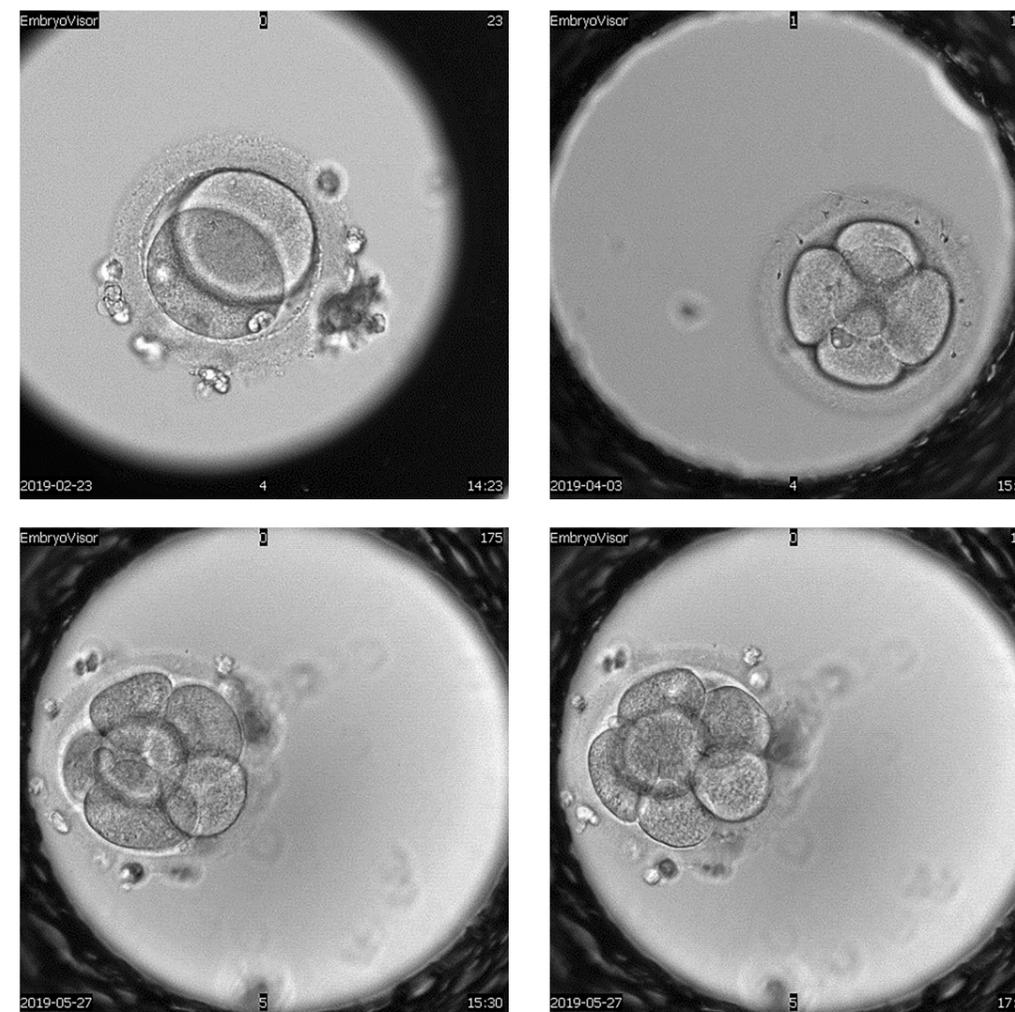


Рисунок 2 – Образование 2, 5, 6, 8 бластомеров

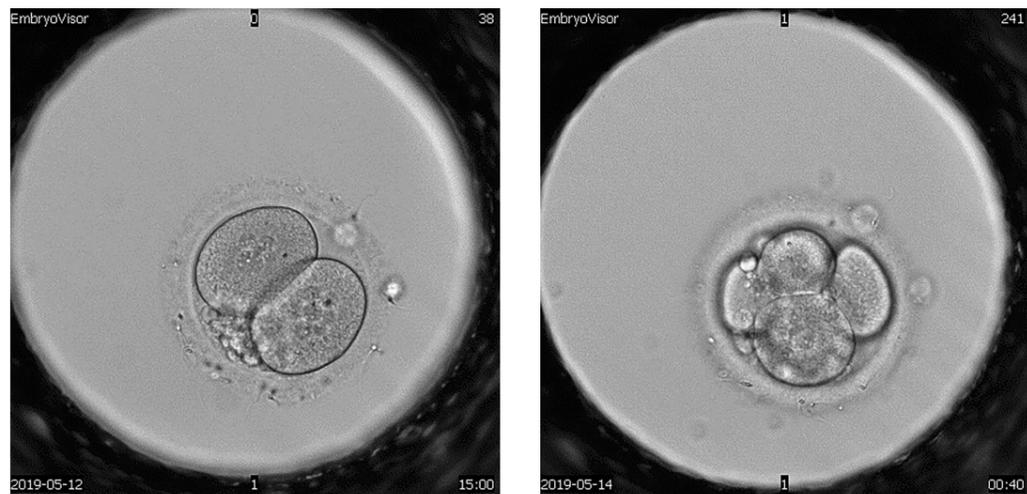


Рисунок 3 – Мультиядерность бластомеров на разных стадиях дробления эмбриона

проблема определения надежных предикторов развивающегося эмбриона, имеющего наиболее высокие шансы к имплантации. Особенно значимы эти аспекты в целях безопасной и эффективной реализации стратегии переноса одного эмбриона в полость матки для предотвращения развития многоплодной беременности, рождения недоношенных и маловесных детей. В связи с этим разработка неинвазивных технологий ранжирования развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки в современной эмбриологической лаборатории чрезвычайно востребована.

В настоящее время под терминами «морфокинетика» или «морфокинетическое состояние» понимают видимое фиксируемое состояние эмбриона человека. Последовательная смена морфокинетических состояний во времени составляет суть морфодинамики.

Видеомониторинг развития эмбрионов позволяет фиксировать основные морфокинетические состояния, определять наличие цитоплазматических и экстрацитоплазматических структур – мультиядерности, фрагментации, вакуолизации и др., а также оценивать их вклад в раннее развитие эмбрионов [1, 2].

В настоящее время крайне важно выявить предикторы развития компетентного эмбриона, которые определяют его имплантационный потенциал. Предикторы в данном случае – это прогностические параметры, оценка которых в совокупности и будет являться инструментом ранжирования и селекции эмбрионов человека.

Для стандартизации описания развития культивируемых *in vitro* эмбрионов человека, нами введено понятие

«Морфодинамический профиль эмбриона человека». Он включает в себя совокупность выявленных нами морфокинетических состояний, расположенных на временной шкале в соответствии с моментом их регистрации. Все временные отрезки (точки) даются в хронологическом порядке относительно момента оплодотворения.

Цель исследования - реализовать информационную систему с использованием технологий искусственного интеллекта, позволяющую производить автоматическое формирование морфодинамического профиля эмбриона человека на основании таймлапс съёмки процесса культивирования эмбриона человека до стадии бластоцисты.

Для достижения поставленной цели необходимо выявить маркеры морфодинамического профиля в ручном режиме и сделать рутинной оценку морфокинетических параметров развивающихся эмбрионов в лабораториях ЭКО. Определение морфодинамического профиля позволит проводить ранжирование развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки наиболее перспективного к имплантации эмбриона, а также отбор эмбрионов для последующей криоконсервации (эмбрионы второй очереди).

На основании выявленных маркеров производится разметка имеющихся в распоряжении лабораторий таймлапс изображений циклов культивирования эмбрионов человека, согласно утверждённому алгоритму подготовки наборов данных для обучения нейронной сети, а также выгрузка данных с последующим обучением нейронной сети, предназначенной для автоматизированного распознавания морфокинетического состояния эмбриона чело

Таблица 1 – Распределение кадров обучающей выборки

№ пп	ID маркера	ID состояния	Расшифровка	Кол-во
1	1	PrePN	Кадры от начала культивирования до появления пронуклеусов	3 603
2	11	PN2	Кадры с 2PN эмбрионами	92 869
3	12	PN1	Кадры с 1PN эмбрионами	17 209
4	13	PN3	Кадры с 3 и более PN эмбрионами	8 092
5	14	PostPN	Кадры от исчезновения пронуклеусов до первого дробления	42 690
6	21	CL2	Двухклеточная стадия	105 216
7	22	CL3	Трёхклеточная стадия	30 346
8	23	CL4	Четырёхклеточная стадия	103 747

9	24	CL5	Пятиклеточная стадия	37 831
10	25	CL6	Шестиклеточная стадия	75 817
11	26	CL8	Восьмиклеточная стадия	164 692
12	27	CLR	Кадры после отметки реверсивного дробления	20 340
13	41	CMST	Стадия от начала компактизации до образования морулы.	118 133
14	42	CMFL	Стадия от образования морулы до начала кавитации	95 138
15	43	CAST	Стадия от начала кавитации до полной бластоцисты	96 390
16	44	BLFL	Полная бластоциста	44 136
17	45	BLEXP	Экспандированная бластоциста	12 980
18	46	BLHAT	Хэтчинг бластоцисты	9 131
19	99	LF	Кадры после завершающей метки	46 575

В рамках формирования обучающей выборки были отфильтрованы кандидаты с аномальным временем нахождения на любой из стадий развития, а также эмбрионы с малым количеством пройденных стадий.

Процесс классификации происходит в три этапа: на первом этапе идет определение положения эмбриона в микрорунке (Рисунок 4) с помощью модели машинного обучения, основанной на архитектуре нейронной сети “Faster R-CNN” [3]. Такой подход позволяет определить эффективную область фотографии для дальнейшей классификации, а также проверить фактическое наличие эмбриона на изображении.

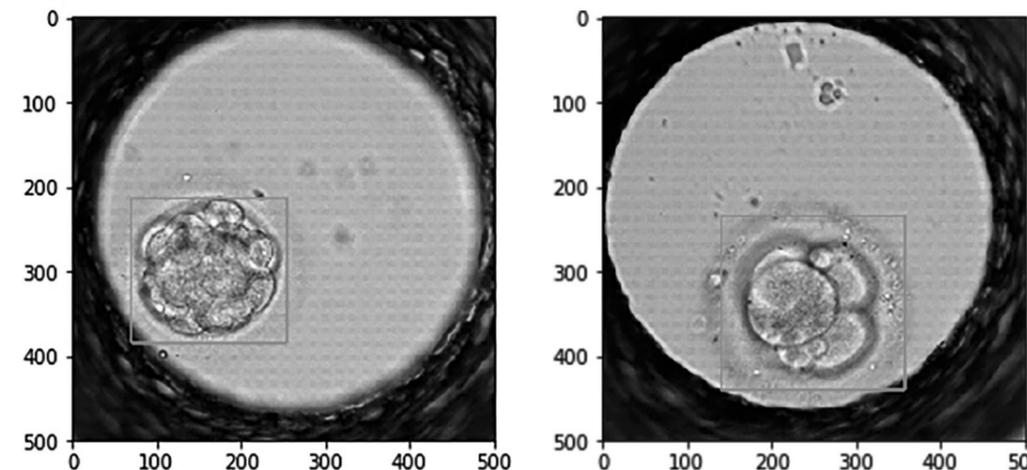


Рисунок 4 – Автоматическая детекция эмбриона в чашке

На втором этапе происходит классификация части изображения с эмбрионом и определение его текущего состояния. Выбор оптимальной архитектуры нейросети для этой задачи проводился путем сравнения пяти архитектур: ResNet18, ResNet152, EfficientNet-b3, EfficientNet-b5, EfficientNet-b6 [4, 5]. После анализа результатов была выбрана архитектура EfficientNet-b5 как архитектура, показавшая наиболее высокую точность в определении текущего состояния эмбриона (Рисунок 5).

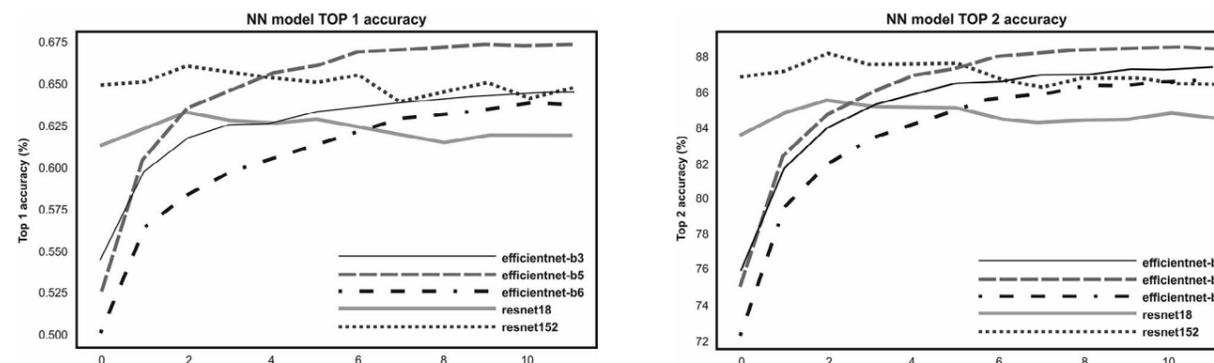


Рисунок 5 – Сравнение моделей с разной архитектурой

На третьем этапе производится сегментация обнаруженных на анализируемом изображении пронуклеусов и клеток (модели машинного обучения на архитектуре нейронной сети «Faster R-CNN»). Сегментация производится в случае классификации анализируемого изображения как эмбриона с пронуклеусами или эмбриона во 2-8 клеточной стадии.

#### Обсуждение:

По данным многочисленных публикаций, знания особенностей морфокинетики развивающегося эмбриона позволяют прогнозировать в ряде случаев его дальнейшую судьбу [2, 6-10]. Так, например, наличие прямого деления зиготы на три бластомера является неблагоприятным маркером и свидетельствует о высоком уровне анеуплоидии таких эмбрионов, реверсивное дробление свидетельствует о возможном нарушении цитокинеза. Короткий промежуток между вторым и третьим дроблением является прогностически благоприятным признаком в развитии эмбриона и чаще всего демонстрирует высокий уровень дорастания до стадии бластоцисты [1]. Морфокинетические параметры начала компактизации бластомеров эмбрионов, начала и завершения формирования бластоцисты влияют на имплантационный потенциал эмбрионов человека. Зафиксированные особенности морфодинамического профиля являются факторами ранжирования эмбрионов и их отбора на перенос и криоконсервацию. Объективность оценки основных морфодинамических и морфокинетических событий развивающихся эмбрионов позволяет повысить частоту наступления беременности и родов [11, 12].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Meseguer M. Fertil. Steril., 2016; 105(2): 295-296. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.126>;
- Stensen M.H., Tanbo T.G., Storeng R., Abyholm T., Fedorcsak P. Fertil. Steril., 2015; 103(2): 374-381. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.031>;
- Ren S., He K., Girshick R., Sun J. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2017, 39(6): 1137-1149. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2016.2577031>;
- He K., Zhang X., Ren S., Sun J. Deep Residual Learning for Image Recognition // 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), December 2016. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.90>;
- Tan M., Le Q.V. EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks // International Conference on Machine Learning, May 2019. <https://arxiv.org/abs/1905.11946>;
- Pribenszky C., Nilselid A.-M., Montag M. Reproductive BioMedicine Online, 2018; 36(3). <https://doi.org/10.106/j.rbmo.2017.12.011>;
- Racowsky C., Wellington M.P. Fertil. Steril., 2017; 108(3): 450-452. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.1156>;
- Rubio I., Galán A., Larreategui Z., Ayerdi F., Bellver J., Herrero J. et al. Fertil. Steril., 2014; 102: 1287-1294. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.738>;
- Sciorio R., Thong J.K., Pickering S.J. Comparison of the development of human embryos cultured in either an EmbryoScope or benchtop incubator// J Assist Reprod Genet. 2018 Mar; 35(3): 515-522, DOI: 10.1007/s10815-017-1100-6;
- Nemkovskiy G.B., Shurygina O.V., Bayzarova A.A., Rusakov D.Yu., Kuznetsov A.B., Belyakov V.K. Procedia Computer Science, 2020; 176: 1736-1744. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.09.212>;
- Fishel S., Campbell A., Montgomery S., Smith R., Nice L., Duffy S., Jenner L., Berrisford K., Kellam L., Smith R., Foad F., Beccles A. Reprod. Biomed. Online, 2018; 37(3): 304-313. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.05.016>;
- McEvoy K., Brison D., Roberts S. A one-year retrospective analysis comparing live birth outcomes from embryos grown and transferred from an undisturbed time-lapse culture system with a conventional culture system // 32nd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. – Helsinki, Finland, 3-6 July 2016.

## IN VITRO АДАМ ЭМБРИОНДАРЫНЫҢ МОРФОДИНАМИКАСЫН ӨСІРУ ЖӘНЕ АВТОТАЛДАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ

О.В. Шурыгина<sup>1,2,3</sup>, Г.Б. Немковский<sup>4</sup>, Д.Ю. Русаков<sup>1,7</sup>, Д.С. Громенко<sup>5</sup>, М.И. Таксанц<sup>6</sup>,  
Е.В. Новикова<sup>4</sup>, М.Т. Тугушев<sup>2,3</sup>, О.Ю. Василенко<sup>1</sup>,  
Н. А. Шипулин<sup>8</sup>, А.Б. Кузнецов<sup>4</sup>, В.К. Беляков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>РФ ДСМ Самара мемлекеттік медицина университеті ЖБ ФМББМ, Гистология және эмбриология кафедрасы, Самара, Ресей Федерациясы

<sup>2</sup>РФ ДСМ Самара мемлекеттік медицина университеті ЖБ ФМББМ, Репродуктивті медицина, клиникалық эмбриология және генетика кафедрасы, Самара, Ресей Федерациясы

<sup>3</sup>«ИДК Медициналық компания» ЖАҚ ИДК клиникалық госпиталі («Мать и Дитя» ГК), Ресей Федерациясы, Самара

<sup>4</sup>«ВЕСТТРЭЙД ЛТД» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

<sup>5</sup>«Семья» клиникасы, Уфа, Ресей Федерациясы

<sup>6</sup>«Облачные технологии» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

<sup>7</sup>«Самара диагностикалық орталығы» АҚ, Самара, Ресей Федерациясы

<sup>8</sup>РФ ДСМ Башқұрт мемлекеттік медицина университеті ЖБ ФМББМ, Акушерлік және гинекология кафедрасы, Уфа, Башқұртстан Республикасы

#### Андатпа

**Өзектілігі:** Қазіргі уақытта имплантация әлеуетін анықтайтын құзыретті эмбрионның дамуын болжаушыларды анықтау өте маңызды. Бұл жағдайда болжаушылар – бұл болжамдық параметрлер, олардың жиынтығының бағасы адам эмбриондарын саралау және таңдау құралы болып табылады.

In vitro өсірілетін адам эмбриондарының даму сипаттамасын стандарттау үшін біз «Адам эмбрионының морфодинамикалық профилі» ұғымын енгіздік. Ол біз анықтаған морфогенетикалық күйлердің жиынтығын қамтиды, оларды тіркеу сәтіне сәйкес уақыт шкаласында орналасқан. Барлық уақытша кесінділер (нүктелер) ұрықтандыру сәтіне қатысты хронологиялық тәртіппен беріледі.

**Зерттеу мақсаты** – адам эмбрионының бластоцист сатысына дейін өсіру процесін бейнетүсіру-таймлапс негізінде адам эмбрионының морфодинамикалық профилін автоматты түрде қалыптастыруға мүмкіндік беретін жасанды интеллект технологияларын қолдана отырып, ақпараттық жүйені енгізу.

**Материалдар мен әдістер:** Адам эмбриондарының бластоцист сатысына дейінгі имплантациялық дамуы туралы көрнекі ақпаратты жинау (инсеминациядан 0-6 күн) бейне жазу таймлапс (гиперлапс) жүйесі бар «Эмбриовизор» ЭКҰ зертханаларына арналған инкубаторды қолдану арқылы жүргізілді («ВЕСТТРЭЙД ЛТД» ЖШҚ, Ресей). Эмбриондарды өсіру WOW (Vitrolife, Швеция) шыныаяқтарының арнайы микрокуыстарында жеке жүзеге асырылады. Адамның өсірілетін эмбриондары туралы көрнекі ақпаратты жинау, белгілеу және дайындау «Медициналық компания ИДК» ЖАҚ ИДК Клиникалық госпиталінің («Мать и дитя» компаниялар тобы, Самара, Ресей) және «Семья» медициналық орталығының (Уфа, Ресей) қосалқы репродуктивті технологиялар зертханасында (ҚРТ) жүргізілді. Морфодинамикалық профильді белгілеу EmbryoVisor (мамандандырылған нұсқа) бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жасалды. Графикалық деректер мен түзету туралы ақпарат SberCloud кластеріне түсірілді. SberCloud кластерінің Кристофари суперкомпьютерінде көп сыныпты жіктеу мәселесін шешуге арналған конвульсиялық нейрондық желі енгізілген.

**Нәтижелері:** Қолда бар мәліметтер базасының негізінде біз бекітілген морфокинетикалық күйлердің маркерлерін орналастыруды ескере отырып, адам эмбрионының морфодинамикалық профилін қалыптастыру жүйесін жасадық.

**Қорытынды:** Негізгі морфодинамикалық оқиғаларды бекіту және оларды бағалау мүмкіндігі дамып келе жатқан эмбриондарды бағалауға неғұрлым жан-жақты жақындауға, имплантация үшін ең келешекті эмбрионды таңдауға мүмкіндік береді.

**Түйін сөздер:** морфодинамикалық профиль, time-lapse, адам эмбриондары, қосалқы репродуктивті технологиялар, конвульсиялық нейрондық желі.



## MODERN APPROACHES TO CULTIVATION AND AUTOANALYSIS OF HUMAN EMBRYO MORPHODYNAMICS IN VIVO

O. V. Shurygina<sup>1,2,3</sup>, G. B. Nemkovskiy<sup>4</sup>, D. Y. Rusakov<sup>1,7</sup>, D. S. Gromenko<sup>5</sup>, M. I. Taxants<sup>6</sup>, E. V. Novikova<sup>4</sup>, O. Y. Vasilenko<sup>8</sup>, N. A. Shipulin<sup>9</sup>, A. B. Kuznetsov<sup>4</sup>, V. K. Belyakov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE Samara State Medical University MOH Russia, Department of Histology and Embryology, Samara, Russian Federation;

<sup>2</sup>FSBEI HE Samara State Medical University MOH Russia, Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara, Russian Federation;

<sup>3</sup>Clinical hospital IDK (GC «Mother and Child»), Samara, Russian Federation

<sup>4</sup>WESTTRADE LTD, Moscow, Russian Federation;

<sup>5</sup>Clinic «Family», Ufa, Russian Federation;

<sup>6</sup>Cloud technologies LLC, Moscow, Russian Federation;

<sup>7</sup>Samara Diagnostic Center JSC, Samara, Russian Federation;

<sup>8</sup>FSBEI HE Bashkir State Medical University MOH Russia, Department of Obstetrics and Gynecology, Ufa, Republic of Bashkortostan.

### Abstract

**Relevance:** Currently, it is extremely important to identify predictors of the development of a competent embryo that determine its implantation potential. In this case, the predictors are predictive parameters that should be assessed together to rank and select human embryos.

We introduced the concept of «human embryo morphodynamic profile» to standardize the description of the development of human embryos cultured in vitro. We identified a set of morphokinetic states that are included in the profile and located on the time scale depending on the moment of their registration. All timing cutoffs (points) are given in chronological order relative to the moment of fertilization.

**The purpose of the study** was to implement an information system utilizing artificial intelligence technologies for an automated formation of the morphodynamic profile of a human embryo based on time-lapse photography of the process of human embryo cultivating to the blastocyst stage.

**Materials and methods:** Visual information about the pre-implantation development of human embryos to the blastocyst stage (0 - 6 days from insemination) was collected using an «Embryovisor» incubator for IVF laboratories with a time-lapse (hyperlapse) video fixation system (LLC «WESTTRADE LTD», Russia). The embryos were cultivated individually in special microwells of WOW dishes (Vitrolife, Sweden). Visual information about cultured human embryos was collected, marked, and prepared at the Laboratory of assisted reproductive technologies (ART) of the Clinical Hospital IDK CJSC «Medical Company IDK» (Group of Companies «Mother and Child», Samara, Russia) and the medical center «Semya» (Ufa, Russia). The morphodynamic profile was marked using the EmbryoVisor software (customized version). Graphics and markup information was uploaded to the SberCloud cluster. A convolutional neural network for solving the multiclass classification task was implemented on the Christofari supercomputer of the SberCloud cluster.

**Results:** Based on the available database, we have developed a system for forming the morphodynamic profile of a human embryo, taking into account the placement of markers of fixed morphokinetic states.

**Conclusion:** The ability to record major morphodynamic events and assess them allows a more comprehensive approach to evaluating and ranking developing embryos and selecting the most promising embryo for implantation.

**Keywords:** Morphodynamic profile, time-lapse, human embryos, assisted reproductive technologies, convolutional neural network.



### АВТОРЫ:

#### Шурыгина Оксана Викторовна

д. м. н., профессор кафедры гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, oks-shurygina@yandex.ru

#### Немковский Глеб Борисович

руководитель департамента разработки и внедрения ООО «ВЕСТТРЭЙД ЛТД», bn.fun@gmail.com

#### Русаков Дмитрий Юрьевич

к. м. н., доцент кафедры гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета, dmitriyrusakov@yahoo.com

#### Дмитрий Сергеевич Громенко

доктор медицинских наук, Медицинский центр «Семья», gromenko@mail.ru

#### Таксанц Максим Игоревич

ООО «Облачные Технологии», maximashka@yandex.ru

#### Новикова Екатерина Вячеславовна

мастер прикладной математики и физики, мастер эмбриологии, аспирант ФГБУ «Научно-исследовательский центр информатизации Министерства иностранных дел Российской Федерации» (ФГБУ «НИЦИ МИД России»), ООО «ВЕСТ-ТРЭЙД ЛТД», novikova\_ev@inbox.ru

#### Тугушев Марат Талгатович

к.м.н, доцент, заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, m.tugushev@yahoo.com

#### Василенко Ольга Юрьевна

соискатель кафедры, кафедра гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, guttapercha@mail.ru

#### Автор для корреспонденции:

#### Шипулин Никита Александрович

клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Башкирского государственного медицинского университета, nicki091096@gmail.com, +79178126455

#### Кузнецов Александр Борисович

к. м. н., доцент кафедры общей и медицинской генетики РНИМУ им.Н.И. Пирогова, заведующий лаборатории экспериментальной эмбриологии ООО «ВЕСТТРЭЙД ЛТД», kuz-ab@outlook.com

#### Беляков Владимир Константинович

д.м.н., генеральный директор ООО «ВЕСТТРЭЙД ЛТД», bel.vk@yandex.ru

## ДИСМОРФИЗМЫ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ЧАСТЬ 2. ЭКСТРАЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ООЦИТОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРТ

Г.М. Карибаева<sup>1</sup>, С.И. Тевкин<sup>1</sup>, Т.М. Джусубалиева<sup>1</sup>, М.С. Шишиморова<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан»

### Аннотация

**Актуальность:** Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) интенсивно развиваются и в последние десятилетия приобретают все большее значение вследствие растущего количества бесплодных пар во всем мире. Основным объектом, используемым в процедурах ВРТ, являются ооциты человека. Следовательно, качество ооцитов может быть определяющим фактором основных ключевых показателей ВРТ.

**Цель данного обзора:** провести анализ литературы и результатов исследований в области ВРТ по изучению экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов человека – морфологических изменений вне цитоплазматической структуры ооцитов, их влияния на оплодотворение, дробление, частоту имплантации, частоту клинической беременности, а также возможность их использования в качестве биомаркеров для прогнозирования качества эмбрионов, blastocyst и их дальнейшего имплантационного потенциала.

**Материалы и Методы:** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary) за 2000-2020 годы по ключевым словам «бесплодие», «ЭКО», «ооцит», «морфологическая оценка ооцитов», «дисморфизмы ооцитов», «вспомогательные репродуктивные технологии».

**Результаты:** В обзоре представлены данные литературы и анализ результатов исследований в области ВРТ, посвященных изучению морфологических особенностей и аномалий (дисморфизмов) ооцитов человека. Описаны виды экстрацитоплазматических аномалий ооцитов, встречающихся в клинической практике экстракорпорального оплодотворения, их влияние на оплодотворение, дробление, частоту имплантации, частоту клинической беременности, а также возможность их использования в качестве биомаркеров с целью прогнозирования качества эмбрионов и blastocyst, их дальнейшего имплантационного потенциала.

**Выводы:** При проведении программ ВРТ качество ооцитов должно оцениваться в комплексе и включать в себя оценку полученных ОКК на ТВП, оценку наличия дисморфизмов в ооцитах при проведении оплодотворения, оценки эмбрионов в процессе дробления, качество получаемых blastocyst, анализ показателей частоты имплантации, частоты клинической беременности и живорождения в сочетании с рядом других современных методов исследования.

**Ключевые слова:** бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), ооцит, морфологическая оценка ооцитов, дисморфизмы ооцитов, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

**Введение:** Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) интенсивно развиваются и в последние десятилетия приобретают все большее значение вследствие растущего количества бесплодных пар во всем мире. Основным объектом, используемым в процедурах ВРТ, являются ооциты человека. Следовательно, качество ооцитов может быть определяющим фактором основных ключевых показателей ВРТ. Наличие морфологических аномалий в ооцитах (дисморфизмов) – важный индикатор отбора в процессе развития, который связан с проводимыми протоколами контролируемой стимуляции овуляции. Факторы, способствующие возникновению дисморфизмов в ооцитах человека, их влияние на процент оплодотворения и потенциал дальнейшего развития эмбрионов, являются предметом обсуждения многих исследований. Сложный каскад этапов созревания, происходящих в процессе развития фолликулов, обеспечивает ооцитам способность к нормальному оплодотворению и последующему эмбриональному развитию. Полное физиологическое созревание требует ядерных и цитоплазматических изменений, которые должны завершиться синхронно для обеспечения оптимальных клеточных процессов. Если этого не происходит, может возникнуть нарушение всех процессов, подготавливающих ооциты к активации, нормальному оплодотворению и развитию эмбрионов. Из этого следует, что нарушение или асинхронность этих двух процессов ставит под угрозу качество ооцитов, что в результате приводит к возникновению различных дисморфизмов в ооцитах человека [1-4].

Общепринято, что ооцит хорошего качества на стадии МII (рис. 1А) должен иметь правильную (сферическую) форму, четкую, умеренно зернистую цитоплазму, которая не содержит включений, небольшое перивителлиновое пространство с одним нефрагментированным полярным тельцем и круглую прозрачную бесцветную оболочку (zona pellucida, ZP) [2-5]. Тем не менее, около половины полученных ооцитов имеют, по крайней мере, одну морфологическую аномалию – дисморфизм [6, 7]. Экстрацитоплазматические аномалии ооцитов (дисморфизмы) – морфологические изменения, не связанные с цитоплазмой ооцитов и проявляющиеся в отклонениях от нормального состояния в таких структурах как: зона пеллюцида, перивителлиновое пространство, первое полярное тельце ооцита, а также аномалии формы и размера ооцита.

**Цель данного обзора:** провести анализ литературы и результатов исследований в области ВРТ по изучению экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов человека – морфологических изменений вне цитоплазматической структуры ооцитов, их влияния на оплодотворение, дробление, частоту имплантации (ЧИ), частоту клинической беременности (ЧКБ), а также возможность их использования в качестве биомаркеров для прогнозирования качества эмбрионов, blastocyst и их дальнейшего имплантационного потенциала.

**Материалы и Методы:** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах

поиска (PubMed, eLibrary) за 2000-2020 годы по ключевым словам «бесплодие», «ЭКО», «ооцит», «морфологическая оценка ооцитов», «дисморфизмы ооцитов», «вспомогательные репродуктивные технологии».

**Результаты и Обсуждение:** Аномалии зоны пеллюцида. Зона пеллюцида (zona pellucida, ZP) – это прозрачная эластичная гликопротеиновая оболочка, окружающая яйцеклетку. В индивидуальном развитии яйцеклетки ZP образуется на стадии роста и развивается в составе первичного фолликула. Синтез белков ZP начинается в примордиальных фолликулах, а окончательное формирование ZP происходит на стадии метафазы II. Сканирующая электронная микроскопия (Scanning Electron Microscopy, SEM) показала, что поверхность ZP у ооцитов хорошего качества имеет четко обозначенную пористо-ячеистую структуру, в то время как у ооцитов, имеющих низкий потенциал к оплодотворению, она представляет собой губкоподобное компактное строение. Основными функциями зоны пеллюцида являются: защита от механических повреждений, риска контаминации бактериями и вирусами, а также препятствие проникновения более одного сперматозоида в процессе оплодотворения [8, 9].

Основными дисморфизмами ZP, которые встречаются

у ооцитов человека при проведении программ ВРТ, являются изменение толщины и цвета блестящей оболочки.

У ооцита МII хорошего качества толщина зоны пеллюцида составляет 10-15 мкм и может колебаться в пределах 7-25 мкм (рис. 1А), варьируя в разных частях оболочки. Изменения толщины (утолщение или истончение) оболочки (рисунки 1Б, 1В) являются дополнительным фактором, который должен учитываться при интерпретации низкого процента оплодотворения при проведении классического ЭКО, что в дальнейшем может быть использовано в качестве индикатора при проведении последующих программ ВРТ [8]. Существуют противоречивые данные о корреляции между изменениями толщины оболочки и возрастом пациента. В работе С. Valeri сообщается о том, что с возрастом толщина ZP уменьшается [10]. Исследования других авторов показывают, что толщина оболочки не зависит от возраста пациента и может варьировать от  $\leq 13$  до  $\geq 19$  мкм. Публикации о влиянии этого дисморфизма на процент оплодотворения, развитие эмбрионов, ЧИ и ЧКБ носят противоречивый характер [8-11].

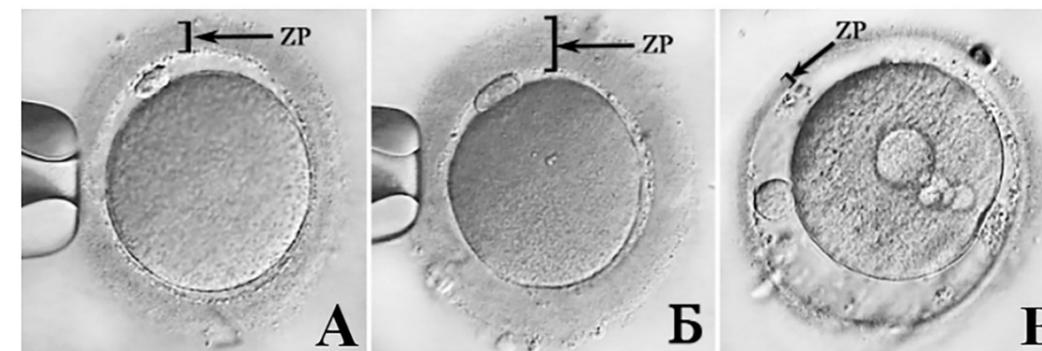


Рисунок 1 – Толщина зоны пеллюцида: А - ооцит на стадии МII, нормальная толщина ZP; Б - ооцит на стадии МII, утолщение ZP; В - ооцит на стадии МII, истончение ZP (фото лаборатории ВРТ, ИПМ).

Следующим критерием оценки зоны пеллюцида является ее цвет: в норме (рисунок 2А) у ооцита оболочка должна быть прозрачной и бесцветной (normal zona pellucida, NZP). В клинической практике могут встречаться ооциты с темным цветом оболочки (dark zona pellucida, DZP, «brown egg»), из-за чего ооцит и, в последующем, эмбрион выглядят темнее ооцитов с нормальным цветом оболочки (рисунок 2Б, 2В).

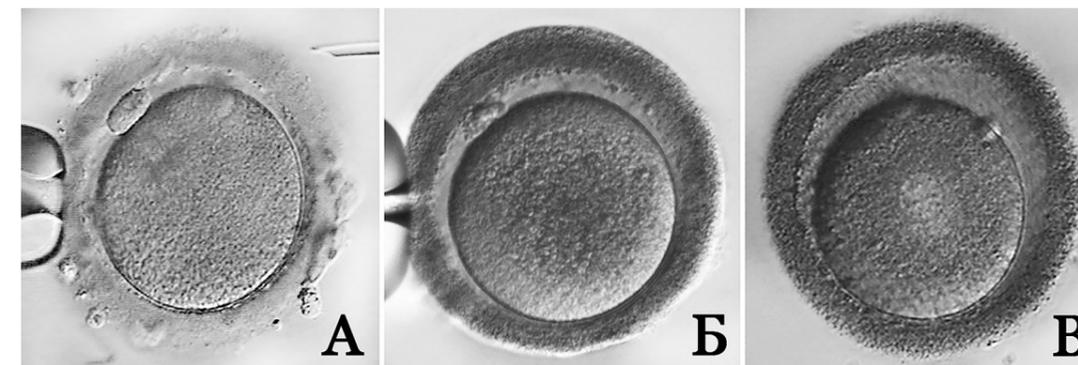


Рисунок 2 – Ооциты с нормальным и темным цветом зоны пеллюцида: А – ооцит с нормальным цветом ZP; Б – ооцит с темным цветом и разной толщиной ZP; В – нормально оплодотворенный ооцит с темной ZP (фото лаборатории ВРТ, ИПМ)

В ряде публикаций сообщается, что DZP не влияет на оплодотворение, качество эмбрионов и ЧКБ [12-14]. Однако, исследования по изучению ультраструктурной морфологии наружной поверхности ZP с помощью фазово-контрастной микроскопии (phase contrast microscopy, PCM) и сканирующей электронной микроскопии, у ооцитов человека с NZP и DZP, показали измененную структуру внешней поверхности DZP, схожую с оболочкой незрелых или атретических ооцитов. Наличие у ооцитов DZP достоверно снижает выход бластоцист хорошего качества, частоту имплантации и ЧКБ. На появление ооцитов с темным цветом оболочки оказывает влияние высокая дозировка инъекций гонадотропинов и высокий уровень ФСГ в сыворотке крови в день введения ХГч. Поэтому наличие у ооцитов DZP может быть дополнительным биомаркером, определяющим имплантационный потенциал эмбрионов при проведении программ ВРТ [15-17].

Аномалии перивителлинового пространства. Перивителлиновое пространство (perivitelline space, PVS) - это пространство между внутренним слоем ZP и клеточной мембраной ооцита (oolemma), заполненное специфической жидкостью, которая предотвращает полиспермию и защищает эмбрион от механических повреждений (рис. 3А). Размер PVS тесно связан с фазой созревания яйцеклетки, а его нарушения являются одними из наиболее часто встречающихся дисморфизмов экстрацитоплазматического компонента. К дисморфизмам PVS относятся: его полное или частичное отсутствие, увеличенное PVS, а также наличие грануляции или клеточного дебриса в перивителлиновом пространстве. По данным ряда исследований отсутствие PVS у ооцитов на стадии МП (рис. 3Б) обычно сопровождается отсутствием устойчивости ZP и оолеммы к инъекции при ИКСИ, а также низкой вязкостью цитоплазмы, что может привести к снижению количества эмбрионов хорошего качества, ЧИ, ЧКБ и показателя живорождения [18, 19].

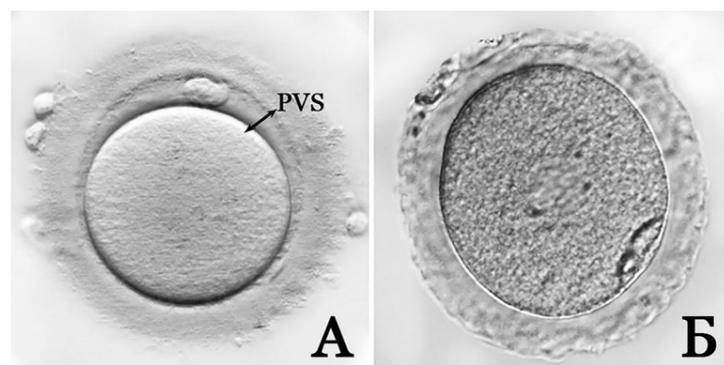


Рисунок 3 – Ооциты человека на стадии МП: А – ооцит с нормальным PVS; Б – ооцит с отсутствующим PVS (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Около одной трети из полученных на ТВП ооцитов имеют увеличенный размер PVS, а у части таких ооцитов в PVS может встречаться грануляция или клеточный дебрис (рис. 4). Считается, что данные аномалии являются признаком перезревания ооцитов [20]. По данным результатов ряда исследований, можно сделать вывод, что увеличенный размер PVS и присутствие грануляции или клеточного дебриса в PVS ооцитов, приводит к более низкому проценту оплодотворения, снижению выхода бластоцист хорошего качества, ЧИ и ЧКБ [12, 21-24].

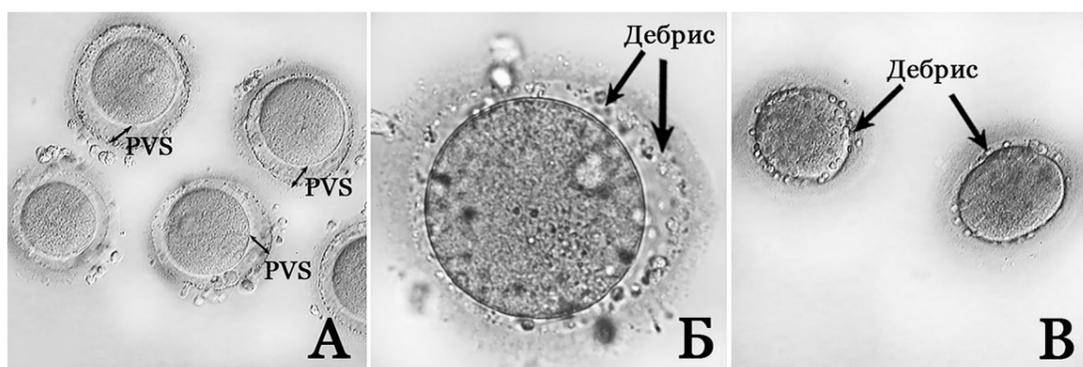


Рисунок 4 – Аномалии перивителлинового пространства ооцитов человека: А - ооциты с увеличенным размером PVS; Б, В - ооциты с присутствием грануляции или клеточного дебриса в PVS (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Аномалии первого полярного тельца. Первое полярное тельце (first polar body, PBI) образуется в процессе созревания яйцеклетки в результате первого и второго мейотического деления и содержит геномную ДНК в виде хромосом, окруженную небольшим количеством цитоплазмы. Интактным полярное тельце считается, когда оно имеет целостную структуру

и нормальный размер (рисунок 5А). Часто, во время процедуры ИКСИ, встречаются ооциты с фрагментированными или увеличенными в размере PBI - данные аномалии принято считать дисморфизмами PBI.

Связь между фрагментацией PBI (рисунки 5Б, 5В) ооцитов, процентом оплодотворения и качеством получаемых эмбрионов противоречива. Результаты ряда исследований показали, что фрагментированное полярное тельце не влияет на качество оплодотворения, развитие эмбрионов, ЧИ и ЧКБ [25-29]. В то время работы других авторов, наоборот, говорят о том, что ооциты с интактными PBI в сравнении с фрагментированными, дают лучший результат при оплодотворении, дроблении, проценте выхода бластоцист хорошего и отличного качества и ЧИ [30-33].

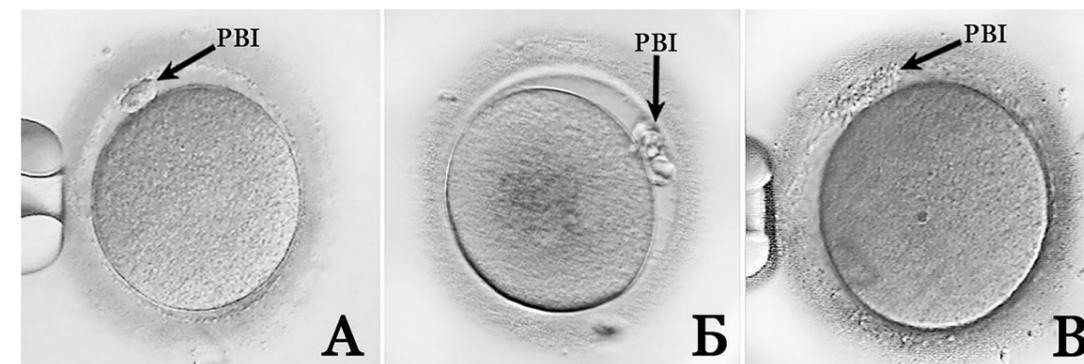


Рисунок 5 – Морфология PBI: А – PBI имеет округлую форму и целостную структуру; Б, В – фрагментация PBI различной степени (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

В то время как вопрос об использовании фрагментации PBI в качестве маркера оценки качества ооцитов остается спорным, то увеличение размера PBI (рисунки 6Б, 6В) говорит о возможной дислокации мейотического веретена деления. Результаты исследований, посвященных изучению данного дисморфизма, говорят о снижении процента оплодотворения, качества эмбрионов, ЧИ и ЧКБ. У таких эмбрионов отмечается увеличение безъядерной фрагментации и наличия многоядерных бластомеров, приводящее к остановке в развитии или анеуплоидии, поэтому ооциты с подобной аномалией рекомендуется исключать из дальнейших процедур в программах ВРТ [25, 34].

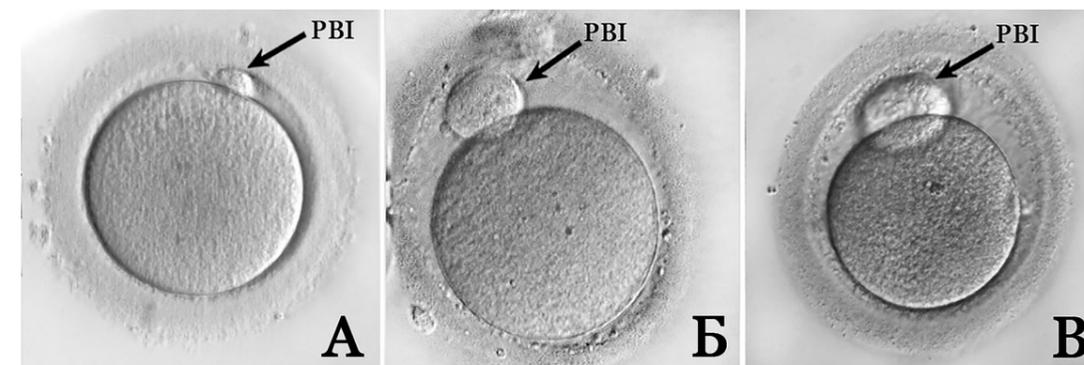


Рисунок 6 - Размер PBI ооцитов на стадии МП: А - нормальный размер PBI (положение на 11 ч); Б, В – увеличенное в размере PBI (положение на 11ч. и 12 ч.) (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Аномалии формы ооцита. Ооцит с нормальной морфологией имеет сферическую форму (рисунок 7А), но в клинической практике встречаются ооциты и неправильной формы – овальные ооциты (рисунок 7Б). Предполагается, что на возникновение данной аномалии может повлиять механическое напряжение во время ТВП или в процессе денудации, что в результате может приводить к деформации ооцита, либо, деформация – это аномалия, вызванная нарушениями, в месторасположении ооцита в фолликуле во время формирования паттернов и секреции белков ZP [35, 36].

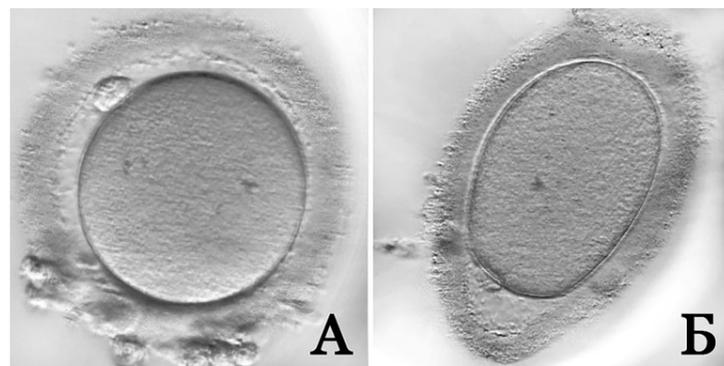


Рисунок 7 – Ооциты на стадии МII: А – ооцит правильной сферической формы; Б – ооцит овальной формы (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Результаты исследований по изучению данной аномалии показали, что ооциты овальной формы в сравнении с ооцитами нормальной формы не имеют существенных различий в проценте оплодотворения и дробления, но было отмечено, что на стадии дробления у эмбрионов овальной формы формируется меньшее количество эмбрионов хорошего качества. У овальных эмбрионов 2-го дня наблюдается не традиционное тетраэдрическое расположение бластомеров, а более плоский массив (рисунок 8), что впоследствии может приводить к задержке в развитии таких эмбрионов из-за меньшего количества межклеточных контактов [35, 36].

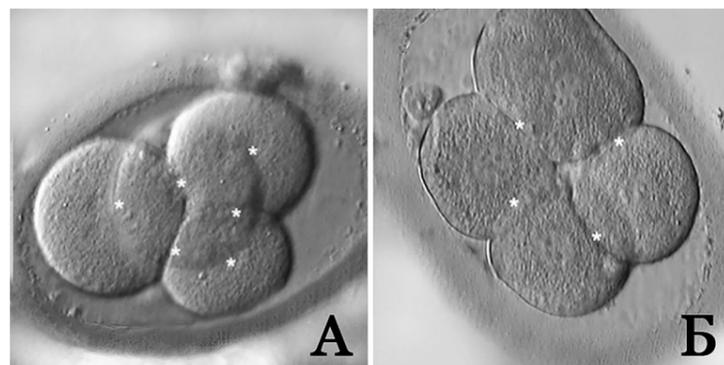


Рисунок 8 – Схемы дробления эмбрионов 2-го дня: А - развивающийся четырёхклеточный эмбрион с овальной ZP, расположение бластомеров тетраэдрическое ( $n^* = 6$ ); Б - развивающийся эмбрион 2-го дня с одной плоскостью расщепления и только четырьмя межклеточными контактами ( $n^* = 4$ ,  $n^*$  - межклеточные контакты между бластомерами)

Сообщается, что ооциты с данным дисморфизмом могут нормально оплодотворяться, развиваться до стадии бластоцисты и, после переноса таких эмбрионов, приводить к рождению здоровых детей [37, 38].

Аномалии размера ооцита. Средний диаметр ооцита человека на стадии МII может варьировать от 110 мкм до 150 мкм. Исследования показывают, что данная разница в размерах не влияет на оплодотворение и последующее дробление [39]. Иная ситуация обстоит с «гигантскими» ооцитами (рисунок 9А), диаметр которых достигает 200-230 мкм. В среднем, количество гигантских ооцитов составляет 0,3% от общего числа полученных ооцитов. Возникновение гигантских гамет может произойти в результате нарушения цитокинеза во время митотического деления оогонии или цитоплазматического слияния двух оогоний (рисунок 9Б) [40-42].

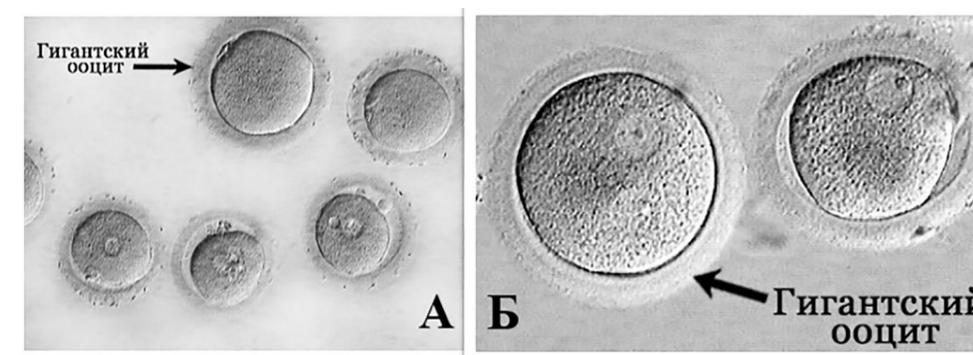


Рисунок 9 – Гигантский ооцит: А – после оплодотворения методом ЭКО гигантский ооцит имеет одно полярное тельце в положении на 11ч. и отсутствие признаков оплодотворения; Б - гигантский ооцит, с двумя зародышевыми пузырьками (GV) и ооцит нормального размера (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Гигантские ооциты могут оплодотворяться и развиваться в эмбрионы хорошего качества, однако результаты цитогенетических исследований показывают, что развившиеся из таких ооцитов эмбрионы являются анеуплоидными. В таких ооцитах часто отмечается два полярных тела и, как правило, наличие двух веретен деления (meiotic spindle, MS). Сообщается, что наличие гигантских ооцитов не влияет на качество остальных полученных ооцитов, качество оплодотворения, дробление и частоту имплантации, однако гигантские ооциты рекомендуется исключать из дальнейших процедур при проведении программ ВРТ [7, 40-45].

Соединенные ооциты. Каждый ооцит обычно окружен ZP, но иногда в одном ооцит-кумулосном комплексе могут быть найдены два ооцита, соединенные между собой общей ZP или соединенные в зональной области. Наиболее вероятными и общепризнанными причинами образования подобных ооцитов, являются отсутствие соединительно-тканной перегородки между двух близлежащих половых клеток в раннем фолликулогенезе или нарушение мейотического деления [46].

Соединенные ооциты (биновулярные комплексы, conjoined oocyte) демонстрируют разные состояния созревания ядра (рисунок 10). Предполагается, что такие ооциты могут играть роль в образовании дизиготных близнецов, когда оба ооцита находятся на стадии МII, однако нет данных о рождении детей из таких ооцитов [46]. Это относительно редкое явление, и данных о результатах исследований таких ооцитов немного. Известны лишь два случая живорождения после переноса эмбрионов, развившихся из соединенных ооцитов. [47, 48]. Исследования двух других авторов говорят об отрицательных исходах в результате остановки развития эмбрионов, имеющих данный дисморфизм на стадии дробления [46, 49].

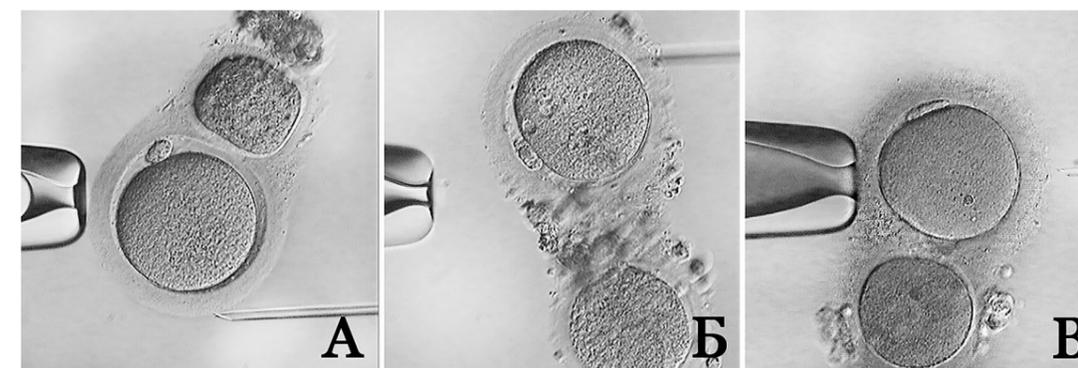


Рисунок 10 – Соединенные ооциты с разными стадиями зрелости и видами соединения между собой: А – два соединенных ооцита, один на стадии МII, второй на стадии GV, PVI визуализируется на 11 ч, зона pellucida на месте слияния имеет измененную, прерывистую структуру и нарушение; Б – соединенные ооциты на стадиях МII и GV соответственно. Обе гаметы имеют свою индивидуальную zona pellucida; PVI визуализируется на 8 ч; В – зрелый ооцит на стадии МII прикреплен к меньшему ооциту GV-стадии, зональное соединение тонкое, PVI визуализируется на 11 ч. (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

**Выводы:**

Нормальное оплодотворение, соответствующее раннее развитие и дальнейшая имплантация эмбриона в полости матки, а также прогрессирующая беременность зависят от качества получаемых половых клеток. Одним из неинвазивных методов, традиционно используемых для определения качества ооцитов, является их морфологический анализ, включающий в себя описание аномалий (дисморфизмов), имеющихся в ооцитах. Дисморфизмы ооцитов человека классифицируются на интрацитоплазматические – в основе которых лежат изменения в цитоплазме, наличие цитоплазматических включений, таких как вакуоли, аГЭР, и экстрацитоплазматические – нарушения перивителлинового пространства, формы ооцита и морфологии первого полярного тельца, соответственно. Большинство ооцитов (60–70%), полученных в стимулированных циклах, имеют одну или несколько аномальных морфологических особенностей. Морфологические изменения в ооците могут быть результатом как внутренних индивидуальных факторов, таких как возраст или генетические нарушения, а также и внешних факторов (протокол контролируемой стимуляции овуляции и ответ на стимуляцию яичников). Интрацитоплазматические и экстрацитоплазматические дисморфизмы, формирующиеся в процессе созревания, могут приводить к отсутствию нормального оплодотворения при проведении программ ВРТ, анеуплоидиям или нарушению развития эмбрионов, несмотря на нормальное оплодотворение.

К экстрацитоплазматическим дисморфизмам ооцитов, действительно влияющих на основные показатели программ ВРТ относятся изменения перивителлинового пространства или присутствие в нем грануляции, что может говорить о незрелости ооцита, а в случае узкого размера PVS или его полного отсутствия – свидетельствовать о незрелости ооцита.

Экстрацитоплазматические дисморфизмы, такие как форма ооцита, фрагментация РВИ, толщина и цвет ZP, принято считать фенотипическими вариациями, не имеющими большого влияния на результативность циклов ВРТ.

Ооциты человека, имеющие увеличенный размер в диаметре (гигантские ооциты), и ооциты с увеличенным размером РВИ рекомендуется исключать из процедур ВРТ, т.к. такие ооциты являются анеуплоидными.

При проведении программ ВРТ качество ооцитов должно оцениваться в комплексе и включать в себя оценку полученных ОКК на ТВП, оценку наличия дисморфизмов в ооцитах при проведении оплодотворения, оценки эмбрионов в процессе дробления, качество получаемых бластоцист, анализ показателей частоты имплантации, частоты клинической беременности и живорождения в сочетании с рядом других современных методов исследования.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

- Lasienė K., Vitkus A., Valanėiūtė A., Lasys V. *Medicina*, 2009; 45(7):509-515. <https://doi.org/10.3390/medicina45070067>;
- Qassem E.G., Falah K.M., Aghaways I.H.A., Salih T.A. *Acta med. Int.*, 2015; 2(1):7-13. <https://doi.org/10.5530/ami.2015.1.3>;
- Rienzi L., Ubaldi F.M., Iacobelli M., Minasi M.G., Romano S., Greco E. *Reprod. Biomed. Online*, 2005; 10:192–198. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60940-6](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60940-6);
- Rienzi L., Balaban B., Ebner T., Mandelbaum J. *Human Reprod.*, 2012; 27(suppl\_1):2–21. <https://doi.org/10.1093/humrep/des200>;
- Swain J.E., Pool T.B. *Hum. Reprod. Update*, 2008; 14:431–446. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn025>;
- Setti A.S., Figueira R.C.S., Braga D.P.A.F., Colturato S.S., Iaconelli A. Jr., Borges E. Jr. *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 159:364–370. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.031>;
- Alpha Scientists in Reproductive medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. *Hum. Reprod.*, 2011; 26:1270-1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>;
- Zhao J., Zhang N.-Y., Xu Z.-P., Chen L.-J., Zhao X., Zeng H.-M., Jiang Y.-Q., Sun H.-X. *J. Reprod. Contraception*, 2015; 26(2): 73-80. <https://doi.org/10.7669/j.issn.1001-7844.2015.02.0073>;
- Balakier H., Sojecki A., Motamedi G., Bashar S., Mandel R., Librach C. *Fertil. Steril.*, 2012; 98(1):77-83. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.015>;
- Valeri C., Pappalardo S., De Felici M., Manna C. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2011; 28:545-552. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9555-3>;
- Sauerbrun-Cutler M.-T., Vega M., Breborowicz A., Gonzales E., Stein D., Lederman M., Keltz M. *Journal of Ovarian Research*, 2015; 8: 5. <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0111-5>;
- Rienzi L., Ubaldi F.M., Iacobelli M., Minasi M.G., Romano S., Ferrero S., Sapienza. *Fertil. Steril.* 90 (5), 2008: 1692–1700. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.024>;
- Esfandiari N., Burjaq H., Gotlieb L., Casper R.F. *Fertil Steril.*, 2006, 86 (5): 1522–1525. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.03.056>;
- Balaban B., Urman B. *Reprod Biomed Online*, 2006; 12(5): 608-615. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61187-x](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61187-x);
- Shi W., Xu B., Wu L.-M., Jin R.-T., Luan H.-B., Luo L.-H., Zhu Q., Johansson L., Liu Y.-S., Tong X.-T. *PLOS one*, 2014; 9(2): e89409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089409>;
- Notolla S.A., Makabe S., Stallone T., Familiari G., Correr S., Macchiarelli G. *Histology and Cytology*, 2005, 68(2); 133-141. <https://doi.org/10.1679/aohc.68.133>;
- Xu H., Deng K., Luo Q., Chen J., Zhang X., Wang X., Diao H., Zhang C. *Cell Physiol. Biochem.*, 2016; 39: 677-684. <https://doi.org/10.1159/000445658>;
- Li M., Ma S.-Y., Yang H.-J., Wu K.-L., Zhong W.-X., Yu G.-L., Chen Z.-J. *Assisted Reprod. Genet.*, 2014; 31(3): 285–294. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0169-9>;
- Sousa M., Silva J., Cunha M., Viana P., Oliveira E., Sa R., Soares C., Oliveira C., Barros A. *Zygote*, 2015; 23(1): 145-157.

- <https://doi.org/10.1017/S0967199413000403>;
- Miao Y.-L., Kikuchi K., Sun Q.-Y., Schatten H. *Human Reprod. Update*, 2009; 15(5): 573-585. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp014>;
  - Yu E.J., Ahn H., Lee J.M., Lee B.C., Kim S.H. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 2015; 42(4): 156-162 <https://doi.org/10.5653/cerm.2015.42.4.156>;
  - Hassa H., Aydin Y., Taplamacioglu F. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.*, 2014; 15(3): 161–163. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2014.13091>;
  - Farhi J., Nahum H., Weissman A., Zahalka N., Glezerman M., Levran D. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2002; 19(12): 545-549. <https://doi.org/10.1023/a:1021243530358>;
  - Zanetti B.F., Braga D., Setti A.S., Figueira R., Iaconelli Jr. A., Borges Jr. E. *EJOG*, 2018; 231: 225-229. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.053>;
  - Navarro P.A., de Araújo, M.M., de Araújo, C.M., Rocha, M., dos Reis, R., Martins, W. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2009; 104: 226-229. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.11.008>;
  - Thrift K., Broman K., Garsia J., Wallach E., Zhao Y. *Fertil. Steril.*, 2009; 92(3): 154-155. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1274>;
  - Halvaei I., Khalili M.A., Soleimani M., Razi M.H. *Int. J. Fertil. Steril.*, 2011; 5(2): 110–115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963368/>;
  - Ciotti P.M., Notarangelo L., Morselli-Labate A.M., Felletti V., Porcu E., Venturoli. *Hum. Reprod.*, 2004; 19(10): 2334-2339. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh433>;
  - Faramarzi, A., Khalili, M. A., Omidi, M. *Hum. Fertil. (Camb.)*, 2019; 22(3): 171–176. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1406670>;
  - Ebber T., Yaman C., Moser M., Sommergruber M., Feichtinger O., Tews G. *Hum. Reprod.*, 2000; 15(2): 427-30. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.2.427>;
  - Younis J.S., Radin O., Izhaki I., Ben-Ami M. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2009; 26: 561–567. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-93-68-9>;
  - Rose B. I., Laky D. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2013; 30(5): 679-682. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9982-4>;
  - Zhou W., Fu L., Sha W., Chu D., Li Y. *Zygote*, 2016; 249(3): 401-407. <https://doi.org/10.1017/S0967199415000325>;
  - Fancsovits P., Tothne Z.G., Murber A., Takacs F.Z., Papp Z., Urbancsek J. *ActaBiolHung*, 2006; 57: 331-338. <https://doi.org/10.1556/ABiol.57.2006.3.7>;
  - Ebber T., Shebl O., Moser M., Sommergruber M., Tews G. *Hum. Reprod.*, 2008; 23(1): 62–66. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem280>;
  - Xiong S., Han W., Liu W., Wu L., Liu J. X., Gao Y., Huang G. *Hum Fertil (Camb.)*, 2018; 21(3): 204-211. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1324181>;
  - Halim B., Lubis H.P., Novia D., Thaharuddin M. *JBRA Assist Reprod.*, 2017; 21(1):15–18. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170005>;
  - Esfandiari N., Ryan E.A.J., Gotlieb L., Casper R.F. *Reprod. Biomed. Online*, 2005;11(5):620-623. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61171-6](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61171-6);
  - Romao G.S., Araujo M.C., de Melo A.S., de Albuquerque Salles Navarro P.A., Ferriani R.A., dos Reis R.M. *Fertil. Steril.*, 2010; 93(2): 621-625. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.124>;
  - Lehner A., Kaszas Z., Murber A., Rigo Jr. J., Urbancsek J., Fancsovits P. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2015; 292(3): 697–703. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3679-0>;
  - Rosenbusch B., Schneider M., Glaser B., Brucker C. *Human Reproduction*, 2002; 17(9), 2388–2393. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2388>;
  - Machtinger R., Politch J.A., Hornstein M.D., Gensburg E.S., Racowsky C. *Fertil. Steril.*, 2011; 95(2): 573-576. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.037>;
  - Baykal B., Korkmaz C., Bahçe M., et al. *SOJ Gynecol Obstet Womens Health*, 2017; 3(2): 1-3. <https://pdfs.semanticscholar.org/23cd/d0d2fd9c07152ea6eef2ed847c23244a504d.pdf>;
  - Balakier H., Bouman D., Sojecki A., Librach C., Squire J.A. *Hum. Reprod.*, 2002; 17(9): 2394-2401. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2394>;
  - Kawano H., Yamashita N., Ito J., Kashiwazaki N. *Reprod. Med. Biol.*, 2021; 20(3): 260-266. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12378>;
  - Rosenbusch B., Hancke K. *RJME*, 2012, 53(1): 189–192. <https://doi.org/rjme.ro/RJME/resources/files/530112189192.pdf>;
  - Cummins L., Koch J., Kilani S. *RBMO*, 2016; 32(1): 62–65. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.012>;
  - Yano K., Hashida N., Kubo T., Ohasji I., Koizumi A., Kageura R., Furutani K., Yano C. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017; 34(11): 1547-1552. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1012-5>;
  - Turkalj B., Kotanidis L., Nikolettos N. *Hippokratia*, 2013; 17(2): 169–170. <https://doi.org/ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743624>.

## ҚРТБАҒДАРЛАМАЛАРЫНДАҒЫООЦИТТЕРДІНДИСМОРФИЗМДЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

2-БӨЛІМ ООЦИТТЕРДІН ЭКСТРАЦИТОПЛАЗМАЛЫҚ АНОМАЛИЯЛАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ЭМБРИОНДАР САПАСЫНА ЖӘНЕ ҚРТ НЕГІЗГІ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ ӘСЕРІ

Г.М. Карибаева<sup>1</sup>, С.И. Тевкин<sup>1</sup>, Т.М. Джусубалиева<sup>1</sup>, М.С. Шишиморова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы, Қазақстан Республикасы.

### Андатпа

**Өзектілігі:** Қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) қарқынды дамып келеді және соңғы онжылдықтарда бүкіл әлемде бедеу жұптар санының өсуіне байланысты маңызы артып келеді. ҚРТ шаралары қолданылатын негізгі объект - адам ооциттері болып табылады. Демек, ооциттердің сапасы ҚРТ негізгі түйінді көрсеткіштерінің айқындаушы факторы болуы мүмкін.

**Осы шолудың мақсаты:** адам ооциттерінің экстрацитоплазмалық дисморфизмдерін – ооциттердің цитоплазмалық құрылымынан тыс морфологиялық өзгерістерді, олардың ұрықтандыруға, бөлшектеуге, имплантациялау жиілігіне, клиникалық жүктілік жиілігіне әсерін, сондай-ақ оларды эмбриондардың, бластоцисттердің сапасын және олардың одан әрі имплантациялық әлеуетін болжау үшін биомаркер ретінде пайдалану мүмкіндігін зерттеу бойынша ҚРТ саласындағы әдебиет пен зерттеулер нәтижелеріне талдау жүргізу.

**Материалдар мен Әдістер:** Осы шолуды жазу үшін 2000-2020 жылдар ішінде ресейлік және халықаралық іздеу жүйелерінде (PubMed, eLibrary) «бедеулік», «ЭКҰ», «ооцит», «ооциттерді морфологиялық бағалау», «ооциттердің дисморфизмдері», «қосалқы репродуктивті технологиялар» түйінді сөздері бойынша отандық және шетелдік жарияланымдарды іздеу жүзеге асырылды.

**Нәтижелер:** Шолуда әдебиет деректері және адам ооциттерінің морфологиялық ерекшеліктері мен ауытқуларын (дисморфизмдерін) зерттеуге арналған ҚРТ саласындағы зерттеулер нәтижелерін талдау ұсынылған. Экстракорпоралдық ұрықтандырудың клиникалық практикасында кездесетін ооциттердің экстрацитоплазмалық ауытқуларының түрлері, олардың ұрықтандыруға, бөлшектеуге, имплантациялау жиілігіне, клиникалық жүктілік жиілігіне әсері, сондай-ақ эмбриондар мен бластоцисттердің сапасын, олардың одан әрі имплантациялық әлеуетін болжау мақсатында оларды биомаркер ретінде пайдалану мүмкіндігі сипатталған.

**Қорытындылар:** ҚРТ бағдарламаларын жүргізу кезінде ооциттердің сапасы кешенді түрде бағалануы және АБТП-да алынған ОКК-ны бағалауды, ұрықтандыруды жүргізу кезінде ооциттерде дисморфизмдердің болуын бағалауды, бөлшектеу барысында эмбриондарды бағалауды, алынатын бластоцисттердің сапасын, имплантациялау жиілігі көрсеткіштерін, клиникалық жүктілік және тірі туу жиілігін басқа да бірқатар заманауи зерттеу әдістерін ұштастыра отырып талдауды қамтуы тиіс.

**Түйінді сөздер:** бедеулік, ЭКҰ, ооцит, ооциттерді морфологиялық бағалау, ооциттер дисморфизмдері, қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ).

## DYSMORPHISMS OF OOCYTES IN ART PROCEDURES: A LITERATURE REVIEW

PART 2. EXTRACITOPLASMIC ANOMALIES OF OOCYTES AND THEIR INFLUENCE ON THE QUALITY OF EMBRYOS AND THE MAIN INDICATORS OF ART

G.M. Karibayeva<sup>1</sup>, S.I. Tevkin<sup>1</sup>, T.M. Jussubaliyeva<sup>1</sup>, M.S. Shishimorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** Assisted reproductive technologies (ART) are rapidly developing and in recent decades have become increasingly important due to the growing number of infertile couples around the world. Human oocytes are the main objects used in ART procedures. Consequently, the quality of oocytes can determine the key parameters of ART.

**The purpose** of this review was to analyze the literature and the results of studies in the field of ART devoted to extracytoplasmic dysmorphisms of human oocytes – morphological changes outside the cytoplasmic structure of oocytes, their effect on fertilization, cleavage, implantation frequency, clinical pregnancy rate, as well as the possibility of their use as biomarkers for predicting the quality of embryos, blastocysts, and their further implantation potential.

**Materials and Methods:** This literature review was based on a search conducted among domestic and foreign publications for 2000-2020 available in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary) using the keywords «infertility», «IVF», «oocyte», «morphological assessment of oocytes», «dysmorphisms of oocytes», and «assisted reproductive technologies.»

**Results:** This literature review contains literature data and the analysis of research results in the field of ART devoted to the morphological qualities and abnormalities (dysmorphisms) of human oocytes. It describes the types of extracytoplasmic abnormalities encountered in the clinical practice of in-vitro fertilization, their effect on fertilization, cleavage, implantation rate, and clinical pregnancy rate, as well as the possibility of their use as biomarkers to predict the quality of embryos and blastocysts and their further implantation potential.

**Keywords:** infertility, IVF, oocyte, morphological assessment of oocytes, assisted reproductive technology (ART).

## «УЯЗВИМЫЙ» ЭНДОМЕТРИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, И.А. Муллина<sup>1</sup>, Ю.С. Артеменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность:** Эндометрий - уникальная ткань человеческого организма, обладающая мощным регенераторным потенциалом. Данный потенциал реализуется после десквамации в течение каждого менструального цикла, но при этом регенерация в эндометрии не сопровождается рубцеванием. Гиперплазия эндометрия, как вариант дефектной трансформации, является широко распространенным заболеванием и остается актуальной проблемой современной медицины. За последние несколько лет сформировалась тенденция к увеличению доли случаев данного заболевания среди пациенток, находящихся в репродуктивном периоде. Столь высокий интерес к данной теме связан также с распространением рака эндометрия в развитых странах, предшественником которого являются гиперпластические процессы эндометрия.

**Цель:** Провести систематический обзор данных, имеющих в современной литературе о распространенности, факторах риска, патогенезе и лечении пациенток, страдающих гиперпластическим процессом эндометрия.

**Материалы и методы:** Для формирования обзора проведен анализ баз данных Pubmed, Embase, Cochrane и отобраны международные обзоры за последние несколько лет и результаты рандомизированных контролируемых исследований по ключевым словам «гиперплазия эндометрия», «атипическая гиперплазия», «рак эндометрия», «прогестины», «гистерэктомия».

**Результаты:** В статье отражены современные представления этиологии, патогенеза и алгоритм ведения пациенток с гиперплазией эндометрия по данным отечественной и зарубежной литературы.

**Заключение:** Несмотря на многовековое изучение гиперплазии эндометрия ее патогенетические механизмы остаются достаточно нераскрытыми. Незнученными остаются факторы, ассоциированные рецидивирующим течением болезни. Далеки от окончательного решения вопросы выбора тактики ведения пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия (ГЭ), атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), рак эндометрия (РЭ), прогестины, гистерэктомия.

### Введение

В настоящее время злокачественные новообразования эндометрия сохраняют одну из лидирующих позиций в структуре рака репродуктивных органов и прочно утвердились во всем мире на втором месте по встречаемости после рака шейки матки [1]. Заболеваемость раком эндометрия (РЭ) неуклонно растет и молодеет, что является прямым следствием глобального старения населения и изменения образа жизни населения планеты,

ассоциированного с увеличением распространенности ожирения.

Вместе с тем проблема гиперплазии эндометрия (ГЭ) сохраняет свою значимость в связи с коморбидностью в отношении функций репродуктивной системы женщин, а также снижением качества жизни и необходимостью госпитализации для выполнения внутриматочных вмешательств [2]. Западными коллегами зарегистрировано более 63 230 впервые выявленных случаев РЭ у женщин и более 11 350 смертей от этого заболевания за 2018 год [3]. Согласно данным официальной статистики за 2019 год, заболеваемость РЭ в России составила 27151 случаев, или 7,8% в общей структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями. По последним данным, динамика заболеваемости РЭ опережает все другие онкозаболевания репродуктивной системы [4]. В этой связи важно акцентировать внимание на предраковых поражениях эндометрия, которые представляют собой характерную последовательность патоморфологических процессов [5].

**Цель:** Провести систематический обзор данных, имеющих в современной литературе о распространенности, факторах риска, патогенезе и лечении пациенток, страдающих гиперпластическим процессом эндометрия.

**Материалы и методы:** Для формирования обзора был проведен анализ баз данных Pubmed, Embase, Cochrane и отобраны международные обзоры за последние несколько лет и результаты рандомизированных контролируемых исследований по ключевым словам «гиперплазия эндометрия», «атипическая гиперплазия», «рак эндометрия», «прогестины», «гистерэктомия».

**Результаты:** Согласно современным представлениям, пролиферативные болезни эндометрия определяются как комплекс морфологических поражений, от доброкачественных до злокачественных, опосредованных переходным преинвазивным этапом [6]. По сути, они формируют гетерогенную группу патологических процессов: от нормального поликлонального эндометрия, отвечающего на аномальные гормональные воздействия, до пролиферативных моноклональных повреждений, возникающих фокусно и сопровождающихся высоким риском развития РЭ. ГЭ – нефизиологическую пролиферацию эндометриальных желез с различными изменениями фенотипических свойств клеток и увеличением железисто-стромального соотношения более 1 – выделяют как особую форму пролиферативных болезней [7]. Именно ГЭ, в типичном случае, служит стартом для пролиферативных динамических морфологических трансформаций, которые потенциально прогрессируют до РЭ. Считается, что атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) является предшественником РЭ и при раннем ее выявлении может

быть эффективен комплекс целенаправленных мер по профилактике прогрессирования процессов, приводящих к неопластической трансформации [2, 8].

Распространенность ГЭ достигает 133 на 100 тыс. женщин и имеет тенденцию повышения с возрастом. Частота встречаемости у женщин до 30 лет довольно низка, однако после 35-40 лет она увеличивается и достигает своего пика в возрастной группе 50-54 лет [9]. Установлено, что частота встречаемости ГЭ в три раза выше, чем число случаев РЭ [10]. Принято считать, что ГЭ реализуется в результате хронической, непрерывной стимуляции эпителиального пласта эстрогенами на фоне относительного либо абсолютного дефицита прогестерона. При этом причины избытка эстрогенов могут быть и эндогенными, и экзогенными [11].

Во всем мире факторы риска развития ГЭ стратифицируют на несколько паттернов [1,12-17]:

- Менструальные:
  - раннее менархе и поздняя менопауза;
  - отсутствие родов в анамнезе;
  - хроническая ановуляция;
  - синдром поликистозных яичников;
  - бесплодие эндокринного генеза;
  - опухоли яичников (гранулезоклеточные).
- Ятрогенные:
  - монотерапия эстрогенами в рамках МГТ;
  - длительная терапия тамоксифеном.
- Коморбидные эндокринные:
  - ожирение;
  - сахарный диабет;
  - гипертоническая болезнь;
  - синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак).

В 2014 году ВОЗ изменила классификацию 1994 года с целью улучшения воспроизводимости результатов исследователями, и, согласно бинарной стратификации, в настоящее время выделяют две категории [18]:

- 1) ГЭ без атипии;
- 2) ГЭ с атипией, включающая АГЭ или интраэпителиальную эндометриальную неоплазию (ИЭН).

Морфологическая картина ГЭ без атипии характеризуется увеличением желез по размеру и форме, с несимметричными и кистозными очертаниями с митотическими фигурами в железистом эпителии, при этом количество стромального компонента остается изменчивым [19]. Напротив, морфологическую картину АГЭ/ИЭН верифицируют, когда сложные железы (приводит к уменьшению стромы) имеют ядерную атипию (размером > 1 мм), заметно отличающуюся от неизмененных желез. Важно помнить, что для АГЭ не характерны стромальная десмоплазия и обширное железистое слияние, как при РЭ [20].

В Канадском гайдлайне 2019 года появился новый термин – «морфологическая картина эндометрия на фоне терапии прогестинами»: псевдо-децидуализация, которая, по-видимому, уменьшает железистую скученность и цитологическую атипию [8].

### Патогенез.

Регуляция пролиферативной активности эндометрия представляет собой сложное взаимодействие гормональ-

ных и негормональных факторов. Во время циклического гормонального ремоделирования эндометрия, эпителиальные клетки реагируют на эстрогенную стимуляцию посредством единого запрограммированного механизма. Пролиферативный ответ эндометриальных желез регулируется прогестагенными эффектами. Однако безальтернативная эстрогенная стимуляция эндометрия на фоне рецепторной дисфункции может привести к гиперпролиферации железистого эпителия. Это сопровождается ремоделированием и скоплением желез, поражающих стромальные эпителиальные пространства. Кроме того, в железистом эпителии могут возникать метапластические изменения. При накоплении спорадических мутаций в гиперпролиферативных железах эндометрия или при беспрепятственном воздействии эстрогенов, в одном локусе могут возникать и канцерогенные изменения [8,11].

Таким образом, можно констатировать два биологически различных типа поражений: те, которые представляют собой последствия стероидного дисбаланса – эндометриальную гиперплазию, и истинные предраковые поражения – АГЭ или ИЭН. С клинической точки зрения крайне важно понимать, что они могут присутствовать независимо или сосуществовать у одной и той же пациентки [11].

### Диагностика.

Диагноз ГЭ требует морфологической верификации [8, 10]. Однако у каждой пациентки необходима интегральная оценка паттернов риска, данных физикального обследования, результатов специального гинекологического и сонографического исследований. В соответствии с рекомендациями Общества акушеров и гинекологов Канады (2019), любой женщине с подозрением на ГЭ или РЭ следует произвести биопсию с целью не только морфологической верификации диагноза, но и для исключения канцерогенной трансформации [8].

Существуют различные методы забора эндометрия для его дальнейшего морфологического исследования. Мета-анализ, проведенный Dijkhuizen и др. (2000) и включавший 39 исследований (7914 пациенток), выявил, что наиболее чувствительным для диагностики ГЭ и РЭ является пайпель-аспирация эндометрия [20]. Чувствительность метода составляет 91% и 99,6% для выявления РЭ соответственно в пременопаузе и в постменопаузе, и 81% – для выявления АГЭ. Но все же без эндоскопической визуализации эти методы считаются «слепыми подходами» к диагностике и обычно позволяют получить образец размерами менее 50% от всего эндометрия, выстилающего полость матки. При определенных обстоятельствах это не гарантирует получения достаточного количества ткани, позволяющего полноценно верифицировать диагноз, в связи с чем требуется применение дополнительных методов диагностики. Диагностическая гистероскопия и прицельная биопсия эндометрия или кюретаж полости матки являются предпочтительными для диагностики ГЭ и РЭ [8, 10]. Кюретаж слизистой оболочки матки также нельзя огульно считать оптимальным способом получения и анализа образцов, поскольку в отношении кюретажа также имеется противоположное мнение. Метод может не отвечать принципам абластики — требованию выполнять все диагностические и

лечебные вмешательства с минимальным механическим воздействием на опухоль и окружающие ткани с целью предупреждения рисков диссеминации раковых клеток. Обзорная гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия повышает диагностическую информативность до почти абсолютных цифр (чувствительность – 93,8%, специфичность – 91,3%) [10].

Наблюдение за состоянием эндометрия с применением офисной гистероскопии и прицельной биопсии при АГЭ рекомендуется с интервалом в 3-6 месяцев, после проведенной терапии прогестинами или агонистами-ГнРГ, с 2 последовательными отрицательными результатами биопсий. Однако длительность наблюдения может увеличиваться в зависимости от наличия факторов риска и клиники – рецидива аномального маточного кровотечения [8, 10, 23].

#### Тактика ведения пациенток с ГЭ.

Терапия ГЭ у женщин направлена на остановку кровотечения, восстановление ритма менструаций в репродуктивном периоде или достижение атрофии и субатрофии эндометрия в перименопаузальном возрасте, а также на профилактику рецидива гиперпластического процесса и канцерогенной трансформации [1]. Менеджмент пациенток, страдающих ГЭ, определяет бинарная классификация ВОЗ (2014) [19]. ГЭ без атипии и атипичская её форма — по сути, различные заболевания, и тактика ведения в этих случаях должна строиться по-разному.

Консервативное лечение ГЭ без атипии объясняется ее относительно доброкачественным течением. На это указывают результаты когортного исследования с периодом наблюдения 20 лет, где риск развития РЭ у женщин, перенесших гиперплазию без атипии, составил менее 5% [22]. Справедливости ради следует также констатировать, что у некоторых пациенток при выжидательной тактике ведения даже был отмечен спонтанный регресс. Показатель спонтанной регрессии у пациенток с модифицируемыми факторами риска составил 74,2–81% [23]. По двум последним метаанализам, включающим 8 РКИ, частота регресса ГЭ без атипии на фоне ЛНГ-ВМС составляет 81-94% [8]. Однако нужно отметить, что в инструкции ЛНГ-ВМС нет легитимных оснований для его использования у женщин, страдающих гиперпластическими процессами эндометрия. Тем не менее, ЛНГ-ВМС назначаются «off label» и требует информированного согласия не только пациентки, но и создания врачебной комиссии в рамках легитимного поля врача акушера-гинеколога.

Однако наиболее оправданной с точки зрения патогенеза болезни и соблюдения принципов онкологической осторожности сегодня по праву является терапия прогестагенами [8]. ГЭ является эстроген-зависимым состоянием, именно поэтому с целью индукции регресса прогестагены абсолютно оправданы. Эта группа препаратов реализует свой антипролиферативный терапевтический потенциал путём снижения числа железистых клеток, индуцируя апоптоз. Она служит безопасной альтернативой хирургическому лечению ГЭ, что подтверждено множеством разноплановых исследований [8, 10, 23], подтверждающих эффективность оральных и локальных прогестагенов в лечении ГЭ без атипии как в репродуктивном периоде жизни, так и перименопаузе.

Во многих исследованиях с целью лечения ГЭ без атипии использовалась целая палитра синтетических прогестагенов, таких как медроксипрогестерона ацетат (МПА), мегестрола ацетат или норэтистерона ацетат, применяемых в различных дозах и режимах [22, 23]. Исследования показали отсутствие статистически значимых различий в регрессии ГЭ при назначении различных пероральных прогестагенов [23]. Принимая во внимание отсутствие на сегодняшний день в РФ действующих клинических рекомендаций, регламентирующих ведение женщин с ГЭ, основным легитимным документом следует рассматривать Национальное руководство по гинекологии, переутвержденное в 2020 г. [24].

В качестве метода терапии в литературе рассматривается использование МПА в инъекционной форме (150 мг каждые 90 дней). Через 6 месяцев после такой терапии МПА показатель регрессии заболевания достигает 92% [25].

В недавних РКИ, использование ингибитора ароматазы показало сопоставимую с ацетатом мегестрола (МА) эффективность и благоприятный профиль безопасности для пациенток с ГЭ без атипии. Эта группа препаратов применима для лечения ГЭ у женщин в пери- и постменопаузе [26]. Однако показаний для использования ингибиторов ароматаз при ГЭ в РФ не существует.

Согласно последним данным, минимальная продолжительность лечения ГЭ без атипии прогестагенами, которая способствует регрессу, составляет 6 месяцев. Контроль эффективности лечения необходимо проводить с помощью биопсии эндометрия каждые 3-6 месяцев [8,10]. Решение о продолжении терапии пациенток, которые не ответили на 6-месячный курс прогестинами, должно быть принято на индивидуальной основе [8]. Вопрос о смене тактики ведения пациенток необходимо рассмотреть при отсутствии эффекта от лечения в течение 12 месяцев [27, 28].

При верификации АГЭ или ИЭН вероятность развития инвазивного РЭ достигает 60%. В связи с этим пангистерэктомия наиболее предпочтительна в данной категории пациенток [29]. Однако в случае желания пациентки сохранить свою репродуктивную функцию следует рассматривать консервативное лечение с использованием пролонгированного режима агонистов-ГнРГ. Так или иначе, терапия должна быть направлена на полное излечение заболевания, стабилизацию процесса и профилактику неопластической трансформации [11]. Продолжительность оценки ответа на проводимую терапию должна составлять 6 месяцев с последующим достижением плато в течение 12 месяцев. Согласно данным литературы, показатель регрессии составляет 55-92%, а рецидивов – 3-55% [30, 31]. Самый высокий риск рецидива заболевания наблюдается в первые 2 года после прекращения терапии. Для предупреждения развития рецидива и с целью исключения рисков малигнизации, при АГЭ необходимо проводить биопсию эндометрия каждые 3 месяцев на фоне терапии, и каждые 6 месяцев в течение 2-х лет после окончания лечения до достижения морфологического регресса, а затем 1 раз в год до тех пор, пока не будут исключены факторы риска, или до момента проведения гистерэктомии с двусторонней сальпингоооариэктомией [32].

В исследовательской работе Park и др. (2013) было

показано, что в случае рецидива атипичской ГЭ или ИЭН на фоне отмены курса терапии прогестинами и при отсутствии показаний для радикального хирургического лечения, можно назначить повторный курс прогестагенов (второй этап) после трех месячного курса с использованием агонистов-ГнРГ. Эффективность второго этапа терапии достигает 85%. В случае второго рецидива заболевания на фоне отмены курса медикаментозной терапии прогестагенами после морфологического контроля и исключения канцерогенной трансформации можно рекомендовать еще один, третий курс терапии (третий этап) [33]. Такой подход терапии требует дальнейшего изучения, поскольку пока вызывает множество дискуссий.

Пациенткам с ИЭН, которые хотят сохранить свою репродуктивную функцию, необходима консультация репродуктолога, в связи с высоким риском рецидивирования и развития бесплодия. Варианты сохранения фертильности включают криоконсервацию ооцитов или эмбрионов до гистерэктомии с билатеральной сальпингооариэктомией. В случае успешной реализации репродуктивной функции пациентке должно быть рекомендовано хирургическое лечение [34].

Показаниями к хирургическому лечению при ГЭ служат [8, 10, 11, 21]:

- АГЭ и неэффективность медикаментозной терапии;
- Развитие атипии (верифицированная цитологическая атипия) в период лечения доброкачественной гиперплазии;
- Отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 12 месяцев;
- Рецидивирующая ГЭ, при наличии сочетанных пролиферативных болезней миометрия (лейомиома матки, аденомиоз) после реализации репродуктивной функции;
- Если пациентка не соблюдает рекомендации врачей, отказывается от лечения и последующего наблюдения либо объективно не может его применять.

Хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии является наиболее предпочтительным методом излече-

ния от болезни. Морцелляция матки во время гистерэктомии, выполняемой лапароскопическим доступом, также не рекомендована, в связи с высоким риском диссеминации и малигнизации.

Пациенткам, страдающим АГЭ, абляция эндометрия и супрацервикальная гистерэктомия не рекомендуются, так как данные вмешательства не гарантируют полного излечения, а образование внутриматочных синехий после абляции может затруднить последующую диагностику и мониторинг за состоянием эндометрия [21].

#### Заключение:

Гиперпластические процессы эндометрия представляют собой мультифакториальное, полигенное заболевание. Однако следует отметить, что имеющиеся научные знания в понимании патогенеза и патогенетической терапии ГЭ требуют постоянного изучения. В связи с высоким риском малигнизации важным фактором профилактики служит ранняя диагностика и своевременное лечение гиперплазии эндометрия. Алгоритм ведения пациенток зависит от многих факторов: вида гиперпластических состояний, возраста пациентки, нереализованной репродуктивной функции и других факторов. У молодых пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию, терапия прогестинами является более предпочтительной. Однако стоит обратить свое внимание на наличие клеточной атипии у таких пациенток. В этой связи необходимо более пристальное наблюдение и своевременное решение вопроса о хирургическом лечении. При наличии клеточной атипии пангистерэктомия является терапией первой линии для женщин, которые реализовали свою репродуктивную функцию и имеют гиперплазию эндометрия с атипией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Оразов М.Р. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 2016; 3: 46-58 [Orazov M.R. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie, 2016; 3: 46-58];
2. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Аракелов С.Э., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токтар Л.Р., Читанова Ю.С., Орехов Р.Е., Абитова М.З. Трудный пациент, 2019; 17(5): 19-21 [Orazov M.R., Radzinskij V.E., Arakelov S.E., Xamoshina M.B., Nosenko E.N., Duxin A.O., Toktar L.R., Chitanava Yu.S., Orekhov R.E., Abitova M.Z. Trudnyj pacient, 2019; 17(5): 19-21];
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. CA Cancer J Clin., 2018; 68(1): 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>;
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзодова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). – МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 252 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shaxzodova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). – MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2020. – ill. – 252 s.];
5. Iversen M.L., Dueholm M. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 222: 171-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.026>;
6. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Коган Е.А. Акушерство и гинекология, 2015; 3: 40-44 [Dumanovskaya M.R., Chernuxa G.E., Asaturova A.V., Kogan E.A. Akusherstvo i ginekologiya, 2015; 3: 40-44];
7. Hannemann M.M., Alexander H.M., Cope N.J. Obstet. Gynecol. Reprod. Med., 2010; 20(4): 116-120;



8. Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S., Thurston J., Colgan T.T.J., Sebastianelli A. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2019; 41(12): 1789-1800. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.025>;
9. Erdem B., Aşıcıoğlu O., Seyhan N.A., Peker N., Ülker V., Akbayır Ö. Int. J. Surg., 2018; 53: 350-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.019>;
10. BSGE, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67, RCOG/BSGE Joint Guideline, 2016. [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_67\\_endometrial\\_hyperplasia.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf);
11. Trimble C.L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M., Higgins R., Zaino R., Mutter G.L. Obstet. Gynecol., 2012; 120: 1160–1175;
12. Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W. et al. Reprod. Biomed. Online, 2018; 36(1): 78-83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.008>;
13. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W., Arends M.J., Saunders P.T.K. Hum. Reprod. Update, 2017; 23(2): 232-54. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw042>;
14. Suidan R.S., He W., Sun C.C., Zhao H., Fleming N.D., Ramirez P. et al. Gynecol. Oncol. 2017; 145(1): 55-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.025>;
15. Mitsunashi A., Uehara T., Hanawa S., Shozu M. Support Care Cancer, 2017; 25(5): 1495-501. <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3554-y>;
16. Wartko P.D., Beck T.L., Reed S.D., Mueller B.A., Hawes S.E. Cancer Causes Control, 2017; 28(8): 819-28. <https://dx.doi.org/10.1007/s10552-017-0908-9>;
17. Chandra V., Kim J.J., Benbrook DM, et al. J. Gynecol. Oncol., 2016; 27: e8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>;
18. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D. et al. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015; 75: 135–136. <https://dx.doi.org/10.1055%2Fs-0034-1396256>;
19. Wheeler D.T., Bristow R.E., Kurman R.J. Am. J. Surg. Pathol., 2007; 31: 988-998;
20. Dijkhuizen F.P., Mol B.W., Brolmann H.A. et al. Cancer, 2000; 89: 1765-1772;
21. Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>;
22. Lacey J.V. Jr, Sherman M.E., Rush B.B. et al. J. Clin. Oncol., 2010; 28: 788-792;
23. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L., Epplein M., Garcia R., Allison K. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200: 678.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>;
24. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2020г. – 1008 с. [Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Suxix, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo, I.B. Manuxina. 2020g. – 1008 s.];
25. Nooh A.M., Abdeldayem H.M., Girbashi E.F., Arafa E.M., Atwa K., Abdel-Raouf S.M. Reprod. Sci., 2016; 23: 448-454. <https://doi.org/10.1177/1933719115623643>;
26. Moradan S., Nikkhah N., Mirmohammadkhanai M. Adv Ther., 2017; 34: 1211–1220;
27. Moore E., Shafi M. Obstet. Gynaecol. Reprod. Med., 2013; 23: 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2013.01.002>;
28. Beavis A.L., Cheema S., Holschneider C.H., Duffy EL, Amneus MW. Gynecol. Oncol. Rep., 2015; 13: 71-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563798/>;
29. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D. et al. Radiother. Oncol., 2021; 154: 327-353. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.018>;
30. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M. et al. Am. J. Obstet. Gynecol., 2012; 207: 266.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.011>;
31. Simpson A.N., Feigenberg T., Clarke B.A. et al. Gynecol. Oncol., 2014; 133: 229-233.
32. Ørbo A., Arnes M., Vereide A.B. et al. BJOG, 2016; 123(9): 1512-1519. <https://dx.doi.org/10.1111%2F1471-0528.13763>;
33. Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J. et al. Gynecol. Oncol., 2013; 129(1): 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.037>;
34. Gressel G.M., Parkash V., Pal L. Int. J. Gynaecol. Obstet., 2015; 131: 234-239. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.031>.



## «ОСАЛ» ЭНДОМЕТРИЯ: ЭНДОМЕТРИЯНЫҢ ГИПЕРПЛАСТИКАЛЫҚ ҮДЕРІСТЕРІНІҢ ПАТОГЕНЕЗІ МЕН ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫНА ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС

**М.Р. Оразов<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, И.А. Муллина<sup>1</sup>, Ю.С. Артеменко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> «Ресей халықтар достығы университеті» ФМАЖ ББМ Медициналық университеті,  
Мәскеу, Ресей Федерациясы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Эндометрия – бұл күшті қалпына келтіру потенциалы бар адам ағзасының ерекше ұлпасы. Бұл потенциал әр етеккір циклі кезінде десквамациядан кейін жүзеге асырылады, бірақ эндометриядағы регенерация тыртықпен бірге жүрмейді. Эндометриялық гиперплазия, ақаулы трансформацияның нұсқасы ретінде, кең таралған ауру болып табылады және қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселесі болып қала береді. Соңғы бірнеше жылда репродуктивті кезеңдегі пациенттер арасында осы ауру жағдайларының үлесінің арту үрдісі қалыптасты. Бұл проблеманың маңыздылығы дамыған елдерде эндометрия ісігін таралуымен де байланысты, оның ізашары эндометрияның гиперпластикалық процестері болып табылады.

**Мақсаты:** Эндометриялық гиперпластикалық процесі бар науқастардың таралуы, қауіп факторлары, патогенезі мен емделуі туралы қазіргі әдебиеттерде бар деректерге жүйелі түрде шолу жасау.

**Материалдар мен әдістер:** Қарауды қалыптастыру үшін Pubmed, Embase, Cochrane мәліметтер базасына талдау жүргізілді және соңғы бірнеше жыл ішінде халықаралық шолулар жүргізілді және «эндометриялық гиперплазия», «атиптік гиперплазия» сияқты кілт сөздер үшін рандомизацияланған бақыланатын сынақтардың нәтижелері таңдалды. Эндометриялық катерлі ісік», «прогестиндер», «гистерэктомия».

**Нәтижелері:** Мақалада отандық және шетелдік әдебиеттер деректері бойынша эндометриялық гиперплазиясы бар науқастарды этиологиясының, патогенезінің және алгоритмдерінің заманауи көріністері ұсынылған.

**Қорытынды:** Малигнизация қаупінің жоғары болуына байланысты алдын-алудың маңызды факторы ерте диагноз қою және эндометриялық гиперплазияны уақытылы емдеу болып табылады. Пациенттерді басқару алгоритмі көптеген факторларға байланысты: гиперпластикалық жағдайлардың түрі, науқастың жасы, іске асырылмаған репродуктивті функция және т. б. Репродуктивті функцияны сақтағысы келетін жас пациенттерде прогестин терапиясы аса артықшылықты болып келеді. Жасушалық атипия болған кезде пангистерэктомия бұл ұрпақты болу функциясын жүзеге асырған және атипиямен эндометриялық гиперплазиясы бар әйелдер үшін алғашқы терапия.

**Түйінді сөздер:** эндометрия гиперплазиясы (ГЭ), атиптік гиперплазия, эндометрия ісігі (ЭИ), прогестиндер, гистерэктомия.

**«VULNERABLE» ENDOMETRIUM: A MODERN VIEW ON THE PATHOGENESIS AND PATHOGENETIC THERAPY OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES****M.R. Orazov<sup>1</sup>, V.E. Radzinskiy<sup>1</sup>, M.B. Khamoshina<sup>1</sup>, I.A. Mullina<sup>1</sup>, Yu.S. Artemenko<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation**Abstract**

**Relevance:** Endometrium is a unique human tissue with a strong regenerative potential which is implemented after desquamation during each menstrual cycle. At that, regeneration in the endometrium is not accompanied by scarring. Endometrial hyperplasia as a variant of defect transformation is a widespread disease which remains an urgent problem of modern medicine. In recent years, endometrial hyperplasia is becoming more common among patients of reproductive age. This problem is even more significant due to the spread of endometrial cancer in developed countries, and endometrial hyperplasia being its precursor.

**Purpose:** The article describes modern views on the pathogenesis and pathogenetic therapy of endometrial hyperplastic processes.

**Materials and Methods:** Sources available in the Pubmed, Embase, Cochrane databases were analyzed and international reviews of randomized controlled studies in that area were selected for the last few years using the keywords «endometrial hyperplasia,» «atypical hyperplasia,» «endometrial cancer,» «progestins,» and «hysterectomy.»

**Results:** The article discusses the modern ideas about etiopathogenesis and the tactics of management of patients, according to the data of foreign literature.

**Conclusion:** Early diagnostics and timely treatment of endometrial hyperplasia are an important preventive factor due to the high risk of malignancy. The patient management algorithm depends on many factors: the type of hyperplastic conditions, the patient's age, unrealized reproductive function, and etc. Progestin therapy is more preferable for young patients wishing to preserve reproductive function. If cellular atypia is present, panhysterectomy is the first line of treatment for women who have realized their reproductive function and have endometrial hyperplasia with atypia.

**Keywords:** *endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, endometrial cancer, progestins, hysterectomy.*

**АВТОРЫ:****Оразов Мекан Рахимбердыевич**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: +7-(495) 321-41-85. E-mail: omekan@mail.ru.

**Хамошина Марина Борисовна**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов. Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: +7-(495) 321-41-85. E-mail: khamoshina@mail.ru

**Автор для корреспонденции:****Муллина Ирина Александровна**

аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов. Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: +7-(495) 321-41-85. E-mail: 211irina2111@rambler.ru.

**Артемченко Юлия Сергеевна**

аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов. Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: +7-(495) 321-41-85.

УДК: 618.3:616.155.294:615.036.8

DOI: 10.37800/RM.3.2021.61-75

**АНАЛИЗ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ****Ю.В. Давыдова<sup>1</sup>, В.З. Нетяженко<sup>2</sup>, А.Н. Наумчик<sup>1</sup>, Н.И. Козачишин<sup>2</sup>, А.Ю. Лиманская<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина;<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина**Аннотация**

**Актуальность:** Тромбоцитопения – частая гематологическая проблема, сопровождающая беременность. От 5% до 12% беременностей осложняются тромбоцитопенией. Ведущей причиной осложнений является гестационная тромбоцитопения (70-85%). Среди причин тромбоцитопении, предшествовавших беременности, основная роль принадлежит иммунной тромбоцитопении, ответственной за 1-4% всех случаев тромбоцитопении при беременности. Исследование функционального потенциала тромбоцитарного звена гемостаза в условиях сниженного их количества является актуальным.

Целью исследования был анализ тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с иммунной тромбоцитопенией разной степени тяжести методом световой агрегометрии. **Материалы и Методы:** В акушерских клиниках ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» с сентября 2018 года по февраль 2021 года наблюдали беременность и/или проходили лечение и родоразрешение 88 женщин с гестационной и 28 с иммунной тромбоцитопениями. Тромбоцитарное звено гемостаза исследовалось в группе женщин с иммунной тромбоцитопенией, среди которых у 6 (21,4%) наблюдалась тяжелая тромбоцитопения.

**Результаты:** при легкой и средней иммунной тромбоцитопении наблюдалось снижение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, при тяжелой – отсутствие спонтанной и снижение индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о сниженном потенциале тромбоцитов к выполнению своей непосредственной функции – образованию тромба.

**Заключение:** Иммунная тромбоцитопения является ведущей причиной среди предшествовавших беременности состояний, обуславливающих тромбоцитопению беременных. Использование метода световой агрегометрии является актуальным и показательным в анализе функциональной способности тромбоцитов к агрегации. С целью оказания эффективной акушерской помощи данной категории беременных, ведением такой беременно-

сти должна заниматься мультидисциплинарная команда в составе акушер-гинеколога, гематолога, анестезиолога, неонатолога. Оценка рисков для матери и плода/новорожденного должна осуществляться многократно в зависимости от срока беременности и клинико-лабораторной картины. Родоразрешение беременных с тяжелой тромбоцитопенией должно осуществляться в учреждении высшего уровня оказания акушерско-гинекологической помощи.

**Ключевые слова:** *тромбоцитопения, беременность, иммунная тромбоцитопения, агрегация тромбоцитов, световая агрегометрия.*

**Введение:**

Тромбоцитопения (ТРОП) – состояние, характеризующееся уменьшением числа тромбоцитов в мазке крови ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$ . ТРОП занимает одну из лидирующих позиций среди гематологических проблем, сопровождающих беременность, уступая лишь анемии. От 5% до 12% беременных сталкиваются с этим состоянием [1-3]. Общая тенденция изменения числа тромбоцитов во время беременности отражена в результатах масштабного исследования Reese и др. (2018), проведенного среди 7351 беременных в Медицинском центре Университета Оклахомы в 2011-2014 гг. Обобщенные выводы гласят об общей тенденции к прогрессивному снижению числа тромбоцитов во всех триместрах с минимальным количеством в сроке родов и увеличением их числа в послеродовом периоде. При многоплодной беременности снижение значительнее. По данным авторов, ТРОП наблюдалась у 9,9% беременных в сроке родов, а число тромбоцитов снизилось на 17% относительно состояния вне беременности [4]. В среднем число тромбоцитов во второй половине беременности снижается на 10% от исходного уровня, но редко опускается ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  (1%), еще реже ниже  $80 \times 10^9/\text{л}$  (0,1%) [5]. Данная тенденция при неосложненной беременности объясняется гемодиллюцией, повышенной активностью тромбоцитов и их клиренсом, секвестрацией в плаценте [1, 5]. Существует также ряд



осложнений беременности, которые одним из проявлений имеют ТРП, а также ряд заболеваний, существовавших до беременности, одним из проявлений которых тоже является ТРП. Итак, чем ближе к нижней границе нормы исходный уровень тромбоцитов, тем вероятнее возникновение ТРП во время беременности.

По уровню тромбоцитов, ТРП делится на легкую ( $100-150 \times 10^9/\text{л}$ ), умеренную ( $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ) и тяжелую ( $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) [6].

70-85% всех случаев ТРП во время беременности обусловлены гестационной тромбоцитопенией (ГТП) [1-3] – потенциально доброкачественным состоянием, возникающим в основном в III триместре, с числом тромбоцитов, редко меньшим  $70-80 \times 10^9/\text{л}$ , не иммунного генеза, чем обусловлена безопасность для плода. Гестационная ТРП не имеет специфического диагностического метода и является диагнозом исключения [1, 2, 7].

Среди осложнений беременности, приводящих к ТРП, на первом месте стоят преэклампсия (15-20%), а также HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени [8]. Если рассматривать заболевания, предшествовавшие беременности, сопровождающиеся ТРП, безусловным лидером выступает иммунная тромбоцитопения (ИТП), которая обуславливает от 1 до 4% ТРП при беременности [3]. Ежегодно выявляется 2-4 новых случая ИТП на 100 000 взрослого населения [1]. Общая распространенность явления составляет 3,9 - 6,6 на 100 000 населения, частота среди беременных составляет 0,1-1 на 1 000 [1, 2, 5, 7]. Менеджмент беременности ставит множество контроверсионных вопросов, начиная от прегравидарного консультирования, ведения непосредственно беременности, просчета рисков для матери и плода/новорожденного, обеспечения послеродового периода.

В 2009 году на Консенсусной конференции в Виченце была проведена стандартизация терминологии, определены цели и критерии инициации терапии и ответа на нее [9]. Термином «иммунная тромбоцитопения» заменили прежде существовавший термин «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура», чтобы подчеркнуть иммунный характер заболевания. Для постановки диагноза ИТП число тромбоцитов было определено как меньшее  $100 \times 10^9/\text{л}$  [9].

В патогенезе заболевания основная роль принадлежит аутоиммунному процессу посредством (с участием) аутоантител к тромбоцитарным гликопротеидам, в частности IIb/IIIa и Ib/IX комплексам. Покрытые антителами тромбоциты удаляются из циркуляции путем прикрепления к Fc-рецепторам макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, в частности селезенки [10]. Существует мнение, что, кроме иммуноопосредованного разрушения тромбоцитов, в патогенезе ИТП определенная роль принадлежит угнетению мегакариоцитов в костном мозге [1,

11]. Поскольку ИТП обусловлена Ig класса G, которые способны проникать сквозь плаценту, существует риск фетальной ТРП [1, 7, 11].

Поиск методов исследования функционального состояния тромбоцитов и потенциальной возможности выполнять свою основную функцию по гемостазу при их уменьшенном количестве является контроверсионным. В последних рекомендациях «Обновленного международного консенсусного отчета по исследованию и лечению первичной иммунной тромбоцитопении», опубликованного в 2019 году Американским обществом гематологов, роль тромбоэластографии и ротационной тромбоэластометрии не определена и их использование не может быть рекомендовано [5].

Целью исследования был анализ тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с иммунной тромбоцитопенией разной степени тяжести методом световой агрегометрии.

#### Материалы и Методы:

В акушерских клиниках ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» с сентября 2018 года по февраль 2021 года наблюдали беременность и/или проходили лечение и родоразрешение 88 женщин с ГТП и 28 с ИТП. Тромбоцитарное звено гемостаза исследовалось в группе женщин с ИТП, среди которых у 6 (21,4%) наблюдалась тяжелая ТРП. Исследование проведено методом световой агрегометрией на агрегометре Aggregation Analyzer LA220 компании Viola Ltd. (Москва, Россия) с использованием индукторов агрегации: аденозин 5-дифосфат (АДФ), коллаген, адреналин, арахидоновая кислота. Анализ спонтанной и индуцированной агрегации проводился при помощи лицензированной компьютерной программы путем построения графика кривой светопропускания.

#### Результаты:

Нами было определено функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза под влиянием выше указанных индукторов агрегации. В таблице 1 приведены данные относительно результатов тестов агрегации тромбоцитов у беременных с ИТП легкой и средней степени тяжести.



Таблица 1 – Функциональное состояние тромбоцитов по данным тестов агрегации с разными агонистами у беременных с иммунной тромбоцитопенией легкой и средней степени тяжести

Индуктор	Степень	N	Скорость	N	Время	N
Спонтанная агрегация: Кривая светопропускания	0,75	0,83±0,5	1,51	1,99±0,06	1,44	1,5-4,5
Средний размер агрегатов	0,89	0,94±0,24	0,34	0,63±0,01	2,57	3,5-4,5
Индукцированная агрегация с АДФ: Кривая светопропускания	41,5	45,7±4,2	49,1	54,8±2,5	1,19	4-5
Средний размер агрегатов	6,98	9,17±0,4	3,0	4,22±0,8	0,9	0,11-1
Индукцированная агрегация с с АК: Кривая светопропускания	0	38,9±1,2	9,45	44,3±2,9	0	3,5-4,5
Средний размер агрегатов	0,59	6,9±0,8	1,17	17,8±0,5	0,04	0,25-1,5
Индукцированная агрегация с коллагеном: Кривая светопропускания	20,3	20,8±5	20	22±4,3	358	4-4,5
Средний размер агрегатов	5,84	6,5±2,5	11,4	8,47±3,74	3,25	3,5-4,5
Индукцированная агрегация с адреналином: Кривая светопропускания	23,39	37,9±2,42	25,49	43,34±2,5	1,26	2,5-4
Средний размер агрегатов	3,61	5,22±1,13	2,36	4,71±1,13	0,19	0,2-0,4

Из таблицы 1 следует, что у беременных с ИТП легкой и средней степени тяжести наблюдалось угнетение спонтанной агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и адреналином. Важен факт отсутствия агрегации с ацетилсалициловой кислотой. Индуцированная агрегация с коллагеном оставалась в относительно нормальных границах. Учитывая факт, что коллаген выступает мощным активатором тромбоцитов и для эффективной агрегации в ответ на коллаген нет необходимости в наличии экзогенного фибриногена, у беременных данной группы агрегация тромбоцитов еще поддерживалась. Среднее количество тромбоцитов в данной группе составило –  $150-80 \times 10^9/\text{л}$ .

Данные о функциональном состоянии тромбоцитарного звена гемостаза под влиянием индукторов агрегации у беременных с ИТП тяжелой степени представлено в таблице 2.

По данным таблицы 2 можно сделать вывод, что у исследуемых беременных с ИТП тяжелой степени наблюдается отсутствие спонтанной агрегации тромбоцитов. Относительно показателей индуцированной агрегации важным является отсутствие АК-индуцированной и адреналин-индуцированной агрегации. Также отмечается значительно угнетенная коллаген-индуцированная агрегация.

Таблица 2 – Функциональное состояние тромбоцитов по данным тестов агрегации с разными агонистами у беременных с иммунной тромбоцитопенией тяжелой степени

Индуктор	Степень	N	Скорость	N	Время	N
Спонтанная агрегация: Кривая светопропускания	0,00	0,83±0,5	0,00	1,99±0,06	0,00	1,5-4,5
Средний размер агрегатов	1,48	0,94±0,24	0,36	0,63±0,01	0,00	3,5-4,5
Индукцированная агрегация с АДФ: Кривая светопропускания	8,37	45,7±4,2	38,5	54,8±2,5	0,31	4-5
Средний размер агрегатов	2,66	9,17±0,4	6,61	4,22±0,8	0,32	0,11-1
Индукцированная агрегация с АК: Кривая светопропускания	0,00	38,9±1,2	6,14	44,3±2,9	0,00	3,5-4,5
Средний размер агрегатов	1,35	6,9±0,8	1,19	17,8±0,5	4,43	0,25-1,5
Индукцированная агрегация с коллагеном Кривая светопропускания	5,20	20,8±5	4,46	22±4,3	4,06	4-4,5
Средний размер агрегатов	0,78	6,5±2,5	1,06	8,47±3,74	0,06	3,5-4,5
Индукцированная агрегация с адреналином: Кривая светопропускания	0,85	37,9±2,42	0,96	43,34±2,51	0,02	2,5-4
Средний размер агрегатов	0,71	5,22±1,13	0,08	4,71±1,13	0,05	0,2-0,4

Следует отметить, что индуцированная агрегация пропорционально снижалась при условии снижения количества тромбоцитов. Учитывая, что средний показатель числа тромбоцитов у беременных с ИТП тяжелой степени составлял от  $50 \times 10^9/\text{л}$  до единичных в поле зрения, отсутствие спонтанной и индуцированной агрегации у исследуемых данной группы не является исключением.

На рисунке 1 представлены кривые светопропускания во время спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов в норме и у беременных с тяжелой степенью ИТП.

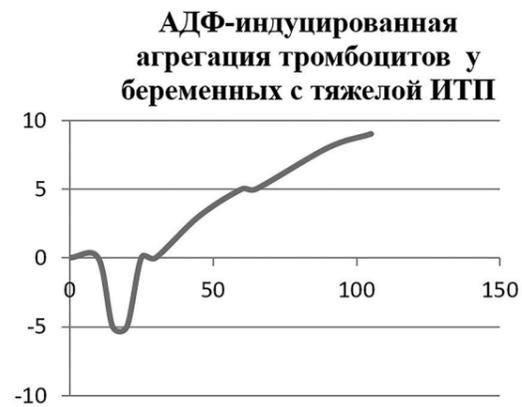
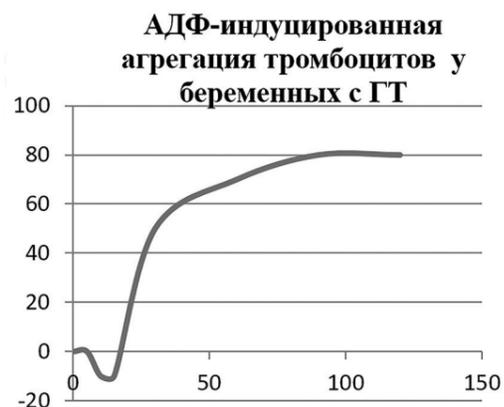


Рисунок 1 – Кривая светопропускания у беременных с ГТ и ИТП тяжелой степени. Ось ординат – светопропускание (%), ось абсцисс – время (минуты).

На рисунке 1 отображен адекватный ответ на индукторы агрегации тромбоцитов (существенное возрастание светопропускания в течении определенного времени) у беременных с ГТП, что коррелирует с отсутствием геморрагических осложнений и необходимостью специального лечения. Однако, у беременных с ИТП отмечается значительное угнетение, или почти отсутствующее светопропускание во время индуцированной агрегации. У всех женщин данной группы с ИТП тяжелой степени присутствовали признаки геморрагического синдрома разной степени выраженности.

#### Обсуждение:

Тромбоцит имеет поверхностную мембрану сложной структуры, наружная поверхность покрыта гликокаликсом, богатым гликопротеинами. В цитоплазме тромбоцитов расположены гранулы с различными веществами.  $\alpha$ -гранулы хранят белки,  $\delta$ -гранулы хранят субстанции, вызывающие сосудистые реакции и агрегацию тромбоцитов. В лизосомах ( $\gamma$ -гранулы) находятся гидролитические ферменты.

Осуществление специфических функций тромбоцитов в гемостазе невозможно без активного взаимодействия с другими клетками, плазменными белками и небелковыми веществами. Посредниками в этом выступают рецепторы тромбоцитов, которых на мембране более тридцати (рисунок 2). Свою ведущую роль в запуске образования тромба тромбоциты способны выполнять после активации. Процесс активации заключается в изменении формы тромбоцита из диска в сферы, обладающие повышенной способностью к адгезии, образованию агрегатов, секреции биологически активных соединений [12].

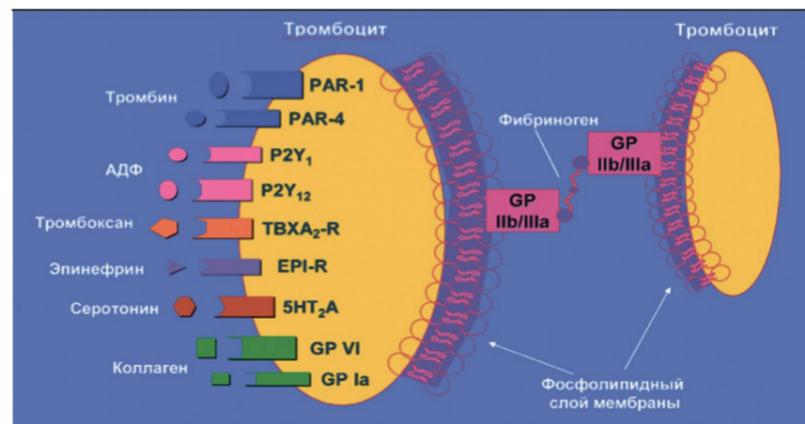


Рисунок 2 – Рецепторы тромбоцитов [12].

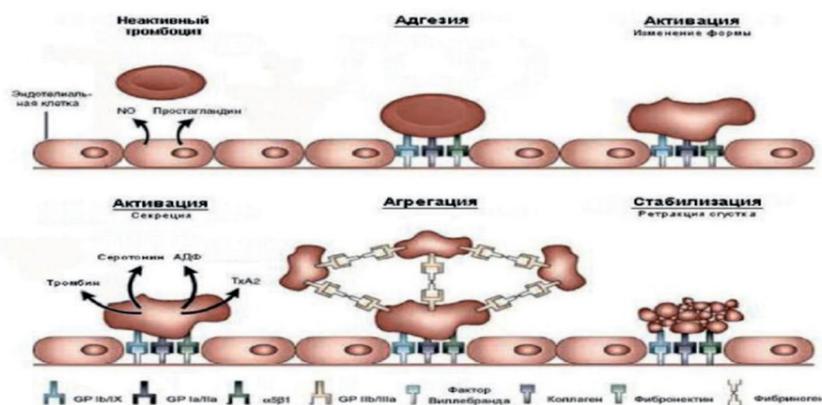


Рисунок 3 – Процесс адгезии и агрегации тромбоцитов [12].

Активация тромбоцитов происходит в ответ на воздействие нуклеотидов (АДФ – аденозиндифосфорная кислота), аминов (адреналин, серотонин), белков (тромбин, коллаген), арахидоновой кислоты и ее производных и др. Большинство из них действуют как лиганды, специфически связывающиеся с поверхностно ориентированными белковыми структурами плазматической мембраны – рецепторами или разрушающие участки рецепторных молекул (протеолитические ферменты), что приводит к активации. Способность к активации – залог выполнения тромбоцитами своего функционального предназначения (рисунок 3) [12].

Световая трансмиссионная агрегометрия, предложенная Густавом фон Борном в 1962 году, многими исследователями рассматривается как наиболее оптимальный метод оценки функции тромбоцитов [12, 13].

Суть метода состоит в изменении степени прохождения луча света через плазму, обогащенную тромбоцитами и содержащую тромбоцитарные агрегаты (рисунок 4) [12].

Тромбоцитарный ответ на воздействие индуктора активации можно разделить на три типа:

1. Обратимый ответ. Реализуется при действии слабых агонистов. Тромбоцитарный агрегат распадается, тромбоциты могут вернуться в свое первоначальное дисковидное состояние.
2. Необратимая агрегация тромбоцитов на действие сильных агонистов, при этом происходит выброс содержимого  $\alpha$  и  $\delta$ -гранул.
3. Реакция дезагрегации, индуцируемая антагонистами [12, 14].

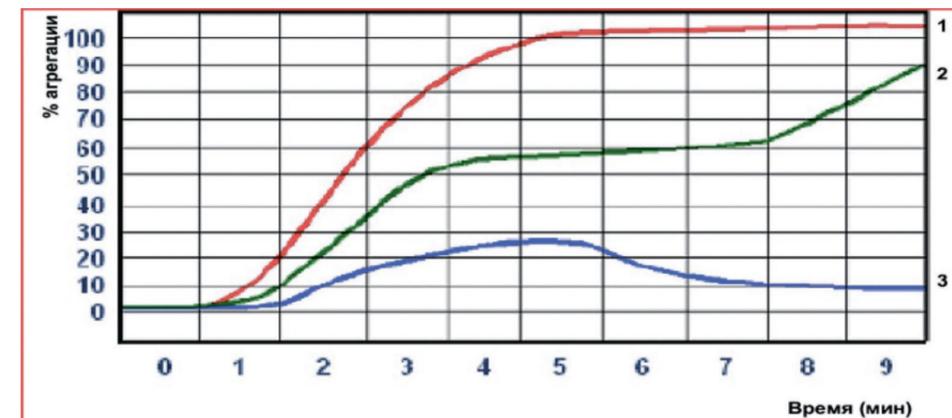
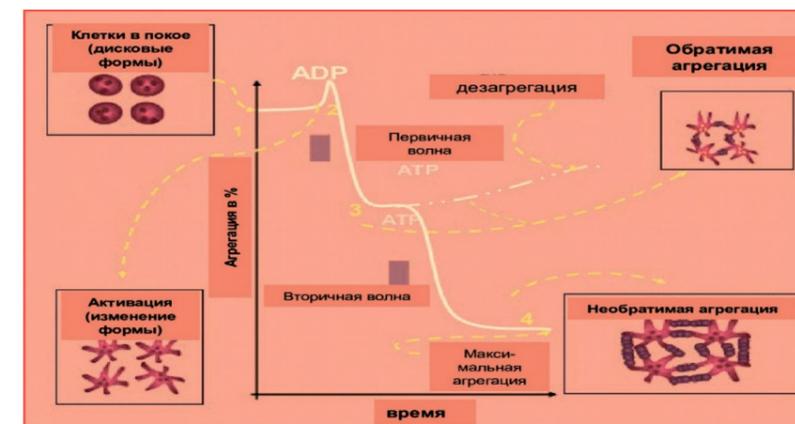


Рисунок 4 – Пример агрегационной кривой (1 – нормальный ответ на 10мкМ АДФ, агрегация &gt;60%, 2 – нормальный ответ на 5мкМ АДФ, типичная бифазная кривая, 3 – патологический ответ на 10мкМ АДФ, агрегация &lt;60%) [12].

Агрегация тромбоцитов происходит в двухступенчатом процессе, содержащем первичную и вторичную волны агрегации (рис.5)

Первичная волна агрегации наблюдается при адгезии тромбоцитов друг к другу в присутствии внешних агонистов (АДФ, ристоцетин, др.) Вторичная агрегация происходит после секреции веществ из гранул тромбоцита [12, 14].



#### Заключение:

ИТП является ведущей причиной среди предшествовавших беременности состояний, обуславливающих ТРП беременных. Учитывая аутоиммунное происхождение заболевания, существует риск геморрагических осложнений как для матери, так и для плода и новорожденного. Исследование исключительно числа тромбоцитов не есть достаточным для оценки их функционального потенциала. Использование метода световой агрегометрии является актуальным и показательным в анализе функциональной способности тромбоцитов к агрегации. У беременных с легкой и средней ТРП отмечалось снижение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, а при тяжелой – отсутствие спонтанной и снижение индуцированной, что свидетельствует о сниженном потенциале тромбоцитов к выполнению своей непосредственной функции – образованию тромба. С целью оказания эффективной акушерской помощи данной категории беременных, ведением такой беременности должна заниматься мультидисциплинарная команда в составе акушер-гинеколога, гематолога, анестезиолога, неонатолога. Оценка рисков для матери и плода/новорожденного должна осуществляться многократно в зависимости от срока беременности и клинико-лабораторной картины. Родоразрешение беременных с тяжелой ТРП должно осуществляться в учреждении высшего уровня оказания акушерско-гинекологической помощи.

## ANALYSIS OF THE PLATELET HEMOSTASIS AMONG PREGNANT WOMEN WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Yu.V. Davidova<sup>1</sup>, V.Z. Netyazhenko<sup>2</sup>, A.N. Naumchik<sup>1</sup>, N.I. Kozachishin<sup>2</sup>, A. Yu. Limanskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine,» Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Abstract

**Relevance:** Thrombocytopenia is a common hematological problem that accompanies pregnancy. From 5% to 12% of pregnancies are complicated by thrombocytopenia. Gestational thrombocytopenia is the leading cause of complications (70-85%). Immune thrombocytopenia (ITP) is the most frequent reason among pre-pregnancy causes of thrombocytopenia and is responsible for 1-4% of all thrombocytopenia cases during pregnancy. Investigation of the functional potential of the thrombocyte link of hemostasis in conditions of a reduced number of thrombocytes is relevant.

**The purpose of the study** was to analyze the platelet link of hemostasis in pregnant women with ITP of varying severity by the method of light aggregometry.

**Materials and Methods:** Eighty-eight women with gestational and 28 with immune thrombocytopenia were undergoing treatment and delivery at the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine) from September 2018 to February 2021. The platelet link of hemostasis was studied in a group of women with immune thrombocytopenia; six (21.4%) of them had severe thrombocytopenia.

**Results:** In mild and moderate immune thrombocytopenia, we noted a decrease in spontaneous and induced platelet aggregation; in severe immune thrombocytopenia, there was no spontaneous and a decreased induced platelet aggregation. This indicated a reduced potential of platelets to perform their direct function – the formation of a thrombus.

**Conclusion:** Immune thrombocytopenia accounts for most pre-pregnancy conditions causing thrombocytopenia in pregnant women. Light aggregometry is a relevant and indicative way to analyze the aggregative ability of platelets. A multidisciplinary team consisting of an obstetrician-gynecologist, hematologist, anesthesiologist, and neonatologist should be involved in the management of such cases to provide effective obstetric care for this category of pregnant women. Risks for the mother and the fetus/newborn should be assessed throughout the pregnancy, considering clinical and laboratory aspects. Delivery of pregnant women with severe thrombocytopenia should be managed at institutions providing the highest level of obstetric and gynecological care.

**Keywords:** *thrombocytopenia, pregnancy, immune thrombocytopenia, platelet aggregation, light aggregometry.*

### Introduction:

Thrombocytopenia (TP) is characterized by a decrease in platelet count in a blood smear below  $150 \times 109/L$ . TP is among the leading hematological conditions accompanying pregnancy, second only to anemia. It affects 5% to 12% of pregnant women [1-3]. The general trend in platelet count change during pregnancy was shown in a large-scale study by Reese et al. (2018) in 7351 pregnant women at the University of Oklahoma Medical Center in 2011-2014. The summarized conclusions suggest a general trend towards a progressive decrease in platelet count in all trimesters with a minimum number at delivery date followed by an increase in the postpartum period. This decrease is more significant in multiple pregnancies. As reported by the authors, TP was observed in 9.9% of pregnant women at the time of labor, with platelet count decreased by 17% relative to the nonpregnant state [4]. On average, the platelet count in the second half of pregnancy decreases by 10% from baseline but rarely drops below  $100 \times 109/L$  (1%) and even less often below  $80 \times 109/L$  (0.1%) [5]. This tendency in uncomplicated pregnancy is explained by hemodilution, increased platelet activity and clearance, sequestration in the placenta [1, 5]. Many complications of pregnancy have TP as one of the manifestations; several preexisting conditions are also associated with TP.

So, the closer to the lower limit of the normal baseline platelet count, the more likely is the occurrence of TP during pregnancy.

According to the platelet level, TP is divided into mild ( $100-150 \times 109/L$ ), moderate ( $50-100 \times 109/L$ ), and severe ( $<50 \times 109/L$ ) [6].

70-85% of all cases of TP during pregnancy are caused by gestational thrombocytopenia (GTP) [1-3], a potentially benign condition that occurs mainly in the third trimester, with a platelet count rarely less than  $70-80 \times 109/L$ , of non-immune origin, which ensures the fetus safety. Gestational TP has no specific diagnostic method and is diagnosed by exclusion [1, 2, 7].

Among pregnancy complications leading to TP, preeclampsia (15-20%), HELLP-syndrome, and acute fatty liver syndrome lead the list [8].

Among conditions preceding pregnancy and accompanied by TP, immune thrombocytopenia (ITP) is an undisputed leader responsible for 1 to 4% of TP cases during pregnancy [3]. Every year, 2-4 new cases of ITP are identified per 100,000 adults [1]. The overall prevalence of the phenomenon is 3.9 - 6.6 per 100,000 people, with a frequency among pregnant women being 0.1–1 per 1,000 [1, 2, 5, 7].

Pregnancy management raises many controversial issues, ranging from pre-conceptional counseling, direct management of pregnancy, weighing of risks for the mother and fetus/newborn, and management in the postpartum period.

In 2009, the Vicenza Consensus Conference has standardized the terminology and defined the goals and criteria for initiating therapy and responding to it [9]. The term «immune thrombocytopenia» has replaced the previously existing term «idiopathic thrombocytopenic purpura» to emphasize the immune nature of the disease. A platelet count of less than  $100 \times 109/L$  was defined as a measure of ITP in diagnostics [9].

The disease pathogenesis is dominated by the autoimmune process involving autoantibodies to platelet glycoproteins, particularly IIb/IIIa and Ib/IX complexes. Antibody-coated platelets are removed from the circulation by attaching to Fc receptors of macrophages of the reticuloendothelial system, particularly the spleen [10]. There exists an opinion that, in addition to the immune-mediated destruction of platelets, in the pathogenesis of ITP, a certain role belongs to the inhibition of megakaryocytes in the bone marrow [1, 11]. ITP mediation by class G Ig, which can cross the placenta, produces a fetal TP risk [1, 7, 11].

The search for methods of studying the functional state of platelets and the potential to perform their main function in hemostasis, while reduced in number, is controversial. In the latest recommendations of the «Updated International Consensus Report on the Investigation and Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia» published in 2019 by the American Society of Hematology, the role of thromboelastography and rotational thromboelastometry is not defined, and their use cannot be recommended [5].

**The purpose of the study** was to analyze the platelet link of hemostasis in pregnant women with ITP of varying severity by the method of light aggregometry.

### Materials and Methods:

Eighty-eight women with gestational and 28 with immune thrombocytopenia were undergoing treatment and delivery at the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine) from September 2018 to February 2021. The platelet link of hemostasis was studied in a group of women with immune thrombocytopenia; six (21.4%) of them had severe thrombocytopenia. The study involved light aggregometry using a LA220 Aggregation Analyzer by Biola Ltd. (Moscow, Russia) with aggregation inducers: adenosine 5-diphosphate (ADP), collagen, adrenaline, arachidonic acid. Spontaneous and induced aggregation were analyzed using licensed software by plotting a light transmission curve.

### Results:

The functional state of platelet pathways in hemostasis was determined as affected by the above-mentioned aggregation inducers. Table 1 shows the results of platelet aggregation tests in pregnant women with mild to moderate ITP.



Table 1 – The functional state of platelets according to aggregation tests using different agonists in pregnant women with mild and moderate immune thrombocytopenia

Inducer	Degree	N	Rate	N	Time	N
<b>Spontaneous aggregation:</b> Light transmission curve	0,75	0,83±0,5	1,51	1,99±0,06	1,44	1,5-4,5
Average aggregate size	0,89	0,94±0,24	0,34	0,63±0,01	2,57	3,5-4,5
<b>ADP-induced aggregation:</b> Light transmission curve	41,5	45,7±4,2	49,1	54,8±2,5	1,19	4-5
Average aggregate size	6,98	9,17±0,4	3,0	4,22±0,8	0,9	0,11-1
<b>AA-induced aggregation:</b> Light transmission curve	0	38,9±1,2	9,45	44,3±2,9	0	3,5-4,5
Average aggregate size	0,59	6,9±0,8	1,17	17,8±0,5	0,04	0,25-1,5
<b>Collagen-induced aggregation:</b> Light transmission curve	20,3	20,8±5	20	22±4,3	358	4-4,5
Average aggregate size	5,84	6,5±2,5	11,4	8,47±3,74	3,25	3,5-4,5
<b>Adrenaline-induced aggregation:</b> Light transmission curve	23,39	37,9±2,42	25,49	43,34±2,5	1,26	2,5-4
Average aggregate size	3,61	5,22±1,13	2,36	4,71±1,13	0,19	0,2-0,4

As follows from Table 1, inhibition of spontaneous platelet aggregation induced by ADP and adrenaline was observed in pregnant women with mild to moderate ITP. Of certain importance is the fact that no aggregation in the presence of acetylsalicylic acid was observed. The induced aggregation in the presence of collagen remained within relatively normal limits. Because collagen acts as a powerful platelet activator, and there is no need for exogenous fibrinogen to ensure effective aggregation in response to collagen, platelet aggregation was still maintained in pregnant women in this group. The average number of platelets in this group was 150-80x109/L.

Data on the functional state of platelet pathways in hemostasis as affected by aggregation inducers in pregnant women with severe ITP are shown in Table 2.

According to Table 2, it can be concluded that there is no spontaneous platelet aggregation in the studied pregnant women with severe ITP. Importantly, there is no AA-induced and adrenaline-induced aggregation. Significantly suppressed collagen-induced aggregation is also noted.

Table 2 - The functional state of platelets according to aggregation tests using different agonists in pregnant women with severe immune thrombocytopenia

Inducer	Degree	N	Rate	N	Time	N
<b>Spontaneous aggregation:</b> Light transmission curve	0.00	0.83±0.5	0.00	1.99±0.06	0,00	1,5-4,5
Average aggregate size	1.48	0.94±0.24	0.36	0.63±0.01	0,00	3,5-4,5
<b>ADP-induced aggregation:</b> Light transmission curve	8.37	45.7±4.2	38.5	54.8±2.5	0,31	4-5
Average aggregate size	2.66	9.17±0.4	6.61	4.22±0.8	0,32	0,11-1
<b>AA-induced aggregation:</b> Light transmission curve	0.00	38.9±1.2	6.14	44.3±2.9	0,00	3,5-4,5
Average aggregate size	1.35	6.9±0.8	1.19	17.8±0.5	4,43	0,25-1,5
<b>Collagen-induced aggregation:</b> Light transmission curve	5.20	20.8±5	4.46	22±4.3	4,06	4-4,5
Average aggregate size	0.78	6.5±2.5	1.06	8.47±3.74	0,06	3,5-4,5



<b>Adrenaline-induced aggregation:</b> Light transmission curve	0.85	37.9±2.42	0.96	43.34±2.51	0,02	2,5-4
Average aggregate size	0.71	5.22±1.13	0.08	4.71±1.13	0,05	0,2-0,4

It should be noted that the induced aggregation was proportionally reduced where there was a decrease in platelet count. Considering that the average platelet count in pregnant women with severe ITP ranged from 50x109/L to single platelets in the field of view, the absence of spontaneous and induced aggregation in the subjects of this group is no exception.

Figure 1 shows the light transmission curves during spontaneous and induced platelet aggregation under normal conditions and in pregnant women with severe ITP.

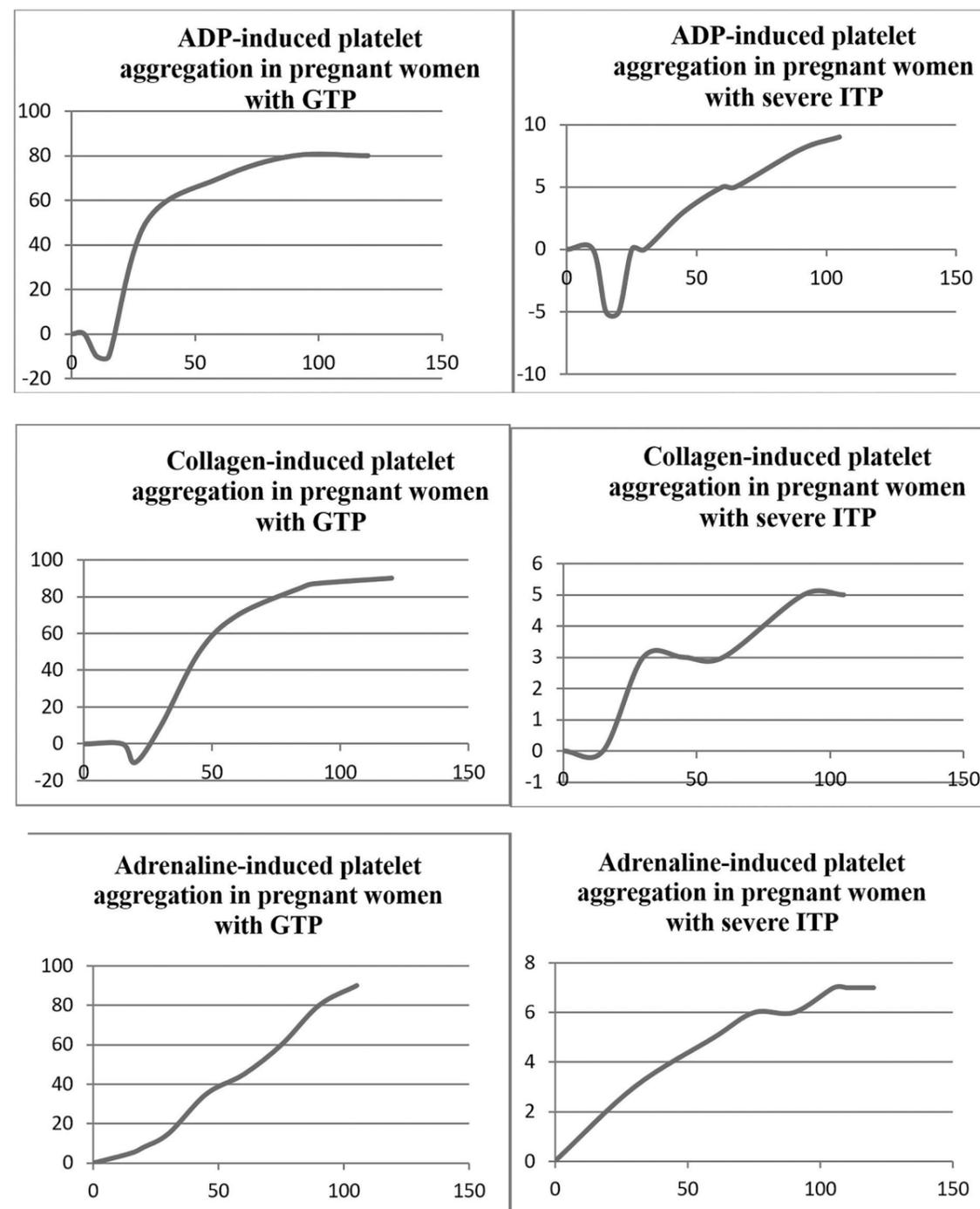


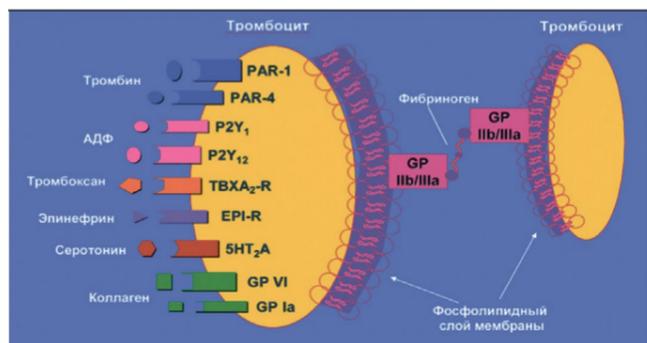
Figure 1 - Light transmission curve in pregnant women with GTP and severe ITP. y-axis shows light transmission (%), x-axis shows time (minutes).

Figure 1 shows an adequate response to inducers of platelet aggregation (a significant increase in light transmission over a certain time period) in pregnant women with GTP, which correlates with the absence of hemorrhagic complications and the need for special treatment. However, pregnant women with ITP demonstrate significant suppression or almost absent light transmission during induced aggregation. All women in this group with severe ITP had signs of a hemorrhagic syndrome of varying severity.

**Discussion:**

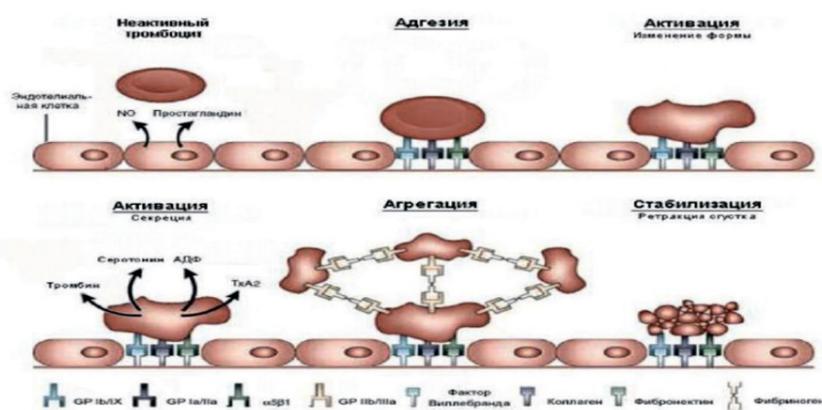
The platelet has a complex surface membrane, with the outer surface covered with glycocalyx, rich in glycoproteins. Granules with various substances are located in the cytoplasm of platelets. α-granules contain proteins, δ-granules contain substances that cause vascular reactions and platelet aggregation. Lysosomes (γ-granules) contain hydrolytic enzymes.

The specific functioning of platelets in hemostasis is impossible without active interaction with other cells, plasma proteins, and non-protein substances. This is mediated by more than 30 platelet receptors present on the membrane (Figure 2). Once activated, platelets can play their leading role in triggering thrombus formation. The activation process involves platelets changing their shape from disks into spheres with an increased ability to adhere, form aggregates, and secrete biologically active compounds [12].



- Legend:  
 Тромбоцит - platelet  
 Тромбин - thrombin  
 АДФ - ADP  
 Тромбоксан - thromboxane  
 Эпинефрин - epinephrine  
 Серотонин - serotonin  
 Коллаген - collagen  
 Фибриноген - fibrinogen  
 Фосфолипидный слой мембраны - membrane phospholipid layer

Figure 2 – Platelet receptors [12]



- Неактивный тромбоцит - inactive platelet  
 Адгезия - adhesion  
 Эндотелиальная клетка - endothelial cell  
 Простагландин - prostaglandin  
 Активация, изменение формы - activation, shape change  
 Агрегация - aggregation

- Активация, секреция - activation, secretion  
 Стабилизация, ретракция сгустка - stabilization, clot retraction  
 Фактор Виллебранда - Von Willebrand factor  
 Фибронектин - fibronectin  
 Коллаген - collagen  
 Фибриноген - fibrinogen  
 Серотонин - serotonin  
 АДФ – ADP  
 Тромбин – thrombin

Figure 3 – The process of platelet adhesion and aggregation [12]

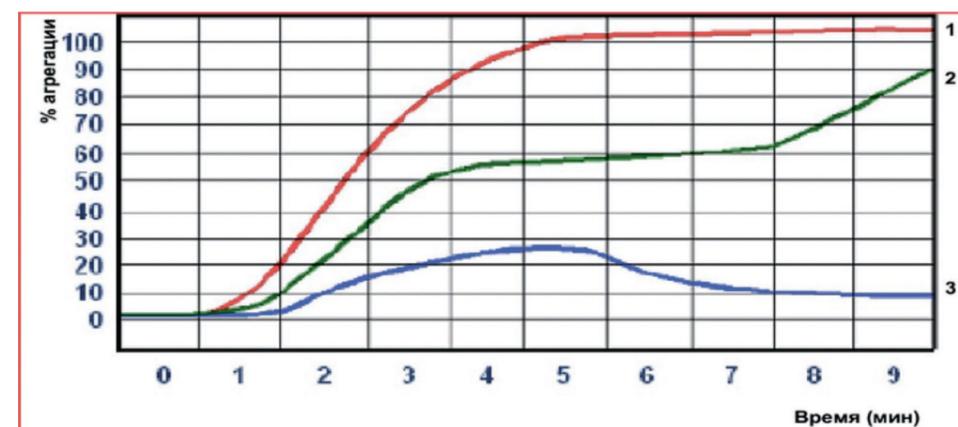
Platelet activation occurs in response to nucleotides effect (ADP - adenosine diphosphoric acid), amines (adrenaline, serotonin), proteins (thrombin, collagen), arachidonic acid, and its derivatives, etc. Most of them act as ligands that specifically bind to surface-oriented protein structures of the plasma membrane - receptors - or destructive sites of receptor molecules (proteolytic enzymes), which leads to activation. The activation ability determines whether platelets will fulfill their functional purpose (Figure 3) [12].

Light transmission aggregometry, proposed by Gustav von Born in 1962, is considered by many researchers to be the most optimal method for assessing platelet function [12, 13].

This method consists of changing the light beam's degree of transmission through platelet-enriched plasma containing platelet aggregates (Figure 4) [12].

The platelet response to the action of an activation inducer can be divided into three types:

1. Reversible response triggered by weak agonists. The platelet aggregate disintegrates, and the platelets can restore their original discoid state.
2. Irreversible aggregation of platelets in response to the action of strong agonists, whereby the contents of a and δ-granules are released.
3. Antagonist-induced disaggregation reaction [12, 14].



- Legend:  
 % агрегации – aggregation %  
 Время (мин) – time (min)

Figure 4 – An example of an aggregation curve (1 – normal response to 10 μM ADP, aggregation >60%, 2 – normal response to 5 μM ADP, typical biphasic curve, 3 – pathological response to 10 μM ADP, aggregation <60%) [12].

Aggregation of platelets occurs in a two-stage process, involving primary and secondary waves of aggregation (Fig. 5)

The primary wave of aggregation is observed when platelets adhere to each other in the presence of external agonists (ADP, ristocetin, etc.). Secondary aggregation occurs once substances are secreted from platelet granules [12, 14].

**Legend:**

Клетки в покое (дисковые формы) - resting cells (disc-shaped)

Агрегация в % - aggregation in %

Активация (изменение формы) - activation (shape change)

Первичная волна - primary wave

Вторичная волна - secondary wave

Деагрегация - disaggregation

Обратимая агрегация - reversible aggregation

Максимальная агрегация - maximum aggregation

Необратимая агрегация - irreversible aggregation

Figure 5 – Two-stage aggregation curve [12].

**Conclusion:**

ITP dominates pre-pregnancy conditions causing TP in pregnant women. Given the autoimmune origin of the disease, both the mother and the fetus/newborn are at risk of hemorrhagic complications. The study of the platelet count alone is not sufficient to assess the platelet functional potential. The use of light aggregometry is relevant and indicative in analyzing the functional ability of platelets to aggregate. In pregnant women with mild and moderate TP, a decrease in spontaneous and induced platelet aggregation was observed; in severe TP, there was no spontaneous and a decreased induced platelet aggregation, suggesting a reduced potential of platelets to perform their direct function – thrombus formation. A multidisciplinary team consisting of an obstetrician-gynecologist, hematologist, anesthesiologist, and neonatologist should be involved in managing such cases to provide effective obstetric care for this category of pregnant women. Risks for the mother and fetus/newborn should be assessed thoroughly depending on gestational age, considering clinical and laboratory aspects. Delivery of pregnant women with severe TP should be managed at institutions providing the highest level of obstetric and gynecological care.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:**

1. Pavord S., Hunt B. The Obstetric Hematology Manual. Cambridge University Press, 2010;
2. Cines D.B., Levine L.D. Blood. 2017; 130(21): 2271-2277. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-781971>;
3. Rajasekhar A., Gernsheimer T., Stasi R., James A.H. Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy. – Washington, DC: American Society of Hematology; 2013.
4. Reese J.A., Peck J.D., Deschamps D.R., McIntosh J.J., Knudtson E.J., Terrell D.R., Vesely S.K., George J.N. N. Engl. J. Med., 2018; 379: 32-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802897>;
5. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T., Ghanima W., Godeau B., González-López T.J., Grainger J., Hou M., Kruse C., McDonald V., Michel M., Newland A.C., Pavord S., Rodeghiero F., Scully M., Tomiyama Y., Wong R.S., Zaja F., Kuter D.J. Blood Adv., 2019; 3(22): 3780–3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>;
6. Parnas M., Sheiner E., Shoham-Vardi I., Burstein E., Yermiahu T., Levi I., Holcberg G., Yerushalmi R. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2006; 128(1-2): 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.12.031>;
7. ACOG Practice Bulletin No. 207. Obstet. Gynecol., 2019; 133(3): e181-e193. –<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003100>;
8. Fadiloglu E., Unal C., Tanacan A., Portakal O., Beksac M.S. Geburtsh Frauenheilk, 2020; 80: 76-83. <https://doi.org/10.1055/a-0865-4442>;
9. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., Godeau B., Lechner K., Mazzucconi M.G., McMillan R., Sanz M.A., Imbach P., Blanchette V., Kühne T., Ruggeri M., George J.N. Blood, 2009; 113(11): 2386-2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>;
10. Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L., Landon M.B., Galan H.L. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 7th ed. – Elsevier; 2017. – eBook ISBN: 9780323392174;
11. Sankaran S., Robinson S.E. Obstet. Med., 2011; 4(4): 140-146. <https://doi.org/10.1258/om.2011.110025>;
12. Мельник А. Здоров'я України, 2016; 3(376): 56-57. [Mel'nyk A. Zdorov'ya Ukrayiny, 2016 roku; 3 (376): 56-57]. <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/03/56-57.pdf>;
13. Born G.V. Nature, 1962; 194: 927-929.
14. Harrison P., Keeling D. In: Michelson A.D., ed. Platelets. – San Diego, CA: Elsevier/Academic Press; 2007: 445-474.

## ИММУНДЫҚ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯСЫ БАР ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ГЕМОСТАЗДЫҢ ТРОМБОЦИТАРЛЫ БУЫНЫН ТАЛДАУ

Ю.В. Давыдова<sup>1</sup>, В.З. Нетяженко<sup>2</sup>, А.Н. Наумчик<sup>1</sup>, Н.И. Козачишин<sup>2</sup>, А.Ю. Лиманская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Украина МҒҰА академик Е.М. Лукьянова атындағы педиатрия, акушерлік және гинекология институты» ММ, Киев, Украина;

<sup>2</sup>А.А. Богомолец атындағы Ұлттық медицина университеті, Киев, Украина

**Андатпа**

**Өзектілігі:** Тромбоцитопения – жүктілікпен бірге жүретін жиі гематологиялық проблема. Жүктіліктің 5%-12%-да тромбоцитопения өрбиді. Асқинулардың жетекші себебі - гестациялық тромбоцитопения (70-85%) болып табылады. Жүктілікке дейінгі тромбоцитопения себептерінің арасында негізгі рөл иммундық тромбоцитопенияға жатады, ол жүктілік кезіндегі тромбоцитопенияның барлық жағдайларының 1-4% үшін жауапты. Гемостаздың тромбоцитарлы буынының функционалдық әлеуетін олардың мөлшерінің азаюы жағдайында зерттеу өзекті болып табылады.

**Зерттеу мақсаты** жарық агрегометриясы әдісімен әртүрлі дәрежедегі иммундық тромбоцитопениясы бар жүкті әйелдердегі тромбоцитарлы гемостаз буынын талдау болды.

**Материалдар мен Әдістер:** «Украина МҒҰА академик Е.М. Лукьянова атындағы Педиатрия, акушерлік және гинекология институты» ММ акушерлік клиникаларында 2018 жылғы қыркүйектен бастап 2021 жылғы ақпанды қоса алғанға дейін 88 әйел гестациялық және 28 әйел иммундық тромбоцитопениясы бар әйелдер жүктілікті қадағалады және/немесе емделді және босанды. Гемостаздың тромбоцитарлы буыны иммундық тромбоцитопениясы бар әйелдер тобында зерттелді, олардың ішінде 6-ында (21,4%) ауыр тромбоцитопения байқалды.

**Нәтижелері:** жеңіл және орташа иммундық тромбоцитопения кезінде тромбоциттердің кенет және ықпалдандырылған агрегациясының төмендеуі, ауыр иммундық тромбоцитопения кезінде – тромбоциттердің кенет агрегациясының болмауы және ықпалдандырылған агрегациясының төмендеуі байқалды, бұл тромбоциттердің өзінің тікелей функциясын – тромбты түзуді орындауға әлеуетінің төмендегенін көрсетеді.

**Қорытынды:** Иммундық тромбоцитопения жүкті әйелдердің тромбоцитопениясын тудыратын жүктіліктің алдындағы жағдайлардың басты себебі болып табылады. Жарық агрегометриясы әдісін қолдану тромбоциттердің агрегацияға функционалды қабілетін талдауда өзекті және көрнекті болып табылады. Жүкті әйелдердің осы санатына тиімді акушерлік көмек көрсету мақсатында осындай жүктілікті қадағалауды құрамында акушер-гинеколог, гематолог, анестезиолог, неонатолог бар мультипәндік команда айналысуы тиіс. Ана мен ұрық/нәресте үшін қауіптерді бағалау жүктілік мерзіміне және клиникалық-зертханалық жағдайға байланысты көп мәрте жүзеге асырылуы тиіс. Ауыр тромбоцитопениясы бар жүкті әйелдерді босандыру акушерлік-гинекологиялық көмек көрсетудің жоғары деңгейдегі мекемесінде жүзеге асырылуы тиіс.

**Түйінді сөздер:** тромбоцитопения, жүктілік, иммундық тромбоцитопения, тромбоциттер агрегациясы, жарық агрегометриясы.

**Автор для корреспонденции:**

**Наумчик Алена Николаевна.**

alenaanaumchik@gmail.com; +38 (093) 822 04 06. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1933-5068>

**О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ И ДОПОЛНЕНИЙ В ПРИКАЗ  
МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
ОТ 15 ДЕКАБРЯ 2020 ГОДА № ҚР ДСМ-272/2020  
«ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ И УСЛОВИЙ ПРОВЕДЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ  
РЕПРОДУКТИВНЫХ МЕТОДОВ И ТЕХНОЛОГИЙ»**

**ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Внести в приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-272/2020 «Об утверждении правил и условий проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий» (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 21816) следующие изменения и дополнения:

в Правилах и условиях проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий, утвержденных приложением к указанному приказу:

пункт 2 изложить в новой редакции:

«2. Термины и определения, используемые в настоящих Правилах и условиях:

1. бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью установления клинической беременности после 12 месяцев регулярных незащищенных половых актов или вследствие нарушения способности человека воспроизводить потомство как личность, так и со своим (своей) партнером (партнершей);
2. гистероскопия – метод малоинвазивного обследования полости матки при помощи гистероскопа, с последующим проведением диагностических и оперативных манипуляций;
3. донор – человек, труп человека, животное, от которых производится забор донорской крови, ее компонентов, иного донорского материала (в том числе сперма, яйцеклетки, ткани репродуктивных органов, половых клеток, эмбрионов), а также изъятие органов (части органа) и (или) тканей (части ткани) для трансплантации к реципиенту;
4. донорская функция – добровольное прохождение донором медицинского обследования и выполнение аллогенной донации крови и ее компонентов;
5. уполномоченный орган в области здравоохранения (далее – уполномоченный орган) – центральный исполнительный орган, осуществляющий руководство и межотраслевую координацию в области охраны здоровья граждан Республики Казахстан, медицинской и фармацевтической науки, медицинского и фармацевтического образования, санитарно-эпидемиологического благополучия населения, обращения лекарственных средств и медицинских изделий, качества оказания медицинских услуг (помощи);
6. лечение – комплекс медицинских услуг, направленных на устранение, приостановление и (или) облегчение течения заболевания, а также предупреждение его прогрессирования;
7. вспомогательные репродуктивные методы и технологии (далее – ВРТ) – методы лечения бесплодия (искусственная инсеминация (далее – ИИ), искусственное оплодотворение (далее – ИО) и имплантация эмбриона), при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма (в том числе с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства);
8. обязательное социальное медицинское страхование (далее – ОСМС) – комплекс правовых, экономических и организационных мер по оказанию медицинской помощи потребителям медицинских услуг за счет активов фонда социального медицинского страхования;
9. репродуктивное здоровье – здоровье человека, отражающее его способность к воспроизводству полноценного потомства;
10. суррогатное материнство – вынашивание и рождение ребенка (детей), включая случаи преждевременных родов, по договору между суррогатной матерью и супругами с выплатой вознаграждения;
11. договор суррогатного материнства – нотариально удостоверенное письменное соглашение между лицами, состоящими в браке (супружестве) и желающими иметь ребенка, и женщиной, давшей свое согласие на вынашивание и рождение ребенка путем применения вспомогательных репродуктивных методов и технологий;
12. азооспермия – отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
13. эпидидимит – воспаление придатка семенника, характеризующееся воспалительным процессом, гиперемией, припухлостью и отечностью в области мошонки;
14. кариотип – совокупность признаков (число, размеры, форма и т. д.) полного набора хромосом, присущая клеткам данного биологического вида (видовой кариотип), данного организма (индивидуальный кариотип) или линии (клона) клеток;
15. маркерные хромосомы – точно идентифицируемая хромосома по параметрам дифференциального окрашивания, по наличию вторичной перетяжки или спутника и другим характерным признакам.»;

пункт 3 изложить в следующей редакции:

«3. Женщина и мужчина, состоящие в браке, при наличии информированного добровольного письменного обоюдного согласия, получают лечение бесплодия в организациях здравоохранения, безопасными и эффективными методами, в том числе с использованием ВРТ, с получением полной и исчерпывающей информации об их эффективности,

оптимальных сроках применения, о возможных осложнениях, медицинских и правовых последствиях и иных сведений, касающихся их воздействия на организм. При совместном обращении женщины и мужчины, состоящих в браке, сперма полового партнера не подвергается криоконсервации по его согласию.

Женщина, не состоящая в браке, получает лечение бесплодия в организациях здравоохранения, безопасными и эффективными методами, в том числе с использованием ВРТ, с получением полной и исчерпывающей информации об их эффективности, оптимальных сроках применения, о возможных осложнениях, медицинских и правовых последствиях и иных сведений, касающихся их воздействия на организм. При совместном обращении женщины или мужчины, не состоящих в браке, сперма полового партнера не подвергается криоконсервации по его согласию.»;

пункт 4 изложить в следующей редакции:

«4. Медицинская помощь в системе ОСМС предусматривает процедуру ВРТ – цикл, в котором последовательно следуют проведение стимуляции суперовуляции, трансвагинальная пункция яичников, забор яйцеклетки, инсеминация ооцита (ооцитов) или инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита (далее – ИКСИ), культивирование эмбрионов in vitro (в пробирке), имплантация эмбрионов, включая перенос криоконсервированных эмбрионов, в тех случаях, когда отсроченный перенос, связанный с наличием высоких рисков и факторов, снижающих результативность ИО при переносе эмбрионов в стимулированном цикле (гиперплазия эндометрия на фоне стимуляции овуляции, гипоплазия эндометрия, синдром гиперстимуляции яичников и факторы, при которых имплантация эмбрионов в стимулированном цикле противопоказаны), при острых воспалительных заболеваниях любой локализации.»;

пункт 5 изложить в новой редакции:

«5. Критериями отбора для проведения процедуры ИО в системе ОСМС являются:

1. женщины репродуктивного возраста, с нормальным соматическим, эндокринным статусом, в том числе удовлетворительным овариальным резервом, характеризующимся наличием не менее 2 факторов из следующих: антимюллеровский гормон (далее – АМГ) больше 1,0 нанограмм/миллилитр, фолликулостимулирующий гормон (далее – ФСГ) меньше 12 (на 2-5 день цикла), количество антральных фолликулов не меньше 3 (трех) (на 2-5 день цикла) в каждом яичнике или 6 антральных фолликулов, в случае наличия единственного яичника;
2. отсутствие факторов снижения результативности наступления беременности (аномалии развития внутренних половых органов, препятствующие имплантации и развитию беременности, гидро (сактосальпингсы), синехии полости матки, эндометриоз, кисты яичников, необтурационная азооспермия);
3. по показаниям в системе ОСМС возможно проведение процедуры ВРТ с донорскими половыми клетками и суррогатного материнства при условии оплаты донорских клеток и услуг суррогатной матери пациентами самостоятельно за счет собственных средств (отсутствие детородного органа и (или) наличие медицинских противопоказаний для вынашивания плода);
4. бесплодие, обусловленное мужским фактором (по определению: олигозооспермия – снижение концентрации сперматозоидов менее 15 миллион/миллилитр; астенозооспермия – прогрессивно подвижные (класс А+В) от 5% 1 миллилитра до 32% в 1 миллилитр эякулята; тератозооспермия – от 1% до 4% сперматозоидов нормального строения; сочетанная патология спермы (различное сочетание изменений в концентрации, подвижности и строения сперматозоидов, снижающих оплодотворяющую способность спермы); наличие антиспермальных антител в эякуляте (МАР-тест более 50%), препятствуют естественному оплодотворению в случаях нормальной концентрации сперматозоидов.»;

дополнить пунктом 6-1 следующего содержания:

«6-1. Проведение процедуры ИО в системе ОСМС при обструктивной форме азооспермии (агенезии семявыводящих путей, хроническом двухстороннем обструктивном эпидидимите) допускается при удовлетворительных анализах ФСГ и кариотипа.»;

подпункты 5) и 6) пункта 12 изложить в следующей редакции:

«5) бесплодие, обусловленное эндометриозом органов малого таза, при безуспешности применения консервативных методов лечения в течение

6 – 12 месяцев;

6) бесплодие неясного генеза и при неэффективности его консервативного лечения.»;

подпункты 2) и 3) пункта 13 изложить в следующей редакции:

«2) врожденные пороки развития, приобретенные деформации полости матки (препятствующие имплантации (переносу) эмбрионов и развитию беременности);

3) доброкачественные опухоли яичников, требующие оперативного лечения и (или) препятствующие забору ооцита (ооцитов);»;

пункт 50 изложить в следующей редакции:

«50. ИИ проводится путем введения спермы в цервикальный канал, в полость матки, во влагалище.»;

пункт 56 изложить в новой редакции:

«56. ИИ со стороны женщины не проводится при следующих противопоказаниях:

1. соматические и психические заболевания, имеющие противопоказания для вынашивания беременности;
2. врожденные пороки развития, приобретенные деформации полости матки, препятствующие имплантации (переносу) эмбрионов и развитию беременности;
3. доброкачественные опухоли яичников, требующие оперативного лечения и (или) препятствующие забору ооцита (ооцитов);



4. гиперпластические процессы эндометрия;
  5. доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения и (или) препятствующие имплантации (переносу) эмбрионов и развитию беременности;
  6. острые воспалительные заболевания любой локализации;
  7. злокачественные новообразования любой локализации (исключение составляют случаи, при которых показано проведение забора ооцитов перед химио и лучевой терапией, по заключению мультидисциплинарной группы специалистов о проведении стимуляции суперовуляции).»;
- заголовок главы 6 изложить в следующей редакции:  
«Глава 6. Преимплантационное генетическое тестирование»;
- пункты 62, 63, 64, 65 и 66 изложить в следующей редакции:  
«62. Преимплантационное генетическое тестирование (далее – ПГТ) криоконсервированных эмбрионов производится по желанию пациентов или по показаниям:

1. с привычным невынашиванием беременности, с двумя и более неразвивающимися беременностями, самопроизвольными абортми;
2. старшей возрастной группы (возраст женщины 37 лет и старше);
3. после двух и более неудачных попыток ВРТ;
4. с тяжелыми формами мужского бесплодия;
5. с высоким риском наследования заболеваний, связанных с полом;
6. с моногенными заболеваниями, носителями моногенных заболеваний, при условии наличия их молекулярно-генетической диагностики;
7. если у родителей (или у одного из них) уже есть ребенок с патологиями;
8. парам с нарушением кариотипов (у одного из супругов), с мозаичными вариантами хромосомных синдромов, носителям всех видов сбалансированных структурных перестроек, маркерных хромосом;
9. при резус конфликте у родителей для определения эмбриона с подходящим резус-фактором с будущей матерью.

63. ПГТ проводится с целью определения геномных, хромосомных и моногенных дефектов у эмбрионов. Преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий (ПГТ-А) определяет геномные и количественные изменения хромосом (полиплоидии, анеуплоидии). Преимплантационное генетическое тестирование структурных перестроек (ПГТ-СП) определяет структуру хромосом (делеции, дупликации, транслокации, инверсии). Преимплантационное генетическое тестирование моногенных заболеваний (ПГТ-М) выявляет мутации, связанные с моногенными заболеваниями (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, сцепленные с полом).

64. Генетические исследования проводятся на полярных тельцах ооцитов, ядрах бластомеров эмбриона и клетках трофобласты бластоцисты. При проведении ПГТ информирование пациентов о половой принадлежности эмбрионов осуществляется при наличии риска хромосомных аномалий, связанных с половыми хромосомами.

65. Диагностика проводится с использованием методов флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), сравнительной геномной гибридизации (CGH), полимеразной цепной реакции (PCR) и с применением методов секвенирования нового поколения (NGS).

66. ПГТ не является альтернативой инвазивной пренатальной диагностике и в дальнейшем допускается ее проведение для уточнения генетического диагноза внутриутробного плода.»;

в приложении 1 к указанным Правилам:

в пункте 1:

подпункт 10) изложить в следующей редакции:

«10) цитологическое исследование мазка из шейки матки (срок действия – 12 месяцев);»;

подпункт 20) изложить в следующей редакции:

«20) УЗИ молочных желез, УЗИ брюшной полости и УЗИ почек (срок действия – 12 месяцев);»;

подпункт 9) пункта 2 изложить в следующей редакции:

«9) УЗИ щитовидной железы (срок действия – 12 месяцев);»;

дополнить пунктом 2-1 следующего содержания:

«2-1. Женщинам, имеющим тяжелые соматические заболевания, перед процедурой ИО требуется заключение врачебно-консультационной комиссии по форме № 026/у, утвержденной приказом исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года

№ ҚР ДСМ-175/2020 «Об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения» (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 21579).»;

в приложении 2 к указанным Правилам:

пункт 1 изложить в следующей редакции:

«1. Объем обследования суррогатных матерей:

1. ультразвуковое исследование гинекологическое (трансвагинальное) (перед каждой процедурой);
2. определение группы крови и резус-фактора (однократно);
3. общий анализ крови на анализаторе с дифференцировкой 5 классов клеток и измерением скорости оседания эритроцитов (далее – СОЭ) в крови методом Вестергрена (перед каждой процедурой);
4. исследование мочи общеклиническое (общий анализ мочи) (перед каждой процедурой);



5. определение антител к HBsAg вируса гепатита В в сыворотке крови иммуноферментным методом (далее – ИФА метод) (срок действия – 3 месяца);
6. определение суммарных антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови ИФА-методом (срок действия – 3 месяца);
7. постановка реакции Вассермана в сыворотке крови (срок действия – 3 месяца);
8. определение суммарных антител к ВИЧ – 1, 2 и антигена р24 в сыворотке крови ИФА-методом (срок действия – 3 месяца);
9. определение степени чистоты гинекологического мазка (срок действия – 10 дней);
10. цитологическое исследование мазка из шейки матки (срок действия – 12 месяцев);
11. консультация терапевта о состоянии здоровья и допустимости проведения экстракорпорального оплодотворения и вынашивания беременности с предоставлением заключения (срок действия – 6 месяцев);
12. определение Ig M к возбудителю Chlamydia trachomatis (хламидия трахоматис) в биологическом материале (срок действия – 3 месяца); обнаружение Toxoplasma gondii (токсоплазма гондии) в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР) качественное, обнаружение цитомегаловируса (ВПГ-V) в биологическом материале методом ПЦР качественное, обнаружение вирус простого герпеса 1 и 2 типов в биологическом материале методом ПЦР качественное, обнаружение Trichomonas vaginalis (трихомонасвагиналис) в биологическом материале методом ПЦР, обнаружение Neisseria gonorrhoeae (нейссерия гонококкае) в биологическом материале методом ПЦР (срок действия – 3 месяца);
13. определение Ig G, M к возбудителю краснухи в сыворотке крови ИФА – методом (однократно при отсутствии подтверждающих данных о прививке, либо перенесенном заболевании) (срок действия – 3 месяца);
14. определение тиреотропного гормона (далее – ТТГ) в сыворотке крови ИФА-методом (срок действия – 6 месяцев);
15. определение пролактина в сыворотке крови ИФА-методом (срок действия – 6 месяцев);
16. определение тестостерона в сыворотке крови ИФА-методом (срок действия 6 – месяцев);
17. биохимический анализ крови (определение аланинаминотрансферазы (далее – АЛат) в сыворотке крови, определение аспартатаминотрансферазы (далее – АСаТ) в сыворотке крови, определение общего билирубина в сыворотке крови, определение глюкозы в сыворотке крови, определение общего белка в сыворотке крови, определение креатинина в сыворотке крови, мочевины в сыворотке крови (срок действия – 1 месяц);
18. определение коагулограммы (определение протромбинового времени (далее – ПВ) с последующим расчетом протромбинового индекса (далее – ПТИ) и международного нормализованного отношения (далее – МНО) в плазме (ПВ-ПТИ-МНО), определение активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ) в плазме крови, определение фибриногена в плазме крови (срок действия – 1 месяц);
19. УЗИ молочных желез (срок действия – 12 месяцев);
20. УЗИ брюшной полости и УЗИ почек (срок действия – 12 месяцев);
21. электрокардиографическое исследование (в 12 отведениях) с расшифровкой (срок действия – 3 месяца);
22. диагностическая флюорография (1 проекция) (срок действия – 12 месяцев);
23. заключение от психиатра и нарколога (срок действия – 12 месяцев).».

2. Департаменту охраны здоровья матери и ребенка Министерства здравоохранения Республики Казахстан в установленном законодательством порядке обеспечить:

1. государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;
2. размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан после его официального опубликования;
3. в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан предоставление в Юридический департамент Министерства здравоохранения Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1) и 2) настоящего пункта.
3. Контроль исполнения настоящего приказа возложить на курирующего вице-министра здравоохранения Республики Казахстан.
4. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

**Министр здравоохранения  
Республики Казахстан**

**А. Цой**

Қазақстан Республикасының Әділет министрлігі  
облысының/қаласының Әділет департаменті  
Нормативтік құқықтық акті 22.06.2021  
Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік  
тіркеудің тізіліміне № 23144 болып енгізілді

Результаты согласования

Министерство здравоохранения Республики Казахстан - Директор Департамента Еркінбек Рахимбаевич Амиргалиев, 08.06.2021 15:06:26, положительный результат проверки ЭЦП

Министерство юстиции РК - Вице-министра Наталья Виссарионовна Пан, 14.06.2021 16:23:37, положительный результат проверки ЭЦП

Результаты подписания

Министерство здравоохранения Республики Казахстан - Министр здравоохранения Республики Казахстан А. Цой, 18.06.2021 15:27:14, положительный результат проверки ЭЦП

