

REPRODUCTIVE MEDICINE

scientific
and practical
journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

научно-
практический
журнал



- **Evaluation of the impact of vaccination from COVID 19 on the course and the outcomes of the IVF program**
V.A. Nehorosheva, T.M. Jussubaliyeva,
M.S. Shishimorova

Оценка влияния вакцинации от COVID-19 на течение программы ЭКО и ее исходы
В.А. Нехорошева, Т.М. Джусубалиева,
М.С. Шишиморова

- **Perinatal consequences of COVID-19 (SARS-CoV-2): A literature review (part II)**
I.A. Zhabchenko, N.V. Gerevich, Yu. A. Kravtsova,
O.R. Sudmak, T.M. Kovalenko,
O.M. Bondarenko, I.S. Lishchenko

Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2): Обзор литературы (часть 2)
И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, Ю.А. Кравцова,
О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, Е.Н. Бондаренко,
И.С. Лищенко

- **Live birth of dichorionic triamniotic triple after ovulation stimulation by aromatase inhibitors in polycystic ovarian syndrome: A clinical case**
A.T. Abshekenova, S.D. Babadzhanova,
Sh.K. Karibayeva

Клинический случай живорождения дихориальной триамниотической тройни после стимуляции овуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников
А.Т. Абшекенова, С.Д. Бабаджанова,
Ш.К. Карибаева

- **Comprehensive guidance for human embryology, andrology, and endocrinology laboratories: management and operations: a committee opinion.**
American Society for Reproductive Medicine

Комплексное руководство для лабораторий по эмбриологии, андрологии и эндокринологии человека: управление и операции: мнение комитета
Американское общество репродуктивной медицины

ISSN 2303-9949

2 (51) 2022



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. Байкошкарова, А. А. Байназарова, Г. Б. Бапаева, Р.К. Валиев, А.М. Дощанова, И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова, Д.Р. Кайдарова, Ш.К. Карибаева, Л.С. Каюпова, М.В. Киселева (Россия), А.И. Коркан, В.С. Корсак (Россия), Н.М. Мамедалиева, Д.Д. Мирзахметова, Т.С. Нургожин, Г.К. Омарова, Г.С. Святова, А.Е. Тажиева, Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова, Б.В. Шалекенов, М.С. Шишиморова, О.В. Шургына (Россия)

Ответственный секретарь

А. Рыбина

Редакционный совет

А.А. Ахметова (Казахстан), М.Б. Аншина (Россия), Dirnfeld M. (Израиль), М.Т. Джусубалиева (Казахстан), Е.Т. Длимбетов (Казахстан), А. Ellenbogen (Израиль), В.М. Здановский (Россия), В.Д. Зукин (Украина), Е.А. Калинина (Россия), Н.А. Каюпова (Казахстан), Р.С. Кузденбаева (Казахстан), В. Lunenfeld (Израиль), И.О. Маринкин (Россия), Т.А. Назаренко (Россия), А.И. Никитин (Россия), В.Е. Полумисков (Казахстан), А.А. Попов (Россия), В.Е. Радзинский (Россия), Е.Б. Рудакова (Россия), D. Feldberg (Израиль), R. Fgudman (Франция), А. Хомасуридзе (Грузия), М.А. Шахова (Россия), С.В. Штыров (Россия), А.М. Юзько (Украина).

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 доступна на сайте www.repromed.kz

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 Gerona»,
г. Алматы, ул. Саптаева, 30/8, офис 124, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

Редакция не обязательно разделяет мнение авторов публикаций. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.



РЕПРОДУКТИВТИ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Бас редактор

В.Н. Локшин, ҚР ҰҒА академигі, профессор

Бас редактордың орынбасарлары

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

Редакциялық алқа

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

Жауапты хатшы

А. Рыбина

Редакциялық кеңес

А.А. Ахметова (Қазақстан), М.Б. Аншина (Ресей), М. Dirnfeld (Израиль), М.Т. Джусубалиева (Қазақстан), Е.Т. Длимбетов (Қазақстан), А. Ellenbogen (Израиль), В.М. Здановский (Ресей), В.Д. Зукин (Украина), Е.А. Калинина (Ресей), Н.А. Каюпова (Қазақстан), Р.С. Кузденбаева (Қазақстан), В. Lunenfeld (Израиль), И.О. Маринкин (Ресей), Т.А. Назаренко (Ресей), А.И. Никитин (Ресей), В.Е. Полумисков (Қазақстан), А.А. Попов (Ресей), В.Е. Радзинский (Ресей), Е.Б. Рудакова (Ресей), D. Feldberg (Израиль), R. Frydman (Франция), А. Хомасуридзе (Грузия), М.А. Шахова (Ресей), С.В. Штыров (Ресей), А.М. Юзько (Украина).

Құрылтайшы

“Тауелсіздік репродуктивтік медицина қауымдастығы” қоғамдық бірлестігі.
Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Төле би көшесі, 99

Баспашы/редакция

“МедМедиа Қазақстан” ЖШС, Алматы қаласы, Абай даңғылы, 151,
“Алатау” БО, 1201-кеңсе
тел.: +7 (727) 350 99 88
е-mail: repromed@medmedia.kz



Журналдың электрондық нұсқасы www.repromed.kz сайтында қолжетімді

Шығарушы редактор Т. Васильева
Дизайнер А. Кажмуратов

2009 ж. бастап шығарылады.
Журнал ҚР Ақпарат және мәдениет министрлігінде тіркелген
Тіркеу туралы 2009 ж. 24.08 № 10329-Ж куәлік
Мерзімділігі – жылына 4 рет
Таралу аумағы – Қазақстан Республикасы
Таралымы – 500 дана. Тапсырыс № 571

Журналға «Қазпочта» АҚ кез келген бөлімшесінде жазылуға болады.

Мерзімді басылымның жазылу индексі — 76063

«Print House Gerona» ЖШС, типографиясында басып шығарылды
Алматы қаласы, Сәтпаев көшесі, 30/8, 124-кеңсе, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

Редакция жарияланым авторларының пікірімен міндетті түрде бөліспейді. Материалдарды қайта басып шығару кезінде «Репродуктивная медицина» журналына сілтеме жасау міндетті.



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, S.B. Baikoshkarova, A.A. Bainazarova, G.B. Bapaeva, A.M. Doschanova, L.S. Kayupova, S.Sh. Isenova, D.R. Kaidarova, Sh.K. Karibaeva, L.S. Kayupova, M.V. Kiseleva (Russia), A.I. Korkan, V.S. Korsak (Russia), N.M. Mamedaliev, D. D. Myrzakhmetova, T.S. Nurgozhin, G.K. Omarova, B.V. Shalekenov, M.S. Shishimorova, O. V. Shurygina (Russia), G.S. Svyatova, T.F. Tatarchuk (Ukraine), A.E. Tazhieva, T.M. Ukybasova, R.K. Valiev, 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. Jussubaliyeva (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, The Republic of Kazakhstan,
Almaty, ave. Abai, 151, office. 1201
tel.: +7 (727) 350 99 88
e-mail: repromed@medmedia.kz



Electronic version of the magazine on sites: www.repromed.kz

Executive editor T. Vasilieva
Designer A. Kazhuratov

Published since 2009.
Magazine registered with Ministry of Information and Culture of Kazakhstan
Certificate of registration No. 10329-Zh dated 24.08.2009
Frequency – 4 times a year
Territory of distribution – the 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. A reference to the Reproductive Medicine journal is mandatory when reprinting the journal material.

Content

From the editor-in-chief

Assisted reproductive technology

Evaluation of the impact of vaccination from COVID 19 on the course and the outcomes of the IVF program

V.A. Nehorosheva, T.M. Jussubaliyeva, M.S. Shishimorova

Characteristics of oocyte donors in the Republic of Kazakhstan

L.R. Chalova, B.S. Turdaliyeva, V.S. Kiyan, A.A. Kinzhibayev

The efficiency of assisted reproductive technologies programs depending on human acrocentric chromosome polymorphic variants

M.S. Shishimorova, D.A. Ryaguzova, A.D. Serikzhan, S.I. Tevkin, T.M. Jussubaliyeva

Perinatal medicine

Perinatal consequences of COVID-19 (SARS-CoV-2):

A literature review (part II)

I.A. Zhabchenko, N.V. Gerevich, Yu. A. Kravtsova, O.R. Sudmak, T.M. Kovalenko, O.M. Bondarenko, I.S. Lishchenko

SARS-CoV-2 positivity in fetus and route of mother-to-child transmission: A literature review

D.E. Omertaeva, N.S. Grigoryan, I.M. Karpyzina, A.N. Kidralieva, A.B. Magramova

Female health

The role of the vaginal microbiota in women's reproductive health: A literature review (part 2)

I.V. Bakhareva

Содержание

От главного редактора

Вспомогательные репродуктивные технологии

Оценка влияния вакцинации от COVID 19 на течение программы ЭКО и ее исходы

V.A. Нехорошева, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова

Характеристика доноров ооцитов в Республике Казахстан

Л.Р. Чалова, Б.С. Турдалиева, В.С. Киян, А.А. Кинжибаев

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от полиморфных вариантов акроцентрических хромосом человека

М.С. Шишиморова, Д.А. Рязузова, А.Д. Серикжан, С.И. Тевкин, Т.М. Джусубалиева

Перинатальная медицина

Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2): обзор литературы (часть 2)

И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, Ю.А. Кравцова, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, Е.Н. Бондаренко, И.С. Лищенко

Положительный результат SARS-CoV-2 у плода и пути передачи от матери ребенку: обзор литературы

Д.Е. Омертаева, Н.С. Григорян, И.М. Карпызина, А.Н. Кидралиева, А.Б. Маграмова

Женское здоровье

Роль вагинальной микробиоты в сохранении женского репродуктивного здоровья: обзор литературы (часть 2)

И.В. Бахарева

Мазмұны

Бас редактордан

Көмекиі репродуктивті технологиялар

COVID-19 вакцинациясының ЭКҰ бағдарламасының барысына және оның нәтижелеріне әсерін бағалау

V.A. Нехорошева, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова

Қазақстан Республикасындағы ооцит донорларының сипаттамасы

Л.Р. Чалова, Б.С. Турдалиева, В.С. Киян, А.А. Кинжибаев

Адам акроцентрикалық хромосомасының полиморфтық нұсқауларына тәуелді қосалқы репродуктивтік технологиялар бағдарламаларының тиімділігі

М.С. Шишиморова, Д.А. Рязузова, А.Д. Серікжан, Т.М. Джусубалиева

Перинаталдық медицина

COVID-19 (SARS-CoV-2) перинаталдық салдары: әдебиетке шолу (II бөлім)

И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, Ю.А. Кравцова, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, Е.Н. Бондаренко, И.С. Лищенко

Ұрықтағы SARS-CoV-2 позитивтілігі және анадан балаға берілу жолы: әдебиеттерге шолу

Д.Е. Омертаева, Н.С. Григорян, И.М. Карпызина, А.Н. Кидралиева, А.Б. Маграмова

Әйелдер денсаулығы

Әйелдің репродуктивті денсаулығын сақтаудағы қынаптық микробиотаның рөлі: әдебиетке шолу (2 бөлім)

И.В. Бахарева

Content

To help a practitioner

Pregnancy and childbirth with genital prolapse: A clinical case

I.A. Zhabchenko, O.V. Trokhymovych, O.M. Bondarenko, N.V. Gerevich

Live birth of dichorionic triamniotic triple after ovulation stimulation by aromatase inhibitors in polycystic ovarian syndrome: a clinical case

A.T. Abshekenova, S.D. Babadzhanova, Sh.K. Karibayeva

Reproductive surgery

Pregnancy outcomes in patients with tubal infertility after laparoscopic treatment

Zh.T. Amirbekova, M.D. Ausheva, S.D. Baitemirova, K.V. Komarova, D.A. Osipenko

Pregnancy Pathology

Using a synthetic analogue of prostaglandin e1 (misoprostol) per os for cervical maturation

S.Sh. Issenova, V.E. Radzinsky, G.M. Issina, B.N. Bishchekova, Zh.N. Kypshakbaeva, B.K. Kaby, G.A. Ali, L.S. Ziyat, A.B. Assemov

Comprehensive guidance for human embryology, andrology, and endocrinology laboratories: management and operations: a committee opinion. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the Society for Reproductive Biologists and Technologists (SRBT). American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, AL

Содержание

В помощь практическому врачу

Беременность и роды в условиях генитального пролапса: клиническое наблюдение

I.A. Жабченко, O.B. Трохимович, E.H. Бондаренко, H.B. Геревич

Клинический случай живорождения дихориальной триамниотической тройни после стимуляции овуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников

A.T. Абишекенова, С.Д. Бабаджанова, Ш.К. Каробаева

Репродуктивная хирургия

Исходы беременности у пациенток с трубным фактором бесплодия после лапароскопического лечения

Ж.Т. Амирбекова, М.Д. Аушева, С.Д. Байтемирова, К.В. Комарова, Д.А. Осипенко

Патология беременности

Использование синтетического аналога простагландина e1 (мизопростол) per os для созревания шейки матки

С.Ш. Исенова, В.Е. Радзинский, Г.М. Исина, Б.Н. Бищекова, Ж.Н. Кыпшақбаева, Б.К. Кабыл, Г.А. Али, Л.С. Зият, А.Б. Асемов

Комплексное руководство для лабораторий по эмбриологии, андрологии и эндокринологии человека: управление и операции: мнение комитета. Комитет по практике Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и Общества репродуктивных биологов и технологов (SRBT). Американское общество репродуктивной медицины, Бирмингем, Алабама

Мазмұны

Тәжірибешіге көмектесу

Гениталдық пролапс жағдайындағы жүктілік және босану: клиникалық бақылау

I.A. Жабченко, O.B. Трохимович, E.H. Бондаренко, H.B. Геревич

Поликистозды аналық бездер синдромы кезіндегі ароматаза ингибиторларымен овуляцияны стимуляция жасау арқылы пайда болған дихориялық триамниотикалық үштіктің тірі туылуының клиникалық жағдайы

A.T. Абишекенова, С.Д. Бабаджанова, Ш.К. Каробаева

Репродуктивті хирургия

Лапароскопиялық емдеуден кейінгі түтік бедеулігі бар науқастардағы жүктілік нәтижелері

Ж.Т. Амирбекова, М.Д. Аушева, С.Д. Байтемирова, К.В. Комарова, Д.А. Осипенко

Жүктілік патологиясы

Жатыр мойнының жетілуі үшін простагландин e1 синтетикалық аналогын (мизопростол) per os қолдану

С.Ш. Исенова, В.Е. Радзинский, Г.М. Исина, Б.Н. Бищекова, Ж.Н. Кыпшақбаева, Б.К. Кабыл, Г.Ә. Әли, Л.С. Зият, А.Б. Асемов

Адам эмбриологиясы, андрологиясы және эндокринологиясы зертханаларына арналған кешенді жетекшілік: басқару және операциялар: комитет пікірі. Америкалық репродуктивті медицина қоғамының тәжірибе бойынша комитеті (ASRM) және репродуктивті биологтар мен технологтар қоғамы (SRBT) америкалық репродуктивті медицина қоғамы, бирмингем қаласы, алабама штаты

От Главного редактора



Локшин Вячеслав Нотанович
редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

Уважаемые коллеги,

От имени редакционной коллегии с удовольствием поздравляю наших авторов с успешной аккредитацией журнала «Репродуктивная медицина» Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстана. Это важное событие произошло повторно, но уже в новых условиях применения серьезных международных правил к научным изданиям, рекомендованным для публикации результатов научных исследований, в том числе PhD докторантов по специальностям Медицина и Общественное здравоохранение. Новая цель журнала – войти в международные системы цитирования Scopus и Web of Science.

С целью мотивации авторов публикаций принято решение о премировании авторов лучших трех оригинальных статей и одного обзора литературы по итогам года. Премии за лучшие доклады получают и спикеры очередного XIV годового конгресса КАРМ, который состоится в Нур-Султане 12-13 ноября. Мы просим всех спикеров Форума КАРМ вместе с заявкой на выступление представлять и тезисы, которые, как и все статьи, пройдут слепое рецензирование.

Сегодня можно констатировать, что наш журнал открыл новую страницу в развитии репродуктивной медицины в Казахстане и дал хороший стимул для ее дальнейшего развития. В журнале все больше публикаций исследователей из Украины, России, Узбекистана и других стран. Большинство статей имеет высокую практическую ценность. Мы продолжаем публикации «гайд-лайнов» ведущих профессиональных сообществ ESHRE и ASRM в переводе на русский язык. Наши отечественные рекомендации и стандарты должны учитывать разработки ведущих специалистов мира.

В текущем номере представлен ряд работ, посвящённых исследованиям влияния COVID-19 и вакцинации на репродуктивную систему. Это вполне логично. Получен огромный опыт, который нуждается в глубоком анализе. Нас могут ожидать новые вызовы, при которых предыдущий опыт может оказаться жизненно важным.

Серьезного осмысления и научного анализа требуют результаты программы «АҢСАҒАН СӘБИ», успешно реализуемой в стране, вопросы этики и деонтологии в репродуктивной медицине, а также фундаментальные исследования.

Ждем больше оригинальных работ казахстанских исследователей по наиболее актуальным вопросам репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, а также общественного здравоохранения.

Искренне желаю нашим авторам и читателям новых успешных творческих решений, благополучия и удачи!

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

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.2.2022.7-13

EVALUATION OF THE IMPACT OF VACCINATION FROM COVID 19 ON THE COURSE AND THE OUTCOMES OF THE IVF PROGRAM

V.A. Nehorosheva¹, T.M. Jussubaliyeva¹, M.S. Shishimorova¹

¹Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Kazakhstan

Relevance: Regarding the COVID-19 pandemic that began in 2020, the issue of the impact of the disease on a woman's fertility continues to be debatable in the reproductive medicine community. Since the development of vaccines, misinformation has arisen regarding the negative impact of vaccination on female reproductive function. Several scientific papers proved the hypothesis wrong. However, further study of the effect of the Sputnik V vaccine on a woman's reproductive potential is essential.

The study aimed to evaluate the impact of vaccination of female patients with the Sputnik V vaccine on the course and outcomes of IVF/ICSI programs.

Methods: 1350 records of patients who underwent ART cycles from 2020 to 2021 were reviewed. The selected patients were divided into two groups: those vaccinated before the IVF/ICSI program and those who did not receive the vaccine. The groups were further divided into two age categories: ≤ 35 and > 35 .

Results: The study showed no difference in the number of received and mature oocytes between the two groups in both age categories. No significant difference was found in the average number of received blastocysts between the control group and the study group (≤ 35 : group I - 4.3, group II - 3.9; > 35 : group III - 2.2, group IV - 2.0). Similarly, the analysis of clinical pregnancy rate (CPR) did not demonstrate a statistically significant difference ($p > 0.05$).

Conclusion: The use of the Sputnik V vaccine against SARS-CoV-2 by female patients did not significantly impact the clinical and embryological indicators of the effectiveness of ART programs.

Keywords: *assisted reproductive technologies, covid-19, intracytoplasmic injection, in-vitro fertilization, vaccination*

Background: The SARS-CoV-2 RNA virus that causes the acute respiratory syndrome disease COVID-19 has affected more than 160 million people and sparked more than 6 million deaths. The outbreak of COVID-19 infection proved to be a test of strength for the entire global medical community, demonstrating different levels of the healthcare system's alert around the world for such challenges [1].

As of April 2022, there were 497,057,239 confirmed cases of COVID-19, including 6,179,104 deaths, according to the World Health Organization. The worldwide mortality rate from COVID-19 was 1.2% [2].

According to statistics, about 64.8% of the world's population has received at least one dose of the COVID-19 vaccine. In total, 11.41 billion doses of COVID-19 vaccine have been injected and 12.6 million doses are currently being vaccinated daily. In low-income countries, only 14.8% of the population has received at least one dose of the COVID-19 vaccine, as set forth in statistical data [3].

It should be pointed out that pregnant women represent one of the numerous high-risk groups for morbidity, mortality

and complications from COVID-19. A 2021 review of 10,000 pregnant women reported an increased mortality among pregnant women compared with controls -11.3% vs. 6.4%, respectively [4].

Despite the fact that the percentage of morbidity among pregnant women differed insignificantly from those in the general population, the percentage of complications, including possible extragenital pathologies, rose with increasing gestational age.

The highest risks of developing complications against COVID-19 are observed in pregnant women with somatic pathologies: chronic lung diseases, diabetes mellitus, diseases of the cardiovascular system, arterial hypertension, oncology, obesity (BMI > 30 kg/m²), chronic kidney and liver diseases [5]. Although there is increasing evidence on the safety of vaccines in pregnancy, vaccination rates among pregnant women remain low.

Hesitancy to vaccinate women of reproductive age has been exacerbated by misinformation on social media that COVID-19 vaccination causes infertility in women and increases perinatal losses.

Recent data on pregnancy outcomes among vaccinated women are encouraging, but these studies have small sample sizes or data that do not fully reflect fertilization rates, implantation rates, and early pregnancy losses [6, 7].

The purpose of the study is to evaluate the impact of the Sputnik V vaccine on the course and outcomes of IVF/ICSI programs in patients who received vaccination against COVID-19.

Materials and methods: This retrospective cohort study was undertaken in the clinic of the Institute of Reproductive Medicine, the city of Almaty, Kazakhstan, involving the patients who underwent ART programs followed by embryo transfer (ET) from January 2020 to December 2021.

As the primary data source for the study, 1350 outpatient records of patients treated with ART were analysed.

The inclusion criteria were: the age of the patient between 18 years and 40 years, the transfer of one or two embryos in a fresh cycle. Exclusion criteria were: the presence of a severe male factor in the history, the transfer of thawed embryos.

Taking into account the negative impact of the age factor of women on the effectiveness of ART cycles, the subjects were additionally divided into two categories by age: ≤ 35 and > 35 . The number of selected embryos for transfer was regulated by individual indications for the transfer of one or two embryos into the uterine cavity of a woman.

The selected cohort of patients was divided into the study group, in which 486 patients were selected, vaccinated with two components of the vector vaccine "Gam-COVID-Vac" "Sputnik V" 1.5-3 months before the start of the in vitro fertilization/intracytoplasmic injection (IVF/ICSI) program. All patients were vaccinated in full, i.e., two components of the Sputnik V vaccine with an interval of 21 days. The control group consisted of 864 patients who did not receive vaccination against COVID-19 and completed the IVF/ICSI

program with a fresh cycle embryo transfer.

In the study group and control group, two age categories were separated out: ≤ 35 and >35 . Thus, the study cohort was divided into 4 groups:

Group I - the study group of patients under 35 years of age who received the Sputnik V vaccine;

Group II - the study group of patients over 35 years of age who received the Sputnik V vaccine;

Group III - the control group of patients under 35 who did not receive the vaccine;

Group IV - the control group of patients over 35 years of age who did not receive the vaccine.

The study groups were analysed with the key performance indicators of ART programs; the average number of received oocytes, the number of mature oocytes per transvaginal puncture (TVP), information on the cleavage of embryos and their blastulation on days 5 and 6, the number of good-quality blastocysts, as well as the number of transferred embryos into the uterine cavity were calculated. Based on the results of ART programs, the clinical pregnancy rate (CPR) and early losses up to 12 weeks were assessed.

In patients enrolled in the study, two main protocols of controlled superovulation stimulation were used: a long protocol with gonadotropin releasing hormone agonists (Diphereline®, France) and protocol with gonadotropin releasing hormone antagonists (Cetrotide®, Germany). After receiving the woman's oocytes on the day of the follicle TVP, the fertilization was carried out with the husband's sperm by IVF or ICSI. The choice of the fertilization method was determined by the individual parameters of the patients. The indications for the use of the ICSI method were a mild form of oligoasthenoteratozoospermia of a man, or female factors of infertility requiring the use of ICSI. So, with long-term primary infertility of a married couple, with infertility of unknown origin, genital endometriosis in a patient, the ICSI method is prioritized in fertilization, because when using the mentioned method, the chance for normal fertilization of more oocytes increases. The maturity and quality of oocytes

during the IVF/ICSI program was determined on the day of TVP by an embryologist and entered into the border database. Embryo transfers into the uterine cavity of the patients were carried out on the fifth day of embryo cultivation. For transfer, 1 or 2 embryos of good or moderate quality were selected according to the blastocyst assessment method of Gardner et al. [8]. The reproductive scientist determined the number of embryos for transfer as required by the indications and contraindications for the transfer of 1 or 2 embryos.

After embryo transfer, post-transfer hormonal support was prescribed to all patients: micronized progesterone (vaginal form) in a dose of 600 mg per day. Also, the folic acid in a dose of 400 mg per day and acetylsalicylic acid in a dose of 100 mg per day were prescribed.

Pregnancy was registered by performing a urine test and/or taking HCG blood test 2 weeks after the transfer of the embryo(s) into the woman's uterine cavity. After 10-14 days from a positive pregnancy test, an ultrasound of the pelvic organs was performed in order to detect a uterine pregnancy. When assessing early pregnancy losses, terminations up to 12 weeks of pregnancy were evaluated: spontaneous abortions and non-developing pregnancies. The data were recorded using transvaginal ultrasound of the pelvic organs on the onset of complaints that characteristic of spontaneous abortion (bleeding), or spontaneously during the next control ultrasound in a non-developing pregnancy.

The subjects provided informed consent to be enrolled in the study.

Results:

The control group was sampled in such a way that the quantitative ratio in the age categories was similar (Figure 1). The largest number of patients belonged to the age category up to 35 years: group I - 68.8% (vaccinated) and group III - 64% (unvaccinated), respectively. The age category over 35 years was 31.2% among vaccinated women (group II) and 36% among unvaccinated women (group IV).

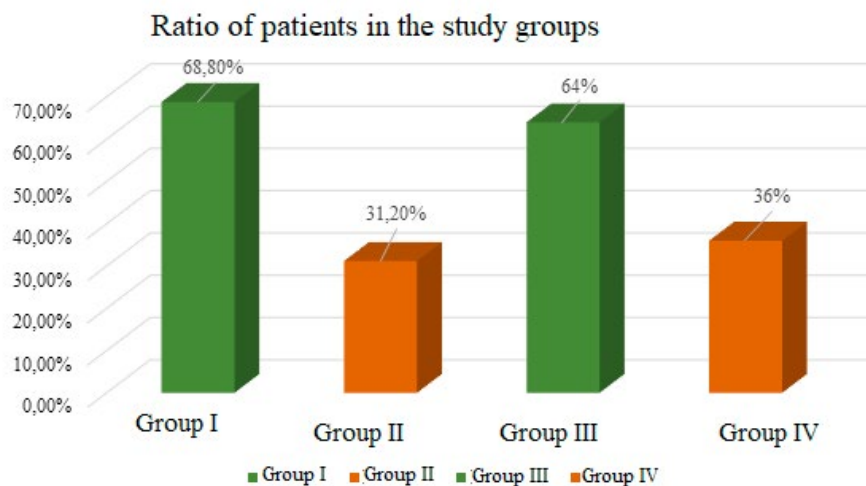


Figure 1 - The ratio of patients in the study groups.

The choice of a hormonal stimulation protocol that has a direct impact on the number and quality of the obtained oocytes is a critical and of utmost importance in ongoing IVF programs. The ratio of stimulation protocols using GnRH agonists and antagonists in groups of vaccinated and unvaccinated women was 30%:70%.

Table 1 - Comparison of performance indicators of ART programs in vaccinated and unvaccinated women in different age categories

Items	Study group(n=486)		Control group (n=864)		p-value
	Group I	Group II	Group III	Group IV	
Number of patients, n	334	152	552	312	
Average number of received oocytes, n	11,3	9,5	11,4	8,1	
Average number of mature oocytes, n	7,9	6,1	8	5,9	
Average number of received blastocysts, n	4,3	2,2	3,9	2,0	
Average number of good quality blastocysts, n	3,9	2	2,6	1,5	
Percentage of clinical pregnancy, %	48,4 (n=162)	36,3 (n=263)	47,6 (n=55)	34,4 (n=107)	>0.05
Percentage of early pregnancy losses, %	8,6 (n=14)	15 (n=39)	7,5 (n=4)	16,4 (n=18)	>0.05

Following the assessment in groups I and III (table 1), no differences were found - the average number of oocytes received was 11.3 and 11.4, respectively. In the age group of women over 35 years old (groups II and IV), the average number of received oocytes was 9.5 and 8.1, respectively. No significant difference was found between the control and study groups.

According to the study, the average number of mature oocytes did not differ significantly and amounted to 7.9-8.0 in women under 35 years of age and 5.9-6.1 in women over 35 years of age (Figure 2).

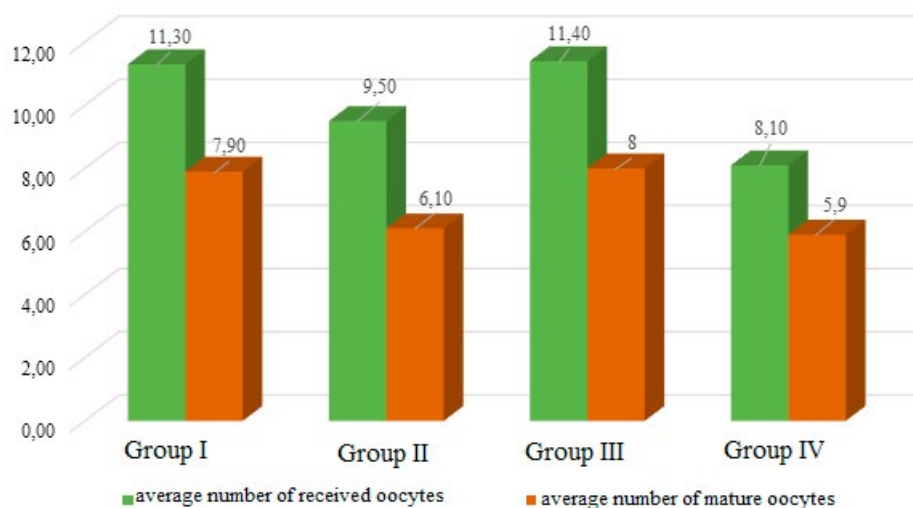


Figure 2 - The average number of received oocytes in the study groups.

Following the analysis, the percentage of growth to the blastocyst stage did not differ significantly in comparison groups I and III - 50%, this rate was lower and amounted to 35% in the older age category of women in groups II and IV.

Consequently, the study enables to determine the clinical pregnancy rate (CPR) after embryo transfer in recent IVF programs (Figure 3). In women under 35 years of age, CPR was 48.4% and 47.6% in groups I and III, respectively ($p > 0.05$); in women over 35 years of age (II and IV), this rate was insignificantly lower and amounted to 36.3% and 34.4% in groups II and IV, respectively ($p > 0.05$).

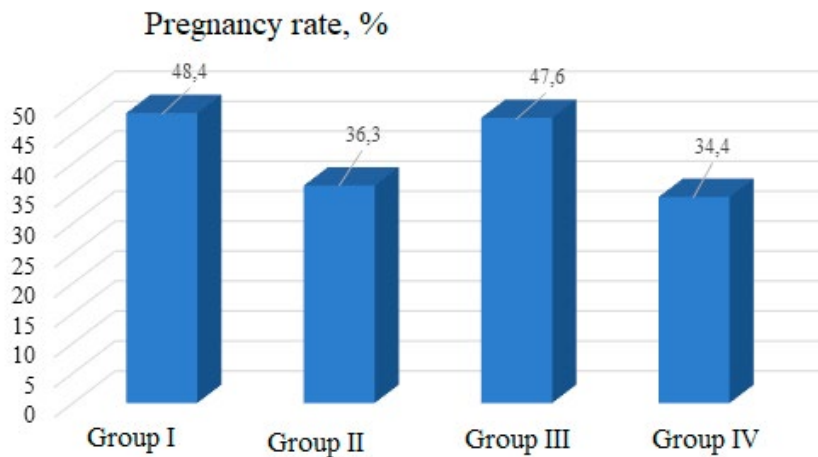


Figure 3 - The percentage of clinical pregnancies in the comparison groups

The frequency of early pregnancy losses in the group of women under 35 did not differ significantly and amounted to 4.6% and 7.5% in comparison groups I and III, respectively. Early pregnancy losses in older age groups II and IV were significantly higher compared to the group of women younger than 35 years, but there was no significant difference between vaccinated and unvaccinated patients – 15% and 16.4%, respectively.

Discussion: Following the study, the increase in the proportion of women under 35 years of age in both groups can be substantiated by the general age trend in relation to patients undergoing ART programs. According to the information database of the IRM, 70% of the patients of the clinic are under 35 years old, and scientific evidence indicates that distrust of vaccines is most pronounced among the younger part of the female population, which also suggests the possible impact of negative information that refers to the relationship of infertility with vaccination [9].

Due to the formation of syncytiotrophoblast in the developing embryo, it is assumed that cross-immune reactivity can lead to damage to the developing trophoblast, which may adversely affect embryo implantation [10, 11]. So, this cross-immune reactivity can cause lifelong infertility not only after vaccination, but also with COVID-19 disease. Laboratory studies of the mechanism of interaction with the viral protein did not evidence the presence of immune cross-reactivity [12].

To date studies have not established an association of the COVID-19 mRNA vaccine with fertility markers or clinical and embryological parameters [8], however, the number of clinical cases is currently insufficient to provide an extensive study and further work is required to take up the question. Analysis of our data also indicates that vaccination to reduce the risk of COVID-19 incidence does not have a significant impact on the primary clinical and embryological parameters and the effectiveness of ART programs.

According to the literature, 10–14 oocytes is the optimal number for obtaining follicles in women under 35 years of age, which is consistent with the data from our study [13].

Meanwhile, the decrease in the number and quality of oocytes in the group of patients older than 35 years is substantiated by the increase in the woman's age, when a decrease in the ovarian reserve and a deterioration in the quality of the received oocytes occur.

Moreover, Orvieto et al. reported insignificant difference between the groups before and after vaccination in a number of parameters, such as the quantity of obtained and mature oocytes, the frequency of fertilization, and others during the IVF/ICSI program. The older women over 35 years of age can be divided into a separate group, where a decrease in the quality of oocytes obtained by TVP and the percentage of growth to the blastocyst stage occurs, which is consistent with previously published data that evidences the effect of age on key performance indicators of ART programs [14].

Conclusion: The outcomes of this study did not show a negative effect of vaccination with Sputnik V on the number and quality of oocytes obtained, blastulation rate, good/excellent quality blastocyst yield, CPR and early pregnancy loss.

REFERENCES

1. Гриднев О. В., Муравьев С. М. Участие Минздрава России в мероприятиях по профилактике и борьбе с новой коронавирусной инфекцией, организуемых в зарубежных государствах // Вестник Рос. Здрав. надзора. – 2020. – №.4. – С. 15-22. [Gridnev O.V., Muravyev S.M. Uchastie Minzdrava Rossii v meropriyatiyah po profilaktike i borbe s novoy koronavirusnoy infektsiyey, organizuemyh v zarubezhnyh gosudarstvah // Vestnik Ros. Zdrav. Nadzora – 2020. – №.4. – S. 15-22. (in Russ).]. <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-4-15-22>.
2. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization. –2020. . <https://covid19.who.int/>
3. Hannah R., Mathieu E., Rodés-Guirao L., Appel C., Giattino Ch., Ortiz-Ospina E., Hasell J., Macdonald B., Beltekian D., Roser M. Coronavirus pandemic (COVID-19) // Our world in data. – 2020. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=JPN~USA>.
4. Mostaured Ali K., Khan N., Mustagir G., Rana J., Haque R., Rahman M. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes // medRxiv. – 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20049304>.
5. Ortiz E. I., Herrera E., De La Torre A. Coronavirus (COVID 19) infection in pregnancy // Colombia Médica. – 2020. – T. 51. – №. 2. <https://doi.org/10.25100/cm.v51i2.4271>.
6. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // CMAJ. – 2021. – Vol. 193 (16). – P. E540-E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>.
7. Lu-Culligan A., Iwasaki A. The false rumours about vaccines that are scaring women // New York Times. – 2021. – Vol. 26. <https://www.nytimes.com/2021/01/26/opinion/covid-vaccine-rumors.html>.
8. Fei Ch., Zhu Sh., Dai Zh., Hao L., Luan Ch., Guo Q., Mengand Ch., Zhang Y. Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility // Hum. Reprod. – 2022. – Vol. 37(1). – P. 5-13. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab238>.
9. Schaler L., Wingfield M. COVID-19 vaccine—can it affect fertility? // Irish Journal of Medical Science (1971). – 2021. – P. 1-3. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02807-9>
10. Morris R. S. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility // Reports. – 2021. – Vol. 2(3). – P. 253-255. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2021.05.010>
11. Frendo J., Olivier D., Cheynet V., Blond J., Bouton O., Vidaud M., Rabreau M., Evain-Brion D., Mallet F. Direct involvement of HERV-W Env glycoprotein in human trophoblast cell fusion and differentiation // Mol. Cell. Biol. –2003. – Vol. 23(10). – P. 3566-3574. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.10.3566-3574.2003>.
12. Aharon D., Lederman M., Ghofranian A., Hernandez-Nieto C., Canon Ch., Hanley W., Gounko D., Lee J.A., Stein D., Buyuk E., Copperman A.B. In vitro fertilization and early pregnancy outcomes after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination // Obstet. Gynecol. – 2022. – Vol. 139(4). – P. 490-497. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004713>
13. Magnusson Å., Källén K., Thurin-Kjellberg A., Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety // Human reproduction. – 2018. – Vol. 1(33). – P. 58-64. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex334>.
14. Orvieto R., Noach-Hirsh M., Segev-Zahav A., Haas J., Nahum R., Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2021. – Vol. 1(19). – P. 1-4. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00757-6>.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19 НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКО

В.А. Нехорошева¹, Т.М. Джусубалиева¹, М.С. Шишиморова¹

¹Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан

Аннотация

Актуальность: В связи с пандемией COVID-19, начавшейся в 2020 году, актуальность вопроса о влиянии болезни на фертильность женщины продолжает оставаться дискуссионной в медицинском репродуктивном сообществе. С началом разработки вакцин появилась недостоверная информация касательно негативного влияния вакцинации на репродуктивную функцию женщины. В ряде научных работ данная гипотеза опровергается, однако необходимы дальнейшие исследования, позволяющие оценить влияние вакцины «Спутник V» на репродуктивный потенциал женщины.

Цель исследования – оценить влияние вакцины «Спутник V» на течение и исходы программ ЭКО/ИКСИ у пациенток, получивших вакцинацию от COVID-19.

Методы: Были проанализированы 1350 амбулаторных карт пациенток, прошедших лечение методами ВРТ с 2020 по 2021 гг. В исследуемую когорту вошли пациентки, прошедшие вакцинацию перед программой ЭКО/ИКСИ и пациентки, не получившие вакцину, в 2-х возрастных категориях: моложе 35 лет и старше 35.

Результаты: Исследования продемонстрировали отсутствие различий в показателях количества полученных и зрелых ооцитов между группами в обеих возрастных категориях. Среднее количество эмбрионов, дошедших до стадии бластоцисты между контрольной и исследуемой группой составило 4,3 против 3,9 у пациенток до 35 лет и 2,2 против 2,0 у пациенток старше 35 лет (разница недостоверна). Анализ частоты клинической беременности (ЧКБ) не показал статистической разницы в обеих возрастных категориях женщин ($p > 0.05$).

Заключение: Проведение пациенткам вакцинации «Спутником V» от SARS-CoV-2 не оказало значимого влияния на клинико-эмбриологические показатели и эффективность программ ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, covid-19, интрацитоплазматическая инъекция, экстракорпоральное оплодотворение, вакцинация.

COVID-19 ВАКЦИНАЦИЯСЫНЫҢ ЭКҰ БАҒДАРЛАМАСЫНЫҢ БАРЫСЫНА ЖӘНЕ ОНЫҢ НӘТИЖЕЛЕРІНЕ ӘСЕРІН БАҒАЛАУ

В.А. Нехорошева¹, Т.М. Джусубалиева¹, М.С. Шишиморова¹

¹Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы, Қазақстан

Андатпа

Өзектілігі: 2020 жылы басталған COVID-19 пандемиясына байланысты аурудың әйелдің ұрпақты болу қабілеттілігіне әсері туралы мәселенің өзектілігі медициналық репродуктивтік қоғамдастықта пікірталас тудыруда. Вакциналарды әзірлеудің басталуымен бірге вакцинацияның әйелдің репродуктивтік функциясына теріс әсері туралы жалған ақпарат пайда болды. Бірқатар ғылыми еңбектерде бұл болжам жоққа шығарылады, бірақ «Спутник V» вакцинасының әйелдің репродуктивті әлеуетіне әсерін бағалау үшін қосымша зерттеулер қажет.

Зерттеу мақсаты – «Спутник V» вакцинасының COVID-19-ға қарсы вакцина алған пациенттерде ЭКҰ/ИКСИ бағдарламаларының барысы мен нәтижелеріне әсерін бағалау.

Әдістер: 2020 жылдан бастап 2021 жылға дейін ҚРТ әдісімен емделген пациенттердің 1350 амбулаториялық картасы талданды. Зерттелетін шоғыр екі топқа бөлінді: ЭКҰ/ИКСИ бағдарламасы алдында вакцинациядан өткен пациенттер және вакцина алмаған пациенттер, 2 жас санатында: 35 жастан кіші және 35 жастан жоғары.

Нәтижелер: Зерттеулер екі жас санаттарындағы топтар арасында алынған және жетілген ооциттердің саны бойынша айырмашылықтардың жоқтығын көрсетті. 35 жасқа дейінгі бақылау және зерттелетін топ арасындағы бластоцист сатысына жеткен эмбриондардың орташа саны 3,9-ға қарсы 4,3 және 35 жастан асқан 2,0-ге қарсы 2,2 құрады (мәліметтер әзірше анық емес). Жүктіліктің басталу жиілігін (ЖБЖ) талдау әйелдердің екі жас санатында статистикалық айырмашылықты ($p > 0.05$) көрсеткен жоқ.

Қорытынды: Пациенттердің SARS-CoV-2-ден «Спутник V» вакцинасын қолдануы ҚРТ бағдарламаларының клиникалық-эмбриологиялық көрсеткіштері мен тиімділігіне айтарлықтай әсер еткен жоқ.

Түйінді сөздер: қосалқы репродуктивтік технологиялар, COVID-19, интрацитоплазматикалық инъекция, экстракорпоралдық ұрықтандыру, вакцинация.

Authors' data:

Nehorosheva V.A. (corresponding author) – reproductive doctor, Institute of reproductive medicine, Almaty city, tel. +7 (727) 234-34-34, e-mail: nehorosheva1987@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0405-8552>.

Jussubaliyeva T.M. – obstetrician gynecologist of the highest category, candidate of medical sciences, WHO expert on reproductive health, Director of Institute of reproductive medicine, Almaty city, tel. +7(727) 234-34-34, e-mail: jussubaliyeva.t@irm.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8194-764X>

Shishimorova M.S. – geneticist, candidate of biological sciences, Head of science of Institute of reproductive medicine, Almaty city, tel. +7 (727) 234-34-34, e-mail: shishimorova_m@irm.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

Address for correspondence: Nehorosheva V.A., Institute of reproductive medicine, Tole bi, 99, Almaty city, 050012.

Authors' input:

contribution to the study concept – **Djussubaliyeva T.M., Shishimorova M.S.**

study design – **Djussubaliyeva T.M., Shishimorova M.S.**

execution of the study – **Nehorosheva V.A.**

interpretation of the study – **Nehorosheva V.A., Shishimorova M.S.**

preparation of the manuscript – **Nehorosheva V.A., Shishimorova M.S.**

Financing: Authors declare no financing.

Conflict of interests: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.2.2022.14-21

ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОРОВ ООЦИТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Л.Р. Чалова¹, Б.С. Турдалиева², В.С. Киян³, А.А. Кинжибаев¹¹ТОО Health and Science Center «M1», Нур-Султан, Республика Казахстан;²Казахстанский медицинский университет – Высшая Школа Общественного Здравоохранения «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан;³РГП «Национальный центр биотехнологии Республики Казахстан», Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2013 году в мире было около 48,5 млн бесплодных пар, из них 19,2 млн сталкивались с трудностями рождения первенца. В настоящее время женщины откладывают замужество и рождение ребенка на более поздний срок, что, в свою очередь, приводит к проблемам зачатия, в том числе в результате отсутствия собственных яйцеклеток. Развитие репродуктивной медицины дало возможность применять донорские половые гаметы для лечения бесплодия. Как следствие, привлекаются доноры половых гамет, которые становятся важным звеном программ экстракорпорального оплодотворения.

Цель исследования – изучение медико-социального портрета доноров ооцитов в РК, в период 2020-2021 гг.

Методы: Проведен анализ репродуктивного анамнеза доноров ооцитов, их отношение к процедуре донорства, вопросам ведения учета за использованием их генетического материала, соблюдению анонимности.

Результаты: 82,86% доноров были в возрасте 26-35 лет, 58,8% доноров – этнические казашки. В 80% случаев мотивацией являлось получение финансовой компенсации. При этом 53,13% доноров не были удовлетворены размером полученной компенсации. 79,41% были согласны стать донорами повторно, а 58,8% уже были донорами неоднократно. Треть респондентов переживали по поводу своего здоровья, другая треть не испытывала никаких особых чувств перед донорством. 52,94% доноров задумывались, что дети, рожденные с использованием их ооцитов, могут в будущем встретиться. Около 60% респондентов видели свое донорство анонимным и не хотели бы, чтобы информация о них хранилась в едином регистре доноров половых гамет, опасаясь нарушения их конфиденциальности.

Заключение: Результаты исследования показывают, что у 80% доноров ооцитов в РК основной мотивацией является финансовая заинтересованность. Опасения доноров ооцитов за свое здоровье ожидаемы, так как сама процедура стимуляции и получения ооцитов связана с определенными рисками как анестезиологическими, так и операционными. Несмотря на это, большая половина респондентов согласна быть донорами повторно по разным причинам. Более половины доноров видят свое донорство анонимным и не желали бы, чтобы велся учет с помощью электронной базы регистра донорских половых гамет.

Ключевые слова: BPT, донорство ооцитов, мотивы донорства, анонимность, ведение учета доноров, ЭКО.

Введение: Бесплодие является одной из актуальных и важных проблем современного общества. Расширение программ вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) свидетельствует об их востребованности у населения в целях лечения бесплодия при помощи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и его модификаций.

Донорство ооцитов – востребованная медицинская процедура во многих странах мира, в том числе и в Республике Казахстан (РК). Особенности настоящего времени заставляют пациенток откладывать материнство на более поздний репродуктивный срок, и все чаще отмечается обращение за донорскими ооцитами.

В таблице 1 представлены данные Европейской ассоциации репродуктивной медицины (ESHRE) за 2014-2017 гг. по расширению программ BPT.

Таблица №1 – Расширение программ BPT в Европе (38 стран) в 2014-2017 гг. [1-4]

Показатель	2014		2015		2016		2017	
	ALL	PK	ALL	PK	ALL	PK	ALL	PK
Всего циклов	776556	3937	849811	5020	918159	4460	918159	10102
Циклы с донорством	31603	446	29965	373	35374	418	36373	525
Доля циклов с донорством в общем количестве циклов BPT	4%	11,3%	3,5%	7,4%	3,8%	9,3%	3,9%	5,1%

Аббревиатуры: ALL – 38 стран, входящих в - ESHRE; PK – Республика Казахстан

Донорство половых гамет (ооцитов, спермы, эмбрионов) является признанным методом лечения в РК. Закон РК «О репродуктивных правах граждан и гарантиях их осуществления» 2004 года разрешает экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с использованием донорских ооцитов или спермы. В разных странах применение донорских ооцитов регулируется национальным законодательством. В законодательстве каждой отдельной страны не увязаны вопросы донорства ооцитов, спермы и эмбрионов. При этом практически не существует одинаковых стандартов или правил, и это формирует неоднозначное отношение к репродуктивным технологиям [5].

В РК программы ВРТ регулируются кодексами «О здоровье народа и системе здравоохранения» и «О браке (супружестве) и семье», а также приказами. Донорство половых гамет разрешено и с успехом применяется в клиниках экстракорпорального оплодотворения [6-8].

Учитывая данные мировой литературы, такое направление, как донорство ооцитов, не перестает быть востребованным. Спрос на донорские ооциты соответственно увеличивается с расширением программ ЭКО. Поиск доноров половых гамет занимает определенное время (обследование, подбор по желанию заказчика), ресурсы привлечения (реклама, денежное вознаграждение). В данном случае приходят на помощь банки донорских половых гамет, созданные в клиниках ВРТ, а также специальные агентства, которые проводят набор, отбор и обследование самих доноров согласно приказу МЗ РК «Об утверждении правил и условий проведения донорства половых клеток, тканей репродуктивных органов». [6]

Стало широко развиваться такое направление, как криобанки донорских половых клеток, которые чаще всего организуются при ведущих клиниках ВРТ. По данным исследователей за 2008-2009 гг., программы криоконсервирования (витрификации) и размораживания ооцитов в циклах оплодотворения и переносов эмбрионов практически сопоставимы по результативности со свежими циклами, что существенно облегчает задачи сохранения яйцеклеток как для самих пациентов, так и для создания когорты донорского материала [9].

С началом развития методик криоконсервации ооцитов отпала необходимость синхронизации менструальных циклов заказчиков-реципиентов и доноров ооцитов, что также позволяет минимизировать прием гормональных препаратов и избегать отмены переносов. Следовательно, создание таких криобанков своевременно и их количество будет расти в дальнейшем.

Достижения медицины в последние десятилетия в области лечения пациентов с онкологическими заболеваниями также дают возможность онкологическим приборам к программам ВРТ до начала лечения с целью сохранения собственного генетического материала для последующего использования после полученной терапии [10]. Сегодня клиники ВРТ тесно сотрудничают с врачами-онкологами в данном направлении [11].

По мере совершенствования методов криоконсервации ооцитов здоровье женщины без онкологических заболеваний, которые планируют отсрочить деторождение, все чаще обращаются за процедурой т.н. «социального сохранения яйцеклеток» [12].

Мировое научное сообщество стало уделять внимание здоровью доноров как в настоящем времени, так и в последующем периоде, после стимуляции и забора яйцеклеток. В 2013 году было опубликовано исследование испанских коллег, которые провели ретроспективный перекрестный опрос всех женщин, участвовавших в до-

норских программах в период с 1990 по 2012 г. Данное исследование показало, что донорство ооцитов не связано с последствиями как для общего, так и для репродуктивного здоровья [13].

В свою очередь, доноры ооцитов являются пациентами клиник ВРТ как в плане проведения гормональной стимуляции, анестезиологических рисков, операционных и послеоперационных последствий, так и в своем социологическом статусе, со своими пожеланиями, опасениями и переживаниями. Понимание мотивов, почему донор решает стать донором, становится одним из направлений исследований [14]. Исследование, проведенное в Швеции 2005-2008 гг., показывает, что характер мотивации зависит от личных отношений каждого донора гамет с реципиентной парой (если они являются родственниками), альтруистических мотивов и возможности получения финансового вознаграждения. Доноры гамет для знакомых и родных сообщают, что они руководствуются альтруистическими мотивами, а коммерческие доноры — что у них есть как альтруистические, так и финансовые причины для донорства [15].

Интерес представило изучение мотивации и амбивалентности доноров перед донорством гамет.

Цель исследования – изучение медико-социального портрета доноров ооцитов в РК.

Материалы и методы: В исследовании, проведенном на основе данных, полученных методом анонимного онлайн опроса с использованием Google Форм, мы определили характеристику, мотивации и амбивалентность доноров ооцитов перед донорством в Республике Казахстан (РК). Анкета состояла из 19 вопросов, ответы на которые представлены в данной статье.

Математико-статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью прикладной статистической программы Statistica-10. Данные, полученные при исследовании, были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики. Переменные проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро-Уилка. Для сравнения средних значений использовались непараметрические тесты – двухвыборочный тест Вилкоксона. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями с указанием доверительного интервала.

В анкетировании приняли участие 35 доноров ооцитов. Респонденты были разделены на две подгруппы по возрастному критерию: I группа – 18-25 лет (6 человек, 17,14%) и II группа – 26-35 лет (29 человек, 82,86%).

Территориально доноры проживали в десяти областях РК. Наибольшее число доноров, принявших участие в опросе, происходили из Акмолинской (11 доноров, 31,43%) и Алматинской (10 доноров, 28,57%) областей. Вероятно, это связано с тем, что анкеты для заполнения передавали донорам врачи из клиник ВРТ и агентства, а наибольшее количество клиник и агентств сосредоточены именно в этих областях. Из Южно-Казахстанской области участвовали 6 женщин (14,29%), Карагандинской области – 3 женщины (8,57%), Жамбылской области – 2 донора (5,71%), из городов Нур-Султан, Алматы, а также Северо-Казахстанской и Актюбинской областей – по 1 донору (2,86%).

Казашки составили 20 человек (58,82%), русские – 6 доноров (17,65%), 5 человек было смешанной национальности (14,71%), две узбечки (5,8%), и одна уйгурка (2,9%).

14 (40%) доноров имели по одному своему родному

ребенку, 15 (42,86%) из них – по двое детей, 6 доноров (17,14%) – по трое и более детей.

26 доноров (74,29%) стали донорами не в первый раз, 9 доноров (25,71%) пришли к донации впервые. 11 респонденток (31,43%) имели опыт донорства в другой стране. При этом, 27 женщин (79,41%) были согласны стать донором повторно, 6 респонденток (17,65%) не хотели бы быть донорами в будущем, одна женщина (2,94%) сомневалась, что захочет стать донором после первой попытки.

9 доноров (57,58%) не знали, сколько яйцеклеток у них получили, 14 респонденток (42,42%) были осведомлены о результатах после забора ооцитов. 20 женщин (76,9%) не имели сведений о том, сколько детей родилось с использованием их генетического материала; трое доноров (11,54%) утверждали, что с использованием их до-

норского материала родилось 4 и более детей.

Большинство доноров (85,71%) не искали себе заказчиков в социальных сетях, и лишь немногие (14,29%) нашли себе потенциальных заказчиков через интернет. 15 пациенток (48,86%) пришли в донацию по совету знакомых, 11 доноров (42,86%) специально искали возможность дополнительного заработка.

30 доноров (93,75%) получили выплаты за донацию яйцеклеток, и только 15 из них были (46,88%) удовлетворены размером вознаграждения. 17 женщин (53,13%) желали бы получить большую денежную выплату.

Ответы респондентов на некоторые вопросы анкеты представлены в таблицах 2-4.

Таблица 2 – Цель/мотив обращения к донорству (n=35)

Цель/мотив донорства	Полученные ответы		Доверительный интервал, %		Возраст донора, лет		P value
	абс.	%	нижний	нижний	18-25	26-35	
Помощь родственнику/ подруге	1	2,86%	0,07%	0,07%	0,00%	3,45%	1,000
Заработать	28	80%	63,06%	63,06%	83,33%	79,31%	0,823
Любопытство	1	2,86%	0,07%	0,07%	0,000%	3,75%	1,000
Альтруизм	5	14,29%	4,81%	4,81%	16,67%	13,79%	0,855

Финансовая мотивация явилась преобладающей в принятии решения стать донором. И этот же факт оказался доминирующим в том, что доноры неоднократно обращались в клиники репродуктивных технологий для повторной донации. Не выявлено статистически значимых различий в ответах между двумя возрастными группами доноров.

Таблица 3 – Какие чувства вы испытываете перед принятием решения стать донором? (n=33)

Чувства по отношению к донорству	Полученные ответы		Доверительный интервал, %		Возраст донора, лет		P value
	абс.	%	нижний	нижний	18-25	26-35	
Боюсь самой процедуры	1	3,03%	0,08%	15,76%	0,00%	3,7%	1,000
Переживание за свое здоровье	11	33,33%	17,96%	51,83%	50,00%	22,22%	0,339
Стыдно, но необходимо	5	15,15%	5,11%	31,90%	16,67%	14,81%	0,909
Нет особых чувств	10	30,3%	15,59%	48,71%	33,33%	29,63%	0,858
Чувство нужности другим	6	18,18%	6,98%	35,46%	0,00%	22,22%	0,489

Практически в равных долях (33,33% и 30,30%) респонденты испытывали переживания по поводу своего здоровья и не испытывали никаких особых чувств перед донацией. В 15,15% и 18,18% случаях донация как таковая вызывала чувство стыдливости и нужности, помощи другим людям, которые нуждаются в донорских ооцитах. Статистической разницы между возрастными группами респондентов отмечено не было.

Таблица 4 – Думали ли вы о том, что ваши дети могут в будущем встретиться с детьми, родившимися с использованием ваших яйцеклеток/ооцитов? (n=34)

Возможна ли будущая встреча?	Полученные ответы		Доверительный интервал, %		Возраст донора, лет		P value
	абс.	%	нижний	нижний	18-25	26-35	
Да	18	52,94%	35,13%	70,22%	66,67%	66,67%	0,458
Нет	10	29,41%	15,10%	47,48%	0,00%	0,00%	0,212
Все равно	6	17,65%	6,76%	34,53%	33,33%	33,33%	0,267

Больше половины доноров (52,94%) задумывались о том, что дети, рожденные с использованием их ооцитов, могут в будущем встретиться. 29,41% не думали, что это возможно, и 17,65% не задумывались об этом. Статистической разницы между возрастными группами респондентов отмечено не было.

Таблица 5 – Каким вы видите свое донорство? (n=35)

Отношение к анонимности донорства	Полученные ответы		Доверительный интервал, %		Возраст донора, лет		P value
	абс.	%	нижний	нижний	18-25	26-35	
Не думала об этом	13	37,14%	21,47%	55,08%	66,67%	31,03%	0,100
Анонимное	21	60,00%	42,11%	76,13	33,33%	65,52%	0,143
Не анонимное	1	2,86%	0,07%	14,92	0,00%	3,45%	1,000

Более половины респонденток (60,0%) видели свое донорство анонимным, а оставшиеся (37,14%) не задумывались об этом. Статистической разницы между возрастными группами респондентов отмечено не было.

Таблица 6 – Хотели бы вы, чтобы информация о донорах ооцитов/яйцеклеток хранилась в Единой базе донорских половых гамет, чтобы ограничить число использованных клеток и число детей, рожденных от одного донора? (n=34)

Согласие на размещение информации о доноре в Единой базе донорских половых гамет	Полученные ответы		Доверительный интервал, %		Возраст донора, лет		P value
	абс.	%	нижний	нижний	18-25	26-35	
Да	11	32,35%	17,39%	50,53%	66,67%	25,00%	0,048*
Нет	11	32,35%	17,39%	50,53%	16,67%	35,71%	0,365
Это не может гарантировать мне полную конфиденциальность	12	35,29%	19,75%	53,51%	16,67%	39,29%	0,293

Треть респондентов (32,35%) положительно отреагировали на введение регистра доноров половых гамет. Остальные ответили отрицательно (32,35%) или сомневались в том, что данный учет может гарантировать им конфиденциальность (35,29%). Обращает на себя внимание то, что доноры в возрасте 18-25 лет были более склонны к тому, чтобы в стране проводился учет и контроль за донацией; статистическая разница P value = 0,048.

Обсуждение: Проведенный опрос позволил понять, какие доноры ооцитов приходят в клиники ВРТ через агентства и самостоятельно.

В нашем исследовании, к программе донации большинство женщин (82,86%) пришли в более зрелом возрасте 26-35 лет, то есть осознанно и с определенными целями.

Возможность получения дополнительного заработка в относительно короткие сроки в большинстве своем заставляет женщин принять решение стать донатором своего собственного материала, даже с учетом рисков и опасений за свое здоровье. Доноры ооцитов признают тот факт, что они становятся донорами с целью получить финансовое вознаграждение, и это даёт повод задуматься о социальном неблагополучии населения.

Казашки составили 58,82% из общего числа респондентов. Это можно объяснить тем, что основное население РК – казахи. Остальные национальности представлены меньшим количеством, поэтому востребованность соответствующего донорского материала невысока.

Согласно законодательству РК, донор может стать донором до 10 рожденных детей, что в свою очередь позволяет донорам участвовать в донорских программах

неоднократно [2]. Однако точное число детей, рожденных от одного донора, неизвестно. Ведь донор ооцитов может быть донором по несколько раз в одной клинике, но также быть донором в других клиниках РК. К тому же, у одного донора ооцитов можно получить от 20 до 45 ооцитов, а в некоторых случаях – более 50. Эти яйцеклетки могут использоваться разными супружескими парами, реципиентами, или их могут применить для создания донорских эмбрионов. Учитывая отсутствие информации о числе рожденных детей и не имея единой системы учета, такой как электронный регистр, невозможно проводить контроль и лимитировать количество детей, рожденных от одного донора.

Данные проведенного исследования показывают, что 52,94% доноров задумывались о том, что дети, рожденные с использованием их ооцитов, могут в будущем встретиться.

60% респонденток видели свое донорство анонимным, а 37,14% не задумывались об этом.

Положительные ответы на введение регистра доноров половых гамет дали 32,35% респондентов. 32,35% доноров ответили отрицательно, 35,29% сомневались, что создание регистра может гарантировать им конфиденциальность. Доноры ооцитов в возрасте 18-25 лет с достоверной статистической разницей высказывались в пользу ведения учета и контроля за донацией. Предположительно, это можно объяснить тем, что молодые женщины более лояльны и придерживаются более современной точки зрения в связи с изменением общества в сторону доверительных отношений и открытости. В свою очередь, это дает надежду, что создание Единого регистра донорских половых гамет не приведет к проблемам с поиском доноров ооцитов и появится возможность вести учет за использованием их генетического материала и отслеживать дальнейшую судьбу их будущих детей – граждан РК.

Обращает на себя внимание беспокойство доноров собственным здоровьем как в долгосрочной перспективе, так и в краткосрочном периоде времени. Проведение контролируемой гормональной овариальной стимуляции, анестезиологические и операционные риски при проведении трансвагинальной пункции яичника/ов вызывают обоснованные опасения у доноров. К тому же, имеет место быть чувство страха перед неизвестными процедурами (особенно при первичном донорстве).

Заключение: Доноры яйцеклеток являются немаловажной частью программ ЭКО. Они испытывают большую нагрузку как в психологическом плане, так и в качестве пациентов, проходя все этапы подготовки к получению донорского материала. В отличие от доноров спермы, женщины испытывают больший дискомфорт в силу следующих причин: большее количество критериев для обследования, манипуляции по введению препаратов для стимуляции, связанная с этим боль и часовой контроль инъекций, ультразвуковой и гормональный мониторинг, трансвагинальный забор ооцитов и ассоциированные риски во время и после его проведения.

Основным мотивом для вступления в программу ЭКО в качестве донора ооцитов является финансовая мотивация, что указывает также на то, что доноры в большинстве своем планируют или стали бы донорами повторно. Возможно, это свидетельствует о низкой социальной обеспеченности доноров и дает возможность в относительно короткие сроки заработать деньги. Но, к сожалению, финансовая компенсация не в полной мере удовлетворяет ожидания доноров.

Готовность доноров ооцитов, особенно более молодого возраста, к ведению учета за использованием их материала и контроля за рождением детей от доноров, говорит о том, что женщины понимают важность этого вопроса и обеспокоены будущим генетическим здоровьем населения РК.

В этом случае нам видится правильным и нужным создание электронного регистра доноров для ведения учета и контроля за использованием донорского материала в РК. Это сделает доступной и прозрачной информацию о донорах половых клеток между клиниками, проводящими программы ВРТ с использованием донорского материала.

Опасения доноров ооцитов в том, что информация о них будет храниться в единой электронной базе, несомненно оправдана, особенно в случаях, когда донор хочет сохранить анонимность. Необходимо информировать доноров, что применение электронных технологий и хранение информации в электронной базе с минимально возможными рисками, тем не менее, может привести к потере данных и не может гарантировать полную анонимность.

Сбалансировать доступ к донорскому регистру и максимально надежно сохранить медицинскую и личную информацию – эти и другие вопросы предстоит решить путем создания единой базы донорских половых гамет.

Чтобы минимизировать страхи и опасения у доноров перед вступлением в программу донорства, необходимо полное информирование доноров об этапах программы стимуляции и технике забора ооцитов, рисках и возможных осложнениях. Необходимо воспринимать доноров ооцитов как личностей и проводить с ними беседы, сопровождать их перед началом вступления в программу консультацией психотерапевта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T., Scaravelli G., Smeenk J., Vidakovic S., Goossens V., European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33(9). – P. 1586-1601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>
2. De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T., Scaravelli G., Smeenk J., Vidakovic S., Goossens V., European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE // *Hum. Reprod. Open.* – 2020. – Vol. 2020(1). – Art. ID: hoz038. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz038>. Erratum in: *Hum Reprod. Open.* – 2020. – Vol. 2020(3). – Art. ID: hoaa038.
3. Wyns C., Bergh C., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., Motrenko T., Rugescu I., Smeenk J., Tandler-Schneider A., Vidakovic S., Goossens V. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE // *Hum. Reprod. Open.* – 2020. – Vol. 2020(3). – Art. ID: hoaa032. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
4. Wyns C., De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., Motrenko T., Smeenk J., Bergh C., Tandler-Schneider A., Rugescu I.A., Vidakovic S., Goossens V., European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE // *Hum Reprod Open.* – 2021. – Vol. 2021(3). – Art. ID: hoab026. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab026>
5. Чалова Л.Р., Локшин В.Н. Митохондриальная заместительная терапия: Будущее? Настоящее? // *Репродуктивная медицина.* – 2020. – №2(43). – С. 7-12 [Chalova L.R., Lokshin V.N. Mitochondrial'naya zamestitel'naya terapiya: Budushhee? Nastoyashhee? // *Reproduktivnaya medicina.* – 2020. – №2(43). – S. 7-12 (in Russ.)]. <http://doi.org/10.37800/rm2020-1-9>
6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении правил и условий проведения донорства половых клеток, тканей репродуктивных органов: утв. 8 декабря 2020 года, № ҚР ДСМ-236/2020 [Приказ Министра zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan. Ob utverzhdanii pravil i uslovij provedeniya donorstva polovyh kletok, tkanej reproduktivnyh organov: utv. 8 dekabrya 2020 goda, № ҚР DSM-236/2020 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021760>
7. Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: утв. 7 июля 2020 года, № 360-VI ЗРК. [Kodeks Respubliki Kazakhstan. O zdorov'e naroda i sisteme zdavoohraneniya: utv. 7 ijulja 2020 goda, № 360-VI ZRK (in Russ.)]. https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360/k20_360.htm
8. Кодекс Республики Казахстан. О браке (супружестве) и семье: утв. 26 декабря 2011 года, № 518-IV. [Kodeks Respubliki Kazakhstan. O .brake (supruzhestve) i sem'e: utv. 26 dekabrya 2011 goda, № 518-IV (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K1100000518>
9. Cobo A., Remohí J., Chang C.C., Nagy Z.P. Oocyte cryopreservation for donor egg banking // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – Vol. 23(3). – P. 341-346. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.05.014>
10. Khalili M.A., Shahedi A., Ashourzadeh S., Nottola S.A., Macchiarelli G., Palmerini M.G. Vitrification of human immature oocytes before and after in vitro maturation: a review // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2017. – Vol. 34(11). – P. 1413-1426. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1005-4>
11. Sauer M.V., Kavic S.M. Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – Vol. 12(2). – P. 153-162. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60855-3](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60855-3)
12. Liang T., Motan T. Mature Oocyte Cryopreservation for Fertility Preservation // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 951. – P. 155-161. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45457-3_13
13. Söderström-Anttila V., Miettinen A., Rotkirch A., Nuojua-Huttunen S., Poranen A.K., Sälevaara M., Suikkari A.M. Short- and long-term health consequences and current satisfaction levels for altruistic anonymous, identity-release and known oocyte donors // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31(3). – P. 597-606. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev324>
14. Purewal S., van den Akker O.B. Systematic review of oocyte donation: investigating attitudes, motivations and experiences // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15(5). – P. 499-515. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp018>
15. Svanberg A.S., Lampic C., Gejervall A.L., Gudmundsson J., Karlström P.O., Solensten N.G., Sydsjö G. Gamete donors' motivation in a Swedish national sample: is there any ambivalence? A descriptive study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91(8). – P. 944-951. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01430.x>

CHARACTERISTICS OF OOCYTE DONORS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

L.R. Chalova¹, B.S. Turdaliyeva², V.S. Kiyan³, A.A. Kinzhibayev¹

¹LLP «M1» Health and Science Center, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

²Kazakhstan Medical University - Higher School of Public Health, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³National Center of Biotechnology, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: The World Health Organization reported about 48.5 million infertile couples worldwide in 2013. 19.2 million of them faced difficulties in having their first child. Nowadays, women postpone marriage and childbirth to a later date. For various reasons, this leads to problems conceiving, including the absence of their eggs. The development of reproductive medicine made it possible to use donor gametes for treating infertility due to the lack of own genetic material. As a result, the use of gamete donors is encouraged, who become a significant link of in vitro fertilization programs.

The study aimed to obtain a socio-medical profile of oocyte donors in the Republic of Kazakhstan in 2020-2021.

Methods: The study analyzed the reproductive history of oocyte donors, their attitude to the donation procedure, the issues of keeping records of the use of their genetic material, and maintaining anonymity.

Results: In this study, 82.86% of donors were aged 26 to 35; 58.8% of them were ethnic Kazakhs; 80% were motivated by the financial compensation. At that, 53.13% of donors were dissatisfied with the amount paid for their participation in the donation program. 79.41% would agree to donate again, and 58.8% have already donated several times. While a third of the respondents were concerned about their health, the other third had no special feelings before donation. 52.94% of donors considered a possibility that children born using their oocytes could meet in the future. Approximately 60% of respondents believed their anonymity at donation is preserved and would not like their information stored in a unified gamete donor register for fear of violating their privacy.

Conclusion: The study results indicate that financial compensation was the principal motivation for 80.0% of oocyte donors in the Republic of Kazakhstan. Concerns of oocyte donors for their health are inevitable since the procedure of stimulation and retrieval of oocytes is associated with certain risks, both anesthetic and surgical. Despite this, more than half of the respondents agree to be donors repeatedly for various reasons. More than half of the donors see their donation as anonymous and would not like to have any record in the electronic database of the registered gamete donors.

Keywords: ART, oocyte donation, motives for donation, anonymity, donor record-keeping, IVF.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ООЦИТ ДОНОРЛАРЫНЫҢ СИПАТТАМАСЫ

Л.Р. Чалова¹, Б.С. Турдалиева², В.С. Киян³, А.А. Кинжибаев¹

¹ТОО Health and Science Center «М1», Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;

²Қоғамдық Денсаулық Сақтау Жоғары Мектебі «ҚДСЖМ» (бұрынғы атауы - Қазақстан медицина университеті), Алматы, Қазақстан Республикасы;

³ҚР БҒМ ҒҚ «Ұлттық биотехнология орталығы», Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша 2013 жылы әлемде шамамен 48,5 миллион бедеу жұп болды, олардың 19,2 миллионы бірінші баланың туылуында қиындықтарға тап болды. Қазіргі уақытта әйелдер некеге тұруды және балалардың туылуын кейінге қалдырады, бұл өз кезегінде әртүрлі себептермен, соның ішінде өз аналық жасушаларының болмауы себебіне байланысты жүкті болуға кедергілер келтіреді. Репродуктивті медицинаның дамуы донорлық жыныстық гаметаларды бедеулікті емдеу үшін қолдануға мүмкіндік берді. Нәтижесінде жыныстық гаметалардың донорлары тартылады, олар экстрокорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларының маңызды буынына айналады.

Зерттеудің мақсаты 2020 жылдан 2021 жылға дейінгі кезеңде Қазақстан Республикасындағы ооциттер донорларының медициналық-әлеуметтік портретін зерделеу болды.

Әдістері: Зерттеу барысында ооциттер донорларының репродуктивті тарихы, олардың донорлық процедураға қатынасы және генетикалық материалын пайдалану туралы есеп жүргізу және бейесімділік сақтау мәселелері талданды.

Нәтижелер: Осы зерттеуге сәйкес, донорлардың 82,86%-ы 26-дан 35 жасқа дейінгілер болды. 58,8% жағдайда донорлар этникалық қазақтар болды. 80% жағдайда мотивациясы қаржылық өтемақы алу болды. Сонымен қатар, донорлардың 53,13%-ы алған сыйақы мөлшеріне қанағаттанған жоқ, 79,41%-ы қайтадан донор болуға келісім берді, ал 58,8%-ы осыған дейін бірнеше рет донор болған. Респонденттердің үштен бірі денсаулығына алаңдаушылық білдірсе, тағы үштен бірінде донорлыққа дейін ешқандай сезімде болған жоқ. Донорлардың 52,94%-ы ооциттерін пайдаланып туылған балалардың болашақта кездесуі мүмкін деп ойлады. Респонденттердің шамамен 60%-ы өздерінің донорлығының бейесім болуын қалап, олардың ақпараты гаметалар донорларының бірыңғай тізілімінде сақталғанын қаламайды, бұл толық құпиялылыққа кепілдік бере алмайды деп қауіптенеді.

Қорытынды: Алынған зерттеу нәтижелері Қазақстан Республикасындағы ооциттер донорларының 80,0%-ы үшін қаржылық өтемақы негізгі мотивация болғанын көрсетеді. Ооцит донорларының денсаулығына қатысты алаңдаушылығы дәйекті, өйткені жұмыртқаны ынталандыру және шығару процедурасы анестетикалық және хирургиялық белгілі бір қауіптермен байланысты. Осыған қарамастан, респонденттердің жартысынан көбі донор болуға келіседі және оны әртүрлі себептермен қажет деп санайды. Донорлардың жартысынан көбі өздерінің донорлық қызметтерін бейесім деп көреді және тіркелген гамета донорларының электрондық деректер базасында ешқандай жазба болғанын қаламайды.

Түйінді сөздер: ҚРТ, ооциттер, донорлық мотивтер, бейесімділік, донорларды есепке алу, ЭҚҰ.

Данные авторов:

Чалова Л.Р. (Корреспондирующий автор) – Магистр медицины, репродуктолог, акушер-гинеколог, директор ТОО Health and Science Center «М1», Нур-Султан, Казахстан; тел. +7 701 452 6843, lsaat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3040-3751>

Киян В.С. – PhD, профессор, РГП «Национальный центр биотехнологии Республики Казахстан», Нур-Султан, Казахстан, vskiyann@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9787-9151>

Турдалиева Б.С. – д.м.н., профессор, Казахский медицинский университет – Высшая Школа Общественного Здравоохранения «ВШОЗ», Алматы, Казахстан, 777fun@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>

Кинжибаев А.А. – клинический эмбриолог, ТОО Health and Science Center «М1, Нур-Султан, Казахстан, kinzhibay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1752-0964>

Адрес для корреспонденции: Чалова Л.Р., ТОО Health and Science Center «М1», ул. Шевченко, д. 10/2, НП 2А, Нур-Султан 010000, Казахстан

Вклады авторов:

Вклад в концепцию – **Чалова Л.Р.**

Научный дизайн – **Чалова Л.Р.**

Исполнение заявленного научного исследования – **Чалова Л.Р., Турдалиева Б.С.**

Интерпретация заявленного научного исследования – **Чалова Л.Р., Киян В.С.**

Создание научной статьи – **Чалова Л.Р., Кинжибаев А.А.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

DOI: 10.37800/RM.2.2022.22-30

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ АКРОЦЕНТРИЧЕСКИХ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА

М.С.Шишиморова¹, Д.А.Рягузова², А.Д.Серикжан², С.И. Тевкин¹, Т.М. Джусубалиева¹¹Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан;²Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: Важную роль в лечении женского и мужского бесплодия различной этиологии играют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в рамках которых, проведение молекулярно-цитогенетических исследований супружеских пар, позволяет выявить особенности генотипа, положительно коррелирующие с нарушением репродуктивной функции. Долгое время в проводимых исследованиях не уделялось должного внимания хромосомным полиморфизмам (ХП), так как они не считались клинически значимыми. К настоящему моменту опубликованные научные данные не позволяют сделать однозначного вывода о вкладе ХП в хромосомные аномалии в период раннего онтогенеза, ввиду чего данный вопрос остается дискуссионным и актуальным.

Цель исследования – изучить влияние хромосомных полиморфизмов акроцентрических хромосом (группы D/G) в кариотипах мужчин и женщин на эффективность программ ВРТ.

Методы: Проведено контролируемое одноцентровое ретроспективное исследование эффективности программ ВРТ среди 188 бесплодных супружеских пар с полиморфными вариантами акроцентрических хромосом в кариотипе. Группы пациентов с ХП сравнивались с контрольной группой (557 пар без ХП в кариотипах) по таким критериям, как: частота нормального оплодотворения, качество эмбрионов, процент дорастания до blastocysts, частота имплантации эмбрионов (ЧИ), частота наступления клинической беременности (ЧНБ), частота ранних потерь беременности.

Результаты: Анализ полученных результатов не показал статистически значимой разницы в количестве полученных на ТВП ооцитов, числе дробившихся эмбрионов и выходе blastocysts отличного качества в группах пациентов с ХП. Также не наблюдалось различий при сравнении частоты нормального оплодотворения и процента выхода blastocysts между группами пациентов с ХП и пациентов с нормальными кариотипами. Однако, выявлена тенденция к снижению ЧИ эмбрионов (44,4 против 49,4%), ЧНБ (54,7 против 58,9%) и увеличению частоты потерь беременности среди пар, в которых хотя бы один из партнеров является носителем ХП.

Заключение: Результаты исследования показали, что ХП группы D/G приводят к снижению эффективности программ ВРТ, негативно влияют на такие параметры, как ЧИ, ЧНБ и увеличивают ранние потери беременности. Полученные данные подтверждают важность проведения кариотипирования пациентов с целью выбора наиболее эффективного метода лечения ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), цитогенетический анализ, кариотипирование, хромосомный полиморфизм (ХП), акроцентрические хромосомы, спутничные районы хромосом.

Введение: В последние десятилетия демографические показатели во многих странах мира имеют негативные тенденции, характеризующиеся снижением рождаемости и ростом числа бесплодных пар. Нарушение репродуктивных функций наблюдается как у женщин, так и у мужчин, при этом этиология бесплодия обоих полов очень разнообразна, в связи с этим активно ведутся исследования в направлении выявления, идентификации и лечения различных форм бесплодия.

Важную роль в лечении бесплодия играют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в рамках которых проведение молекулярно-цитогенетических исследований супружеских пар позволяет выявить наличия в генотипе различных хромосомных aberrations, полиморфизмов или генных мутаций. Полученные данные, свидетельствуют о том, что указанные особенности генотипа часто положительно коррелируют с нарушением репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин [1, 2]. Проведение кариотипирования позволяет обнаружить изменения в генетическом материале, которые являются ответственными за различные нарушения репродуктивной функции: азооспермия, неспособность эмбриона к имплантации, прерывание беременности и т.д., поэтому владея информацией об особенностях генотипа пациента, можно выбирать наиболее действенные подходы и корректировать методы лечения.

При проведении лечения бесплодия супружеских пар важно иметь информацию о наличии анеуплоидии (нарушения числа хромосом) и структурных нарушениях хромосом (перичентрические инверсии, реципрокные и Робертсоновские транслокации и т.д.), которые негативно влияют на репродуктивные функции [1-4]. В отличие от структурных и количественных нарушений, хромосомные полиморфизмы (ХП) в настоящее время определяют, как вариант нормы. Они представляют собой нормальную, не сказывающуюся на фенотипе, изменчивость набора хромосом, выражающуюся различиями в сегментах, районах и целых плечах гомологичных хромосом. К ним в первую очередь относят изменения размера областей гетерохроматина (qh+/qh), спутничных нитей (stk+/stk-) и спутников (ps+/ps-) акроцентрических хромосом.

Полиморфные варианты хромосом остаются неизменными в ходе онтогенеза и стабильно передаются из поколения в поколение по Менделевским законам наследования. За исключением однойцевых (монозиготных) близнецов, разнообразные сочетания вариантов хромосомных полиморфизмов у человека делают все кариотипы уникальными. Полиморфизмы свойственны практически всем хромосомам человека, так как в каждой из них есть районы гетерохроматина. То есть в качестве молекулярной основы большинства хромосомных полиморфизмов выступает увеличение или уменьшение длины участков ДНК с многократно повторяющимися определенными

последовательностями нуклеотидов, которые и составляют основу транскрипционно-неактивного гетерохроматина. В гетерохроматиновых участках хромосом располагается весьма малое количество генов, что и объясняет отсутствие негативного влияния изменений в данных районах хромосом на фенотип [5].

Долгое время ХП не считались опасными и клинически значимыми. Вследствие этого им уделялось недостаточно внимания, что привело к нехватке статически значимых данных по этому вопросу. К настоящему моменту уже появились результаты некоторых исследований, указывающих на возможность существования негативного влияния подобных полиморфизмов на репродуктивные функции организма человека [1, 6-8].

Вопрос о влиянии различных полиморфных вариантов хромосом на функционирование репродуктивной системы человека остается открытым, так как различные исследователи приходят к неоднозначным выводам. Однако сейчас уже установлено, что, полиморфизмы окологентромерного гетерохроматина (его увеличение) чаще наблюдается у людей с нарушением репродуктивной функции (в 20% случаев), в то время как в общей популяции подобные изменения в хромосомах встречаются лишь у 4% [1]. Различные полиморфные варианты размеров и расположения гетерохроматиновых районов хромосом, а также размеры спутничных нитей и спутников D/G групп могут являться причиной нарушения расхождения хромосом в ходе мейоза при гаметогенезе и митоза при развитии эмбриона и плода [3].

Анализ эмбриологических данных и исходов программ ВРТ, проведенный Т.Н. Ким с соавт., показал негативное влияние ХП на деление клеток и развитие эмбриона. У пациентов с наличием ХП было выявлено снижение вероятности наступления клинической беременности [5].

В ретроспективном исследовании R. Cheng и соавт. найдена связь между женским бесплодием и ХП. Отмечено, что наиболее часто полиморфные варианты хромосом встречаются у пациентов с идиопатическим бесплодием, аномалиями матки и шейки матки, овуляторной дисфункцией, трубным бесплодием. Также было установлено, что при наличии хромосомных полиморфизмов возрастает риск выкидыша, как у пациентов с нарушением репродуктивной функции, так и у здоровых женщин [9].

Х. Ху и соавт. достоверно установили, что наличие ХП у мужчины положительно коррелирует со снижением частоты оплодотворения, частоты дробления, количества эмбрионов хорошего качества, частоты наступления клинической беременности (ЧНКБ) и частоты живорождения. В случае наличия ХП у женщины негативное влияние проявляется лишь в снижении частоты дробления эмбрионов [10].

Таким образом, к настоящему моменту нет единого научного консенсуса касательно отсутствия негативного влияния ХП на репродуктивные функции организма, а опубликованные данные не позволяют сделать однозначного вывода о вкладе ХП в хромосомные аномалии в период раннего онтогенеза, ввиду чего данный вопрос остается актуальным и дискуссионным.

Цель исследования – проанализировать влияния хромосомных полиморфизмов акроцентрических хромосом (группы D/G) в кариотипах мужчин и женщин на эффективность программ ВРТ.

Материалы и методы: Выявлена структура генетических аномалий и частота полиморфизмов 7-ми акроцентрических хромосом человека среди 11078 пациентов, проходивших кариотипирование в Институте

Репродуктивной Медицины (ИРМ, Алматы, Казахстан) в период с 2015 по 2022 гг.

Проанализированы исходы программ ВРТ у 188 бесплодных пар, проходивших лечение методами ЭКО/ИКСИ в ИРМ с 2019 по 2021 год. Участники исследования были поделены на группы: Группа А – 105 пар, где ХП были выявлены только в кариотипах у женщин, Группа Б – 65 пар, где ХП имелись только в кариотипах у мужчин и Группа В – 18 пар, у которых ХП наблюдались в кариотипах обоих партнеров. В качестве контрольной группы были взяты 557 пар с нормальным кариотипом без ХП.

Проанализированы параметры спермограмм 255 мужчин с полиморфными вариантами акроцентрических хромосом, проходивших исследование эякулята в ИРМ в 2021 году: объем эякулята, концентрация сперматозоидов, общее количество сперматозоидов, общая подвижность сперматозоидов, процент сперматозоидов с прогрессивным движением, процент сперматозоидов с нормальной морфологией. В качестве контроля использовались показатели, утвержденные 5-м изданием руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лабораторному исследованию эякулята [11].

В результате статистической обработки медицинских карт пациентов были проанализированы: общий анамнез и возраст пациентов; тип, длительность и факторы бесплодия; параметры спермограммы; количество ооцитов, полученных на трансвагинальной пункции фолликулов (ТВПФ), и количество нормально оплодотворенных ооцитов; количество выросших бластоцист; данные о переносе эмбрионов; данные о ЧНБ и ранние потери беременности.

С целью исключить влияние некоторых факторов на исходы программ в качестве критериев исключения были определены: циклы с ПГТ-А, естественные и модифицированные циклы, программы с крио ооцитами, программы с переносом эмбрионов, отстающих в развитии.

Культивирование лимфоцитов периферической крови *in vitro* проводилось в соответствии со стандартной процедурой. Приготовление и исследование препаратов с метафазными пластинками соответствующих клеток проводили по общепринятому методу. Результаты цитогенетического исследования привели в соответствии с Международной системой номенклатуры цитогенетики человека [12].

При проведении данного исследования размер выборки предварительно не рассчитывали. Обработка данных была выполнена с применением программного обеспечения для статистического анализа *STATISTICA v.10.0* для Windows. Для оценки достоверности различий между двумя выборочными распределениями полученные результаты сравнивали в подгруппах с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента. Полученные различия частот в выборочных распределениях для анализируемого признака при парных сравнениях, считали статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Все включенные пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты: За проанализированный период времени было проведено цитогенетическое исследование 11078 пациентов: 4483 мужчины и 6595 женщин. Нормальный кариотип был выявлен у 9416 (85%) пациентов. У женщин (5827 чел.) нормальные кариотипы встречаются на 8% чаще, чем у мужчин (3589 чел.) (рисунок 1).

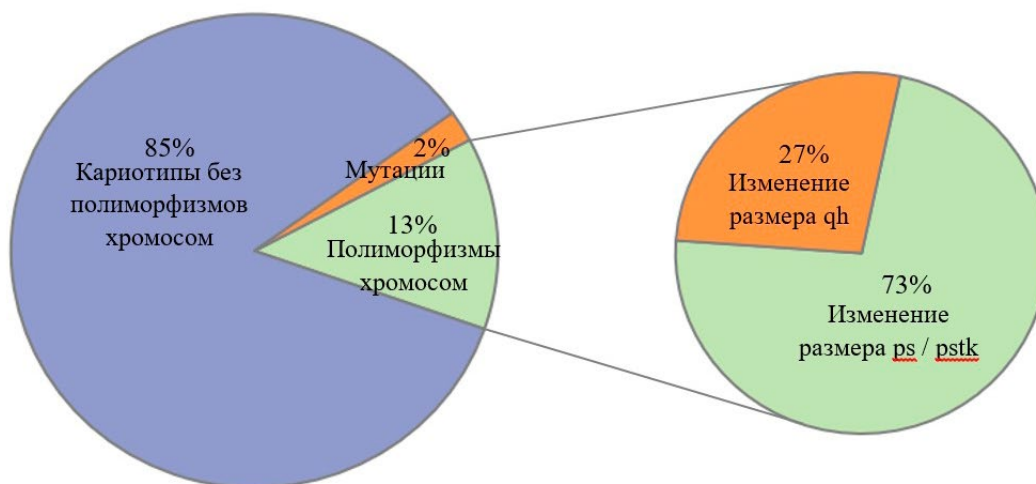


Рисунок 1 – Результаты кариотипирования пациентов в ИРМ за 2015-2021 гг.

Результаты кариотипирования пациентов, проходивших лечение методами ВРТ (рисунок 1) показали, что у 2% пациентов ($n=236$) имелись мутации, включая анеуплоидии ($n=68$; 28,8%), инверсии ($n=67$; 28,4%), транслокации ($n=61$; 25,8%), мозаицизм по гоносомам ($n=16$; 6,8%), наличие маркерной хромосомы ($n=8$; 3,4%), дупликации ($n=8$; 3,4%), делеции ($n=4$; 1,7%), фрагильность X-хромосомы ($n=4$; 1,7%). Полиморфизмы хромосом были выявлены у 13% пациентов ($n=1459$), включая изменение размера спутников и спутничных нитей ($n=1062$; 73%), изменение размера гетерохроматина ($n=397$; 27%) (рисунок 1). У 20 пациентов (13 женщин и 3 мужчин) выявлен полиморфизм спутничных районов сразу двух хромосом. Следует отметить, что у мужчин полиморфизмы акроцентрических хромосом встречались на 7% реже, чем у женщин. Полиморфизмы областей гетерохроматина, напротив, на 34% чаще встречались у мужчин.

Наиболее часто изменения размера спутника встречаются на 15й и 22й акроцентрических хромосомах человека – 30,0 и 34,0%, соответственно. При этом наиболее редко данный полиморфизм обнаруживается на 13й хромосоме – в 11% случаев (рисунок 2).

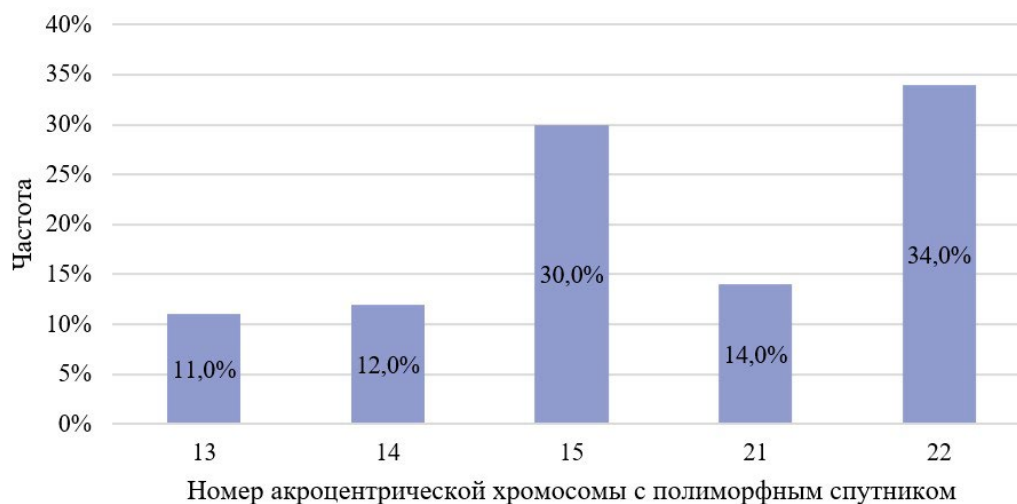


Рисунок 2 – Частота встречаемости изменений размера спутников акроцентрических хромосом среди пациентов обоих полов

Полученные результаты показывают отсутствие явной взаимосвязи между полом человека и вероятностью обнаружения определенного полиморфизма D/G-групп хромосом. Так, разница по частоте встречаемости полиморфизма той или иной акроцентрической хромосомы у женщин и мужчин составила в среднем 6% (рисунок 3).

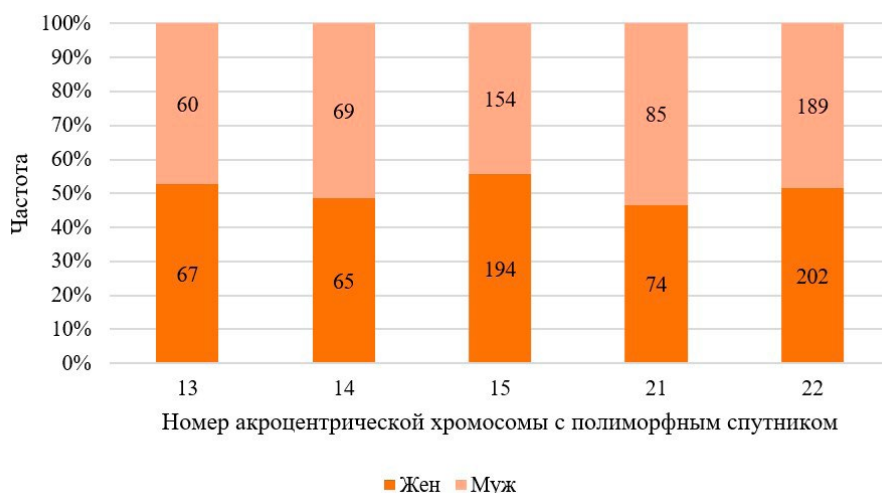


Рисунок 3 – Частота встречаемости изменений размера спутников акроцентрических хромосом среди пациентов женщин и мужчин

Анализ эякулята пациентов, проведенный в 2021 году, показал наличие патоспермий у 55,7% мужчин, в кариотипе которых обнаружены полиморфизмы акроцентрических хромосом (таблица 1). Также в эякуляте мужчин с ХП была выявлена тенденция к снижению основных показателей спермограммы – концентрации и подвижности сперматозоидов – в сравнении с нормами ВОЗ [11].

Таблица 1 – Результат анализа эякулята пациентов с полиморфизмами спутничных районов акроцентрических хромосом (2021 год)

Состояние эякулята	Характеристика эякулята	Количество пациентов	Частота встречаемости ХП, %
Норма	Нормозооспермия	113	44,3
Патоспермии	Олигозооспермия	11	4,3
	Астенозооспермия	29	11,3
	Тератозооспермия	5	2,0
	Криптозооспермия	3	1,2
	Азооспермия	23	9,0
	Аспермия	1	0,4
	Астенотератозооспермия	7	2,7
	Олигоастенозооспермия	25	9,8
	Олиготератозооспермия	5	2,0
		33	13,0

Статистический анализ полученных данных не выявил достоверных различий, при сравнении параметров частоты нормального оплодотворения ($p=0.95$) и частоты формирования blastocysts ($p=0.20$) между группами пациентов с ХП и пациентов с нормальным кариотипом (таблица 2). Также не было установлено достоверного ($p=0.86$) влияния полиморфизмов акроцентрических хромосом в исследуемых группах, на количество полученных ооцитов на ТВПФ по сравнению с контролем (14,5 и 14,6%, соответственно).

Средний возраст пациентов в группах А, Б и В составил 31 ± 5 лет у женщин и 34 ± 5 лет у мужчин; в контрольной группе – 32 ± 5 и 35 ± 6 лет, соответственно. Продолжительность бесплодия составила: в группе А – 6 ± 3 года; в группе Б – 5 ± 4 года; в группе В – 5 ± 3 года; в контрольной группе – 6 ± 4 года. В среднем среди пар с ХП преобладал женский фактор бесплодия (51,5%), реже встречались мужской (26,7%) и комбинированный (21,8%) факторы бесплодия. В контрольной группе эти факторы составили 64,7%, 4,0% и 31,3%, соответственно. В исследуемых группах пациенты с вторичным бесплодием встречались чаще, чем с первичным (52,1% против 47,9%); в контрольной группе, наоборот, среди пар преобладало первичное бесплодие (59,1% против 40,9%).

Таблица 2 – Сравнение показателей эффективности программ BPT среди супружеских пар, участвовавших в программах BPT

Параметры	Группа А (N = 105)	Группа Б (N = 65)	Группа В (N = 18)	Показатели 3-х групп* (N = 188)	Контроль (N = 557)*	P-value
Количество ооцитов, полученных на ТВП, сред. (\pm SD)	14,2 \pm 9,3	15,4 \pm 11,5	13,0 \pm 14,6	14,5 \pm 10,6	14,6 \pm 9,1	p=0.86
Частота нормального оплодотворения, %	69,28	64,0	63,5	67,8	68,3	p=0.95
Частота формирования бластоцист, %	58,8	52,0	55,2	56,1	55,2	p=0.20
Частота имплантации, %	46,6 (76/163)	44,1 (45/102)	33,3 (10/30)	44,4 (131/295)	49,4 (357/722)	p=0.14
Частота наступления клинической беременности, %	56,2 (59/105)	53,8 (35/65)	50,0 (9/18)	54,7 (103/188)	58,9 (328/557)	p=0.32
Частота ранних потерь беременности, %	18,6 (11/59)	20,0 (7/35)	33,3 (3/9)	20,4 (21/103)	15,5 (51/328)	p=0.91

*-статически-сравниваемые группы

Однако наблюдалась тенденция к снижению таких основных показателей эффективности программ BPT, как ЧИ и ЧКБ. Так, ЧИ у пациентов с ХП была ниже в сравнении с контрольной группой – 44,4 против 49,4%, соответственно. Значительное снижение ЧИ отмечалось, когда ХП в кариотипах имели оба партнера – 33,3%, хотя разница не была статистически достоверной.

Следует отметить, что наличие хромосомным полиморфизмов акроцентрических хромосом оказывает влияние на частоту ранних потерь беременности до 12 недель. Тенденция к увеличению ранних потерь наблюдалась во всех исследуемых группах: если ХП присутствовали только в женских кариотипах (А) – 18,6%, только в мужских (Б) – 20,0% и в кариотипах обоих партнеров (В) – 33,3%, в контрольной группе ранние потери беременности составили – 15,5%. Обращают на себя внимание значительные потери беременности в группе, где в кариотипе обоих партнеров были выявлены ХП, однако в связи малочисленностью выборки статистических различий не выявлено.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что хромосомные полиморфизмы акроцентрических хромосом не оказывают влияние на количество полученных ооцитов, частоту оплодотворения и формирования бластоцист, однако негативно влияют на ЧИ и ЧКБ, и увеличивают ранние потери беременности. При оценке параметров, характеризующих эффективность программ BPT, ХП не имели особенностей проявления в зависимости от пола пациента, однако оказывали негативное влияние на основные показатели в случае, когда ХП наблюдались у обоих партнеров.

Обсуждение: В литературе представлены различные сведения о встречаемости ХП и мутаций в популяциях людей [6, 9]. В нашем исследовании анализируемые группы включали пациентов с различными нарушениями репродуктивной функции. Согласно данному исследованию, 85% пациентов имеют нормальный кариотип и лишь 15% обладают аномалиями хромосом: полиморфизмы хромосом – 13% пациентов, мутации – 2%. Среди аномалий наиболее часто встречаются изменения размера спутника на 15й (30,0%) и 22й (33,7%) акроцентрических хромосомах человека. Среди мутаций преобладают анеуплоидии половых хромосом, инверсии и транслокации. Полученные данные соответствуют результатам исследований других ученых [2, 10].

Т.Н. Ким и соавт. выявили, что наиболее частым изменением кариотипа является именно ХП – 13% случаев. В 3,4% случаев цитогенетические находки были представлены структурными хромосомными перестройками, инверсиями гетерохроматина 9й хромосомы и числовыми аномалиями гомосом. Наиболее распространенными оказались такие полиморфизмы, как 1qh+, 9qh+, 13ps+, 21ps+, 22ps+, Yqh+/qh- [5].

По данным Г.Ж. Абильдиновой, среди пациентов с нарушением репродуктивной функции цитогенетические аномалии встречаются лишь в 3,2% случаев, представленных в основном мозаицизмом по половым хромосомам, а также сбалансированными реципрокными и Робертсоновскими транслокациями. Кроме структурных нарушений хромосом, был обнаружен высокий процент различных ХП: увеличенные участки гетерохроматина на 9й и 16й хромосомах, увеличенные спутники груп-

пы D/G, а также увеличенные или укороченные участки длинного плеча Y-хромосомы [4].

В исследовании Гончаровой Н.Н. и соавт. среди бесплодных супружеских пар в 2% случаев были обнаружены различные полиморфные варианты хромосом: увеличение размера спутничной нити на коротком плече 21й хромосомы; полиморфные варианты сателлитов на коротких плечах 21й, 22й, 15й хромосом; увеличение перичентрического хроматина на длинных плечах 9й хромосомы и др. Среди 1,3% пациентов были выявлены структурные и числовые хромосомные мутации [1].

Исследование R. Cheng доказало, что частота таких полиморфных вариантов хромосом как 9qh+ и 21pss/ps+, а также inv(9) среди бесплодных женщин достоверно выше, чем в контрольной группе. Не наблюдалось достоверных различий между группами женщин с бесплодием и контрольной по частоте встречаемости 1qh+, 16qh+, inv(16), 13/14/15/22pss/ps+ и 13/14/15/21/22pstk+ [9].

В работе D. Serapinas и соавт. проанализированы бесплодные пары с привычным невынашиванием беременности для определения диапазона и частоты хромосомных aberrаций. При анализе их кариотипов в 6,6% случаев были обнаружены структурные изменения: в 3% случаев – хромосомные aberrаций, в 3,6% – ХП. В кариотипах мужчин и женщин аномалии встречались с одинаковой частотой. Наиболее распространенными оказались сбалансированные реципрокные транслокации и aberrации мозаичного типа. Среди пар с первичным бесплодием частота хромосомных aberrаций была самой высокой [7].

В настоящее время в литературе появляется все больше работ, которые демонстрируют повышенный риск нарушения репродуктивной функции, а также снижение эффективности программ ВРТ при наличии ХП в кариотипе одного или двух партнеров. В проведенном нами исследовании была выявлена тенденция к снижению ЧИ эмбрионов в сравнении с контрольной группой – 44,4 против 49,4%, и ЧНБ – 54,7 против 58,9%, соответственно, среди пар, в которых хотя бы один из партнеров обладает ХП. Вероятно, ХП приводят к нарушению кариотипа эмбрионов в процессе оплодотворения и дальнейшего эмбрионального развития.

Группа ученых под руководством S.J. Li проанализировала кариотипы пациентов в программах ВРТ и показала, что полиморфизмы группы D/G и inv(9) при проведении программ ЭКО/ИКСИ снижают частоту нормального оплодотворения, а инверсии на 9й хромосоме как у женщин, так у мужчин статистически достоверно увеличивают риск раннего выкидыша. Связи между 1/9/16qh+/- и снижением результативности программ ВРТ не было выявлено [6]. Анализ полученных нами данных показал, что не наблюдалось достоверной разницы в количестве полученных на ТВП ооцитах, частотой нормального оплодотворения и дорастания до бластоцисты, однако наличие ХП в кариотипах приводило к значительному увеличению ранних потерь беременности, в особенности, когда носителями ХП были оба партнера.

Анализируя влияние хромосомных полиморфизмов у разных полов на исходы беременности программ ВРТ, Т. Ni и соавт. сделали вывод, что у супружеских пар, где но-

сителем полиморфизма является мужчина, наблюдается большая вероятность неудачных исходов беременности в программах ВРТ в виде высокой частоты ранних потерь и низкой имплантации и частоты живорождения. Схожая тенденция наблюдалась в проведенном нами исследовании, где ЧИ и ЧКБ были значительно ниже в исследуемых группах, по сравнению с контрольной, однако не установлено влияния ХП в зависимости от половой принадлежности партнеров. Кроме того, авторы обнаружили влияние хромосомных полиморфизмов на сперматогенез – снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте, что согласуется с полученными нами результатам, при анализе эякулята пациентов мужского пола с полиморфизмами спутничных районов акроцентрических хромосом [8].

Результаты исследования D.M. Christofolini и соавт. по оценке связи между полиморфизмами хромосом и мужским бесплодием показали, что у 12% мужчин с нарушением репродуктивной функции обладают различными вариантами хромосомных полиморфизмов: 1qh+, 9qh+, 14ps+, 21ps+, 22ps+ встречаются чаще у пациентов с нарушениями сперматогенеза, чем у здоровых мужчин. В 37,5% случаев патологии сперматогенеза наблюдаются при наличии в кариотипе полиморфизмов именно 9 хромосомы (9qh+ и inv(9)) [2]. Анализ полученных результатов спермограммы в нашем исследовании показал, что в популяции мужчин с наличием ХП в кариотипе, повышена вероятность нарушения сперматогенеза с развитием различных типов патоспермии.

Заключение: Результаты данного исследования показали, что наличие ХП в кариотипах может оказывать негативное воздействие на мужскую фертильность, снижая основные параметры спермограммы. ЧНКБ и ЧИ оказались ниже у пациентов-носителей варибельных хромосом по сравнению с контрольной группой пациентов с нормальными кариотипами. Носительство полиморфных вариантов акроцентрических хромосом следует учитывать, как и другие хромосомные аномалии, при проведении медико-генетического консультирования. Наличие ХП в кариотипе у пациентов следует относить к факторам риска и рекомендовать проведение преимплантационной генетической диагностики пациентам, проходящим лечение бесплодия в программах ВРТ, учитывая анамнез и форму бесплодия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В., Арсланян К.Н., Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. Медико-генетические аспекты бесплодия // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. – Т. 6. – №. 2. – С. 35-40. <https://www.gynecology.su/jour/article/view/319/411>.
2. Christofolini D.M., Mafra F.A., Neto R.P., de Almeida Barros R.A.S., dos Santos A.A., Peluso C., Gava M.M.m Ghirelli-Filho M., Bianco V., Barbosa, C.P. Correlation between chromosomal variants and male infertility in a population of Brazilian infertile men // *Reprod. Sys. Sexual Disord.* – 2012. – Vol. 1(1). – Art. ID 1000105. <https://doi.org/10.4172/2161-038X.1000105>.
3. Гонтарь Ю.В., Ильин И.Е., Парницкая О.И. Роль цитогенетического обследования семейной пары и абортивного материала при случае замершей беременности // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 1. – №. 3. – С. 73-78. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitogeneticheskogo-obsledovaniya-semeynoy-pary-i-abortivnogo-materiala-pri-sluchae-zamershey-beremennosti>.
4. Абильдинова Г.Ж. Итоги и перспективы развития медицинской генетики // *Клин. Мед. Казахстана*. – 2017. – №. 3 (45). – С. 8-10. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JСМК-00483>.
5. Ким Т.Н., Абимурдына С.Т., Ким И.Г. Влияние полиморфных вариантов хромосом на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий // *Вестник Караганд. Унив-та. Серия: Биол. Мед. Геогр.* – 2016. – Т. 82. – №. 2. – С. 21-28. <http://rmebrk.kz/journals/2799/96759.pdf>.
6. Li S.J., Cheng Y.X., Zhou D.N., Zhang Y., Yin T.L., Yang J. Chromosomal polymorphisms associated with reproductive outcomes after IVF-ET // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37. – Issue 7. – P. 1703-1710. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01793-8>.
7. Serapinas D., Valantinavičienė E., Machtejeviėnė E., Bartkevičiūtė A., Bartkevičienė D. Evaluation of chromosomal structural anomalies in fertility disorders // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57. – Issue 1. – P. 37. <https://doi.org/10.3390/medicina57010037>.
8. Ni T., Li J., Chen H., Gao Y., Gao X., Yan J., Chen Z. J. Male chromosomal polymorphisms reduce cumulative live birth rate for IVF couples // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2017. – Т. 34. – №. 8. – С. 1017-1025. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0951-1>.
9. Cheng R., Ma Y., Nie Y., Qiao X., Yang Z., Zeng R., Xu L. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study // *Reprod. Biomed. Online*. – 2017. – Vol. 35. – Issue 1. – P. 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.022>.
10. Xu X., Zhang R., Wang W., Liu H., Liu L., Mao B., Zhang X. The effect of chromosomal polymorphisms on the outcomes of fresh IVF/ICSI-ET cycles in a Chinese population // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016. – Vol. 33. – Issue 11. – P. 1481-1486. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0793-2>.
11. Всемирная организация здравоохранения. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. – 5-е изд. – М.: Медико-генетический научный центр РАМН, Капитал Принт, 2012. – С. 291. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112544/97859051060905_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
12. McGowan-Jordan J., Hastings R.J., Moore S. (eds.). ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) (Cytogenetic and Genome Research). – 1st edn. – Karger, 2020. – ISBN-13: 978-3318067064.

АДАМ АКРОЦЕНТРИКАЛЫҚ ХРОМОСОМАСЫНЫҢ ПОЛИМОРФТЫҚ НҮСҚАУЛАРЫНА ТӘУЕЛДІ ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІК ТЕХНОЛОГИЯЛАР БАҒДАРЛАМАЛАРЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІ

М.С.Шишиморова¹, Д.А.Рягузова², А.Д. Серікжан, Т.М. Джусубалиева¹

¹Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Өртүрлі этиологиядағы әйелдер мен ерлердің бедеулігін емдеуде қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) маңызды рөл атқарады, оның аясында ерлі-зайыптылардың молекулярлық цитогенетикалық зерттеулерін жүргізу репродуктивті функцияның бұзылуымен оң корреляциялық генотиптік белгілерді анықтауға мүмкіндік береді. Ұзақ уақыт бойы жүргізілген зерттеулерде хромосомалық полиморфизмдерге (ХП) тиісті көңіл бөлінбеді, өйткені олар клиникалық маңызды деп саналмаған. Бүгінгі күні жарияланған ғылыми деректер ерте онтогенез кезіндегі хромосомалық ауытқуларға ХП үлесі туралы біржақты қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді, сондықтан бұл мәселе пікірталас және өзекті болып қалады.

Мақсаты: ҚРТ бағдарламасының тиімділігіне ерлер мен әйелдердің кариотиптеріндегі акроцентрлік хромосомалардың (D/G топтары) хромосомалық полиморфизмдерінің әсерін зерттеу.

Әдістер: Кариотиптегі акроцентрлік хромосомалардың полиморфты нұсқалары бар 188 бедеу жұптар арасында ҚРТ бағдарламаларының тиімділігіне бақыланатын бір орталықты ретроспективті зерттеу жүргізілді. ХП бар пациенттердің топтары бақылау тобымен (кариотиптерінде ХП жоқ 557 жұп) келесі критерийлер бойынша салыстырылды: қалыпты ұрықтандыру жиілігі, эмбриондардың сапасы, бластоцистке өсу пайызы, эмбрионды имплантациялау жылдамдығы (ИЖ), жүкті болу (клиникалық) жиілігі (ЖБЖ), жүктіліктің ерте жоғалу жиілігі.

Нәтижелер: Алынған нәтижелерді талдау ХП бар пациенттердің топтарында ТВП бойынша алынған ооциттер санында, бөлінген эмбриондар санында және тамаша сапалы бластоцисттердің шығуында статистикалық маңызды айырмашылықты көрсетпеді. Сондай-ақ, қалыпты ұрықтандыру жиілігі мен бластоцистаның шығу пайызын ХП бар пациенттер топтары мен қалыпты кариотиптері бар пациенттерді салыстыру кезінде ешқандай айырмашылықтар байқалмады. Дегенмен, эмбриондардың ИЖ төмендеуі (44,4-ке қарсы 49,4%), ЖБЖ (54,7-ге қарсы 58,9%) және серіктердің біреуі ХП тасымалдаушысы болып табылатын жұптар арасында жүктілікті жоғалту жиілігінің артуы байқалды.

Қорытынды: Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, D/G тобының хромосомалық полиморфизмі ҚРТ бағдарламаларының тиімділігінің төмендеуіне әкеледі, ИЖ, ЖБЖ сияқты параметрлерге теріс әсер етеді және жүктіліктің ерте жоғалуын арттырады. Алынған деректер ҚРТ-мен емдеудің ең тиімді әдісін таңдау үшін пациенттерді кариотиптеу маңыздылығын растайды.

Түйінді сөздер: қосалқы репродуктивті технологиялар, цитогенетикалық талдау, кариотиптеу, хромосомалық полиморфизм, акроцентрлік хромосомалар, хромосомалардың спутник аймақтары.

THE EFFICIENCY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMS DEPENDING ON HUMAN ACROCENTRIC CHROMOSOME POLYMORPHIC VARIANTS

M.S. Shishimorova¹, D.A. Ryaguzova², A.D. Serikzhan², S.I. Tevkin¹, T.M. Jussubaliyeva¹

¹ Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: A key role in the treatment of female and male infertility of various causes is played by assisted reproductive technologies (ART). Moreover, conducting molecular cytogenetic studies of married couples makes it possible to identify genotype features that positively correlate with impaired reproductive function. For a long time, chromosomal polymorphisms (CP) were not given due attention in ongoing studies since they were not considered clinically significant. Scientific data published till now does not allow making a definitive conclusion about the CP contribution to chromosomal abnormalities during early ontogenesis. So, this issue remains debatable and relevant.

The study aimed to analyze the effect of chromosomal polymorphisms of acrocentric chromosomes (D/G groups) in male and female karyotypes on the effectiveness of ART cycles.

Methods: A controlled single-center retrospective study of the effectiveness of ART cycles involved 188 infertile couples with polymorphic variants of acrocentric chromosomes in the karyotype. Groups of patients with CP were compared with the control group (557 pairs without CP in karyotypes) according to such criteria as the normal fertilization rate, the quality of the embryos, the blastulation rate, the implantation rate (IR), the clinical pregnancy rate (CPR), the miscarriage rate (MR).

Results: The obtained results did not reveal a statistically significant difference in the number of retrieved oocytes from oocyte pick-up (OPU), the number of cleaved embryos, and the blastulation rate of excellent quality embryos in the groups of patients with CP. Also, no differences were observed when comparing the normal fertilization and blastulation rates between the patients with CP and patients with normal karyotypes. However, couples with at least one partner with CP showed a lower IR (44.4 vs. 49.4%), lower CPR (54.7 vs. 58.9%), and a higher MR.

Conclusion: The study's results showed that CPs decrease ART programs' effectiveness, negatively affect such parameters as IR and CPR, and increase early pregnancy losses. The data obtained confirm the importance of karyotyping patients in choosing the most effective method of ART treatment.

Keywords: *infertility, assisted reproductive technologies, cytogenetic analysis, molecular genetic study, karyotyping, chromosomal abnormalities, chromosomal polymorphism, acrocentric chromosomes, satellite regions of chromosomes.*

Данные авторов:

Шишиморова М.С. (корреспондирующий автор) – канд. биол. наук, генетик, руководитель по науке Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, shishimorova.m@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

Рягузова Д.А. – бакалавр, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, dashalabr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4876-0327>

Серикжан А.Д. – бакалавр, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, shakirova.ad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3285-5025>

Тевкин С.И. – канд. биол. наук, эмбриолог лаборатории ВРТ, Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан, tevkins@rambler.ru, [/https://orcid.org/0000-0003-4876-0327](https://orcid.org/0000-0003-4876-0327)

Джусубалиева Т.М. – врач акушер-гинеколог высшей категории, канд. мед. наук, директор Института Репродуктивной Медицины, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью, Алматы, Казахстан; jussubaliyeva.t@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8194-764X>

Адрес для корреспонденции: Шишиморова Мария Сергеевна, Институт репродуктивной медицины, ул. Толе би 99, Алматы 050012, Республика Казахстан.

Вклады авторов:

Создание и редакция научной статьи, анализ и интерпретация данных, вклад в концепцию, научный дизайн работы, интерпретация заявленного научного исследования – **Шишиморова М.С.**

Сбор и анализ данных, создание научной статьи – **Рягузова Д.А.**

Сбор и анализ данных, создание научной статьи – **Серикжан А.Д.**

Интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – **Тевкин С.И.**

Вклад в концепцию и научный дизайн работы – **Джусубалиева Т.М.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

УДК: 618.3+616-053.1+618.36:616.9-036.22-06

DOI: 10.37800/RM.2.2022.31-37

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 (SARS-COV-2): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ II)

И.А. Жабченко¹, Н.В. Геревич¹, Ю.А. Кравцова², О.Р. Сюдмак¹, Т.Н. Коваленко¹, Е.Н. Бондаренко¹, И.С. Лищенко¹¹ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина;²ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Рубежное, Луганская область

Аннотация

Актуальность: В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 появляется все больше женщин, уже перенесших это заболевание в разные сроки гестации, с разной степенью тяжести и объемом терапии в острый период, поэтому важным направлением исследований должно стать именно наблюдение за развитием плода, течением беременности и перинатальными последствиями у этого контингента пациенток. Пока таких исследований крайне мало, и они касаются только отдельных состояний – частоты преждевременных родов и замерших беременностей, пороков развития у плодов, состояния фетоплацентарного комплекса (плацента, околоплодные воды, состояние плода и т.д.). В этом контексте не вызывает сомнений актуальность исследований влияния COVID-19 (SARS-CoV-2) на здоровье беременной женщины, внутриутробного плода и новорожденного.

Цель исследования – анализ современных данных о влиянии COVID-19 (SARS-CoV-2) на особенности состояния внутриутробного плода, возможных путей инфицирования анте-, интра- и постнатально, а также прогнозирование направлений и перспектив будущих исследований.

Материалы и методы: Для обзора был проведен поиск научной литературы за последние 2 года в PubMed по следующим ключевым словам: «внутриутробный плод», «вертикальная трансмиссия COVID-19 (SARS-CoV-2)».

Результаты: Во второй части статьи изучены вероятность инфицирования и распределение случаев по степени тяжести перинатальных последствий. Рассмотрены теории патогенеза акушерских и плодовых осложнений инфекции во время беременности. Очерчен круг потенциальных дальнейших научных изысканий.

Заключение: Анализ доступных источников выявил отсутствие единой классификации болезни COVID-19 и связанных с ней осложнений у беременных и новорожденных. Поэтому важной задачей для системы здравоохранения является разработка единой национальной терминологии и классификации болезни COVID-19 при беременности.

Крайне необходимы дальнейшие исследования влияния COVID-19 на беременность. Неотложной необходимостью является создание национальных реестров случаев беременности у женщин с COVID-19, внедрение единой терминологии и алгоритмов диагностики и лечения COVID-19 и вызванных им осложнений у беременных и новорожденных.

Исследование возможных негативных последствий COVID-19 и разработка соответствующих лечебно-профилактических мероприятий является, несомненно, крайне важной задачей для акушерской науки. Отдельным направлением исследований должно стать изучение состояния здоровья, течение беременности и перинатальные последствия у вакцинированных женщин.

Ключевые слова: COVID-19 (SARS-CoV-2), беременность и роды при COVID-19 (SARS-CoV-2), внутриутробный плод, новорожденный, вертикальная трансмиссия COVID-19 (SARS-CoV-2).

Введение: Последние два года совершенно изменили жизнь всего мира, заставив приспособиваться к существованию в условиях пандемии COVID-19. Не обошли эти проблемы и область деторождения, поскольку до сих пор окончательно неизвестны все влияния и эффекты вирусной нагрузки на организм беременной, формирование плода и дальнейшее развитие новорожденного. Возникает множество вопросов относительно возможности планирования и вынашивания беременности, особенностей и необходимости дополнительных обследований в период гестации и после ее завершения. Каждый день имеющиеся знания дополняются новыми фактами и результатами исследований.

Появляется все больше женщин, уже перенесших COVID-19 в разные сроки гестации, с разной степенью тяжести и объемом терапии в острый период, поэтому важным направлением исследований должно стать именно наблюдение за развитием плода, течением беременности и перинатальными последствиями у этого контингента пациенток. Пока таких исследований крайне мало, и они касаются только отдельных состояний – частоты преждевременных родов и замерших беременностей, пороков развития у плодов, состояния фетоплацентарного комплекса (плацента, околоплодные воды, состояние плода и т.д.).

В контексте всего вышеизложенного, исследования влияния COVID-19 (SARS-CoV-2) на здоровье беременной женщины, внутриутробного плода и новорожденного являются без сомнения одними из наиболее актуальных на сегодняшний день.

Цель исследования – анализ современных данных о влиянии COVID-19 (SARS-CoV-2) на особенности состояния внутриутробного плода, возможных путей инфицирования анте-, интра- и постнатально, а также прогнозирование направлений и перспектив будущих исследований.

Материалы и методы: Для обзора был проведен поиск научной литературы за последние 2 года в PubMed по следующим ключевым словам: «внутриутробный плод», «вертикальная трансмиссия COVID-19 (SARS-CoV-2)».

Результаты:

Воздействие COVID-19 на плод

В первой части данной статьи было подробно описано влияние COVID-19 (SARS-CoV-2) на течение беременности, особенности родов и послеродового периода [1]. Также внимание было уделено текущему состоянию представлений об особенностях так называемых «транзитных органов при беременности», в первую очередь, особенностям функционирования плаценты. По нашему мнению, совершенно логичным продолжением изучения

комплекса вопросов беременности на фоне COVID-19 (SARS-CoV-2) является освещение базовых аспектов потенциальных негативных последствий для плода и новорожденного, чему и посвящена данная часть обзора.

Согласно данным Королевского Колледжа Акушерства и Гинекологии, Великобритания (RCOG), нет достаточно фактов, свидетельствующих о повышении частоты выкидышей и тератогенном влиянии вируса COVID-19 [2].

Возможность вертикальной трансмиссии вируса от беременной к плоду требует дальнейших исследований, поскольку существующие на сегодняшний день данные противоречивы.

Так, известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку хозяина путем связывания поверхностного шиповидного белка вируса с рецептором, который имеется на клеточной мембране. Считается, что это рецептор ангиотензин-конвертирующего фермента 2 (ACE2). Для успешного проникновения в клетку также необходим фермент – TMPRSS2. Последние исследования свидетельствуют о незначительной коэкспрессии этих рецепторов и фермента в плаценте [3-5].

В случаях беременности с подтвержденной COVID-19 инфекцией наиболее частыми и потенциально неблагоприятными осложнениями состояния плода и новорожденного являются фетальный и респираторный дистресс, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [2-12]. Однако относительно преждевременных родов есть данные, свидетельствующие о возможной ятрогенной этиологии в значительном количестве случаев, поэтому для получения определенного ответа необходимы и целесообразны дальнейшие исследования [2].

По данным RCOG, частота преждевременных родов возросла до 17,28%, причем до 94% из них – ятрогенные (в среднем, 47% – по показаниям со стороны матери, около 15% – со стороны плода) [13]. Риск самопроизвольных абортов в острый период болезни составляет до 2%, задержки внутриутробного развития – 10%, дистресс плода – 10,7%, частота преждевременных родов – 21,3-39% [14]. В то же время отмечена более высокая вероятность антенатальных кровотечений, приводящих к антенатальной гибели плода.

Популяционное исследование, проведенное в Великобритании с участием >3000 беременных с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, показало, что антенатальная гибель плода была статистически достоверно более частой у беременных с инфекцией по сравнению с беременными без инфекции (8,5 на 13,4 на 1000), отношение рисков составило 2,21 (95% ДИ, 1.58-3.11; P<,001) [15].

Влияние COVID-19 на состояние здоровья новорожденных

Многие исследования сообщают о рождении здоровых детей у матерей с подтвержденной COVID-19 инфекцией. Н. Zhu с соавторами сообщают о наличии у новорожденных, рожденных матерями с COVID-19 инфекцией, таких наиболее частых неонатальных нарушений, как тахипноэ, гипертермия и желудочно-кишечные нарушения, а именно рвота и метеоризм [6]. X. Wang с соавторами и другие авторы также отмечают схожие симптомы [7, 11, 15]. Большинство клинических симптомов, регулярно наблюдавшихся у новорожденных, удается излечить с помощью консервативной терапии с хорошими результатами для их дальнейшего здоровья.

В исследовании N. Yu и др. участвовали 7 беременных

с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией [16]. Все беременные были родоразрешены путем кесарева сечения, все новорожденные обследованы на наличие SARS-CoV-2 инфекции. Только у одного новорожденного SARS-CoV-2 инфекция была обнаружена через 36 часов после рождения; у него отмечались умеренные симптомы нарушения дыхания (тахипноэ). Лечение новорожденного дало хороший эффект, и он был выписан в удовлетворительном состоянии. В то же время, некоторые исследования сообщают о неблагоприятных осложнениях у новорожденных от матерей с SARS-CoV-2 инфекцией [3, 4, 7].

Важно учитывать одновременно результаты анализа крови на антитела в сочетании с тестом на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 вследствие высокой частоты ложноотрицательных результатов последнего и бессимптомного течения инфекции у многих новорожденных, что может привести к неправильному выводу относительно инфекционного статуса новорожденного. Так, Zhu и др. сообщили, что среди 10 новорожденных, тесты которых на ПНК SARS-CoV-2 были отрицательными; у двоих была диагностирована тромбоцитопения и патология печени, в результате чего, несмотря на интенсивное лечение, один из них выздоровел, а другой погиб [6]. Смерть новорожденного, как полагают, явилась результатом различных факторов, включая пониженную иммунную функцию, рефрактерный шок вследствие большой вирусемии и последовавшую полиорганную недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Поэтому был сделан вывод, что нельзя исключать ошибочный отрицательный тест на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2.

Fan и др. сообщили о лимфопении и умеренной пневмонии у 2 новорожденных от матерей из SARS-CoV-2, причем никаких других симптомов у новорожденных отмечено не было [15]. Wang и др. сообщили о лимфопении и аномальных данных печеночных тестов у бессимптомных новорожденных от матерей с SARS-CoV-2 инфекцией [7]. Согласно Karami с соавт. и Liu с соавт., случаи неонатальных смертей у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, были вызваны тяжелыми нарушениями течения беременности, обычно ассоциирующихся с плохими неонатальными результатами, включая синдром полиорганной недостаточности у беременных [8, 11].

Учитывая вышеуказанное, необходимы дальнейшие исследования для усовершенствования методов диагностики и мониторинга влияния инфекции на новорожденных от матерей, инфицированных COVID-19.

Перспективы предстоящих исследований

Остается невыясненным вопрос о потенциальной трансмиссии вируса новорожденным через грудное молоко от их инфицированных матерей. В доступной литературе нет научных данных, подтверждающих трансмиссию вируса COVID через грудное молоко. Так, Н. Chen с соавт. [2] определяли наличие вируса в молоке шести инфицированных пациенток, и ни в одном из 11 протестированных образцов (в части случаев образцы молока были отобраны у одной и той же женщины несколько раз) не было обнаружено вируса. Несмотря на то, что эти данные могут свидетельствовать против возможности трансмиссии вируса через грудное молоко, для решения этого вопроса необходимо проведение мощных (с большим количеством случаев) исследований. Также необходимо проведение исследований для выяснения существования и степени величины риска инфицирования плода во время родов, наличия вируса в образцах, взятых из влагалища интранатально, в плацентарной ткани, амниотической

жидкости и в смывах из межворсинчатого пространства.

Из-за нехватки и противоречивости данных о влиянии COVID-19 на новорожденных крайне важен вопрос получения данных о состоянии здоровья детей, рожденных от инфицированных матерей. Для этого необходимы продолжительные катамнестические исследования. Предварительные данные свидетельствуют о возможности негативного влияния системного воспалительного ответа, развивающегося в организме беременных в ответ на SARS-CoV-2 инфекцию, на состояние плода [17]. Для уточнения этих важнейших данных необходимы дальнейшие исследования [18-20]. На сегодняшний день в доступной литературе недостаточно данных для подтверждения вертикальной трансмиссии SARS-CoV-2 вируса от беременной к внутриутробному плоду, хотя большинство специалистов не исключают теоретически такую возможность. Поэтому этот вопрос также нуждается в дальнейших исследованиях.

Обсуждение: Учитывая новизну болезни COVID-19, данные по ее влиянию на течение беременности, состояние плода и новорожденных на сегодняшний день ограничены незначительным количеством исследований, большинство из которых – невысокого качества (исследование по типу «случай-контроль» с небольшим количеством наблюдений). Однако даже эти данные позволяют заключить, что у беременных, перенесших COVID-19, вдвое чаще встречается преждевременный разрыв плодных оболочек и втрое чаще – преждевременные роды по сравнению с популяцией не болевших беременных. Что касается вертикальной трансмиссии вируса от матери к плоду, то она остаётся вероятной, хотя данных для 100% определенности недостаточно.

Заключение: Анализ доступных источников выявил отсутствие единой классификации болезни COVID-19 и связанных с ней осложнений у беременных и новорожденных. Также очень разнится применяемая авторами

терминология. Это затрудняет не только анализ данных, но, что важнее, клиническую практику, прежде всего внедрение и оценку эффективности различных методов лечения. Поэтому, по нашему мнению, разработка единой национальной терминологии и классификации болезни COVID-19 при беременности является важной задачей для системы здравоохранения.

Учитывая вышеуказанное, дальнейшие исследования влияния COVID-19 на беременность представляются крайне необходимыми. Неотложной необходимостью является создание национальных реестров случаев беременности у женщин с COVID-19, разработка и внедрение единой классификации терминологии и алгоритмов диагностики и лечения COVID-19 и вызванных им осложнений у беременных и новорожденных. Общеизвестная необходимость углубленного антенатального наблюдения за беременными данного контингента требует создания на базе акушерских стационаров наивысшего уровня аккредитации специализированных отделений для беременных COVID-19 и реконвалесцентов.

Наименее изучена проблема наступления и течения беременности у женщин, переболевших COVID-19. В то же время, есть много данных, свидетельствующих о возможных проблемах у данного контингента женщин. Учитывая продолжающуюся распространенность пандемии, в недалеком будущем данный контингент может составить большинство среди всех беременных, поэтому исследование возможных негативных последствий болезни и разработка соответствующих лечебно-профилактических мероприятий является, несомненно, крайне важной задачей для акушерской науки. Отдельным направлением исследований должно стать изучение состояния здоровья, течения беременности и перинатальные последствия у вакцинированных женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жабченко И.А., Геревич Н.В., Кравцова Ю.А., Сюдмак О.Р., Коваленко Т.Н., Бондаренко Е.Н., Лищенко И.С. Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2): обзор литературы (часть I) // Репродуктивная медицина. – 2022. – №1(50). – С. 7-14. [Zhabchenko I.A., Gerevich N.V., Kravtsova Yu.A., Syudmak O.R., Kovalenko T.N., Bondarenko E.N., Lishenko I.S. Perinatalnye posledstviya COVID-19 (SARS-CoV-2): obzor literatury (chast I) // Reproductivnaya meditsina. – 2022. – №1(50). – С. 7-14. (in Russ.).] <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.7-14>.
2. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 809-815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
3. Pique-Regi R., Romero R., Tarca A.L., Luca F., Xu Y., Alazizi A., Leng Y., Hsu C.D., Gomez-Lopez N. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? // *eLife*. – 2020. – Vol. 9. – Art. IDe58716. <https://doi.org/10.7554/eLife.58716>.
4. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten Ch., Pohlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2, and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – P. 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Lu-Culligan A., Chavan A.R., Vijayakumar P., Irshaid L., Courchaine E.M., Milano K.M., Tang Z., Pope S.D., Song E., Vogels C.B.F., Lu-Culligan W.J., Campbell K.H., Casanovas-Massana A., Bermejo S., Tothaker J.M., Lee H.J., Liu F., Schulz W., Fournier J., Muenker M.C., Moore A.J., Yale IMPACT Team, Konnikova L., Neugebauer K.M., Ring A., Grubaugh N.D., Ko A.I., Morotti R., Guller S., Kliman H.J., Iwasaki A., Farhadian S.F. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface // *Med. (N.Y.)*. – 2021. – Vol. 2(5). – P. 591-610. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.016>.
6. Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G., Xia S., Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl. Pediatr.* – 2020. – Vol. 9(1). – P. 51-60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>.

7. Wang X., Zhou Z., Zhang J., Zhu F., Tang Y., Shen X. A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71(15). – P. 844-846. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>.
8. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis // *Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 215 (1). – P. 127-132. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.
9. Li Y., Zhao R., Zheng S., Chen X., Wang J., Sheng X., Zhou J., Cai H., Fang Q., Yu F., Fan J., Xu K., Chen Y., Sheng J. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome corona virus 2, China // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 26(6). – P. 1335-1336. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200287>.
10. Zambrano L.I., Fuentes-Barahona I.C., Bejarano-Torres D.A., Bustillo C., Gonzales G., Vallecillo-Chinchilla G., Sanchez-Martinez F.E., Valle-Reconco J.A., Sierra M., Bonilla-Aldana D.K., Cardona-Ospina J.A., Rodriguez-Morales A.J. A pregnant woman with COVID-19 in Central America // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 36. – P. 101639. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101639>.
11. Karami P., Naghavi M., Feyzi A., Aghamohammadi M., Novin M.S., Mobaien A., Qorbanisani M., Karami A., Norooznehad A.H. Withdrawn: Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101665>.
12. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19), pregnancy and women's health. <https://www.rcog.org.uk/guidance/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-women-s-health/>. 19.05.2022.
13. Gurol-Urganci I., Jardine J.E., Carroll F., Draycott T., Dunn G., Fremeaux A., Harris T., Hawdon J., Morris E., Muller P., Waite L., Webster K., Meulen J., Khalil A. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 225(5). – P. 522.e1-522.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>.
14. Радзинский В.Е. Предиктивное акушерство / под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2021. – 520 с. [Radzinskij V.E. Prediktivnoe akusherstvo / pod red. V.E. Radzinskogo, S.A. Knyazeva, I.N. Kostina. – M.: Mediabyuro Status prezens, 2021. – 520 s. (in Russ.)]. <https://praesens.ru/knigi-1/pa>.
15. Fan C., Lei D., Fang C., Li C., Wang M., Liu Y., Bao Y., Sun Y., Huang J., Guo Y., Yu Y., Wang S. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72(5). – P. 862-864. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa226>.
16. Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X., Liu Y., Xiao J., Liu H., Deng D., Chen S., Zeng W., Feng L., Wu J. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20(5). – P. 559-564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6).
17. Bernard I., Limonta D., Mahal L.K., Hobman T.C. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19 // *Viruses.* – 2020. – Vol. 13(1). – P. 29. <https://doi.org/10.3390/v13010029>.
18. Чхаидзе И.З., Лиознов Д.А., Петрищев Н.Н., Ниаури Д.А. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – №20(4). – С. 4-13 [Chxaidze I.Z., Lioznov D.A., Petrishhev N.N., Niauri D.A. Sistemnyj e'ndoteliit pri novej koronavirusnoj infekcii COVID-19: gendernye i perinatal'nye riski // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrociirkulyaciya. – 2021. – №20(4). – S. 4-13 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13>.
19. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2020. – Vol. 45(8). – Art. ID 100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>.
20. Академические лекции по акушерству и гинекологии/ под ред. акад. Ю.Г. Антипкина. – Киев: ТОВ «КРИЙТІВ МЕДІА», 2021. – 420 с. [Akademicheskie lekciipo akusherstvu i ginekologii/ pod red. akad. Yu.G. Antipkina. – Kiev: TOV «KRIJITIV MEDIA», 2021. – 420 s. (in Russ.)].

PERINATAL CONSEQUENCES OF COVID-19 (SARS-COV-2): A LITERATURE REVIEW (PART II)

I.A. Zhabchenko¹, N.V. Gerevich¹, Yu. A. Kravtsova², O.R. Sudmak¹, T.M. Kovalenko¹,
O.M. Bondarenko¹, I.S. Lishchenko¹

¹State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology of NAMS of Ukraine,” Kyiv, Ukraine;
²Luhansk State Medical University, Rubizhne, Luhansk Region

Abstract

Relevance: In the settings of the ongoing COVID-19 pandemic, more and more women giving birth have already had this disease at different gestational stages, with varying degrees of severity and volume of therapy in the acute period. So, monitoring the development of the fetus, the course of pregnancy, and perinatal consequences in this group of patients becomes an important area of research. So far, there are very few such studies, and they address only certain conditions like the frequency of premature births and missed pregnancies, fetal malformations, and the state of the fetoplacental complex (placenta, amniotic fluid, fetal condition, etc.). Therefore, studies of the impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on the health of a pregnant woman, fetus, and newborn are without a doubt very relevant today.

The study aimed to analyze current data on the impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on the state of the fetus and possible routes of infection ante-, intra-, and postnatally to forecast the directions and prospects for future research.

Methods: The search for scientific publications over the past two years was made in PubMed by the following keywords: “fetus,” “vertical transmission of COVID-19 (SARS-CoV-2)”.

Results: The second part of the article examines the probability of infection and the distribution of cases according to the severity of perinatal consequences. Theories of the pathogenesis of obstetric and fetal complications of infection during pregnancy are considered. The circle of potential further scientific research is outlined.

Conclusion: Analysis of available sources revealed the lack of a unified classification of COVID-19 disease and related complications in pregnant women and newborns. Therefore, healthcare systems shall develop unified national terminology and classification of COVID-19 during pregnancy.

Further research into the impact of COVID-19 on pregnancy is urgently needed, as well as the creation of national registries of pregnancy cases in women with COVID-19 and the implementation of a unified terminology and algorithms for diagnosing and treating COVID-19 and its complications in pregnant women and newborns.

Studying the possible negative consequences of COVID-19 and developing appropriate therapeutic and preventive measures is an extremely important task for obstetric science. A separate area of research should be the study of the state of health, the course of pregnancy, and perinatal consequences in vaccinated women.

Keywords: COVID-19 (SARS-CoV-2), pregnancy and childbirth with COVID-19 (SARS-CoV-2), placenta, fetus, vertical transmission of COVID-19 (SARS-CoV-2).

COVID-19 (SARS-COV-2) ПЕРИНАТАЛДЫҚ САЛДАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ (II БӨЛІМ)

И.А. Жабченко¹, Н.В. Геревич¹, Ю.А. Кравцова², О.Р. Сюдмак¹, Т.Н. Коваленко¹, Е.Н. Бондаренко¹, И.С. Лищенко¹
¹«Украина ҰМҒА акад. Е.М. Лукьянова атындағы ПАГИ» ММ, Киев, Украина;
²«Луганск мемлекеттік медицина университеті» ММ, Рубежное, Луганск облысы

Аңдатпа

Өзектілігі: Жалғасып келе жатқан COVID-19 пандемиясы жағдайында гестацияның түрлі кезеңдерінде осы ауруды бастан өткізген, өткір кезеңде әртүрлі ауырлық дәрежесі мен терапия көлемі бар әйелдер саны көбеюде, сондықтан зерттеудің маңызды бағыты нәрестенің дамуын, жүктіліктің барысын және дәл осы контингенттегі әйелдердің перинаталды салдарын бақылау болуы керек. Әзірге мұндай зерттеулер өте аз, және олар тек жеке жағдайларға қатысты - мерзімінен бұрын босану және мұздатылған жүктілік жиілігі, ұрықтағы ақаулар, фетоплацентарлық кешеннің жағдайы (плацента, амниотикалық сұйықтық, ұрықтың жағдайы және т.б.). Бұл тұрғыда COVID-19 (SARS-CoV-2) жүкті әйелдің, құрсақшылдық ұрықтың және жаңа туған нәрестенің денсаулығына әсерін зерттеудің өзектілігі күмән тудырмайды.

Зерттеудің мақсаты - COVID-19 (SARS-CoV-2) құрсақшылдық ұрықтың жай - күйінің ерекшеліктеріне, анте-, интра- және постнатальді жұқтырудың мүмкін жолдарына әсері туралы қазіргі заманғы деректерді талдау, сондай-ақ болашақ зерттеулердің бағыттары мен келешегін болжау.

Материалдар мен әдістер: шолу үшін PubMed-те соңғы 2 жылдағы ғылыми әдебиеттерді келесі кілт сөздер бойынша іздеу жүргізілді: «құрсақшылдық ұрық», «COVID-19 тік трансмиссиясы (SARS-CoV-2)».

Нәтижелер: мақаланың екінші бөлімінде инфекцияның ықтималдығы және жағдайлардың перинаталды салдардың ауырлығы бойынша таралуы зерттелген. Жүктілік кезіндегі инфекцияның акушерлік және ұрық асқынуларының патогенез теориялары қарастырылады. Болашақ ғылыми зерттеулердің шеңбері көрсетілген.

Қорытынды: қол жетімді көздерді талдау COVID-19 ауруының бірыңғай жіктемесінің және жүкті әйелдер мен жаңа туылған нәрестелердегі асқынулардың жоқтығын анықтады. Сондықтан денсаулық сақтау жүйесі үшін маңызды міндет-жүктілік кезіндегі COVID-19 ауруының бірыңғай ұлттық терминологиясы мен классификациясын жасау.

COVID-19 жүктілікке әсері туралы қосымша зерттеулер қажет. Шұғыл қажеттілік - COVID-19 бар әйелдерде жүктілік жағдайларының ұлттық тізілімін құру, COVID-19 диагностикасы мен емдеудің бірыңғай терминологиясы мен алгоритмдерін және жүкті әйелдер мен жаңа туған нәрестелерде туындаған асқынуларды енгізу.

COVID-19 ықтимал теріс әсерлерін зерттеу және тиісті емдеу-алдын алу шараларын әзірлеу, сөзсіз, акушерлік ғылым үшін өте маңызды міндет болып табылады. Вакцинацияланған әйелдердің денсаулық жағдайын, жүктілік барысын және перинаталды салдарларын зерттеу зерттеудің жеке бағыты болуға тиіс.

Түйінді сөздер: COVID-19 (SARS-CoV-2), COVID-19 (SARS-CoV-2) кезіндегі жүктілік пен босану, ұрықжолдас, құрсақ ішілік ұрық, COVID-19 (SARS-CoV-2) тік трансмиссиясы.

Данные авторов:

Жабченко И.А. (корреспондирующий автор) – д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина, тел. +380675043518, e-mail: _izhab@ukr.net, ORCID: 0000-0001-5622-5813.

Геревич Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина, тел. +380935235212, e-mail: boxofnadiya@bigmir.net, ORCID: 0000-0002-1750-135X.

Кравцова Ю.А. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (г. Рубежное Луганской области), тел. +380956310776 e-mail: julija.kravcova.1990@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8561-2847.

Сюдмак О.Р. – младший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина, тел. +380936987288, e-mail: olya.23.06.89@ukr.net, ORCID: 0000-0001-7310-6429.

Коваленко Т.Н. – кандидат наук по физ. восп. и спорту, старший научный сотрудник отд. патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина, тел. +380667727927, e-mail: tomak1405@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7999-7066.

Бондаренко Е.Н. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой новой НАМН Украины», г. Киев, Украина, тел. +380935854052, e-mail: helenabondarenki@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7891-4492.

Лищенко И.С. – к.м.н., научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина, тел. +380675000945, e-mail: inesa.lishchenko@ukr.net, ORCID: 0000-0002-0124-765X.

Адрес для корреспонденции: Жабченко И.А., ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Жабченко И.А., Геревич Н.В., Коваленко Т.Н., Бондаренко Е.Н.**

научный дизайн – **Жабченко И.А., Геревич Н.В., Коваленко Т.Н., Бондаренко Е.Н.**

исполнение заявленного научного исследования – **Кравцова Ю.А., Сюдмак О.Р., Лищенко И.С.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Жабченко И.А., Геревич Н.В., Сюдмак О.Р., Бондаренко Е.Н., Лищенко И.С.**

создание научной статьи – **Кравцова Ю.А., Сюдмак О.Р., Лищенко И.С.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

УДК: 618.3+616-053.1:616.9-036.21-06

DOI: 10.37800/RM.2.2022.38-44

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ SARS-COV-2 У ПЛОДА И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Е. Омертаева¹, Н.С. Григорян¹, И.М. Карпызина¹, А.Н. Кидралиева¹, А.Б. Маграмова¹
¹НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Во всем мире сообщается о росте числа беременных женщин с COVID-19 и повышении вероятности передачи SARS-CoV-2 от матери ребенку (вертикальная передача) внутриутробно, во время родов или в раннем послеродовом периоде. При этом, доказательства внутриутробной передачи других респираторных коронавирусных инфекций (SARS-CoV или MERS-CoV) отсутствуют и имеется лишь несколько сообщений о случаях передачи других респираторных патогенов, как грипп.

В настоящее время степень вертикальной передачи SARS-CoV-2 и сроки такой передачи неясны. Определение инфекции у новорожденного и времени ее возникновения является сложной задачей. Отсутствуют стандартизированные международные протоколы, что имеет ключевое значение для сравнения разных исследований и определения обязательных тестов для верификации вируса.

Цель исследования – анализ современных данных по изучению механизма и времени передачи SARS-CoV-2 от инфицированной матери ребенку для прогнозирования направлений и перспектив будущих исследований.

Методы: Поиск научной литературы был произведен по заголовкам и аннотациям статей, опубликованных в PubMed, MEDLINE, Google Scholar с марта 2020 года по март 2022 года.

Результаты: На сегодняшний день сложно определить вероятность вертикальной передачи SARS-CoV-2. Большинство данных о вертикальной передаче были основаны на одном положительном неонатальном РТ-ПЦР в образце из верхних дыхательных путей со значительными различиями во времени забора образца. Механизм, с помощью которого потенциальная внутриутробная инфекция плода может привести к неонатальному назо- или ротоглоточному положительному результату, достоверно неясен. Специфичность образцов плаценты или амниотической жидкости, положительных на SARS-CoV-2, для выявления внутриутробной инфекции неясна, а использования только SARS-CoV-2 IgM/IgA для диагностики неонатальной инфекции не достаточно, учитывая многочисленные данные о ложноположительных тестах на IgM при бессимптомном течении болезни у новорожденных с отрицательным результатом назофарингеальной ОТ-ПЦР.

Заключение: В настоящее время не имеется достаточно данных о масштабах вертикальной передачи SARS-CoV-2, включая время ее передачи. Это связано с чувствительностью и специфичностью диагностических тестов, а также с отсутствием единых рекомендаций по забору образцов. Указанный недостаток исследований объясняется отсутствием стандартизированных протоколов, которые позволили бы сравнивать данные различных исследований по всему миру.

Ключевые слова: COVID-19 (SARS-CoV-2), беременность и роды при COVID-19 (SARS-CoV-2), плацента, внутриутробный плод, вертикальная трансмиссия COVID-19 (SARS-CoV-2).

Введение: Во всем мире сообщается о росте числа беременных женщин с COVID-19 и повышении вероятности передачи SARS-CoV-2 от матери ребенку (вертикальная передача) внутриутробно, во время родов или в раннем послеродовом периоде. В целом, респираторные вирусы, такие как SARS-CoV-2, не так легко передаются внутриутробно; доказательства внутриутробной передачи других респираторных коронавирусных инфекций (SARS-CoV или MERS-CoV) отсутствуют и имеется лишь несколько сообщений о случаях передачи других респираторных патогенов, как грипп [1].

В настоящее время степень вертикальной передачи SARS-CoV-2 и сроки такой передачи неясны. Действительно, определение инфекции у новорожденного и времени ее возникновения является сложной задачей. Несмотря на то, что были предложены две системы классификации определения инфекции у новорожденных [2, 3], отсутствуют стандартизированные протоколы, принятые на международном уровне, что имеет ключевое значение для сравнения разных исследований и определения обязательных тестов для верификации вируса.

Цель исследования – анализ современных данных по изучению механизма и времени передачи SARS-CoV-2 от инфицированной матери ребенку для прогнозирования направлений и перспектив будущих исследований.

Материалы и Методы: Поиск научной литературы был произведен в PubMed, MEDLINE, Google scholar с марта 2020 года по март 2022 года. Мы использовали комбинации следующих ключевых слов: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «беременность при COVID-19 (SARS-CoV-2)», «плацента при COVID-19 (SARS-CoV-2)». Заголовки и аннотации были проанализированы на соответствие теме исследования.

Результаты:

1. Возможность вертикальной передачи SARS-CoV-2 Внутриутробная передача

С патофизиологической точки зрения внутриутробная передача SARS-CoV-2 возможна. Виремия, вызванная SARS-CoV-2, хотя и нечастая (10 %; 95 % ДИ 5–18 %, 200/1512 образцов крови), чаще встречается у пациентов с тяжелым течением заболевания [4].

В клетках плаценты были идентифицированы связанный с клеточной мембраной рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE-2) и трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), необходимые для проникновения SARS-CoV-2 в клетки плаценты, хотя данные, относящиеся к степени совместной экспрессии и дифференцированной экспрессии в зависимости от гестационного срока, противоречивы [5, 6]. Наконец, передача SARS-CoV-2 может быть связана с поражением сосудов, включая гиперкоагулопатию у беременных.

В систематическом обзоре гистопатологические признаки мальперфузии сосудов наблюдались в 35,3% (95% ДИ 27,7–43,0%, 53/150) случаев у плода и 46% (95% ДИ 38,1–53,9%, 69/150) случаев у матери в плаценте [7]. При ишемическом повреждении плаценты SARS-CoV-2 может инфицировать плод, не поражая плацентарных клеток. ACE-2 и TMPRSS2 можно обнаружить в легких, а также других тканях плода [8, 9]. Таким образом, если вирус достигнет плода, возможно его заражение.

Интранатальная передача

SARS-CoV-2 редко обнаруживается в вагинальных мазках у беременных женщин (сообщено о 5 случаях) [10]. Однако РНК SARS-CoV-2 часто (43%, 934/2149) выделяется с фекалиями инфицированных рожениц [11]. Фекальное заражение родовых путей или вульвы может привести к заражению вирусом SARS-CoV-2 носоглотки новорожденного во время вагинальных родов [12]. Возможна также вирусная контаминация окружающей среды во время или сразу после родов каплями и аэрозолями, выделяемыми инфицированными роженицами, а также материнскими фекалиями, что может привести к инфицированию новорожденного сразу после рождения [13]. Это может затруднить дифференциальную диагностику детской вирусной инфекции во время прохождения через родовые пути от горизонтальной вирусной инфекции SARS-CoV-2 в постнатальном периоде.

Постнатальная передача

Постнатальная передача SARS-CoV-2 является причиной большинства инфекций, зарегистрированных у новорожденных, что связано с контактами с инфицированной матерью, другими лицами, осуществляющими уход, или фомитами [11, 14]. Хотя SARS-CoV-2 был обнаружен в грудном молоке с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), он встречается редко и на сегодняшний день вирус, способный к репликации, не обнаружен [15]. IgG, IgM и IgA, специфичные для SARS-CoV-2, были обнаружены в грудном молоке [16, 17], однако пока неизвестно, будут ли эти антитела защищать от инфекции младенца, находящегося на грудном вскармливании.

2. Система классификации времени вертикальной передачи SARS-CoV-2

Оценка частоты и времени вертикальной передачи SARS-CoV-2 вызывает некоторые методологические проблемы. Вирус в основном передается респираторным путем и для диагностики в основном используются образцы из дыхательных путей, что затрудняет дифференциацию внутриутробной или интранатальной передачи от постнатальной передачи.

3. Верификация вируса и сроки возникновения материнской инфекции

Материнская инфекция верифицируется в соответствии с рекомендациями ВОЗ по COVID-19 [18]. В случаях самопроизвольных выкидышей в первом или начале второго триместра у женщин с симптомами COVID-19 не было зарегистрировано обнаружения SARS-CoV-2 в плаценте и/или у плода [19, 20]. Важно отметить, что частота самопроизвольных аборт (<13 недель беременности) у женщин с инфекцией SARS-CoV-2 в первом триместре не увеличивается по сравнению с женщинами, у которых вирус не был идентифицирован (11%, 11/100 против 9,3%, 12/125) [21]. Также не выявлено признаков инфекции амниотической жидкости при амниоцентезе женщин с инфекцией SARS-CoV-2 [22, 23]. Однако, поскольку вероятность внутриутробной передачи инфекции на ранних сроках беременности неизвестна, для диагностики

внутриутробной инфекции считается подходящим документально подтвержденное инфицирование SARS-CoV-2 в любой момент беременности; для диагностики интранатальной и постнатальной передачи инфекция у матери должна быть диагностирована от 14 дней до 2 дней после родов.

Вирусологическое тестирование

Анализ ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 выявляет наличие генетических фрагментов вируса и не оценивает наличие реплицирующегося вируса. Таким образом, один положительный результат ОТ-ПЦР в образце из дыхательных путей у новорожденного может указывать либо на активную репликацию вируса, приобретенного при прохождении через родовые пути или из ближайшего постнатального окружения, или транзитное поверхностное заражение новорожденного, не приводящее к фактической неонатальной инфекции [3].

В отчете скрининга ОТ-ПЦР носоглотки на SARS-CoV-2 тесты 2,2% (9/418) новорожденных дали положительный результат в течение 24 часов после рождения. Из них, у восьми матерей были отрицательные результаты в носоглотке и отсутствовали симптомы, а у семи повторно протестированных новорожденных второй тест был отрицательным [24]. Это иллюстрирует сложность интерпретации одного положительного теста ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 у новорожденных. Сохранение положительного результата теста на последующих образцах имеет решающее значение для того, чтобы отличить поверхностное загрязнение (приводящее к ложноположительному тесту) от реальной неонатальной инфекции. Выделение вируса также может быть ложноположительным из-за поверхностной контаминации. Наличие дополнительных положительных результатов обычно стерильных типов образцов (например, неонатальной крови, образцов из нижних дыхательных путей, спинномозговой жидкости) может предоставить важную информацию, позволяющую дифференцировать контаминацию от неонатальной инфекции.

Серологическое тестирование

Из-за трансплацентарного переноса материнских антител во втором и третьем триместре IgG, обнаруженный у новорожденного, в первую очередь отражает материнские антитела и, следовательно, не может использоваться для диагностики внутриутробной инфекции. Материнские IgM и IgA не проникают через плаценту, за исключением случаев разрыва плаценты, и считается, что они представляют собой иммунный ответ плода на инфекцию. Однако чувствительность и специфичность тестов IgM различаются и обычно менее надежны, чем тесты молекулярной диагностики, основанные на амплификации и обнаружении нуклеиновых кислот [25]. Сообщалось как о ложноотрицательных тестах на IgM у младенцев с рядом других врожденных патогенов, так и о ложноположительных тестах у здоровых младенцев без инфекции [26, 27]. Таким образом, положительный серологический тест всегда требует подтверждающего тестирования второго образца, предпочтительно с использованием молекулярных диагностических тестов для непосредственного обнаружения патогена или, в противном случае, более позднего серологического теста. Предполагается, что IgM к SARS-CoV-2 у новорожденных в период между рождением и менее чем через 7 дней после рождения представляют собой реакцию плода на внутриутробную инфекцию, тогда как отрицательный IgM в период менее чем через 7 дней с последующим обнаружением неонатального иммунного ответа после 7-го

дня отражает интранатальную или внутриутробную инфекцию или раннюю постнатальную инфекцию [3].

Способ родов

Отбор проб во время кесарева сечения, когда и плацента, и плод могут быть доставлены в стерильных условиях, менее подвержен контаминации, чем при вагинальных родах, хотя при кесаревом сечении все еще имеется значительный риск загрязнения материала материнской кровью. Например, обнаружение вируса с помощью ОТ-ПЦР на поверхности плаценты после кесарева сечения может с меньшей вероятностью отражать потенциальное заражение.

Анализ плацентарной ткани и/или ткани плода

В исследовании, сравнивающем обнаружение SARS-CoV-2 с помощью гибридизации *in situ* (ISH) или иммуногистохимического (ИХ) анализа с золотым стандартом RT-PCR SARS-CoV-2, специфичность положительного теста была намного выше при использовании ISH, чем ИХ (100% против 53,4%) [28]. Кроме того, идентификация вирусных частиц с помощью электронной микроскопии потенциально может давать ложноположительные результаты [29]. Следовательно, идентификация SARS-CoV-2 в тканях плаценты или плода с помощью ОТ-ПЦР или анализов ISH (с соответствующими положительными и отрицательными контролями) считается более точной, чем использование ИГХ, микроскопии или ПЦР-тестирования плацентарного мазка.

Образцы плацентарной ткани и амниотической жидкости для диагностики

В то время, как образец плацентарной ткани или амниотической жидкости, положительный на патоген, рассматривается как диагностический признак инфекции у женщины, он не обязательно является диагностическим признаком врожденной инфекции у новорожденного и требует подтверждающего тестирования. Хотя в нескольких отчетах о случаях сообщалось об обнаружении SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР в плаценте, присутствие вируса в плаценте не всегда коррелировало с положительным результатом ОТ-ПЦР у новорожденного [30, 31]. Точно также, обнаружение вируса только в амниотической жидкости не коррелирует с инфекцией у плода [32, 33]. Таким образом, положительный результат теста на SARS-CoV-2 только в ткани плаценты или амниотической жидкости не рассматривается как подтверждающее доказательство внутриутробной инфекции.

Пуповинная кровь

Инфицирование пуповинной крови может произойти из-за перекрестного инфицирования материнской кровью во время взятия пробы, попадания клеток материнской крови в кровоток плода через плаценту во время беременности или, что чаще, во время родов в результате сокращений матки [34]. Таким образом, положительный ПЦР пуповинной крови требует подтверждения с помощью тестирования образца периферической крови плода либо другого стерильного или нестерильного образца.

Обнаружение вируса в стерильных и нестерильных образцах

Обнаружение вируса в стерильном образце (например, крови новорожденных, образцах из нижних дыхательных путей, спинномозговой жидкости) предпочтительнее, чем в более поверхностных, нестерильных образцах (например, неонатальный мазок из носоглотки, слюна, кал), которые подвержены более высокому риску загрязнения при прохождении через родовой канал и т.п.

4. Симптомы и признаки у новорожденных

Инфекция SARS-CoV-2 у новорожденных может про-

текать бессимптомно. В мета-анализе 74 исследований, 45% из 176 новорожденных с положительным ОТ-ПЦР мазка из носоглотки или наличием специфических IgM не имели симптомов [14]. Клинические проявления, такие как респираторный дистресс у новорожденных, не являются специфическими для инфекции SARS-CoV-2, особенно у недоношенных детей [27].

5. Грудное вскармливание

В обзоре ВОЗ о грудном вскармливании и COVID-19, опубликованном 23 июня 2020 г., указано, что нельзя утверждать, что SARS-CoV-2 может передаваться после рождения от инфицированной матери к ребенку через грудное молоко, и что преимущества грудного вскармливания, в сочетании с соблюдением мер профилактики кормящими матерями, перевешивают потенциальный риск [16]. ВОЗ рекомендует поощрять матерей с подозрением или подтвержденным диагнозом COVID-19 начинать и продолжать грудное вскармливание [35].

Обсуждение: На сегодняшний день сложно определить вероятность вертикальной передачи SARS-CoV-2 на основании опубликованных данных. Большинство статей о вертикальной передаче были основаны на одном положительном неонатальном RT-PCR в образце из верхних дыхательных путей со значительными различиями во времени забора образца. Механизм, с помощью которого потенциальная внутриутробная инфекция плода может привести к неонатальному назо- или ротоглоточному положительному результату, достоверно неясен. Специфичность образцов плаценты или амниотической жидкости, положительных на SARS-CoV-2, для выявления внутриутробной инфекции неясна, а использования только SARS-CoV-2 IgM/IgA для диагностики неонатальной инфекции не достаточно, учитывая многочисленные данные о ложноположительных тестах на IgM при бессимптомном течении болезни у новорожденных с отрицательным результатом назофарингеальной ОТ-ПЦР. Таким образом, для своевременного лечения новорожденных требуется изменить существующие рекомендации по определению вируса у новорожденных, а именно, ввести первичные и подтверждающие тесты для определения возникновения и времени заражения вирусом.

Заключение: В настоящее время не имеется достаточно данных о масштабах вертикальной передачи SARS-CoV-2, включая время ее передачи. Это связано с чувствительностью и специфичностью диагностических тестов, а также с отсутствием единых рекомендаций по забору образцов. Указанный недостаток исследований объясняется отсутствием стандартизированных протоколов, которые позволили бы сравнивать данные различных исследований по всему миру.

Учитывая отсутствие вакцин против коронавирусной инфекции для младенцев и детей младшего возраста, крайне важно провести качественные унифицированные исследования для формирования рекомендаций о перинатальном уходе для родителей и медицинских работников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schwartz D., Dhaliwal A. Infections in Pregnancy With COVID-19 and Other Respiratory RNA Virus Diseases Are Rarely, If Ever, Transmitted to the Fetus: Experiences With Coronaviruses, Parainfluenza, Metapneumovirus Respiratory Syncytial Virus, and Influenza // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 144 (8) – P.920-928. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0211-SA>
2. Shah P., Diambomba Y., Acharya G., Morris K., Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol.99(5) – P.565–568. <https://doi.org/10.1111/aogs.13870>
3. Blumberg A., Underwood A., Hedriana L., Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? // *Am J Perinatol.* – 2020. – Vol. 37(08). – P.769-772. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712457>
4. Andersson I., Arancibia-Carcamo V., Auckland K., Baillie K., Barnes E., Beneke T., Bibi S., Brooks T., Carroll M., Crook D., Dingle K., Dold C., Downs O., Dunn L., Eyre W., Gilbert J., Harvala H., Hoosdally S., Ijaz S., James T., Zambon M. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus // *Wellcome Open Res.* – 2020. – Vol. 5. – P.181. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16002.2>
5. Gengler C., Dubruc E., Favre G., Greub G., de Leval L., Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy // *CMI ESCMID* – 2021. – Vol. 27(3). – P. 489–490. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.049>
6. Pique-Regi R., Romero R., Tarca L., Luca F., Xu Y., Alazizi A., Leng Y., Hsu D., Gomez-Lopez N. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? // *Elife.* – 2020. – Vol. 9. – P. e58716. <https://doi.org/10.7554/eLife.58716>
7. Sharps M. C., Hayes D., Lee S., Zou Z., Brady C. A., Almoghrabi Y., Kerby A., Tamber K. K., Jones C. J., Adams Waldorf K. M., Heazell A. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection // *Placenta.* – 2020. – Vol. 101. – P. 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>
8. Li M., Chen L., Zhang J., Xiong C., Li, X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study // *PloS one.* – 2020. – Vol. 15. – №. 4. – P. e0230295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295>
9. Faure-Bardon V., Isnard P., Roux N., Leruez-Ville M., Molina T., Bessieres B., Ville Y. Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2, a SARS-CoV-2-specific receptor, in fetal and placental tissues throughout gestation: new insight for perinatal counseling // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2021. – Vol. 57. – №. 2. – P. 242-247. <https://doi.org/10.1002/uog.22178>
10. Yap M., Debenham L., Kew T., Chatterjee S. R., Allotey J., Stallings E., Coomar D., Lee S. I., Qiu X., Yuan M., Clavé Llavall A., Dixit A., Zhou D., Balaji R., van Wely M., Kostova E., van Leeuwen E., Mofenson L., Kunst H., Khalil A.. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol // *BMJ open.* – 2020. – Vol. 10. – №. 12. – P. e041868. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041868>
11. van Doorn A. S., Meijer B., Frampton C., Barclay M. L., de Boer N. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 52. – №. 8. – P. 1276-1288. <https://doi.org/10.1111/apt.16036>
12. Carosso A., Cosma S., Borella F., Marozio L., Coscia A., Ghisetti V., Di Perri G., Benedetto C. Pre-labor anorectal swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 pregnant patients: is it time to think about it? // *EJOGRB* – 2020. – Vol. 249. – P. 98-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.023>
13. Hermes A. C., Horve P. F., Edelman A., Dietz L., Constant D., Fretz M., Messer W. B., Martindale R., Van Den Wymelenberg K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination and childbirth // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 136. – №. 4. P.827. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004112>
14. Raschetti R., Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Loi B., Benachi A., De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11. – №. 1. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18982-9>
15. Centeno-Tablante E., Medina-Rivera M., Finkelstein J. L., Rayco-Solon P., Garcia-Casal M. N., Rogers L., Ghezzi-Kopel K., Ridwan P., Peña-Rosas J. P., Mehta S. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review // *NYAS.* – 2021. – Vol. 1484. – №. 1. – P. 32-54. <https://doi.org/10.1111/nyas.14477>
16. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19: scientific brief, 23 June 2020. – World Health Organization, 2020. – №. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Breastfeeding/2020.1. [WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Breastfeeding-2020.1-eng.pdf](https://www.who.int/iris/handle/10665/333752)
17. Demers-Mathieu V., Do D. M., Mathijssen G. B., Sela D. A., Seppo A., Järvinen K. M., Medo E. Difference in levels of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits-and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk // *Journal of Perinatology.* – 2021. – Vol. 41. – №. 4. – P. 850-859. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00805-w>
18. World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance, 16 December 2020. – World Health Organization, 2020. – №. WHO/2019-nCoV/SurveillanceGuidance/2020.8. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333752>
19. Wong T. C., Lee Z. Y., Sia T., Chang A., Chua H. H. Miscarriage risk in COVID-19 infection // *SN comprehensive clinical medicine.* – 2020. – Vol. 2. – №. 9. – P. 1449-1452. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00443-5>

20. Rana M. S., Usman M., Alam M. M., Khalid A., Ikram A., Salman M., Zaidi S., Faryal R., Qadir M., Umair M., Roohullah, Sufian M. M. First trimester miscarriage in a pregnant woman infected with COVID-19 in Pakistan // *Journal of Infection*. – 2021. – Vol. 82. – №. 1. – P. e27-e28. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.002>
21. Cosma S., Carosso A. R., Cusato J., Borella F., Carosso M., Bovetti M., Filippini C., D'Avolio A., Ghisetti V., Di Perri G., Benedetto C. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2021. – Vol. 224. – №. 4. – P. 391. e1-391. e7.. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.005>
22. Rubio Lorente A. M., Pola Guillén M., López Jimenez N., Moreno-Cid Garcia-Suelto M., Rodriguez Rodriguen E., Pascual Pedreño A. Study of amniotic fluid in pregnant women infected with SARS-CoV-2 in first and second trimester. Is there evidence of vertical transmission? // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – P. 1-3. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1811669>
23. Yu N., Li W., Kang Q., Zeng W., Feng L., Wu J. No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20. – №. 12. – P. 1364. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30320-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30320-0)
24. McDevitt K., Ganjoo N., Mlangeni D., Pathak S. Outcome of universal screening of neonates for COVID-19 from asymptomatic mothers // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81. – №. 3. – P. 452-482. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.037>
25. Kimberlin D. W., Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero?: more definitive evidence is needed // *Jama*. – 2020. – T. 323. – №. 18. – C. 1788-1789. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4868>
26. Voordouw B., Rockx B., Jaenisch T., Fraaij P., Mayaud P., Vossen A., Koopmans M. Performance of Zika assays in the context of Toxoplasma gondii, parvovirus B19, rubella virus, and cytomegalovirus (TORCH) diagnostic assays // *Clinical microbiology reviews*. – 2019. – Vol. 33. – №. 1. – P. e00130-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00130-18>
27. Schwartz D. A., Morotti D., Beigi B., Moshfegh F., Zafaranloo N., Patané L. Confirming vertical fetal infection with coronavirus disease 2019: neonatal and pathology criteria for early onset and transplacental transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from infected pregnant mothers // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2020. – Vol. 144. – №. 12. – P. 1451-1456. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0442-SA>
28. Massoth L. R., Desai N., Szabolcs A., Harris C. K., Neyaz A., Crotty R., Chebib I., Rivera M. N., Sholl L. M., Stone J. R., Ting D. T., Deshpande V. Comparison of RNA in situ hybridization and immunohistochemistry techniques for the detection and localization of SARS-CoV-2 in human tissues // *The American journal of surgical pathology*. – 2021. – Vol. 45. – №. 1. – P. 14-24. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001563>
29. Kniss D. A. Alternative interpretation to the findings reported in visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 223(5). – P. 785-786. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.016>
30. Penfield C. A., Brubaker S. G., Limaye M. A., Lighter J., Ratner A. J., Thomas K. M., Meyer J. A., Roman A. S. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples // *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. – 2020. – Vol. 2. – №. 3. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133>
31. Baud D., Greub G., Favre G., Gengler C., Jaton K., Dubruc E., Pomar L. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection // *Jama*. – 2020. – Vol. 323. – №. 21. – P. 2198-2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
32. Zamaniyan M., Ebadi A., Aghajani S., Rahmani Z., Haghshenas M., Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection // *Prenat Diagn*. – 2020. – Vol. 40. – №. 13. – P. 1759-1761. <https://doi.org/10.1002/pd.5713>
33. Schwartz D. A., Mohagheghi P., Beigi B., Zafaranloo N., Moshfegh F., Yazdani A. Spectrum of neonatal COVID-19 in Iran: 19 infants with SARS-CoV-2 perinatal infections with varying test results, clinical findings and outcomes // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2022. – Vol. 35. – №. 14. – P. 2731-2740. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1797672>
34. Masuzaki H., Miura K., Miura S., Yoshiura K., Mapendano C. K., Nakayama D., Yoshimura S., Niikawa N., Ishimaru T. Labor increases maternal DNA contamination in cord blood // *Clinical chemistry*. – 2004. – Vol. 50. – №. 9. – P. 1709-1711. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.036517>
35. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. – World Health Organization, 2021. – Doc. ID WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338882/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-rus.pdf?sequence=17&isAllowed=y>

ҰРЫҚТАҒЫ SARS-COV-2 ПОЗИТИВТІЛІГІ ЖӘНЕ АНАДАН БАЛАҒА БЕРІЛУ ЖОЛЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Д.Е. Омертаева¹, Н.С. Григорян¹, И.М. Карпызина¹, А.Н. Кидралиева¹, А.Б. Маграмова¹
¹НАО «Қарағанды қаласының медициналық университеті», Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Дүние жүзінде COVID-19 жұқтырған жүкті әйелдер санының артуы және SARS-CoV-2-нің анадан балаға (вертикальді берілу) жатырда, босану кезінде немесе анадан балаға берілу ықтималдығы туралы хабарланды. босанғаннан кейінгі ерте кезең. Жалпы алғанда, SARS-CoV-2 сияқты респираторлық вирустар жатырда оңай берілмейді, басқа респираторлық коронавирустық инфекциялардың (SARS-CoV немесе MERS-CoV) құрсақішілік берілуінің дәлелі жоқ және басқа респираторлық патогендердің берілуі туралы мәліметтер аз. тұмау сияқты.

Қазіргі уақытта SARS-CoV-2 вертикальды берілу дәрежесі және оның берілу уақыты белгісіз. Шынында да, неонатальды инфекцияны және оның қашан пайда болғанын анықтау қиын болды. Екі жіктеу жүйесі ұсынылғанына қарамастан, халықаралық деңгейде қабылданған стандартталған анықтамалар жоқ. Мұндай дәйекті анықтамалар әртүрлі зерттеулерден алынған деректерді салыстыру және клиникалық нәтижелерді жақсарту үшін ықтимал араласуды анықтау үшін кілт болып табылады.

Зерттеудің мақсаты болашақ зерттеулердің бағыттары мен перспективаларын одан әрі болжау үшін SARS-CoV-2 жұқтырған анадан балаға берілу механизмдері мен мерзімдері туралы ағымдағы деректерді талдау болып табылады.

Әдістері: Ғылыми әдебиеттерді іздеу PubMed, MEDLINE, Google scholar қолданбаларында 2020 жылдың наурызынан 2022 жылдың наурызына дейін жүргізілді. Тақырыптар мен тезистер зерттеу тақырыбына сәйкестігіне талдау жасалды.

Нәтижелер: Әдебиеттерге шолу вирустың ұрыққа/жаңа туылған нәрестеге берілу механизмдері мен мерзімдері туралы соңғы жоғары сапалы зерттеу деректерін ұсынады, статусы расталған әйелдерде. Бүгінгі күні SARS-CoV-2 вертикальды таралу ықтималдығын анықтау қиын. Тік берілу туралы деректердің көпшілігі үлгіні жинау уақытында айтарлықтай айырмашылықтары бар жоғарғы тыныс жолдарынан алынған үлгідегі бір оң неонаталдық RT-ПТР (кері транскрипция – полимеразды тізбекті реакция) негізінде жасалған. Ұрықтың ықтимал құрсақішілік инфекциясы неонатальды мұрын немесе орофарингеальды оң нәтижеге әкелуі мүмкін механизм жақсы түсінілмеген. Құрсақішілік инфекцияны анықтау үшін SARS-CoV-2 үшін оң болатын плацентарлы немесе амниотикалық сұйықтық үлгілерінің ерекшелігі анық емес және неонатальды инфекцияны диагностикалау үшін тек SARS-CoV-2 IgM/IgA пайдалану жеткіліксіз. мұрын-жұтқыншақтық RT-ПТР нәтижесі теріс жаңа туған нәрестелердегі ауру симптомсыз жағдайлар.

Қорытынды: Қазіргі уақытта SARS-CoV-2 вертикальды берілуіне дәлелдер жеткіліксіз, оның ішінде берілу уақыты, диагностикалық сынақтардың сезімталдығы мен ерекшелігі, сынама алу бойынша бірыңғай нұсқаулардың жоқтығы. Бұл зерттеулердің болмауы бүкіл әлем бойынша әртүрлі зерттеулердің деректерін салыстыруға мүмкіндік беретін стандартталған хаттамалардың болмауына байланысты.

Түйінді сөздер: COVID-19 (SARS-CoV-2), COVID-19 жүктілік және босану (SARS-CoV-2), плацента, ұрық, COVID-19 (SARS-CoV-2) тік берілу.

SARS-COV-2 POSITIVITY IN FETUS AND ROUTE OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION: A LITERATURE REVIEW

D.E. Omertaeva¹, N.S. Grigoryan¹, I.M. Karpyzin^{1a}, A.N. Kidralieva¹, A.B. Magramova¹

¹NAO «Medical University of Karaganda,» Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: The number of pregnant women with COVID-19 and a higher likelihood of SARS-CoV-2 mother-to-child (vertical) transmission in utero, during childbirth, or in the early postpartum period is reported around the world. In general, respiratory viruses such as SARS-CoV-2 are not easily transmitted in utero; evidence for intrauterine transmission of other respiratory coronavirus infections (SARS-CoV or MERS-CoV) is lacking, and there are only a few reports of transmission of other respiratory pathogens such as influenza.

At present, the extent of vertical transmission of SARS-CoV-2 and the timing of such transmission is unclear. Indeed, determining the infection in the newborn and the timing of its onset is challenging. Although two classification systems have been proposed for determining infection in neonates, there are no internationally accepted standardized protocols. Such consensus recommendations are key to comparing different studies and determining the required tests for virus verification.

The study aimed to analyze current data on the mechanism and timing of SARS-CoV-2 transmission from an infected mother to the child to predict the directions and prospects for further research.

Methods: Scientific literature search was performed in PubMed, MEDLINE, and Google Scholar from March 2020 to March 2022. Titles and abstracts were analyzed for relevance to the research topic.

Results: The literature review provides the latest high-quality research data on mechanisms and timing of the virus transmission from women with verified status to the fetus/newborn. To date, it is difficult to determine the likelihood of vertical transmission of SARS-CoV-2. Most data on vertical transmission were based on a single positive neonatal RT-PCR in a sample from the upper respiratory tract with significant differences in sample collection time. The mechanism by which a potential intrauterine infection of the fetus can lead to a positive neonatal naso- or oropharyngeal test is not well understood. The specificity of SARS-CoV-2-positive placental or amniotic fluid specimens to detect intrauterine infection is unclear. Using only SARS-CoV-2 IgM/IgA to diagnose neonatal infection is insufficient given the numerous reports of false-positive IgM tests in asymptomatic cases of the disease in neonates with a negative nasopharyngeal RT-PCR result.

Conclusion: There is currently insufficient evidence for vertical transmission of SARS-CoV-2, including the transmission timing, sensitivity and specificity of diagnostic tests, and lack of uniform sampling guidelines. This lack of research is due to the lack of standardized protocols that would allow the comparison of data from different studies around the world.

Keywords: COVID-19 (SARS-CoV-2), pregnancy and childbirth with COVID-19 (SARS-CoV-2), placenta, fetus, COVID-19 (SARS-CoV-2) vertical transmission.

Данные авторов

Омертаева Д.Е. – Докторант, ассистент кафедры «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail omertaevadinara@list.ru ORCID 0000-0002-9111-3275

Григорян Н.С. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail nar.grigo@bk.ru ORCID 0000-0003-2415-0380

Карпызина И.М. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail irinasuper@mail.ru ORCID 0000-0002-0057-9097

Кидралиева А.Н. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail: alua_k_96@mail.ru ORCID 0000-0001-8556-2296

Маграмова А.Б. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail: aida97__02@mail.ru ORCID 0000-00026606-0802

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Омертаева Д.Е., Григорян Н.С.**

научный дизайн – **Омертаева Д.Е., Карпызина И.М.**

исполнение заявленного научного исследования – **Омертаева Д.Е., Кидралиева А.Н.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Маграмова А.Б.**

создание научной статьи – **Карпызина И.М., Кидралиева А.Н.**

Адрес для корреспонденции: Григорян Нарине Самвеловна e-mail nar.grigo@bk.ru

НАО «Медицинский Университет Караганды», 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д.40

Финансирование: финансирование данной статьи не проводилось.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.15

DOI: 10.37800/RM.2.2022.45-54

РОЛЬ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В СОХРАНЕНИИ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ 2)

И.В. Бахарева¹¹Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Вагинальная микробиота играет важную роль в защите организма-хозяина от различных гинекологических инфекционных и неинфекционных заболеваний. Появление новых молекулярно-генетических методов диагностики и развитие компьютерных технологий значительно расширяет наши представления о вагинальном микробиоме, а актуальная классификация типов микробных сообществ открывает новые перспективы в диагностике и лечении заболеваний женской половой сферы.

Цель исследования – анализ современных данных о состоянии вагинальной микробиоты, типах микробных сообществ и их влиянии на женское репродуктивное здоровье.

Методы: Для обзора (части 1 и 2) был проведен поиск научной литературы за последние 10 лет в PubMed по следующим ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «вагинальный дисбиоз», «бактериальный вагиноз», «бактериальный вагиноз и возраст», «бактериальный вагиноз и этническая принадлежность», «бактериальный вагиноз и стресс», «бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания органов малого таза», «бактериальный вагиноз, беременность, преждевременные роды», «пробиотики и вагинальная микробиота», «менопаузальная гормональная терапия и вагинальная микробиота». В статью включены оригинальные статьи и обзоры из рецензируемых изданий, индексированных в PubMed. Первая часть обзора опубликована в журнале «Репродуктивная медицина» №1 за 2022 год.

Результаты: Во второй части обзора литературы рассмотрены заболевания, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ). Частота излечения БВ, как наиболее распространенного варианта вагинального дисбиоза, составляет от 50% до 80% после лечения препаратами метронидазола, а рецидивы являются частым явлением, что диктует необходимость выявления факторов риска и поиска более эффективных методов лечения. Особое внимание уделяется потенциальному влиянию на состав вагинальной микробиоты диеты, пробиотиков, контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В статье рассмотрены терапевтические стратегии, включающие применение пробиотиков для поддержания или восстановления здорового микробиома.

Заключение: Назначение пробиотиков для восстановления функционально полноценного вагинального микробиома требует их регулирования как лекарственных средств, а не как продуктов питания или биодобавок. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на таких аспектах, как поиск различных эффективных комбинаций штаммов пробиотических видов в восстановлении вагинальной микробиоты, консенсус в отношении продолжительности лечения пробиотиками и количества колониеобразующих единиц, оценка эффективности совместного применения антибиотиков и пробиотиков.

Ключевые слова: микробиом, вагинальная микробиота, типы микробных сообществ (community state type, CST), вагинальный дисбиоз, бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз, пробиотики, менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

Введение: В данной части обзора литературы рассмотрены заболевания, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ). БВ является наиболее частой причиной выделений из влагалища и ассоциирован с такими неблагоприятными последствиями, как повышенный риск развития преждевременных родов, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), а также заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и другими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [1, 2].

Цель исследования – анализ современных данных о состоянии вагинальной микробиоты, типах микробных сообществ и их влиянии на женское репродуктивное здоровье.

Материалы и методы: Для обзора был проведен поиск научной литературы за последние 10 лет в PubMed по следующим ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «вагинальный дисбиоз», «бактериальный вагиноз», «бактериальный вагиноз и возраст», «бактериальный вагиноз и этническая принадлежность», «бактериальный вагиноз и стресс», «бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания органов малого таза», «бактериальный вагиноз, беременность, преждевременные роды», «пробиотики и вагинальная микробиота», «менопаузальная гормональная терапия и вагинальная микробиота». В статью включены оригинальные статьи и обзоры преимущественно на английском языке из рецензируемых изданий, индексированных в PubMed.

Исследование было проведено с соблюдением применимых этических принципов.

Результаты:

3. Заболевания, ассоциированные с БВ Бактериальный вагиноз и ИППП

Бактериальный вагиноз связан с повышенным риском инфицирования гонореей, хламидиозом, трихомониазом [1, 3]. При использовании молекулярных методов секвенирования было показано, что тип микробного сообщества CST-IV в значительной степени ассоциирован с обнаружением *Trichomonas vaginalis* [4]. *T. vaginalis* и БВ являются независимыми факторами риска инфицирования ВИЧ-1 [5]. Микробиом, в котором преобладает *L. crispatus*, ассоциирован с повышенным уровнем D-молочной кислоты в цервикальных выделениях, что подавляет репликацию ВИЧ-1. В недавнем исследовании была показана связь между отдельными бактериальными таксонами во влагалище, ассоциированными с ВИЧ-1, и провоспалительными цитокинами – фактором некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкином (ИЛ-1 β), то есть ряд

бактериальных таксонов может играть важную роль в индукции воспаления и увеличивать риск заражения ВИЧ [6].

Согласно данным метаанализа, частота БВ на 60% выше у женщин с ВПГ-2 по сравнению с серонегативными пациентками [7]. В недавнем исследовании на большой когорте ($n = 2750$) пациенток Южной Африки было также показано, что у женщин с ВПГ-2 выше риск возникновения БВ (ОР 1,17, 95% ДИ 1,0–1,27, $p \leq 0,001$), дополнительными факторами риска являлись молодой возраст и сексуальные отношения с разными партнерами [8].

В ряде исследований показана взаимосвязь между нарушением вагинального микробиома и вирусом папилломы человека (ВПЧ, агент рака шейки матки). Степень тяжести интраэпителиальной дисплазии в значительной степени ассоциирована с увеличением микробного разнообразия во влагалище, независимо от ВПЧ-статуса, а выявление типа микробного сообщества CST IV-B коррелирует с положительным ВПЧ-статусом [9]. В ретроспективном исследовании, проведенном в 2012-2017 гг. у 7081 пациенток с ВПЧ, авторы обнаружили, что существует значимая связь между БВ, положительным ВПЧ-статусом и цервикальной дисплазией, при этом у пациенток с БВ и отрицательным статусом ВПЧ было выявлено больше случаев интраэпителиального поражения шейки матки, чем у БВ-отрицательных пациенток с ВПЧ [10].

Бактериальный вагиноз и ВЗОМТ

ВЗОМТ, прежде всего эндометрит и сальпингоофорит, характеризуются рецидивирующим течением и приводят к таким негативным последствиям, как бесплодие и синдром хронической тазовой боли. ВЗОМТ часто являются осложнением инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, однако к возможным возбудителям относятся также энтеробактерии, БВ-ассоциированные и респираторные патогены, включая *Mycobacterium tuberculosis*. Проспективное исследование показало, что *S. sanguinegens*, *S. amnionii*, БВ-ассоциированные бактерии-1 (BVAB1) и *A. vaginae* ассоциированы с ВЗОМТ, поэтому оптимальные схемы назначения антибактериальных препаратов должны учитывать элиминацию микробов, характерных для БВ [11].

При оценке ассоциации генетических вариантов Toll-подобных рецепторов (TLR) с конкретными БВ-ас-

социированными микробами при ВЗОМТ и бесплодии была показана ассоциация генетических полиморфизмов TLR2 в сигнальных путях организма-хозяина и *Atopobium vaginae*, что сопровождается выраженной воспалительной реакцией у женщин с ВЗОМТ [12].

Бактериальный вагиноз и осложнения беременности

Несмотря на многофакторную этиологию преждевременных родов (ПР), основными причинами 40% случаев ПР являются инфекция и/или воспаление, особенно при ранних преждевременных родах. В ранних исследованиях указывалось на пяти-семикратное увеличение частоты преждевременных родов при БВ, в этих случаях интравагинальное введение клиндамицина до 22 недель беременности было связано со снижением на 80% частоты выкидышей и значительным, на 40%, снижением частоты ПР [13]. При проведении молекулярных исследований также была выявлена ассоциация между составом микробиоты при беременности и преждевременными родами. *L. iners* был преобладающим штаммом лактобактерий у 67% пациенток с ранними преждевременными родами, по сравнению с пациентками с поздними преждевременными родами (31%) и своевременными родами (29%); основным штаммом при своевременных родах был *L. crispatus* [14]. В исследовании R. Romero и соавт. ни у одной женщины, родившей в срок, не было выявлено микробного сообщества CST IV-B [15].

Недавнее масштабное американское исследование вагинального микробиома при преждевременных родах, опубликованное в 2019 году, показало, что у пациенток с преждевременными родами наблюдались значительно более низкие вагинальные уровни *Lactobacillus crispatus* и высокие уровни БВ-ассоциированных микроорганизмов (BVAB1), *Sneathia amnii*, *Saccharibacteria TM7-H1*, видов *Prevotella* и девяти дополнительных таксонов (рисунки 1, 2). Уровень таксонов, ассоциированных с преждевременными родами, коррелировал с содержанием провоспалительных цитокинов в цервикаловгинальных выделениях [16].

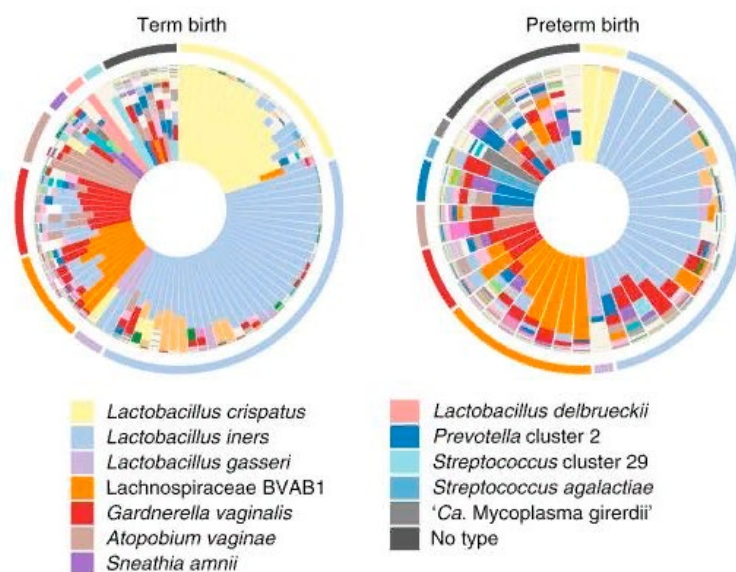


Рисунок 1 – Особенности вагинального микробиома при своевременных (term) и преждевременных (preterm) родах [16]

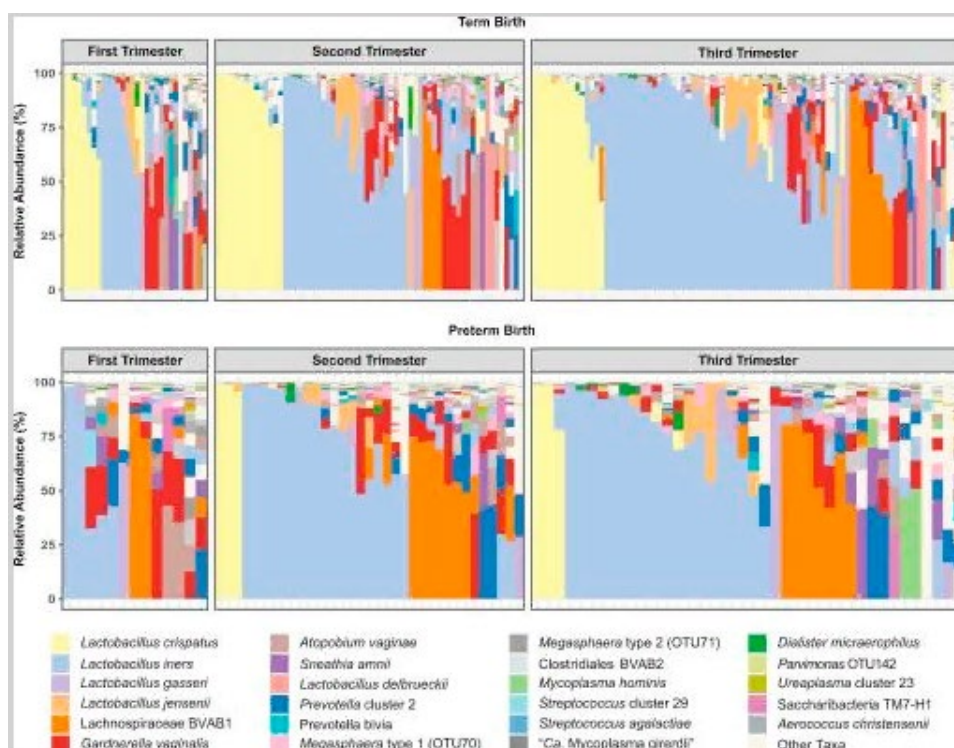


Рисунок 2 – Особенности вагинального микробиома в 1, 2 и 3 триместрах беременности при своевременных (term) и преждевременных (preterm) родах [16]

Аналогичное европейское исследование вагинального микробиома при преждевременных родах показало видовое разнообразие и преобладание микроорганизмов, ассоциированных с БВ (*Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*) при ранних преждевременных родах и доминирование благоприятных *Lactobacillus crispatus* при своевременных родах (рисунок 3) [17].

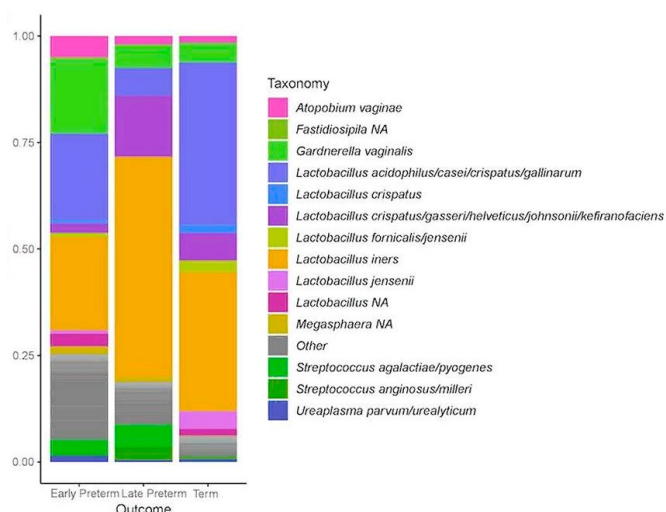


Рисунок 3 – Особенности вагинального микробиома при ранних, поздних преждевременных и своевременных родах [17]

4. Влияние диеты, пробиотиков, контрацептивов и МГТ на вагинальный гомеостаз

Факторы питания

Исследования кишечного микробиома показали значительное влияние диеты на состав и функцию всех бактериальных сообществ, что, по-видимому, оказывает влияние на здоровье человека и некоторые заболевания, например ожирение, воспалительные заболевания кишечника и рак. Кроме того, все чаще признаются провоспалительные эффекты измененной кишечной микробиоты. Кишечник является экстравагинальным резервуаром для лактобацилл и бактерий, ассоциированных с БВ [3].

При изучении влияния факторов питания исследователи показали, что увеличение потребления насыщенных жиров и высокая гликемическая нагрузка способствуют развитию БВ, а потребление фолиевой кислоты, витаминов А, С,

Е β-каротина и кальция снижает его риск. Латентный дефицит железа во время беременности связан с повышенным риском БВ [3].

В недавнем исследовании было показано, что низкий уровень витамина D может способствовать продукции провоспалительных цитокинов, риску инфицирования во время беременности и развитию БВ. Авторы доказали обратную связь между уровнем витамина D и провоспалительными цитокинами (ИЛ-6 + ФНО-α) у беременной и между витамином D и ИЛ-6 + гепсидином у новорожденного, что диктует необходимость тщательной коррекции статуса витамина D у беременных [18].

Влияние пробиотиков

Для полимикробного синдрома БВ, связанного с уменьшением количества лактобацилл и значительным увеличением количества многочисленных видов анаэробных бактерий (*G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* и др.), характерно существование многовидовых вагинальных биопленок, в которых *G. vaginalis* является преобладающим видом. Стандарт лечения БВ – антибиотикотерапия на основе метронидазола или клиндамицина – не может полностью уничтожить вагинальные биопленки, что объясняет высокую частоту рецидивов БВ. Частота излечения БВ после лечения препаратами метронидазола составляет от 50% до 80% [3]. Кроме того, длительная или нерациональная антибактериальная терапия может нанести вред здоровой вагинальной микробиоте. В России за основу принимается двухэтапный способ лечения БВ, разработанный и внедренный в клиническую практику с 1987 г.: 1-й этап — эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов из влагалища и восстановление оптимальной биохимической среды вагинального биотопа с достижением уровня pH <4,5; 2-й этап — восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков [1].

Таблица 4.1 – Возможные схемы лечения БВ [1]

Источник	Рекомендуемые схемы	Альтернативные схемы
Центр по контролю за заболеваниями (CDC), США	Метронидазол по 500 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней или Метронидазол 0,75% гель один полный аппликатор (5 г) per vaginam однократно в течение 5 дней или Клиндамицин 2% вагинальный крем один полный аппликатор (5 г) однократно на ночь в течение 7 дней	Тинидазол 2 г per os 1 раз в день в течение 2 дней или Тинидазол 1 г per os 1 раз в день в течение 5 дней или Клиндамицин 300 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней или Клиндамицин овули 100 мг вагинально 1 раз на ночь в течение 3 дней
1-й этап	Хлоргексидин 16 мг per vaginam по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или Молочная кислота 100 мг per vaginam по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней	Орнидазол 500 мг + Неомидин 65000 МЕ + Эконазол 100 мг + Преднизолон 3 мг (комбинированный препарат) per vaginam по 1 вагинальной таблетке в течение 6-9 дней
2-й этап	Лактобактерии (<i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Ler-35</i>) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней	Лактобактерии ацидофильные (<i>Lactobacillus acidophilus</i>) per vaginam по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день в течение 5-10 дней

Терапевтические стратегии, включающие применение пребиотиков и/или пробиотиков, являются предметом многочисленных исследований как у небеременных, так и у беременных пациенток [19-25]. Метаанализ 2019 года включает десять слепых РКИ (2321 пациенток), сравнивающих лечение с использованием пробиотиков и плацебо-контроля у пациенток с БВ, с последующим наблюдением не менее одного месяца. По сравнению с плацебо терапия пробиотиками привела к положительному результату как по показателю клинического излечения на 30-й день (относительный риск, ОР = 2,57; 95% ДИ: от 1,96 до 3,37), так и по шкале Ньюджента (различие среднего балла, MD = -2,71; 95% ДИ: от -3,41 до -2,00). Положительный эффект несколько уменьшился, но оставался значительным через восемь недель. Авторы сделали вывод, что применение пробиотиков безопасно и обладает длительным положительным влиянием на лечение БВ [21].

В 2019 году было проведено клиническое исследование трансплантации вагинальной микробиоты у пяти пациенток с рецидивирующим БВ, четыре из них достигли длительной ремиссии с сохранением вагинальной микробиоты с преобладанием *Lactobacillus spp.* [19]. Таким образом, вмешательство в вагинальную микробиоту является важным и многообещающим этапом при лечении пациенток с БВ и другими гинекологическими заболеваниями.

Механизмы, в которых могут участвовать пробиотики при беременности, включают увеличение уровня противовоспалительных цитокинов и снижение pH влагалища, то есть влагалищная среда становится оптимальной для роста здоровых бактерий, что является одним из механизмов профилактики преждевременных родов [22]. Кроме того, во время беременности пробиотики могут влиять на материнский метаболизм за счет изменения микробного состава и функции кишечника, а также повышать чувствительность к инсулину, предотвращая развитие гестационного сахар-

ного диабета. Однако данные по эффективности применения пробиотиков при беременности противоречивы. Так, A. Jarde и соавт. [23] в систематическом обзоре и метаанализе оценили риск преждевременных родов до 34 недель беременности (пять исследований, 1017 пациенток) и до 37 недель (11 исследований, 2484 пациенток), а также других гестационных осложнений у беременных, получающих пробиотики. Согласно полученным результатам, применение пробиотиков во время беременности не изменило риск преждевременных родов до 34 и до 37 недель беременности. Кроме того, не отмечено защитного эффекта пробиотиков в отношении гестационного диабета, преждевременного разрыва плодных оболочек, частоты рождения крупных или маловесных плодов.

В недавнем проспективном исследовании Nordqvist и соавт. [24] оценили возможную взаимосвязь между потреблением молока с пробиотиками и развитием таких акушерских синдромов, как преждевременные роды и преэклампсия. Воспалительный ответ матери является общим фоном для этих двух патологических состояний, и потенциальный противовоспалительный эффект пробиотиков является критерием их выбора. Исследование показало, что потребление молока с пробиотиками на ранних сроках беременности ассоциировано со снижением риска преждевременных родов, а на поздних сроках беременности – со снижением риска преэклампсии.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) PiP Study (Probiotics in Pregnancy Study) было доказано значение пробиотиков при беременности для улучшения материнского и детского здоровья. При назначении пробиотиков авторы отмечают более высокую частоту излечения БВ (88% против 40% в группе плацебо), снижение частоты носительства стрептококка группы В с 22 до 11%, снижение риска гестационного сахарного диабета на 63%, уровня послеродовой депрессии и тревоги на 26%, а также снижение частоты атопического дерматита у младенцев с 22,9 до 12,8% [25].

Влияние контрацептивов

Противозачаточные средства широко используются женщинами во всем мире, и поэтому оценка их влияния на вагинальную микробиоту имеет большое значение. В метаанализе, включающем 55 исследований, было показано, что использование гормональных контрацептивов (кроме внутриматочных систем (ВМС) связано со значительным снижением вероятности как первичных эпизодов, так и рецидивов БВ (ОР = 0,78, 95%ДИ: 0,74–0,82) [26]. Аналогичные результаты положительного влияния комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на вагинальный микробиом были представлены в недавнем итальянском исследовании, сравнивающем различные методы контрацепции [27].

В рандомизированном исследовании C.S. Bradshaw и соавт. [28] было показано, что для снижения частоты рецидивов БВ эффективно как использование контрацептивов, содержащих эстрогены (ОР = 0,62, 95%ДИ: 0,70–0,95), так и постоянное использование презервативов, тогда как при эпизодическом их использовании частота рецидивов БВ возрастала (ОР = 1,9, 95%ДИ: 1,0–3,3). Однако более раннее исследование доказало, что у БВ-отри-

цательных женщин постоянное применение презервативов ассоциировано со снижением риска бактериального вагиноза через 6 месяцев (ОР = 0,62, 95% ДИ: 0,30–0,94), тогда как у БВ-положительных пациенток применение презервативов в течение 6 месяцев не приводит к снижению частоты рецидивов БВ (ОР = 0,99; 95% ДИ: 0,85–1, 13). Эти данные позволили авторам сделать вывод, что мужские презервативы защищают от возникновения БВ, но не от его рецидивов [29]. Согласно результатам рандомизированного исследования C.R. Cohen и соавторов [30], дополнительное применение влагалищной диафрагмы и геля-лубриканта с мужскими презервативами не дает преимуществ в снижении частоты БВ по сравнению с использованием только мужских презервативов.

Анализ опубликованных данных по использованию гормонального противозачаточного кольца на вагинальную микробиоту показал, что вагинальное кольцо не оказывает клинически значимого влияния на микрофлору влагалища и/или возникновение вагинальных инфекций [31]. Исследования влияния медроксипрогестерона ацетата (Депо-Провера) на вагинальную микробиоту, выполненные на небольших выборках, выявили снижение уровня колонизации влагалища перекись-продуцирующими лактобациллами, однако в течение 6 месяцев наблюдения не было отмечено увеличения частоты БВ [31].

В исследовании T. Madden и соавт. [32] было показано, что у пациенток с ЛНГ- и медьсодержащими ВМС частота бактериального вагиноза выше, чем у женщин, применяющих КОК, вагинальное кольцо или пластырь (ОР = 1,28, 95% ДИ: 0,53–3,06). Однако авторы отметили, что пациентки с ВМС чаще сообщали об эпизодах аномальных маточных кровотечений и редком использовании презервативов, что ассоциировано с повышенным риском БВ; после коррекции результатов с учетом этих особенностей исследователи сделали вывод, что использование ВМС не увеличивает частоту БВ.

В исследовании влияния КОК и ВМС на вагинальную микробиоту J.P. Brooks и соавторы [33] показали, что у женщин, использующих ВМС с левоноргестрелом, микробиота была более колонизирована ВВ-ассоциированными микроорганизмами, чем у пациенток с КОК. Однако в другом исследовании подобного негативного влияния на микробиоту и роста частоты БВ при применении ЛНГ-ВМС не было выявлено [34].

В недавнем исследовании было показано, что использование гормональных контрацептивов не оказывало отрицательного влияния на вагинальную микробиоту в течение 6 месяцев, в то время как использование медьсодержащих ВМС ассоциировано с увеличением риска БВ и преобладанием в микробиоте *G. vaginalis* и *A. vaginae* [35].

Влияние МГТ

Половые гормоны, в частности эстрогены, стимулируют рост лактобацилл, способствуя накоплению гликогена в слизистой оболочке влагалища. У женщин в постменопаузе, не получающих гормонального лечения, снижается уровень свободного гликогена, что сопровождается уменьшением концентрации и разнообразия *Lactobacillus spp.*, по сравнению с пациентками, получающими гормональную терапию. В американском исследовании было

показано, что у женщин, применяющих вагинальные препараты с эстрогенами для лечения симптомов диспареунии и вульвовагинальной атрофии, отмечаются более высокие баллы по шкалам, измеряющим качество жизни и сексуальное здоровье, чем у женщин, не использующих гормональную терапию [36].

Обсуждение: Нарушение вагинального микробиома приводит к различным инфекционным заболеваниям, таким как БВ, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз; является фактором риска ВЗОМТ и ИППП (трихомониаза, гонореи, хламидиоза); способствует персистенции различных вирусов, включая вирус папилломы человека (ВПЧ, агент рака шейки матки), вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2) и ВИЧ [1, 4-12, 19]. Кроме того, изменения микробных сообществ ассоциированы со спонтанными и привычными выкидышами (с микробиомом БВ), преждевременными родами (с микробиомом БВ), бесплодием (с микробиомом БВ), синдромом поликистозных яичников (СПКЯ, с пониженным содержанием *L. crispatus* и повышенным содержанием микоплазм и *Prevotella*), миомой матки (с повышенным содержанием *Lactobacillus iners*), нарушениями менструального цикла (с повышенным содержанием *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia* и *Veillonella*) [13-19].

БВ является наиболее частым полимикробным невоспалительным синдромом, возникающим в результате замены нормальной микробиоты влагалища на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов. БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65%, у 15 - 37% беременных, а при патологических белях – до 87% [1]. В нескольких РКИ было показано, что лечение сексуальных партнеров женщин с рецидивирующим БВ не уменьшило частоту рецидивов, хотя это может быть связано с ограничениями дизайна исследования и/или неэффективными методами лечения [3].

В настоящее время многие пациентки недооценивают значение здорового питания для поддержания нормальной микробиоты с преимущественной колонизацией лактобациллами. Диеты, обогащенные питательными веществами, такими как витамины А, С, D, Е, В-каротин и минералы (Са, Zn), положительно влияют на состояние вагинальной микробиоты и ассоциированы со снижением частоты БВ. Дефицит этих микронутриентов, высокое содержание сахаров (гликемическая нагрузка) и жиров в пище оказывают негативное влияние на вагинальный го-

меостаз и являются факторами риска БВ [3, 18]. Особый интерес вызывают исследования о применении пробиотиков как у небеременных, так и беременных пациенток [19-25].

Уровень эстрогенов оказывает выраженное влияние на тип микробного сообщества влагалища и преобладающие виды бактерий. Современные КОК, по-видимому, снижают риск БВ за счет благоприятствования микробиоте на основе лактобацилл; тогда как при использовании ВМС с левоноргестрелом или медью увеличивается количество анаэробных бактерий, ассоциированных с БВ [26-35]. Эстрогены в постменопаузе не только улучшают вагинальные симптомы, но и позволяют колонизировать влагалище лактобациллами и, следовательно, снижают риск БВ и вульвовагинального кандидоза, улучшают качество жизни пациенток [35].

Заключение: Недостаточная эффективность стандартной терапии бактериального вагиноза и высокая частота рецидивов диктуют необходимость поиска более эффективных методов лечения. Основная цель применения пробиотиков в акушерстве и гинекологии - восстановление функционально полноценного вагинального микробиома. Однако назначение пробиотиков при лечении конкретных заболеваний требует их регулирования как лекарственных средств, а не как продуктов питания или биодобавок. Актуальные рекомендации по пробиотикам и оценка их эффективности существенно различаются в разных странах. Действие назначаемых пробиотиков, по-видимому, зависит от штамма и дозы, а отсутствие стандартизированных производственных процедур влияет на множество факторов, таких как выживаемость микробов, их рост и жизнеспособность. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на таких аспектах, как поиск различных эффективных комбинаций штаммов пробиотических видов в восстановлении вагинальной микробиоты, консенсус в отношении продолжительности лечения пробиотиками и количества колониеобразующих единиц, оценка эффективности совместного применения антибиотиков и пробиотиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. РОАГ, 2019 [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zabolevanij, soprovozhdayushhixsya patologicheskimi vydeleniyami iz polovyx putej zhenshin. ROAG, 2019 (in Russ.)] // [www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/\\$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20с%20сопровождающихся%20патологическими%20выделениями.pdf](http://www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20с%20сопровождающихся%20патологическими%20выделениями.pdf) (30.01.2022).
2. Sanchez-Garcia E.K., Contreras-Paredes A., Martinez-Abundis E., Garcia-Chan D., Lizano M., de la Cruz-Hernandez E. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68. – P. 1373–1382. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001044>.
3. Barrientos-Durán A., Fuentes-López A., De Salazar A., Plaza-Díaz J., García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12(2). – P. 419. <https://doi.org/10.3390/nu12020419>.
4. Brotman R.M., Bradford L.L., Conrad M., Gajer P., Ault K., Peralta L., Forney L.J., Carlton J.M., Abdo Z., Ravel J. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women // *Sex. Transm. Dis.* – 2012. – Vol. 39. – P. 807–812. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182631c79>.
5. Fastring D.R., Amedee A., Gatski M., Clark R.A., Mena L.A., Levison J., Schmidt N., Rice J., Gustat J., Kissinger P. Co-occurrence of *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis and vaginal shedding of HIV-1 RNA // *Sex. Transm. Dis.* – 2014. – Vol. 41. – P. 173–179. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000089>.
6. Sabo M.C., Lehman D.A., Wang B., Richardson B.A., Srinivasan S., Osborn L., Matemo D., Kinuthia J., Fiedler T.L., Munch M.M., Drake A.L., Fredricks D.N., Overbaugh J., John-Stewart G., McClelland R.S., Graham S.M. Associations between vaginal bacteria implicated in HIV acquisition risk and proinflammatory cytokines and chemokines // *Sex. Transm. Infect.* – 2019. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053949>.
7. Esber A., Vicetti Miguel R.D., Cherpes T.L., Klebanoff M.A., Gallo M.F., Turner A.N. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 212. – P. 8–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv017>.
8. Abbai N.S., Nyirenda M., Naidoo S., Ramjee G. Prevalent herpes simplex virus-2 increases the risk of incident bacterial vaginosis in women from South Africa // *AIDS Behav.* – 2018. – Vol. 22. – P. 2172–2180. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1924-1>.
9. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Smith A., Marchesi J.R., Lehne B., Bhatia R., Lyons D., Paraskevaidis E., Li J.V., Holmes E., Nicholson J.K., Bennett P.R., Kyrqiu M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 16865. <https://doi.org/10.1038/srep16865>.
10. Dahoud W., Michael C.W., Gokozan H., Nakanishi A.K., Harbhajanka A. Association of bacterial vaginosis and human papilloma virus infection with cervical squamous intraepithelial lesions // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2019. – Vol. 152. – P. 185–189. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz021>.
11. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G., Astete S.G., Ferris M.J., Norori J., Bass D.C., Martin D.H., Taylor B.D., Ness R.B. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility // *Sex. Transm. Infect.* – 2016. – Vol. 92. – P. 441–446. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052285>.
12. Taylor B.D., Totten P.A., Astete S.G., Ferris M.J., Martin D.H., Ness R.B., Haggerty C.L. Toll-like receptor variants and cervical *Atopobium vaginae* infection in women with pelvic inflammatory disease // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 79. – P. e12804. <https://doi.org/10.1111/aji.12804>.
13. Lamont R.F. Advances in the prevention of infection-related preterm birth // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 566. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00566>.
14. Kindinger L.M., Bennett P.R., Lee Y.S., Marchesi J.R., Smith A., Cacciatore S., Holmes E., Nicholson J.K., Teoh T.G., MacIntyre D.A. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 5. – P. 6. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0223-9>.
15. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadros D.W., Bieda J., Chaemsaitong P., Miranda J., Chaiworapongsa T., Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term // *Microbiome.* – 2014. – Vol. 2. – P. 18. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>.
16. Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., Edwards D.J., Girerd P.H., Parikh H.I., Huang B., Arodz T.J., Edupuganti L., Glascock A.L., Xu J., Jimenez N.R., Vivadelli S.C., Fong S.S., Sheth N.U., Jean S., Lee V., Bokhari Y.A., Lara A.M., Mistry S.D., Duckworth III R.A., Bradley S.P., Koparde V.N., Orenda X.V., Milton S.H., Rozycki S.K., Matbeyev A.V., Wright M.L., Huzurbazar S.V., Jackson E.M., Smirnova E., Korlach J., Tsai Y.-C., Dickinson M.R., Brooks J.L., Drake J.I., Chaffin D.O., Sexton A.L., Gravett M.G., Rubens C.R., Wijesooriya N.R., Hendricks-Munoz K.D., Jefferson K.K., Strauss III J.F., Buck G.A. The vaginal microbiome and preterm birth // *Nature Med.* – 2019. – Vol. 25(6). – P. 1012–1021. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>.
17. Hočevar K., Maver A., Vidmar Šimic M., Hodžić A., Haslberger A., Premru Seršen T., Peterlin B. Vaginal Microbiome Signature Is Associated With Spontaneous Preterm Delivery // *Front. Med. (Lausanne).* – 2019. – Vol. 6. – P. 201. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00201>.
18. Akoh C.C., Pressman E.K., Cooper E., Queenan R.A., Pillittere J., O'Brien K.O. Low vitamin D is associated with

- infections and proinflammatory cytokines during pregnancy // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25. – P. 414-423. <https://doi.org/10.1177/1933719117715124>.
19. Han Y., Liu Z., Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions // *Front. Microbiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 643422. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643422>.
20. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: Fact or fancy? // *BMC Women's Health.* – 2019. – Vol. 19. – P. 25. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4>.
21. Wang Z., He Y., Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16(20). – P. 3859. <https://doi.org/10.3390/ijerph16203859>.
22. Kirihara N., Kamitomo M., Tabira T., Hashimoto T., Taniguchi H., Maeda T. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Vol. 44. – P. 241-247. <https://doi.org/10.1111/jog.13497>.
23. Jarde A., Lewis-Mikhael A.M., Moayyedi P., Stearns J.C., Collins S.M., Beyene J., McDonald S.D. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: A systematic review and meta-analysis // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18. – P. 14. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1629-5>.
24. Nordqvist M., Jacobsson B., Brantsaeter A.L., Myhre R., Nilsson S., Sengpiel V. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: A prospective observational cohort study in Norway // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8. – P. e018021. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018021>.
25. Barthow C., Wickens K., Stanley T., Mitchell E.A., Maude R., Abels P., Purdie G., Murphy R., Stone P., Kang J., Hood F., Rowden J., Barnes P., Fitzharris P., Craig J., Slykerman R.F., Crane J. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016 Jun 3. – Vol. 16(1). – P. 133. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0923-y>.
26. Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M., Walker S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Bradshaw C.S. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – P. e73055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073055>.
27. Bastianelli C., Farris M., Bianchi P., Benagiano G. The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome // *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 14(7). – P. 821-836. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917373>.
28. Bradshaw C.S., Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M., Pirodda M., Garland S.M., Guingand D., Morton A.N., Fairley C.K. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56(6). – P. 777-786. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1030>.
29. Yotebieng M., Turner A.N., Hoke T.H., Van Damme K., Rasolofomanana J.R., Behets F. Effect of consistent condom use on 6-month prevalence of bacterial vaginosis varies by baseline BV status // *Trop. Med. Int. Health.* – 2009. – Vol. 14(4). – P. 480-486. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02235.x>.
30. Cohen C.R., Cheng S.C., Shiboski S., Chipato T., Matu M., Mwangi J., Mutimutema M.E., Tuveson J., Kamba M., Padian N., Van der Straten A. Diaphragm used with replens gel and risk of bacterial vaginosis: results from a randomized controlled trial // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID 921519. <https://doi.org/10.1155/2012/921519>.
31. Achilles S.L., Hillier S.L. The complexity of contraceptives: understanding their impact on genital immune cells and vaginal microbiota // *AIDS.* – 2013. – Vol. 27, Suppl. 1(01). – P. S5-15. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000058>.
32. Madden T., Grentzer J.M., Secura G.M., Allsworth J.E., Peipert J.F. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: a longitudinal study // *Sex. Transm. Dis.* – 2012 Mar. – Vol. 39(3). – P. 217-22. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31823e68fe>.
33. Brooks J.P., Edwards D.J., Bliethe D.L., Fettweis J.M., Serrano M.G., Sheth N.U., Strauss J.F. III, Buck G.A., Jefferson K.K. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome // *Contraception.* – 2017. – Vol. 95. – P. 405-413. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.11.006>.
34. Bassis C.M., Allsworth J.E., Wahl H.N., Sack D.E., Young V.B., Bell J.D. Effects of intrauterine contraception on the vaginal microbiota // *Contraception.* – 2017. – Vol. 96. – P. 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.05.017>.
35. Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A., Mhlanga F., Chirenje Z.M., Hillier S.L. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – P. e1-e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.017>.
36. Setty P., Redekal L., Warren M.P. Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative in New York City // *Menopause.* – 2016. – Vol. 23. – P. 7-10. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000493>

ӘЙЕЛДІҢ РЕПРОДУКТИВТІ ДЕНСАУЛЫҒЫН САҚТАУДАҒЫ ҚЫНАПТЫҚ МИКРОБИОТАНЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ (2 БӨЛІМ)

И.В. Бахарева¹

¹Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық медициналық зерттеу университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы

Аңдатпа

Өзектілігі: Қынаптық микробиота иесінің ағзасын әртүрлі гинекологиялық жұқпалы және жұқпалы емес аурулардан қорғауда маңызды рөл атқарады. Диагностиканың жаңа молекулярлық-генетикалық әдістерінің пайда болуы және компьютерлік технологиялардың дамуы қынаптық микробиота туралы біздің түсінігімізді айтарлықтай кеңейтеді, ал микробтық қоғамдастықтар түрлерінің өзекті жіктемесі әйелдің жыныс саласының ауруларын диагностикалау мен емдеуде жаңа мүмкіндіктер ашады.

Зерттеудің мақсаты – қынаптық микробиотаның жай-күйі, микробтық қауымдастықтардың түрлері және олардың әйелдердің ұрпақ жаңғырту денсаулығына әсері туралы қазіргі заманғы деректерді талдау.

Әдістері: шолу үшін (1 және 2-бөлімдер) PubMed-те соңғы 10 жылдағы ғылыми әдебиеттерді келесі: «қынаптық микробиота», «қынаптық микробиота», «қынаптық дисбиоз», «бактериалық вагиноз», «бактериалық вагиноз және жас», «бактериалық вагиноз және этникалық тиістілік», «бактериалық вагиноз және күйзеліс», «бактериалық вагиноз және жамбастың қабыну аурулары», «бактериалық вагиноз, жүктілік, мерзімінен бұрын босану, «пробиотиктер және қынаптық микробиота», «етеккір үзілуінің гормондық терапиясы және қынаптық микробиота» кілт сөздер бойынша іздеу жүргізілді. Мақалада PubMed-те индекстелген рецензияланған басылымдардың түпнұсқа мақалалары мен шолулары бар. Шолудың бірінші бөлімі 2022 жылғы №1 «Репродуктивті медицина» журналында жарияланды.

Нәтижелер: Әдебиеттерді шолудың екінші бөлімінде бактериялық вагинозға (БВ) байланысты аурулар қарастырылады. Қынаптық дисбиоздың ең көп таралған нұсқасы ретінде БВ-ны емдеу жиілігі метронидазолмен емдеуден кейін 50% - дан 80% - ға дейінді құрайды, ал қайталанулар жиі кездеседі, бұл тәуекел факторларын анықтауды және емдеудің тиімді әдістерін іздеуді қажет етеді. Қынаптық микробиотаның диетасына, пробиотиктерге, контрацептивтерге және етеккір үзілуінің гормондық терапияға (ЕУГТ) әсер етуге ерекше назар аударылады. Мақалада сау микробиоманы сақтау немесе қалпына келтіру үшін пробиотиктерді қолдануды қамтитын емдік стратегиялар қарастырылған.

Қорытынды: функционалды толыққанды қынаптық микробиоманы қалпына келтіру үшін пробиотиктерді тағайындау оларды тамақ немесе биоопалар ретінде емес, дәрі ретінде реттеуді қажет етеді. Қосымша зерттеулер қынаптық микробиотаны қалпына келтіруде пробиотикалық түрлердің штаммдарының әртүрлі тиімді комбинацияларын іздеу, пробиотиктермен емдеу ұзақтығы және колонияны құрайтын бірліктер санына қатысты консенсус, антибиотиктер мен пробиотиктерді бірге қолданудың тиімділігін бағалау сияқты аспектілерге назар аударуы керек.

Түйінді сөздер: микробиота, қынаптық микробиота, микробтық қауымдастықтардың түрлері (community state type, CST), қынаптық дисбиоз, бактериалдық вагиноз (БВ), сарпай-қынаптық кандидоз, пробиотиктер, етеккір үзілуінің гормондық терапиясы (МГТ)

THE ROLE OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH: A LITERATURE REVIEW (PART 2)

I.V. Bakhareva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance: The vaginal microbiota plays an important role in host defense against various infectious and non-infectious gynecological diseases. The emergence of new molecular genetic diagnostic methods and the development of computer technologies significantly expand our understanding of the vaginal microbiome, and the current classification of types of microbial communities opens up new perspectives in the diagnosis and treatment of diseases of the female genital area.

The purpose of the study is to analyze current data on the state of the vaginal microbiota, types of microbial communities, and their impact on women's reproductive health.

Methods: For the review (Parts 1 and 2), the search for scientific literature over the past decade was done on PubMed by the following keywords: "vaginal microbiome," "vaginal microbiota," "vaginal dysbiosis," "bacterial vaginosis," "bacterial vaginosis and age, bacterial vaginosis and ethnicity, bacterial vaginosis and stress, bacterial vaginosis and pelvic inflammatory disease, bacterial vaginosis, pregnancy, preterm birth, probiotics, and vaginal microbiota, menopausal hormone therapy, and vaginal microbiota. The article includes original articles and reviews from peer-reviewed publications indexed by PubMed. The first part of the review was published in Reproductive Medicine No.1, 2022.

Results: In the second part of the literature review, diseases associated with bacterial vaginosis (BV) were considered. BV is the most common variant of vaginal dysbiosis. Its cure rate ranges from 50% to 80% after treatment with metronidazole, and relapses are frequent. This urges us to identify risk factors and search for more effective treatments. Particular attention is paid to the potential impact on the composition of the vaginal microbiota of diet, probiotics, contraceptives, and menopausal hormone therapy (MHT). This article discusses therapeutic strategies, including the use of probiotics, to maintain or restore a healthy microbiome.

Conclusion: The use of probiotics to restore a functional vaginal microbiome warrants their regulation as medicines, not as food or supplements. Further research should focus on aspects such as finding different effective combinations of strains of probiotic species in the restoration of the vaginal microbiota, consensus on the duration of treatment with probiotics and the number of colony-forming units, and evaluating the effectiveness of the combined use of antibiotics and probiotics.

Keywords: *microbiome, vaginal microbiota, community state type (CST), vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis, probiotics, menopausal hormone therapy (MHT)*

Данные авторов:

Бахарева И.В. (автор для корреспонденции) – профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-3078-0744, email: iribakhareva@yandex.ru, тел. +7 916 1136773

Адрес для корреспонденции: И.В. Бахарева, РНИ МУ им. Пирогова, г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Бахарева И.В.**

научный дизайн – **Бахарева И.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Бахарева И.В.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Бахарева И.В.**

создание научной статьи – **Бахарева И.В.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

УДК: 618.3/5:618.14/15-007(01)
DOI: 10.37800/RM.2.2022.55-62

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ В УСЛОВИЯХ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.А.Жабченко¹, О.В.Трохимович¹, Е.Н.Бондаренко¹, Н.В.Геревич¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,
Киев, Украина

Актуальность: Одной из актуальных проблем здоровья и качества жизни женского населения является дисфункция тазового дна. У 30-50% рожавших женщин возникает пролапс тазовых органов. И хотя угрозы для жизни эта патология обычно не несет, она значительно ухудшает качество жизни женщины. Известно, что генитальный пролапс (ГП) возникает из-за недостаточности поддерживающей функции тазового дна. Следует отметить, что структуры диафрагмы таза постоянно находятся под действием динамической перегрузки, вследствие чего появляются разрывы связок. Однако известно, что не только механическое повреждение является причиной опущения тазовых органов. Сегодня ГП считается хронической патологией экстрацеллюлярного матрикса.

Цель публикации – повысить клиническую информированность врачебного сообщества о генитальном пролапсе и его проявлениях во время беременности.

Методы: В ходе исследования были изучены источники по патогенезу, диагностике и лечению ГП, в том числе во время беременности, и возможностям вагинального родоразрешения, а также проведен анализ медицинской документации по клиническому случаю ГП во время беременности.

Результаты: В статье приведены современные литературные данные об особенностях ведения беременности и родов при наличии ГП; рассмотрены современные взгляды на классификацию и факторы риска развития ГП.

В статье описан клинический случай ведения беременной с ГП III ст., благоприятное окончание которого показывает эффективность выбранной тактики лечения с применением перфорированного акушерского пессария, препаратов магния и прогестерона и демонстрирует возможность вагинального родоразрешения при данной патологии.

Заключение: Описанный клинический случай ГП во время беременности соответствует опубликованным литературным данным о факторах риска развития ГП, включая низкий ИМТ, постоянные физические нагрузки, наличие в анамнезе родов крупным плодом с многочисленными травмами мягких тканей родовых путей.

Выбранная лечебная тактика основывалась на рекомендациях действующих нормативных документов относительно ведения пациентов с дисфункцией тазового дна, в частности использования цервикальных пессариев, а также данных собственных исследований и клинического опыта по ведению беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и истмико-цервикальной недостаточностью.

Ключевые слова: генитальный пролапс, выпадение шейки матки, беременность, роды, перфорированный акушерский пессарий, профилактика, лечение, родоразрешение.

Введение: Одной из актуальных проблем здоровья и качества жизни женского населения является дисфункция тазового дна. У 30-50% рожавших женщин возникает пролапс тазовых органов. И хотя угрозы для жизни эта патология обычно не несет, она значительно ухудшает качество жизни женщины. Известно, что генитальный пролапс (ГП) возникает из-за недостаточности поддерживающей функции тазового дна. Следует отметить, что структуры диафрагмы таза постоянно находятся под действием динамической перегрузки, вследствие чего появляются разрывы связок. Однако известно, что не только механическое повреждение является причиной опущения тазовых органов. У женщин с пролапсом снижена концентрация коллагена или выявляются его дефектные формы, в частности, в результате метаболических нарушений и соотношения ионизированных форм магния и кальция в сторону преобладания последнего. Поэтому ГП считается хронической патологией экстрацеллюлярного матрикса, что присуще женщинам с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) [1,2].

В статье освещены данные о критериях постановки диагноза ГП, направлениях лечения данной патологии в период гестации и родов женщин с ГП на конкретном клиническом примере.

Цель публикации – повысить клиническую информированность врачебного сообщества о генитальном пролапсе и его проявлениях во время беременности.

Материалы и Методы: В ходе исследования были изучены источники по патогенезу, диагностике и лечению ГП, в том числе во время беременности, и возможностям вагинального родоразрешения. Поиск проводили по рецензируемым научным статьям, опубликованным в индексированных научных журналах по базам Pubmed, e-library, Google Scholar по ключевым словам «генитальный пролапс», «выпадение шейки матки», «перфорированный акушерский пессарий», «родоразрешение». Для анализа было отобрано 16 источников.

Кроме этого, был проведен анализ медицинской документации по клиническому случаю ГП во время беременности (истории беременности и родов на разных этапах госпитализации, обменная карта беременной, история болезни новорожденного). Публикация данного клинического случая, включая данные медицинской документации, фото- и видеоматериалы, проведена с согласия пациентки и с соблюдением норм анонимности и конфи-

денциальности личных данных.

Результаты:

Генитальный пролапс (ГП) – заболевание, сопровождающееся нарушением нормального анатомического расположения матки, влагалища, мочевого пузыря, прямой кишки со смещением этих органов вниз и за пределы входа из влагалища. В основе возникновения генитального пролапса лежат патологические изменения связочного аппарата и фасций, окружающих матку, влагалище, мочевой пузырь и прямую кишку, и повышение внутрибрюшного давления, приводящие к опущению и выпадению внутренних половых органов [3-5].

В медицинской литературе можно встретить несколько синонимических терминов: опущение и выпадение внутренних половых органов, пролапс тазовых органов, pelvic organ prolapse. ГП представляет собой своеобразную грыжу, которая имеет грыжевые ворота, грыжевой мешок и его содержимое, поэтому диагностика и лечение данной патологии подобны ведению вентральных и паховых грыж.

Факторы риска возникновения ГП:

1. Повышение внутрибрюшного давления, причинами которого могут быть:

- Возраст женщины;
- Тяжелый физический труд;
- Вагинальные роды большим плодом/более 2 родов с небольшим интервалом между родами;
- Хронический кашель;
- Запоры и повышенное газообразование;
- Чрезмерная/недостаточная масса тела.

2. Нарушения структуры и функции тазовой фасции, такие как:

- Нарушение синтеза половых гормонов;
- Дисплазия соединительной ткани;
- Травматическое повреждение тазового дна.

Выпадение матки или влагалища диагностируют у 6,6-10% женщин в возрасте до 30 лет, однако с возрастом данный показатель значительно возрастает. Частота выявления генитального пролапса у женщин от 50 до 59 лет превышает 50% [6, 7].

Риск ГП возрастает с увеличением паритета. Так, частота клинически значимого ГП (стадия POP-Q 2 и выше) увеличивается с увеличением паритета следующим образом: у нерожавших женщин – 14,6%; после 1-3 родов – 48,0%; после более 3 родов – 71,2% [8].

Наряду с этим, вероятность пролапса тазовых органов была выше у женщин с индексом массы тела меньше 18,5 (OR= 2,37; 95% ID 1,25-4,51) и занимающихся тяжелой физической работой более 10 лет (OR=4,01; 95% ID 1,81-8,89) [9].

Основными клиническими симптомами данной патологии являются ощущение дискомфорта и распирания во влагалище, тянущие боли внизу живота, появление патологических влагалищных выделений, нарушение мочеиспускания, запоры или затруднение дефекации.

Наряду с этим, у женщин с ГП отмечается рост частоты сексуальной дисфункции до 68,1%, что может влиять на психоэмоциональное состояние женщин и качество жизни [10, 11].

В современных условиях для оценки степени выраженности генитального пролапса наиболее приемлема система Бадена-Уолкера (Baden-Walker Halfway System), которая основывается на клинических данных относительно положения тазовых органов. Согласно этой классификации, пролапс делится на четыре степени: 1-я степень – шейка матки опускается не более чем до 1/2 длины влагалища; 2-я степень – шейка матки или стенки влагалища опускаются ко входу во влагалище; 3-я степень – шейка матки или стенки влагалища опускаются за пределы входа во влагалище, но тело матки располагается выше него; 4-я степень – матка или стенки влагалища находятся за пределами входа во влагалище.

С 1996 года стандартной международной классификацией пролапса половых органов признана система количественной оценки опущения тазовых органов Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) [12]. В этой классификации используют девять анатомических точек, между которыми измеряют расстояние и определяют их положение относительно гименального кольца (hymen), которое соответствует нулю (рисунок 1):

- анатомическая позиция – Aa (A anterior) – расстояние от hymen до шейки мочевого пузыря в норме 3 см;

- «Da» (D anterior) – расстояние от hymen до самой выдающейся части передней стенки влагалища в норме не менее 3 см;

- «Ap» (A posterior) – расстояние от hymen до проекции M. Levator и на заднюю стенку влагалища в норме не менее 3 см;

- «Bp» (B posterior) – расстояние от hymen до точки, наиболее выступающей задней стенки влагалища выше уровня M. Levator ani, в норме не менее 3 см;

- «C» – расстояние до наиболее дистальной (т.е. ниспадающей) части шейки матки или вершины культи (рубца после гистерэктомии), в норме не менее 7 см;

- «D» – локализуется в заднем своде у женщин, имеющих шейку матки, в норме не менее 9 см;

- общая длина влагалища TVL – максимальная длина влагалища в сантиметрах;

- промежуточное тело «Pb» – измеряется от половой щели до середины анального отверстия в сантиметрах.

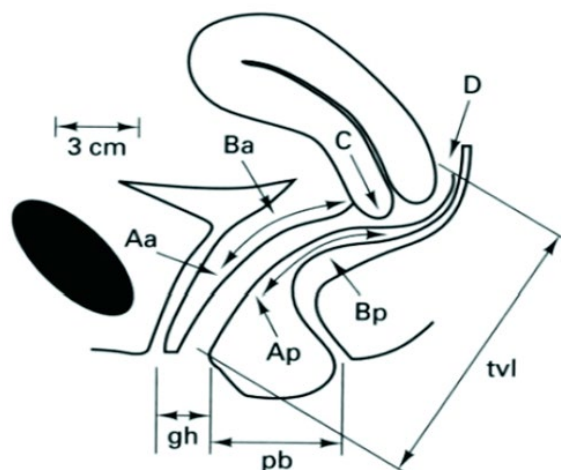


Рисунок 1 – Система количественной оценки опущения тазовых органов Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) [10]

Стадию генитального пролапса устанавливают с учетом той части стенки влагалища, которая больше всего выпячивается. Измерения производят с использованием маточного зонда во время гинекологического исследования в момент напряжения.

Как сказано выше, опубликовано много исследований по влиянию беременности, родов, особенностей родоразрешения на возникновение ГП [5-9, 13, 14]. Однако существует достаточно ограниченное количество публикаций по особенностям течения, ведения беременности и родов у женщин с ГП.

Как отмечалось выше, мышцы тазового дна выполняют опорную функцию для внутренних органов женщины, фиксируют тазовые органы в физиологическом положении. Во время гестационного периода, начиная с 11-12 недели, нагрузка на данную группу мышц постепенно возрастает, что приводит к их постоянному напряжению. При наличии больших нагрузок до беременности, ткани могут терять эластичность. С увеличением срока гестации и на фоне роста возрастания внутрибрюшного давления это может привести к опущению матки и влагалища. Наличие ГП у беременной женщины может нести ряд рисков по вынашиванию беременности и в случае несвоевременной диагностики может привести к самопроизвольному выкидышу или преждевременным родам. Анализ литературы выявил малое количество статей, посвященных клиническому описанию частных случаев ГП у беременных женщин [14, 15]. Течение беременности на фоне выпадения матки или влагалища следует отнести к беременности высокого риска, и такие женщины нуждаются в тщательном наблюдении и персонализированном подходе к определению метода родоразрешения. Среди последних публикаций обратил внимание клинический случай, опубликованный испанскими коллегами, по поводу ГП у женщины во втором триместре беременности. Причиной ГП в данном случае стала агрессивная ангиомиксомы, что и повлекло за собой изменения анатомии тазового дна и послужило поводом для углубленного обследования женщины до периода родоразрешения [14].

Еще одна публикация последних лет описывает случай ведения беременности и влагалищного родоразрешения у женщины с генитальным пролапсом II степени, который клинически проявился начиная с 23 недели беременности [15].

Далее приводится описание клинического случая ГП во время беременности в условиях ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМНУ», Киев, Украина.

Еще одна публикация последних лет описывает случай ведения беременности и влагалищного родоразрешения у женщины с генитальным пролапсом II степени, который клинически проявился начиная с 23 недели беременности [15].

Информация о пациенте:

В отделение патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. О.М. Лукьяновой НАМНУ» поступила 36-летняя беременная П. с жалобами на выпадение шейки матки, затруднения во время мочеиспускания и дефекации, ощущение постоянного дискомфорта и тяжести внизу живота, ощущение распирания во влагалище, частые запоры.

Данная беременность у женщины вторая, срок – 15-16 недель. В анамнезе: одни срочные роды 4 года назад, осложненные длительным вторым периодом (2 часа), разрывами шейки матки второй и третьей степеней с обеих

сторон, глубокими разрывами влагалища, использованием приема по типу Кристеллера. Ребенок (мальчик) родился живым, доношенным, весом 4020 г, ростом 57 см, 5-6 баллов по шкале Апгар. Ушивание разрывов родовых путей проводилось под внутривенным наркозом в течение часа. Ребенок родился в состоянии асфиксии, но в настоящее время его развитие соответствует возрастной норме. Через 5-6 недель после родов у женщины появился дискомфорт и распирание во влагалище, тяжесть внизу живота, ощущение «инородного тела» во время ходьбы, проведения гигиенических процедур и интимных отношений. Женщина обратилась с этими жалобами к врачу женской консультации, где было рекомендовано проведение гимнастики для укрепления мышц тазового дна. В дальнейшей клинической картина ухудшалась, что значительно усложняло исполнение женщиной ее профессиональных обязанностей.

Женщина по специальности является преподавателем хореографических дисциплин в детском танцевальном коллективе, имеет рост 160 см, вес до беременности – 49 кг, на момент поступления в стационар – 51 кг, астенического телосложения, ИМТ – 20.

Клинические данные:

Во время госпитализации в отделение общее состояние беременной было оценено как удовлетворительное, медицинское обследование не выявило патологических изменений. В ходе акушерского осмотра проведены измерения размеров таза, обнаружен общеравномерносуженный таз I степени. Также при внешнем осмотре половых органов определяется полное выпадение шейки матки из влагалища на 8 см в положении «лежа на кресле» и 10 см в положение беременной «стоя». Шейка матки значительно гипертрофирована, в диаметре 9 см, длиной 6-7 см, гиперемирована, эрозирована, с признаками мацерации, наружный зев шейки матки щелевидный, раскрытие цервикального канала 3 см (рисунок 2).



Рисунок 2 – Вид шейки матки при поступлении в отделение в сроке 15-16 недель беременности

Диагностика:

Беременная в клинике осмотрена консилиумом врачей, поскольку случай полного выпадения шейки матки во время беременности встречается крайне редко, поэтому даже формулировка правильного диагноза вызывала дискуссию (классификация ГП предложена только для небеременных женщин).

Клинический диагноз: Беременность II, 15-16 недель. Угроза прерывания беременности. Выпадение шейки матки (пролапс III степени). Общеравномерно суженный таз I ст.

Беременной назначены общеклинические обследования, бактериологические посевы мочи, выделений из влагалища и цервикального канала, бактериоскопия влагалищных выделений, гормональная кольпоцитология, УЗИ плода.

При обследовании: общеклинические анализы – без отклонений от нормы, в бактериальном посеве мочи обнаружена *E. Coli* 5x10⁵ КОЕ/мл, в бактериальном посеве выделений обнаружены *E. Coli* 3x10⁵ КОЕ/мл и *St. Epidermidis* (гемолитический) 3x10³ КОЕ/мл.

По данным УЗИ, развитие плода соответствовало гестационной норме, отклонений не обнаружено. По данным кольпоцитологического исследования выявлена умеренно выраженная прогестероновая недостаточность.

Лечение:

В связи с невозможностью проведения радикального (оперативного) лечения во время беременности, выбрана следующая тактика: проведение санации влагалища и шейки матки (комплексный препарат на основе хлоргексидина, хлоркрезола и гексамидина, раствор бензидамина гидрохлорида), после чего – введение перфорированного цервикального pessaria. Учитывая гипертрофию шейки матки, взят pessaries наибольшего размера 70x30x35 мм (рисунок 3), который был вывернут для увеличения диаметра (дабы удержать шейку матки на уровне сводов влагалища). После санации и наложения pessaria шейка матки была фиксирована во влагалище (рисунок 4).



Рисунок 3 – Цервикальный перфорированный pessaries перед введением



Рисунок 4 – Вид шейки матки, фиксированной pessaries во влагалище

Беременной назначена антибиотикотерапия в соответствии с чувствительностью *E. Coli* и санация влагалища. Также беременная жаловалась на непостоянную, периодическую, тянущую боль внизу живота, больше вечером, в связи с чем она получала адекватную гормональную коррекцию в виде микронизированного прогестерона в сублингвальной форме (на время санации) с последующим переходом на вагинальную форму в средних терапевтических дозах. В целях нормализации состояния соединительной ткани и комплексного лечения угрозы преждевременных родов в течение всего периода наблюдения до 36 недель беременности пациентка получала препарат цитрата магния в растворимой форме в суточной дозе 300 мг с витамином B6 в дозе 30 мг один раз в сутки.

Результаты:

После наложения цервикального силиконового pessaria беременная отметила облегчение акта мочеиспускания (уменьшение продолжительности процесса, до того с перерывами составлявшего 30-40 минут), отсутствие ощущения «инородного тела» во время ходьбы и облегчения акта дефекации. Единственное, что ее беспокоило, что после опорожнения кишечника периодически происходила экспульсия pessaria, что требовало его установки вновь после соответствующей обработки, но с каждой следующей неделей беременности это происходило все реже. С 21-22 недели беременности экспульсии pessaria не происходило, скорее всего, за счет увеличения размеров матки и ее более высокого расположения в брюшной полости.

Беременная трижды находилась на стационарном лечении в отделении акушерской патологии: в 16-19 недель; 21-24 недели; 27-31 неделя, поскольку в эти сроки констатированы клинические симптомы угрожающего выкидыша/преждевременных родов, анемии легкой степени, что потребовало адекватного лечения: назначение микронизированного прогестерона, препарата магния, витаминов, антианемических препаратов, а также санации влагалища в связи с наличием pessaria на шейке матки. В соответствующие сроки проводились УЗИ плода и фетоплацентарного комплекса, рутинные и специ-

альные исследования.

Таким образом, беременная с доношенной беременностью и с нормальным состоянием плода подошла к решающему и ответственному этапу беременности – родам.

В полные 38 недель беременная была госпитализирована в отделение патологии беременности и родов для дородовой подготовки и определения тактики родоразрешения. Во время беседы по поводу плана родов беременная настаивала на том, что высшим приоритетом для нее является ребенок и лишь после этого – патологическое состояние самой женщины. Учитывая, что у беременной в первых родах ребенок родился в состоянии асфиксии, с признаками перинатальной энцефалопатии, имел задержку развития до одного года, женщина настаивала на рождении путем операции кесарева сечения.

После беседы и тщательного обсуждения ситуации консилиумом врачей и учитывая повторные роды, предполагаемую массу плода 3600 ± 200 г, возможность проведения операции кесарева сечения при первых признаках нарушения состояния плода в родах, беременная согласилась на проведение родов через естественные пути без хирургического вмешательства и индукции.

В стационаре был извлечен пессарий. При влагалищном осмотре шейка матки была длиной до 5 см, толщина передней губы шейки матки была до 2 см, задней до 1,5 см, раскрытие шейки матки – 4 см. Шейка матки имела плотно-эластическую консистенцию.

Перед родами беременная получала санацию влагалища с трофическим компонентом (суппозитории с хлоргексидином и проместрином на ночь), проведены общеклинические и специальные анализы, фетометрия, определение количества околоплодных вод и доплерография основных и дополнительных сосудов фетоплацентарного комплекса. Все результаты обследований – в пределах нормы.

В 39 недель началась спонтанная родовая деятельность, и при раскрытии шейки матки 6 см излились светлые околоплодные воды в умеренном количестве. Роды проводились с применением эпидуральной анестезии, продолжительность их составила 7 часов 20 минут, II период длился 17 минут и закончился рождением живого доношенного мальчика весом 3700 г, ростом 53 см и 8-8 баллов по шкале Апгар. Проводилось активное ведение третьего периода родов, контакт «кожа к коже» после рождения ребенка в течение двух часов и раннее начало грудного вскармливания.

Во время осмотра родовых путей шейка матки находилась во влагалище и на 1-2 см выходила за пределы половой щели, была утолщена до 1,5-2 см, имела трещины длиной до 1 см, ушитые викрилом. После родов на 12 часов во влагалище был поставлен тампон с линиментом «Левомеколь».

Течение послеродового периода было физиологическим, без осложнений. Женщина вместе с ребенком выписана домой на пятые сутки с сохраненной лактацией в удовлетворительном состоянии (рисунок 5А, Б).



А



Б

Рисунок 5 (А, Б) – Вид шейки матки на 5 сутки послеродового периода

Во время выписки рекомендована поддержка грудного вскармливания, «половой покой» в течение шести недель, соблюдение санитарно-гигиенического режима и обязательный осмотр у акушера-гинеколога через 6 недель после родов с целью выбора тактики лечения ГП.

Обсуждение:

Результат ведения данного клинического случая оправдал наши ожидания: беременность завершена в доношенном сроке влагалищными нетравматическими родами с рождением здорового ребенка. Важным компонентом успеха стал и постоянный контакт с беременной, ее полная осведомленность о состоянии ее здоровья, возможных осложнениях и путях их преодоления.

Сравнивая нашу тактику и с тактикой, описанной у Чечулиной и др. [15], следует отметить, что в нашем случае генитальный пролапс проявился значительно раньше (в 15-16 нед. беременности) и был гораздо более выраженным (рисунок 2), что позволило нам рассмотреть возможность применения акушерского перфорированного пессария. В случае, представленном Чечулиной и др. [15], авторы пишут об упущенной возможности использования данного метода, т.к. пациентка попала в их поле зрения только в 23 нед. беременности с выраженными признаками угрозы преждевременных родов, кровянистыми выделениями и затрудненным мочеиспусканием.

Заключение:

Описанный клинический случай генитального пролапса во время беременности соответствует опубликованным литературным данным о факторах риска развития ГП, включая низкий ИМТ, постоянные физические нагрузки, наличие в анамнезе родов крупным плодом с многочисленными травмами мягких тканей родовых путей.

Выбранная лечебная тактика основывалась на рекомендациях современных нормативных документов относительно ведения пациенток с дисфункцией тазового дна, в частности использования цервикальных пессариев [1], а также данных собственных исследований и клинического опыта по ведению беременных с НДСТ и истмико-цервикальной недостаточностью [2, 16].

Надеемся, что описанный клинический опыт поможет коллегам в практике ведения подобных клинических случаев.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pelvic floor dysfunction: prevention and non-surgical management. – London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (NG210), 2021. – Bookshelf ID: NBK579556. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk579556/>
2. Жабченко І.А., Магомедов О.М., Олешко В.Ф. Роль соединительной ткани и некоторых микроэлементов в развитии истмико-цервикальной недостаточности // Сборник научных трудов Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – 2016. – №2(38). – С. 188-193 [Zhabchenko I.A., Magomedov O.M., Oleshko V.F. Rol' soedinitel'noj tkani i nekotoryx mikroelementov v razvitii istmiko-cervikal'noj nedostatochnosti // Sbornik nauchnyx trudov Asociacii akusherov-ginekologov Ukrainy. – 2016. – №2(38). – S. 188-193 (in Russ.)]. [http://aagu.com.ua/ru/publisher/collection/archive/zbirnyk_2\(38\)2016.php](http://aagu.com.ua/ru/publisher/collection/archive/zbirnyk_2(38)2016.php)
3. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women // Cochrane Database Sys. Rev. – 2010. – P. 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004014.pub5>.
4. Дронова В.Л., Дронов А.И., Теслюк Р.С. и др. Генитальный пролапс – аспекты этиологии и патогенеза, современные основные методики хирургической коррекции // Клиническая анатомия и оперативная хирургия. – 2014. – №13(3). – С. 82-85 [Dronova V.L., Dronov A.I., Teslyuk R.S. i dr. Genital'nyj prolaps – aspekty e'tiologii i patogeneza, sovremennye osnovnye metodiki xirurgicheskoy korrekcii // Klinicheskaya anatomiya i operativnaya xirurgiya. – 2014. – №13(3). – S. 82-85 (in Russ.)].
5. Жук С.И., Будченко Е.А. Профилактика генитального пролапса у женщин в позднем послеродовом периоде // Здоровье женщины. – 2018. – №3(129). – С. 31-33 [Zhuk S.I., Budchenko E.A. Profilaktika genital'nogo prolapsa u zhenshhin v pozdnem poslerodovom periode // Zdorov'e zhenshhiny. – 2018. – №3(129). – С. 31-33 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2018.129.31>
6. Aytan H., Ertunç D., Tok E.C., Yasa O., Nazik H. Prevalence of pelvic organ prolapse and related factors in a general female population // Turk J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 11(3). – P. 176-180. <https://doi.org/10.4274/tjod.90582>
7. Samuelsson E.C., Victor F.T., Tibblin G., Svardsudd K.F. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 180. – P. 299-305. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70203-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70203-6)
8. Onwude J.L. Genital prolapse in women // BMJ. Clin. Evid. – 2012. – Art. ID 0817. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3635656/>
9. Henok A. Prevalence and Factors Associated with Pelvic Organ Prolapse among Pedestrian Back-Loading Women in Bench Maji Zone // Ethiop. J. Health Sci. – 2017. – Vol. 27(3). – P. 263-272. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v27i3.8>
10. Djusad S., Meutia A.P., Tunggadewi Sh. A., Sari Y.M., Hakim S., Priyatini T., Moegni F., Santoso B.I. Genital self-image as predictor of sexual dysfunction in women with pelvic organ prolapses in Indonesia // Women's Health. – 2021. – Vol. 17. <https://doi.org/10.1177/17455065211066019>
11. Jha S. Prolapse or incontinence: what affects sexual function the most? // Int. Urogynecol. J. – 2016. – Vol. 27. – P. 607-611. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2887-2>
12. Persu C., Chapple C.R., Cauni V., Gutue S., Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) – a new era in pelvic prolapse staging // J. Med. Life. – 2011. – Vol. 4(1). – P. 75-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505577/>
13. Adegoke T.M., Vragovic O., Yarrington C.D., Larrioux J.R. Effect of pregnancy on uterine-sparing pelvic organ prolapse repair // J. Int. Urogynecol. – 2020. – Vol. 31(3). – P. 657-662. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04179-2>
14. Espejo-Reina M.P., Prieto-Moreno M., De-Miguel-Blanc M., Perez-Martinez D.M., Jimenez-Lopez J.S., Monis-Rodriguez S. Genital Prolapse in Pregnant Woman as a Presentation of Aggressive Angiomyxoma: Case Report and Literature Review // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58(1). – P. 107. <https://doi.org/10.3390/medicina58010107>
15. Чечулина О.В., Юпатов Е.Ю., Давлятшина Л.Р. Беременность и роды при генитальном пролапсе // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – №1. – С. 88-91 [Chechulina O.V., Yupatov E.Yu., Davlyatshina L.R. Beremennost' i rody pri genital'nom prolapse // Ginekologiya. – 2021. – T. 23. – №1. – S. 88-91 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200576>
16. Жабченко І.А., Олешко В.Ф. [Роль гормонального и обменного дисбаланса в развитии нарушений обтурационной функции шейки матки и способы их коррекции (на укр.)] // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2017. – №2(107). – С. 1-11 [Zhabchenko I.A., Oleshko V.F. Rol' gormonal'nogo ta obminnogo disbalansu v rozvitku porushen' obturacijnoi funkcii shijki matki ta sposobi jogo korekcii // Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshhiny. – 2017. – №2(107). – S. 1-11 (in Ukr.)]. [https://mazg.com.ua/uploads/issues/2017/2\(107\)/MAZG172_107_0514_6b4980b8c0992e57eb1990794f63e851.pdf](https://mazg.com.ua/uploads/issues/2017/2(107)/MAZG172_107_0514_6b4980b8c0992e57eb1990794f63e851.pdf)

PREGNANCY AND CHILDBIRTH WITH GENITAL PROLAPSE: A CLINICAL CASE

I.A.Zhabchenko¹, O.V.Trokhymovych¹, O.M.Bondarenko¹, N.V.Gerevich¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Relevance: Pelvic floor dysfunction is one of the most pressing issues in women's health and quality of life. Pelvic prolapse occurs in 30-50% of women who have given birth. Although this pathology is not life-threatening, it significantly complicates the woman's quality of life. Genital prolapse (GP) occurs due to insufficient pelvic floor support. It should be noted that the pelvic diaphragm structures are constantly under dynamic overload, resulting in ligament ruptures. However, it is known that not only mechanical damage causes the collapse of the pelvic organs. Today, GP is considered a chronic pathology of the extracellular matrix.

The purpose was to raise the clinical awareness of the medical community about genital prolapse and its manifestations during pregnancy.

Methods: The study examined sources on GP pathogenesis, diagnosis, and treatment, including during pregnancy and the possibilities of vaginal delivery, and analyzed medical documentation on a GP clinical case during pregnancy.

Results: The article reviews recent publications on GP-associated pregnancy and childbirth peculiarities and modern views on GP classification and risk factors for GP development.

The article describes a clinical case of pregnancy with a stage III GP. Its outcome showed the effectiveness of the chosen treatment tactics using a perforated obstetric pessary and magnesium and progesterone preparations and proved the possibility of vaginal childbirth in this pathology.

Conclusion: The reported clinical case of GP during pregnancy confirms the published literature data on GP risk factors, including low BMI, permanent physical activity, and the presence in the birth history of large fetuses with numerous injuries to soft tissues canal.

The chosen treatment tactics were based on the current regulations on treating pelvic floor dysfunction patients, including the use of cervical pessaries, and the authors' research and clinical experience in managing pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia and isthmic cervical insufficiency.

Keywords: *genital prolapse, cervical prolapse, pregnancy, childbirth, obstetric perforated pessary, prevention, treatment, childbirth.*

ГЕНИТАЛДЫҚ ПРОЛАПС ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ ЖҮКТІЛІК ЖӘНЕ БОСАНУ: КЛИНИКАЛЫҚ БАҚЫЛАУ

И.А.Жабченко¹, О.В.Трохимович¹, Е.Н.Бондаренко¹, Н.В.Геревич¹

¹ «Украина Мемлекеттік Медицина Ғылымдары Академиясының академигі Е.М.Лукьянова атындағы педиатрия, акушерлік және гинекология институты» ММ, Киев, Украина

Өзектілігі: Әйелдер денсаулығы мен өмір сүру сапасының өзекті мәселелерінің бірі-жамбас қуысы түбінің дисфункциясы болып табылады. Босанған әйелдердің 30-50% - ында жамбас мүшелерінің пролапсы байқалады. Бұл патология әдетте өмірге қауіп төндірмесе де, әйелдің өмір сүру сапасын едәуір нашарлатады. Гениталдық пролапс (ГТ) жамбас қуысы тірек функциясының жеткіліксіздігіне байланысты пайда болатындығы белгілі. Айта кету керек, жамбас көкетінің құрылымдары үнемі динамикалық жүктеме әсерінде болған соң, нәтижесінде сіңірлер жыртылады. Алайда, жамбас мүшелерінің түсіп кетуіне тек механикалық зақымдану ғана әсер етпейтіні белгілі. Бүгінгі таңда ГТ жасушадан тыс матриктің созылмалы патологиясы болып саналады.

Басылымның мақсаты – жүктілік кезіндегі гениталдық пролапс және оның көріністері туралы дәрігерлік қоғамдастықтың клиникалық хабардарлығын арттыру.

Әдістері: Зерттеу барысында ГП патогенезі, диагностикасы және емі, оның ішінде жүктілік кезінде де, және қынаптық босандыру мүмкіндіктерінің көздері зерттелді, сондай-ақ жүктілік кезіндегі ГП клиникалық жағдаяты бойынша медициналық құжаттамаға талдау жүргізілді.

Нәтижелері: Мақалада ГП болған кездегі жүктілік пен босанудың ерекшеліктері туралы қазіргі заманғы әдеби мәліметтер келтірілген; ГП даму қаупі және классификациясына қатысты заманауи көзғарастар қарастырылды.

Мақалада III дәрежелі ГП-қа шалдыққан жүкті әйелдің клиникалық жағдайы сипатталған. Оның қолайлы аяқталуы перфорацияланған акушерлік пессарий, магний мен прогестерон препараттарын қолдана отырып, таңдалған емдеу тактикасының тиімділігін және осы патология кезінде қынапты босандыру мүмкіндігін айқындатады.

Қорытынды: Жоғарыда жазылған жүктілік кезіндегі гениталдық пролапстың клиникалық жағдайы ГП дамуының қауіп факторлары, сонымен қатар дене массасының индексінің төмендігі, тұрақты физикалық белсенділік, сыртартқыда босану жолдарының жұмсақ тіндерінің көптеген жарақаттарына әкеп соққан үлкен ұрықпен босану туралы ақпараттар жарияланған әдеби мәліметтерге сәйкес келеді.

Таңдалған емдеу тактикасы жамбас қуысы түбінің дисфункциясы бар пациенттерді бақылауға қатысты қолданыстағы нормативтік құжаттардың ұсыныстарына, атап айтқанда, цервикалды пессарийлерді қолдануға, сондай-ақ жеке зерттеулер мен дифференциалды емес дисплазия және истмикалық-цервикалды жеткіліксіздігі бар жүкті әйелдерді бақылаудағы клиникалық тәжірибеге негізделген.

Түйін сөздер: гениталдық пролапс, жатыр мойнының түсуі, жүктілік, босану, перфорацияланған акушерлік пессарий, алдын алу, емдеу, босандыру.

Данные авторов:

Жабченко И.А. (корреспондирующий автор) – д.м.н., профессор, заведующий отделением патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», тел. +380675043518, e-mail: izhab@ukr.net. ORCID: 0000-0001-5622-5813.

Трохимович О.В. – д.м.н., заведующий отделением планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», тел. +380994112200, e-mail: o.trohimovych@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7423-528.

Бондаренко Е.Н. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», тел. +380935854052, e-mail: helenabondarenki@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7891-4492.

Геревич Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», тел. +380935235212, e-mail: boxofnadiya@bigmir.net, ORCID: 0000-0002-1750-135X.

Адрес для корреспонденции: Жабченко И.А., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г.Киев, 04050, ул. П. Майбороды, 8.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Жабченко И.А., Бондаренко Е.Н.**

научный дизайн – **Жабченко И.А., Трохимович О.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Жабченко И.А., Бондаренко Е.Н.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Жабченко И.А., Трохимович О.В.**

создание научной статьи – **Бондаренко Е.Н., Геревич Н.В.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования. Ведение клинического случая осуществляли на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.177

DOI: 10.37800/RM.2.2022.63-69

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЖИВОРОЖДЕНИЯ ДИХОРИАЛЬНОЙ ТРИАМНИОТИЧЕСКОЙ ТРОЙНИ ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

А.Т. Абшекенова¹, С.Д. Бабаджанова², Ш.К. Карибаева¹¹Международный Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан;²ГКП на ПХВ «Городская поликлиника № 10», Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Синдром поликистозных яичников является наиболее распространенным гормональным заболеванием у женщин и отмечается примерно у 80% женщин с ановуляторным бесплодием. На сегодняшний день ингибиторы ароматазы используются в качестве терапии первой линии у женщин с ановуляторным бесплодием, у которых отсутствуют другие факторы бесплодия.

Цель исследования: представить клинический случай живорождения дихориальной триамниотической тройни после стимуляции овуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников.

Методы: В статье описан клинический случай живорождения дихориальной триамниотической тройни после стимуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников у пациентки с первичным бесплодием, связанным с отсутствием овуляции.

Результаты: На момент публикации статьи рожденная тройня с благоприятным исходом выписана из родильного дома вместе с матерью.

Заключение: Активное использование для стимуляции овуляции в практике репродуктологов таких препаратов, как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы помогли забеременеть многим пациенткам с ановуляторной формой бесплодия. Но наряду с этим возросли и риски наступления многоплодной беременности вследствие созревания двух и более фолликулов на фоне приема этих препаратов. Пациенты должны быть предупреждены и быть готовы морально и физически как к вынашиванию многоплодной беременности, так и к факту редукции эмбрионов.

Нужно отметить, что немаловажным фактом является преемственность и совместная работа репродуктолога и акушеров-гинекологов на уровне первичной медико-санитарной помощи при вынашивании такой беременности, а также неонатологов – для дальнейшего выхаживания детей.

Ключевые слова: ановуляторное бесплодие, стимуляция овуляции, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ингибиторы ароматазы, многоплодная беременность.

Введение: Нарушения овуляции являются частыми причинами бесплодия, и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) занимает практически лидирующее место среди указанных нарушений. В общей популяции бесплодных женщин СПКЯ имеет распространенность от 5% до 15% в зависимости от фенотипа, этнической принадлежности и используемой системы классификации [1].

Синдром поликистозных яичников является распространенным эндокринным заболеванием женщин, характеризующимся гетерогенным проявлением гиперандрогении и овуляторной дисфункции. Этиология неизвестна, но имеет важные долгосрочные последствия для здоровья, связанные с диабетом 2 типа, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и карциномой эндометрия [2].

За последние два десятилетия были сформулированы три альтернативных определения диагноза СПКЯ. Наиболее широко используемые критерии Национального института здоровья включают клинический и/или биохимический гиперандрогенизм и хроническую ановуляцию. Роттердамские критерии предполагают, что СПКЯ следует диагностировать по двум из следующих трех критериев: олигоановуляция, клинический или биохимический гиперандрогенизм и поликистоз яичников на УЗИ (рисунок 1). Самые последние критерии Общества изучения избытка андрогенов и СПКЯ рекомендуют определять СПКЯ как клиническую или биохимическую гиперандрогению, связанную с овуляторной дисфункцией в форме олигоановуляции или СПКЯ [3].

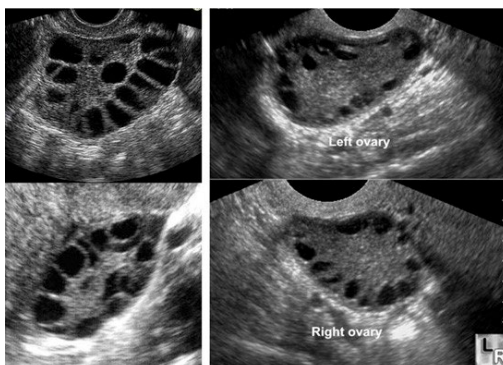


Рисунок 1 – Мультифолликулярные яичники при ультразвуковом исследовании органов малого таза

СПКЯ является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, поражающим молодых женщин. Он может проявляться широким спектром признаков и симптомов, включая акне, гирсутизм, ожирение, нарушения менструального цикла и бесплодие. Эти признаки могут быть вызваны избытком андрогенов, ановуляцией, резистентностью к инсулину и последующим метаболическим синдромом.

Точная этиология СПКЯ до сих пор неясна, но, вероятно, это сложное взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды. Семейный анамнез СПКЯ повышает риск развития этого состояния. Другие способствующие факторы включают низкий вес при рождении, преждевременное половое созревание, ожирение, сахарный диабет и прием противозачаточных препаратов [1].

Из-за множества проявлений на протяжении всей жизни женщины СПКЯ может оказывать большое влияние на метаболическое, сердечно-сосудистое, репродуктивное и психологическое благополучие человека. Следовательно, это важный синдром, который необходимо распознавать и лечить соответствующим образом [4].

У женщин с СПКЯ часто наблюдается повышенная пульсация гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что приводит к увеличению высвобождения лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом и повышенному соотношению ЛГ / фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). ЛГ стимулирует синтез андрогенов тека-клетками, в то время как ФСГ стимулирует ароматизацию андрогенов в эстроген клетками гранулезы и созревание фолликулов. Внутриовариальные андрогены стимулируют рост преантральной и ранней антральной стадий фолликула, тем самым способствуя начальному привлечению фолликула, в то время как повышенные уровни андрогенов вызывают атрезию на более поздних антральных стадиях. Этот проатретический эффект андрогенов начинается, когда фолликулогенез переключается с гонадотропин-независимой начальной фазы на фазу циклического набора, зависимость от ФСГ, при диаметре фолликула приблизительно 2-5 мм. У женщин с СПКЯ уровни ФСГ в сыворотке немного ниже, чем во время фолликулярной фазы, поэтому ароматизация избыточных андрогенов недостаточна и фолликулы не претерпевают окончательного ФСГ-зависимого созревания, что приводит к доминантному фолликулу [5].

Таким образом, основные методы лечения ановуляторного бесплодия, связанного с СПКЯ, направлены на смещение баланса внутриовариального синтеза стероидов от чрезмерного синтеза андрогенов, вызванного ЛГ-инсулином лептином и приводящего к атрезии фолликулов, в сторону конечного развития доминантного фолликула, обусловленного ФСГ [6].

Существует множество вариантов лечения СПКЯ:

- Коррекция образа жизни и снижение веса
- Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (кломифена цитрат (КЦ), тамоксифен)
- Метформин
- Ингибиторы ароматазы (летрозол)
- Инозитол
- Дриллинг яичников
- Стимуляция низкими дозами фолликулостимулирующего гормона
- Контролируемая стимуляция яичников и экстракорпоральное оплодотворение

Ингибиторы ароматазы (ИА) – это новый класс препаратов, которые были введены для индукции овуляции в

2001 году Митвалли и Каспером. За последние десять лет были собраны данные многих клинических испытаний, и есть доказательства того, что летрозол может быть так же эффективен, как КЦ, но данные об исходах различаются. ИА похожи по действию на КЦ, вводимые перорально, но из-за короткого периода полувыведения, составляющего 48 часов, ИА оказывают меньше побочных эффектов на ткани-мишени эстрогена, такие как эндометрий и шейка матки, по сравнению с КЦ [7-9].

ИА подавляют выработку эстрогена путем ингибирования изоферментов 2A6 и 2C19 цитохрома P450 ферментного комплекса ароматазы [10]. Они подавляют петлю отрицательной обратной связи эстрогена в гипоталамусе и приводят к усилению импульсов ГнРГ. Повышенный уровень ГнРГ стимулирует гипофиз к выработке большего количества фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который вызывает развитие фолликулов в яичниках. Поскольку ИА не истощают рецепторы эстрогена в отличие от КЦ, центральный механизм обратной связи остается нетронутым и по мере роста доминантного фолликула и повышения уровня эстрогена происходит нормальная отрицательная обратная связь.

Большое многоцентровое двойное слепое РКИ с участием 750 пациентов продемонстрировало, что летрозол улучшает исходы беременности по сравнению с КЦ [11]. Все пациенты имели ановуляторный СПКЯ со средним ИМТ 35 кг/м² и были случайным образом распределены для приема летрозола или КЦ на срок до пяти циклов лечения. Начальные дозы составляли 50 мг КЦ или 2,5 мг летрозола; дозы увеличивали, если не было ответа, на 100 и 5 мг, соответственно, до максимальных 150 и 7,5 мг. При приеме летрозола совокупная частота овуляции была выше – 61,7% по сравнению с 48,3% (P<0,001). Живорождение было достигнуто у 103 из 374 (27,5%) пациенток, принимавших летрозол, и у 72 из 376 (19,1%) в группе КЦ (соотношение частот – 1,44, 95% ДИ: 1,10–1,87). Не было значительных межгрупповых различий в отношении потери беременности (31,8% в группе летрозола и 29,1% в группе КЦ) или беременности двойней (3,4% и 7,4%, соответственно).

В Кокрановском обзоре 2014 года в 26 РКИ (n = 5560 женщин) летрозол сравнивали с плацебо, КЦ или лапароскопическим сверлением яичников. В 15 исследованиях (n = 2816) частота клинической беременности при приеме летрозола была выше, чем при приеме КЦ (OR 1,40, 95% ДИ: 1,18–1,65). В девяти исследованиях, сравнивающих летрозол с КЦ (n = 4783 женщины), OR для живорождений был в пользу летрозола (OR 1,64, 95% ДИ: 1,32–2,04). В 11 исследованиях (n = 2385) наблюдалось снижение частоты многоплодной беременности при использовании летрозола по сравнению с другими препаратами, вызывающими овуляцию (OR 0,38, 95% ДИ: 0,17–0,84). Не было получено доказательств разницы в частоте возникновения синдрома гиперстимуляции яичников между летрозолом и КЦ или летрозолом и плацебо; однако данный синдром был редким осложнением [12].

Таким образом, летрозол может использоваться в качестве терапии первой линии у женщин с ановуляторным бесплодием, у которых отсутствуют другие факторы бесплодия.

Цель исследования: представить клинический случай живорождения дихориальной триамниотической тройни после стимуляции овуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников.

Материалы и методы: В статье описан клинический случай живорождения дихориальной триамниотической

тройни после стимуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников у пациентки с первичным бесплодием, связанным с отсутствием овуляции, пролеченной в МКЦП «PERSONA» (Алматы, Казахстан).

Информация о пациенте: Пациентка М. 2000 г.р., обратилась в МКЦП «PERSONA» с жалобами на отсутствие беременности в течение 1,5 года при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции.

Анамнез жизни: Беременностей – 0. Туберкулез, вирусный гепатит А, кожно-венерические заболевания отрицает. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает.

Клинические данные: Рост – 163 см, вес – 50 кг, ИМТ – 18,8.

Менструальная функция: Менархе в 13 лет, менструации по 3-4 дня, умеренные, безболезненные, нерегулярные, с задержками до 10-15 дней. Дата последней менструации: 02.10.2020г. Половая жизнь – с 18 лет. Брак первый, зарегистрированный. Объективные данные – без особенностей. У супруга брак тоже первый, детей нет.

Диагностика:

Данные лабораторных и инструментальных исследований в МКЦП «PERSONA»: Гормоны: АМГ – 11,2 нг/мл, ФСГ – 3,35 МЕ/мл, ЛГ – 9,1 МЕ/мл., Пролактин – 531,4 мМЕ/л, Тестостерон – 0,78 нмоль/л, ТТГ – 1,34 мМЕ/л.

Анализ на ИППП – отрицательно.

Ультразвуковое исследование органов (УЗИ) органов малого таза: Размеры матки в пределах нормы. Мультифолликулярное строение яичников. Объемных образований не обнаружено.

Метросальпингография: Обе маточные трубы проходимы.

Спермограмма супруга: Нормозооспермия. (Кол-во сперм. в 1 мл. – 36м/мл, А+В – 50%, сперматозоиды с нормальной морфологией – 8%).

Кариотипы обоих супругов в пределах нормы.

Из анамнеза отмечает периодически появляющиеся фолликулярные кисты. Лечение: Учитывая нерегулярный ановуляторный менструальный цикл и данные полного лабораторно-инструментального обследования, рекомендовано проведение стимуляции овуляции с дальнейшим назначением триггера.

Была проведена стимуляция овуляции ингибитором ароматазы (летрозол, KERN PHARMA, S.L., Испания) с 5 дня менструального цикла в дозировке 5 мг/сут в течение 5 дней. На фоне стимуляции отмечается рост 2-х фолликулов. При достижении одним из фолликулов размера 18-20 мм был назначен триггер в виде ХГЧ (Хорионический Гонадотропин Человеческий, Московский Эндокринный завод, Россия) в дозировке 5000 Международных Единиц (МЕ) внутримышечно. При контрольном ультразвуковом осмотре через 48 часов после триггера на факт овуляции отмечается персистенция фолликула, овуляция не установлена.

Вторая стимуляция была назначена так же летрозолом в дозировке 5,0 мг/сут. в течение 7 дней. Отмечается рост 1-го фолликула в правом яичнике при фолликулометрии. С учетом предыдущей ситуации был назначен двойной триггер: ХГЧ 10 000 ЕД внутримышечно + диферелин 0,1 мг подкожно (Ipsen Pharma Biotech, Франция). На контрольном УЗИ факт овуляции подтвержден наличием желтого тела и появлением жидкости в позадаточном пространстве. Для поддержки лютеиновой фазы был назначен прогестерон вагинально (Гинопрогест, Exeltis Healthcare S.L., Испания) в дозировке 200 мг * 2 р/день на 14 дней. Беременность не наступила.

При третьей стимуляции на фоне приема летрозола 5,0 мг/сут. с 5 дня цикла в течение 5 дней был замечен

рост двух фолликулов справа. При достижении фолликулами диаметра 19-20 мм, введен триггер: ХГЧ 10 000 ЕД внутримышечно + диферелин 0,1 мг подкожно. После установления факта овуляции назначена поддержка лютеиновой фазы препаратом Гинопрогест в дозировке 200 мг * 2 р/день. Через 2 недели установлен уровень β -ХГЧ в крови 728,9 мЕД/мл, прогестероновая поддержка в вагинальной форме (Гинопрогест) по 200 мг * 2 р/день продолжена еще на 2 недели.

Результаты: Через одну неделю после положительного результата β -ХГЧ проведено УЗИ малого таза, при котором выявлено 2 плодных яйца в полости матки. Поддержка беременности продолжена в той же дозировке. Еще через 2 недели на УЗИ ОМТ выявлено 2 плодных яйца и 3 эмбриона, соответствующие сроку гестации. Выставлен диагноз: Беременность тройней. С учетом акушерских рисков, пациентке было предложено проведение редукции одного плода, от чего пациентка категорически отказалась. Для дальнейшего ведения беременности была направлена в поликлинику по месту жительства.

Беременность протекала на фоне железодефицитной анемии легкой степени. Биохимический скрининг в 12 недель не выявил отклонений сывороточных маркеров для хромосомной патологии плодов.

УЗИ от 13.04.2021 года: Беременность 12 недель \pm 2 дня. Дихориальная триамниотическая тройня. Длина шейки матки 37 мм, внутренний зев закрыт.

С учетом высоких рисков невынашивания беременности рекомендована хирургическая коррекция шейки матки. В сроке 15-16 недель в условиях стационара произведена хирургическая коррекция шейки матки по Любимовой-Мамедалиевой. Операция прошла без осложнений, пациентка отпущена домой с рекомендациями.

В сроке 30 недель пациентка обратилась в приемный покой родильного дома 3 уровня с жалобами на схваткообразные боли внизу живота регулярного характера. Схватки – 2-3 за 10 мин, по 20-25 сек, слабой силы. При осмотре был выставлен диагноз: Беременность 30 недель. Дихориальная, триамниотическая тройня. 1 период родов. ИЦН. Учитывая срок беременности 30 недель, дихориальную, триамниотическую тройню, 1 период родов, решено родоразрешать путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. В результате кесарева сечения родились 3 недоношенных ребенка. Пол первого ребенка – мужской, вес – 902 г, рост – 31 см, оценка по шкале Апгар – 3/5 баллов. Второй ребенок – женского пола, вес – 924 г, рост – 32 см., оценка по шкале Апгар – 4/6 баллов. Третий ребенок – женского пола, вес – 916 г, рост – 32 см, оценка по шкале Апгар – 4/6 баллов.

Диагноз при рождении: Недоношенность в сроке 30 недель. РДС 1 типа. ДН II степени. Ателектазы легких. Морфофункциональная незрелость. Экстремально низкая масса тела.

После оказания реанимационных мероприятий сразу после родов все трое детей были госпитализированы в отделение реанимации новорожденных. На 25 день жизни, учитывая положительную динамику, были переведены в отделение патологии новорожденных. За период пребывания в отделении отмечается купирование патологических состояний, улучшение общего состояния, прибавка веса, в связи с чем на 45 день жизни дети весом 2403 гр., 2234 гр., 1985гр. были выписаны для дальнейшей лазерной коагуляции сетчатки хориоретинальных повреждений. Оперативное лечение прошло успешно. В данный момент состояние детей оценивается как удовлетворительное и они находятся с матерью дома.

Дата	Событие
08.11.2020г.	Обращение к репродуктологу для планирования беременности.
25.02.2021г.	Визуализация 2х плодных яиц в полости матки после стимуляции овуляции.
20.03.2021 г.	Взятие на учет в Женскую консультацию по ведению беременности.
13.04.2021г.	1-ый УЗИ скрининг плодов.
30.04.2021г.	Коррекция ИЦН по Любимовой-Мамедалиевой.
14.08.2021г.	Проведение экстренного кесарево сечения в сроке 30 недель.
04.10.2021г.	Выписка детей домой из отделения патологии новорожденных с положительной динамикой.

Обсуждение: Опубликовано много литературных данных о том, что частота многоплодной беременности при стимуляции ИА намного ниже, чем при применении других препаратов [13]. Связано это в основном с тем, что ИА провоцируют рост одного фолликула, хотя возможно и созревание 2-х или 3-х фолликулов, как в данном клиническом случае.

В нашем случае ситуация также осложнилась дихориальной тройней из двух плодных яиц, визуализировавшихся при первом УЗИ.

Первоначально считалось, что недоношенные дети, рожденные в сроке 32 недели и более, имели такие же отдаленные результаты, как доношенные дети. Однако недавние исследования показали, что недоношенные дети подвергаются значительно более высокому риску респираторных заболеваний, требующих госпитализации, имеют более низкий IQ и плохую успеваемость. С увеличением недоношенности повышается риск инвалидности, включая церебральный паралич, нарушения слуха и зрения и вероятность неонатальной смерти [14].

Японские исследователи провели опрос 96 матерей тройняшек для изучения антенатальных осложнений при тройной беременности и веса тройни при рождении, а также сравнили с результатами контрольной группы из 122 матерей близнецов. В данном исследовании антенатальные осложнения возникали примерно в 80% случаев беременности как тройней, так и двойней. При многоплодной беременности частота токсикоза беременных составила 25,0%, анемии – 47,9%. Достоверной разницы в частоте антенатальных осложнений, токсикоза беременных и анемии между тройней и двойней не выявлено. С другой стороны, частота преждевременных родов и угрозы выкидыша была выше при тройнях (70,8% и 34,4%, соответственно), чем при беременности двойней (45,9% и 12,3%, соответственно). Средний вес при рождении был 1831,7 г на каждый отдельный плод из тройни и 5495,0 г на каждую тройню. Среди тройняшек, 94,7% имели низкую массу тела при рождении (<2500 г) [15].

Согласно данным американских авторов, более 9 из 10 тройняшек рождаются недоношенными (< 37 полных недель гестации) по сравнению с <1 из 10 одноплодных младенцев. Средний вес новорожденного из тройни (1698 г) вдвое меньше, чем у одноплодного новорожденного (3358 г). Младенческая смертность при тройнях и других многоплодных родах более высокого порядка в 12 раз выше, чем при одноплодных (93,7 по сравнению с 7,8 младенческих смертей на 1000 живорождений) [16].

Пациентки с многоплодной беременностью составляют группу высокого риска в отношении развития материнских и перинатальных осложнений. Это напрямую

связано с тем, что эволюционно организм беременной женщины приспособлен для вынашивания одного плода [17].

Точный механизм развития монозиготных многоплодных беременностей все еще недостаточно изучен и необходимо осознавать риски при росте 2-х и более фолликулов в процессе стимуляции овуляции. Пациенты должны быть информированы о возможном наступлении многоплодной беременности в таких ситуациях. Целесообразно со стороны репродуктологов предложить остановить стимуляцию и пропустить данный цикл для планирования беременности, предупредив пациента об обязательной контрацепции. В случае отказа пациенты должны быть готовы к редукции одного из плодов, хотя это тоже психологически тяжелый вопрос. Вынашивающие многоплодную беременность — это особый контингент, нуждающийся в проведении тщательного мониторинга на всех этапах беременности.

Успешное вынашивание многоплодных беременностей, а также выхаживание новорожденных зависит от преемственности в работе всех уровней оказания акушерско-гинекологической помощи и отделения новорожденных, что и было продемонстрировано в данном клиническом случае.

Заключение: Активное использование для стимуляции овуляции в практике репродуктологов таких препаратов, как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы помогли забеременеть многим пациенткам с ановуляторной формой бесплодия. Но наряду с этим возросли и риски наступления многоплодной беременности вследствие созревания двух и более фолликулов на фоне приема этих препаратов. Пациенты должны быть предупреждены и быть готовы морально и физически как к вынашиванию многоплодной беременности, так и к факту редукции эмбрионов.

Немаловажным фактом является преемственность и совместная работа репродуктолога и акушеров-гинекологов на уровне первичной медико-санитарной помощи при вынашивании такой беременности, а также неонатологов – для дальнейшего выхаживания детей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31. – P. 2841-2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>.
2. March W.A., Moore V.M., Willson K.J., Phillips D.I.W., Norman R.J., Davies M.J. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25(2). – P. 544–551. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>.
3. Yildiz B.O., Bozdag G., Yapici Z., Esinler I., Yarali H. Prevalence, phenotype and cardio metabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27(10). P. 3067–3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>.
4. Berger J.J., Bates G.W. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome // *Int. J. Women's Health.* – 2014. – Vol. 6. – P. 613–621. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S48527>.
5. Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А. Шолохов Л.Ф. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // *Acta Biomedica Scientifica* – 2017. – № 4(2). – С. 9-14. [Panarina O.V., Rashidova M.A., Belen'kaya L.V., Trofimova T.A. Sholoxov L.F. Sovremennye predstavleniya o syndrome polikistoznykh yaichnikov // *Acta Biomedica Scientifica* – 2017. – №4(2). – S. 9-14. (in Russ.)]. https://doi.org/10.12737/article_59fad50f053c20.99807656.
6. Назаренко Т.А., Здановский В.М. Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению бесплодия). – М.: Медпресс-информ. – 2005. – 207 с. [Nazarenko T.A., Zdanovskij V.M. Sindrom polikistoznykh yaichnikov (sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu besplodiya). – M.: Medpress-inform. – 2005. – 207 s. (in Russ.)]. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Sindrom-polikistoznyh-yaichnikov.pdf>
7. Sadeghi H.M., Adeli I., Calina D., Docea A.O., Mousavi T., Daniali M., Nikfar S., Tsatsakis A., Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(2). – Art. ID 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>.
8. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E., American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society. Disease State Clinical Review. Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2 // *Endocr Pract.* – 2015. – Vol. 21(12). – P. 1415-1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>.
9. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132(2). – P. 321-336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>.
10. Dickey R.P., Sartor B.M. Clomiphene Stair-Step Protocol for Women with Polycystic Ovary Syndrome // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 131(6). – P. 1165. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002669>.
11. Legro R.S., Bryski R.G., Diamond M.P., Coutifaris C., Schlaff W.D., Casson P., Christman G.M., Huang H., Yan Q., Akvero R., Haisenleder D.J., Barnhart K.T., Bates G.W., Usadi R., Lucidi S., Baker V., Trussel J.C., Krawetz S.A., Snyder P., Ohl D., Santoro N., Eisenberg E., Zhang H. for the NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus Clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371(2). – P. 119-129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313517>.
12. Franik S., Kremer J.A.M., Nelen W.L.D.M., Farquhar C., Majoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 103(2). – P. 353-355. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.016>.
13. Николаенков И.П., Кузьминых Т.У., Тарасова М.А., Серегина Д.С. Особенности течения беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2020. – № 5(69). – С. 105-112. [Nikolaenkov I.P., Kuz'minykh T.U., Tarasova M.A., Seregina D.S. Osobennosti techeniya beremennosti u pacientok s sindromom polikistoznykh yaichnikov // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* – 2020. – № 5(69). – S. 105-112 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD695105-112>.
14. Jahan R., Jahan K., Afrose R., Akhter S., Fatema S., Dey S., Khan M.M. Obstetric Outcome of Multiple Pregnancy in a Medical College Hospital // *Mymensingh Med J.* – 2021. – Vol. 30(3). – P. 633-637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226448/>.
15. Yokoyama Y., Shimizu T., Hayakawa K. [Antenatal complications in triplet pregnancies and birth weights of triplets compared with those of twins (in Japanese)] // *Nihon Koshu Eisei Zasshi.* – 2015. – Vol. 42(2). – P. 113-120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7718906/>.
16. Keith L.G., Oleszczuk J.J. Triplet births in the United States. An epidemic of high-risk pregnancies // *J. Reprod. Med.* – 2012. – Vol. 47(4). – P. 259-265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12012876/>.
17. Краснопольский В.И., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Жарова А.А. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности // *Альманах клин. мед.* – 2015. – №37. – С. 32-40 [Krasnopol'skij V.I., Novikova S.V., Cívcivadze E.B., Zharova A.A. Vedenie beremennosti i rodov pri mnogoplodnoj beremennosti // *Al'manax klin. med.* – 2015. – №37. – S. 32-40. (in Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_23283534_43599984.pdf.

LIVE BIRTH OF DICHORIOUS TRIAMNIOTIC TRIPLE AFTER OVULATION STIMULATION BY AROMATASE INHIBITORS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: A CLINICAL CASE

A. Abshekenova¹, S. Babadzhanova², Sh. Karibayeva¹

¹International Clinical Center for Reproductology «PERSONA,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²State Utility Company on the Right of Economic Management «City Polyclinic No. 10», Almaty, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Polycystic ovary syndrome is the most common hormonal disease in women and is noted in approximately 80% of women with anovulatory infertility. Today, aromatase inhibitors are used as first-line therapy in women with anovulatory infertility who lack other infertility factors.

The purpose was to present a clinical case of live birth of dichorial triamniotic triplets after ovulation stimulation with aromatase inhibitors in polycystic ovary syndrome.

Methods: The article describes the clinical case of live birth of dichorial triamniotic triplets after stimulation with aromatase inhibitors in polycystic ovary syndrome in a patient with primary infertility associated with lack of ovulation.

Results: By publication, the triplets born with a favorable outcome, and the mother, were discharged from the maternity hospital.

Conclusion: The active use of such drugs as antiestrogens and aromatase inhibitors to stimulate ovulation in the practice of reproductologists has helped many patients with anovulatory infertility become pregnant. At the same time, the risks of multiple pregnancies also increase due to the drug-induced maturation of two and more follicles. Patients should be warned and be prepared mentally and physically both for carrying a multiple pregnancy and for the fact of embryo reduction.

Such pregnancy requires successive and joint attention of a fertility specialist and obstetricians at the PHC level and neonatologists while further nursing the children.

Keywords: *anovulatory infertility, ovulation stimulation, polycystic ovary syndrome (PCOS), aromatase inhibitors, multiple pregnancy.*

ПОЛИКИСТОЗДЫ АНАЛЫҚ БЕЗДЕР СИНДРОМЫ КЕЗІНДЕГІ АРОМАТАЗА ИНГИБИТОРЛАРЫМЕН ОВУЛЯЦИЯНЫ СТИМУЛЯЦИЯ ЖАСАУ АРҚЫЛЫ ПАЙДА БОЛҒАН ДИХОРИЯЛЫҚ ТРИАМНИОТИКАЛЫҚ ҮШТІКТИҢ ТІРІ ТУЫЛУЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

А.Т. Абшекенова¹, С.Д. Бабаджанова², Ш.К. Карибаева¹

¹«PERSONA» халықаралық клиникалық репродуктология орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«№ 10 қалалық емхана» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорны, Алматы, Қазақстан Республикасы.

Андатпа

Өзектілігі: Поликистозды аналық бездер синдромы әйелдерде жиі кездесетін гормондық ауру болып табылады және аналық бедеулігі бар әйелдердің шамамен 80%-ында ағап өтіледі. Бүгінгі таңда ароматаза ингибиторлары бедеуліктің басқа факторлары жоқ ановуляторлық бедеулігі бар әйелдерде бірінші кезектегі терапия ретінде қолданылады.

Зерттеу мақсаты: Поликистозды аналық бездер синдромы кезіндегі ароматаза ингибиторларымен жасалған овуляция стимуляциясынан кейін пайда болған дихориальды триамниотиялық үшемдердің тірі тууының клиникалық жағдайын ұсыну.

Әдістер: Мақалада овуляцияның жоқтығына байланысты алғашқы бедеулікпен ауыратын науқаста поликистозды аналық бездерді ароматаза ингибиторларымен стимуляциядан кейін дихориальды триамниотиялық үшемдердің тірі тууының клиникалық жағдайы сипатталады.

Нәтижелері: Мақала жарияланған сәтте қолайлы нәтижемен туған триплеттер анасымен бірге перзентханадан шығарылды.

Қорытынды: Репродуктологтардың тәжірибесінде овуляцияны ынталандыру үшін антиэстроген, ароматаза ингибиторлары сияқты препараттарды белсенді қолдану ановуляциялық бедеулігі бар көптеген науқастарға жүкті болуға көмектесті. Бірақ сонымен қатар, осы препараттарды қабылдау кезінде екі немесе одан да көп фолликулалардың пісіп-жетілуіне байланысты көпұрықты жүктілік қаупі де артты. Пациенттер көпұрықты жүктілікке де, эмбриондардың редукция фактісіне де ақыл-ой және физикалық тұрғыда дайын болуы керек және ескертілуі керек.

Айта кету керек, мұндай жүктілікті жүргізуде репродуктолог пен акушер-гинекологтардың алғашқы медициналық-санитарлық көмек деңгейіндегі, сондай-ақ неонатологтардың балаларды одан әрі емізудегі сабақтастығы мен бірлескен жұмысы маңызды факт болып табылады.

***Кілт сөздер:** ановуляторлық бедеулік, овуляциялық стимуляция, полицистикалық овари синдромы (ПКОС), ароматаза ингибиторлары, жүктіліктің еселігі.*

Данные авторов:

Абшекенова А.Т. (автор для корреспонденции) – врач гинеколог-репродуктолог, Международный Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан, тел. 87078305002, e-mail: abshekenova@gmail.com, ORCID - 0000-0002-3138-6650

Карибаева Ш.К. – канд. мед. наук, врач гинеколог-репродуктолог, директор по стратегическому развитию, Международный Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан, sh.karibaeva@gmail.com, ORCID - 0000-0001-5691-8652

Бабаджанова С.Д. – врач акушер-гинеколог, заведующая Женской консультацией, ГКП на ПХВ «Городская поликлиника № 10», Алматы, Казахстан, babadzhanova.saule@inbox.ru, ORCID- 0000-0001-8591-045

Адрес для корреспонденции: Абшекенова А.Т., ул. Утепова 32А, г. Алматы, Казахстан.

Вклады авторов:

Научный дизайн – **Абшекенова А.Т., Карибаева Ш.К.**

Исполнение исследования, анализ результатов, написание статьи – **Абшекенова А.Т., Карибаева Ш.К.,**

Бабаджанова С.Д.

Финансирование: Исследование проведено на базе Международного Клинического Центра Репродуктологии PERSONA и ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №10».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

УДК: 618.12-089.84

DOI: 10.37800/RM.2.2022.70-76

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ж.Т. Амирбекова¹, М.Д. Аушева¹, С.Д. Байтемирова¹, К.В. Комарова¹, Д.А. Осипенко¹
¹НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Частота бесплодных браков в Казахстане варьирует в пределах 15%. Это примерно 20 тысяч пар, то есть каждая шестая семья в Казахстане бесплодна. Для решения данной проблемы в 2021 году стало возможным проведение ЭКО по государственной программе «Ансаған сәби». К 2022 году количество квот по данной программе выросло до 7 тыс. Однако в случае трубного фактора бесплодия существует вероятность достичь естественной беременности после проведения малоинвазивной хирургии.

Цель исследования - анализ исходов беременности у пациенток с трубным фактором бесплодия после лапароскопического лечения.

Методы: Всего в исследование были включены 190 пациенток, перенесших лапароскопию по поводу трубного фактора бесплодия в период с февраля 2018 по январь 2019 г. в отделении оперативной гинекологии Регионального акушерско-гинекологического центра (РАГЦ) г. Караганды. Пациентки были разделены на группы в зависимости от тяжести тазовых спаек, гидросальпинкса и строения фимбрий. В статье представлен анализ влияния заболеваний фаллопиевых труб на послеоперационные исходы спонтанной беременности после лапароскопического лечения.

Результаты: Беременность наступила у 88 из 190 пациенток, включённых в исследование (частота наступления беременности – 46,3%). Выявлено, что спайки малого таза, гидросальпинкс и повреждение бахромок фаллопиевых труб влияют на частоту естественной беременности после операции. В 19 из 88 случаев (21,6%) была зафиксирована внематочная беременность. Перитубарные спайки и повреждение структуры фимбрий значительно увеличивали частоту послеоперационной внематочной беременности ($p < 0,001$).

Заключение: Было определено, что тазовые спайки, перитубарные спайки, гидросальпинкс и повреждение бахромок фаллопиевых труб могут влиять на исходы послеоперационной беременности и привести к отсутствию естественной беременности после операции. Частота внематочной беременности увеличивается со степенью спаечного процесса в малом тазу и степенью повреждения бахромок фаллопиевых труб.

Ключевые слова: лапароскопия, трубное бесплодие, частота наступления беременности (ЧНБ), трубная беременность.

Введение: Согласно данным статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 г.», частота бесплодных браков в Казахстане варьирует в пределах 15%. Это примерно 20 тысяч пар, то есть каждая шестая семья в Казахстане бесплодна [1]. Для решения данной проблемы в 2021 году стало возможным проведение ЭКО по государственной программе «Ансаған сәби». К 2022

году количество квот по данной программе выросло до 7 тыс. Однако в случае трубного фактора бесплодия (ТФБ) существует вероятность достичь естественной беременности после проведения малоинвазивной хирургии.

Трубное бесплодие вызывается изменениями в структуре и функции фаллопиевых труб в результате хронического сальпингита, перитубарного воспаления и аномального развития фаллопиевых труб. Данные изменения, снижают перистальтику и влияют на захват яйцеклетки, оплодотворение и транспорт оплодотворенных яйцеклеток [2]. С тех пор, как Fergers впервые выполнил лапароскопический лизис спаек в 1933 году и применил эндоскопическую технологию лечения, лапароскопия стала наиболее часто используемым методом лечения ТФБ во всем мире. Однако послеоперационное наблюдение показывает, что у части пациенток все еще отмечаются неудовлетворительные исходы беременности [3-7].

В настоящем исследовании изучались исходы беременности у пациенток с ТФБ, чтобы определить клиническую ценность лапароскопии при лечении ТФБ.

Цель исследования – анализ исходов беременности у пациенток с трубным фактором бесплодия после лапароскопического лечения.

Материалы и методы: Ретроспективно проанализированы клинические данные 200 пациенток, перенесших лапароскопию по поводу ТФБ в период с февраля 2018 г. по январь 2019 г. в отделении оперативной гинекологии Регионального акушерско-гинекологического центра (РАГЦ) г. Караганда.

Всего критериям включения соответствовали 190 пациенток. Возраст исследуемых колебался от 20 до 40 лет, средний возраст пациенток составил $34 \pm 2,1$ года. Период бесплодия составил 1-14 лет, средняя продолжительность – 4 года. Структура бесплодия включала 87 случаев (45,7%) первичного бесплодия и 103 случая (54,3%) вторичного бесплодия. Достоверных статистических различий между группами по вышеперечисленным показателям отмечено не было.

Критерии включения: 1. Небеременные женщины репродуктивного возраста, состоящие в браке более одного года, живущие нормальной половой жизнью и не принимающие мер контрацепции. 2. Диагностированный ТФБ.

Критерии исключения: 1. Бесплодие, вызванное другими причинами (мужской фактор, неуточненное бесплодие и т.п.). 2. Маточный и цервикальный фактор (наличие миом, эндометрит, окклюзия цервикального канала и т.п.). 3. Эндокринные декомпенсированные заболевания, эндокринный фактор бесплодия. 4. Острые воспалительные заболевания малого таза.

Критерии группировки пациенток, включённых в исследование

Пациенты были сгруппированы согласно тяжести тазовой адгезии, тяжести гидросальпинкса и фимбриального строения фаллопиевых труб (таблица 1). Из 190 пациенток, включённых в исследование, у 140 были тазовые спайки (73,6%), у 66 был гидросальпинкс (34,7%), и у 129

были аномальные структуры фимбрий, включая атрезия фаллопиевых труб, аномальное развитие бахромок и дистальная обструкция (67.8%).

Критерии оценки и классификации тазовой адгезии: отсутствие спаек (балл: 0); легкая адгезия: пленчатая <25% (1 балл); перепончатая 25-50% (2 балла); умеренная адгезия: пленчатая \geq 5% (3 балла); плотная <25% (4 балла); сильная адгезия: плотная 25-50% (5 баллов); плотная \geq 50% (6 баллов).

Критерии оценки и классификации тяжести гидросальпинкса: если диаметр дистального конца фаллопиевой трубы гидросальпинкса был <1,5 см, он определялся как легкий гидросальпинкс; при 1,5–3,0 см, он определялся как умеренный гидросальпинкс, а при > 3,0 см, он определялся как тяжелый гидросальпинкс.

Критерии оценки и классификации фимбриального строения фаллопиевых труб: строение бахромок классифицировали в зависимости от того, повреждена ли слизистая ткань бахромок фаллопиевых труб, что было выявлено при лапароскопии. Когда слизистая оболочка фимбрий была интактной и имела нормальный цвет, пациентки определялись как имеющие интактные фимбрий (слабая степень поражения). Пациентки, у которых присутствовала только часть ткани слизистой оболочки фимбрий, ткань фимбрий была частично обернута и срослась, были определены как имеющие сохраненные фимбрий (средняя степень поражения). Пациентки, у кого не было ткани слизистой оболочки бахромок или очень мало слизистой оболочки бахромок, были определены как имеющие разрушение структуры бахромок (тяжелая степень).

Таблица 1 – Распределение пациенток, включённых в исследование, по степени тяжести состояния

Степень тяжести	Группа 1 – пациентки с тазовой адгезией	Группа 2 – пациентки с гидросальпинксом	Группа 3 – пациентки с поражением структуры фимбрий
Слабая/легкая степень	64	7	41
Средняя/умеренная степень	64	17	61
Тяжелая степень	29	42	27
Итого	140	66	129

Хирургические процедуры

Всем пациенткам была проведена комбинированная гистероскопия и лапароскопия. При обнаружении патологии, дефекты были исправлены. Тем, у кого были обнаружены тазовые спайки, была произведена операция по их лизису, при обнаружении гидросальпинкса, перитубарных спаек – пластика и восстановление фаллопиевой трубы, сальпингостомия.

Статистический анализ

Данные были импортированы в программу SPSS 17.0 для анализа. Проценты сравнивались с использованием критерия χ^2 . Уровень контроля: $\alpha = 0,05$. $P < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты:

Тазовая адгезия и послеоперационные исходы беременности

Из 140 пациенток со спайками малого таза у 64 была легкая степень спаек, у 46 из них наступила спонтанная беременность в течение 2 лет после операции (частота наступления естественной беременности (ЧНБ) – 71,08%). Еще 47 пациенток имели спаечный процесс средней степени тяжести. У 24 из них наступила спонтанная беременность в течение 2 лет после операции (ЧНБ – 51,06%). У 29 пациенток была диагностирована выраженная спаечная форма, из них у 8 наступила спонтанная беременность в течение 2 лет после операции (ЧНБ = 27,58%). Эти результаты показывают, что ЧНБ снижается по мере увеличения степени спаечного процесса в малом тазу. Разница между группами не была статистически значимой ($\chi^2 = 16,486$, $P = 0,003$) (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние спаечного процесса малого таза на послеоперационный исход беременности

Группа	Общее количество случаев	Количество беременностей	Случаи отсутствия беременности	Вероятность наступления естественной беременности, %
Группа слабой адгезии	64	46	18	71,8
Группа средней адгезии	47	24	23	51,06
Группа тяжелой адгезии	29	8	21	27,58
Итого	140	78	62	55,72

Гидросальпинкс и послеоперационные исходы беременности

Из 66 пациенток с гидросальпинксом у 7 был гидросальпинкс легкой степени, у 3 из них наступила спонтанная беременность в течение 2 лет после операции (ЧНБ – 42,86%). Еще 17 пациенток имели гидросальпинкс средней степени тяжести, у 2 из них наступила самостоятельная беременность в течение 2 лет после операции (ЧНБ – 11,7%). Гидросальпинкс тяжелой степени тяжести был у 42 пациенток, у 7 из них наступила самопроизвольная беременность в течение 2 лет после операции (ЧНБ – 16,66%). Эти результаты показывают, что более высокая степень тяжести гидросальпинкса оказывает более сильное влияние на послеоперационную естественную беременность. ЧНБ у пациенток с гидросальпинксом тяжелой степени была значительно ниже, чем у пациенток с гидросальпинксом легкой или средней степени тяжести. Разница между группами не была статистически значимой ($\chi^2 = 3,457$, $P = 0,485$) (таблица 3).

Таблица 3 – Влияние гидросальпинкса на послеоперационный исход беременности

Группа	Общее количество случаев	Количество беременностей	Случаи отсутствия беременности	Вероятность наступления естественной беременности, %
Легкая степень гидросальпинкса	7	3	4	42,86
Умеренная степень гидросальпинкса	17	2	15	11,7
Тяжелая степень гидросальпинкса	42	7	36	16,666
Итого	66	12	55	20,2

Фимбриальное строение фаллопиевых труб и послеоперационные исходы беременности

Из 41 пациентки с интактными фимбриями у 30 наступила спонтанная беременность в течение 2 лет после операции (ЧНБ – 73,17%). Всего у 61 пациентки сохранились фимбрии, у 27 из них наступила самостоятельная беременность в течение 2 лет после операции (ЧНБ – 44,26%). Еще у 27 пациенток были повреждены фимбрии, у двух из них наступила самопроизвольная беременность в течение 2 лет после операции (ЧНБ – 7,4%). Эти результаты показывают, что тяжесть повреждения структуры фимбрий прямо пропорционально влияет на послеоперационную естественную беременность. ЧНБ у пациенток с поврежденными фимбриями была значительно ниже, чем у пациенток с сохраненными и интактными фимбриями, причём разница была статистически значимой ($\chi^2 = 28,470$, $P < 0,001$) (таблица 4).

Таблица 4 – Влияние строения бахромок фаллопиевой трубы на послеоперационный исход беременности

Группа пациенток	Общее количество случаев	Количество беременностей	Случаи отсутствия беременности	Вероятность наступления естественной беременности, %
Группа с интактными бахромками	41	30	11	73,17
Группа со структурно сохраненными бахромками	61	27	34	44,26
Группа со структурно поврежденными бахромками	27	2	25	7,4
Итого	129	59	70	45,7

Корреляция между поражением фаллопиевых труб и частотой послеоперационной внутриматочной беременности *Тазовые спайки и внутриматочная беременность*

Среди пациенток со спайками таза 78 забеременели естественным путем после операции. Из этих 78 у четырех наступила внутриматочная беременность (частота внутриматочной беременности – 5,12%). Из четырех пациенток с внутриматочной беременностью у двух были легкие тазовые спайки (частота внутриматочной беременности – 4,34%), у одной были умеренные тазовые спайки (частота внутриматочной беременности – 4,16%) и у одной были тяжелые тазовые спайки (частота внутриматочной беременности – 12,5%). Не было существенной разницы в частоте внутриматочной беременности между различными степенями тяжести спаек таза ($\chi^2 = 0,997$, $P = 0,911$) (таблица 5).

Таблица 5 – Влияние степени тяжести тазовых спаек на частоту внематочной беременности

Группа пациенток	Количество беременностей	Количество внематочных беременностей	Количество нормальных беременностей	Частота внематочной беременности (%)
Группа слабой адгезии	46	2	44	4,34
Группа средней адгезии	24	1	23	4,16
Группа сильной адгезии	8	1	7	12,5
Итого	78	4	74	5,12

Гидросальпинкс и внематочная беременность

У 12 пациенток с гидросальпинксом беременность наступила естественным путем после операции. Из 12 у четырех была внематочная беременность (частота внематочной беременности – 33,33%). Из четырех пациенток, у одной был легкий гидросальпинкс (частота внематочной беременности – 33,33%), у другой был умеренный гидросальпинкс (частота внематочной беременности – 50%), а у двух был тяжелый гидросальпинкс (частота внематочной беременности – 28,57%). Эти результаты показывают, что частота внематочной беременности была выше у пациенток с гидросальпинксом, но достоверной разницы между различными степенями поражения отмечено не было ($\chi^2 = 0,321$, $P = 0,989$) (таблица 6).

Таблица 6 – Влияние степени тяжести гидросальпинкса на частоту внематочной беременности

Группа пациенток	Количество беременностей	Количество внематочных беременностей	Количество нормальных беременностей	Частота внематочной беременности (%)
Легкая группа гидросальпинкса	3	1	1	33,33
Умеренная группа гидросальпинкса	2	1	1	50
Тяжелая группа гидросальпинкса	7	2	2	28,57
Итого	12	4	4	33,33

Обсуждение: Тазовая адгезия является основной причиной ТФБ. В Европейских рекомендациях по предотвращению спаек в гинекологической хирургии Европейского общества гинекологической эндоскопии (ESGE) выявлена четкая корреляция между спаечным процессом и бесплодием [8]. В настоящем исследовании лапароскопическое лечение тазовых спаек легкой и средней степени тяжести было эффективным. Было обнаружено, что ЧНБ увеличивалась по мере уменьшения тяжести тазовых спаек. Однако, хотя лапароскопическая операция по лизису перитонеальных спаек эффективна при лечении спаек легкой и средней степени тяжести, у пациенток с тяжелыми тазовыми спайками не только трудно восстановить наружную анатомическую структуру фаллопиевых труб, но и легко вызвать новую травму, тем самым создавая новые спайки. Кроме того, у этих больных серьезно нарушена внутренняя физиологическая функция фаллопиевых труб, поэтому послеоперационный эффект неудовлетворителен. Таким образом, у пациенток с тяжелыми тазовыми спайками целью операции должно быть создание благоприятных условий для последующего лечения (например, применения ВРТ).

Риск послеоперационной внематочной беременности возрастает по мере увеличения тяжести разрушения фимбрий. Поскольку восстановить слизистую оболочку фаллопиевой трубы после патологических изменений в результате хирургического лечения очень сложно, идеального метода предотвращения послеоперационной внематочной беременности и повторного образования спаек не существует. Решение этой проблемы требует дальнейшего изучения.

Заключение: Естественная беременность наступила в 88 из 190 случаев, ЧНБ составила 46,3%. В 19 из 88 случаев (21,6%) была зафиксирована внематочная беременность. Было определено, что тазовые спайки, перитубарные спайки, гидросальпинкс и повреждение бахромок фаллопиевых труб могут влиять на исходы послеоперационной беременности и привести к отсутствию естественной беременности после операции. Частота внематочной беременности увеличивается со степенью тяжести спаечного процесса в малом тазу и степенью повреждения бахромок фаллопиевых труб.

Необходимо проведение дальнейшего исследования в отношении факторов, влияющих на наступление естественной беременности после малоинвазивной хирургии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году» [Statisticheskij sbornik «Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazaxstan i deyatel'nost' organizacij zdравooxraneniya v 2017 godu» (in Russ.)]. http://www.rcrz.kz/files/sbornik/sbornik_2018.doc
2. Павлова Т.В., Бирюкова Е.А., Струкова С.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с одноплодной и многоплодной беременностью после экстракорпорального оплодотворения // *Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Охрана репродуктивного здоровья - будущее России»*. 11-12 марта. – 2010. – С. 70-73 [Pavlova T.V., Biryukova E.A., Strukova S.A. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenshhin s odnoplodnoj i mnogoplodnoj beremennost'yu posle e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya // *Materialy Vserossijskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Oxрана reпродуктивного zdоров'ya - budushhee Rossii»*. 11-12 marta. – 2010. – S. 70-73 (in Russ.)].
3. Sun F., Yang S., Yang Y., Liu X., Xu H. Laparoscopic Management of 42 Cases of Tubal Stump Pregnancy and Postoperative Reproductive Outcomes // *J. Minim Invasive Gynecol.* – 2020. – Vol. 27(3). – P. 618-624. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.04.030>
4. Rana P., Kazmi I., Singh R., Afza, M., Al-Abbasi F. A., Aseeri A., Anwar F. Ectopic pregnancy: a review // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 288(4). – P.747-757. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2929-2>.
5. He L.Q., Cai X.Z., Wang Y., Wang X.F. Effect of GnRHa therapy following conservative laparoscopic surgery for endometriosis on clinical pregnant rate in patients with endometriosis-associated infertility // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2018.– Vol. 38(5). – P. 596-600. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2018.05.15>.
6. Yuan L., Jingying H., Xiujuan C., Chengying L., Xiaochen H., Xiume X., Yulong Z., Zihua C. Predictive value of a modified classification of fallopian tube status on prognosis of tubal factor infertility after laparoscopic surgery // *Medicine* – 2019. – Vol. 98 (13). – P. e14952. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014952>.
7. Domali E., Mantzioros R., Kathopoulos N., Stavrou S., Besharat F., Poumpouridou A., Drakakis P., Loutradis D. P14.04: Laparoscopic treatment of ectopic tubal pregnancy: an old fashion approach? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 54 – P. 199-200. <https://doi.org/10.1002/uog.21012>.
8. Gao M.Y., Zhu H., Zheng F.Y. Interstitial Pregnancy after Ipsilateral Salpingectomy: Analysis of 46 Cases and a Literature Review // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2020. – Vol. 27(3) – P. 613-617. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.04.029>.

ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ЕМДЕУДЕН КЕЙІНГІ ТҮТІК БЕДЕУЛІГІ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ЖҮКТІЛІК НӘТИЖЕЛЕРІ

Ж.Т. Амирбекова¹, М.Д. Аушева¹, С.Д. Байтемирова¹, К.В. Комарова¹, Д.А. Осипенко¹
¹НАО «Қарағанды қаласының медициналық университеті», Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Қазақстанда бедеулік некелердің жиілігі 15% шегінде ауытқиды. 20 мыңға жуық жұп, яғни Қазақстандағы әрбір алтыншы отбасы бедеулік танытуда. Бұл мәселені шешу үшін «Аңсаған Сәби» мемлекеттік бағдарламасы аясында 2021 жылы ЭКО жүргізуге мүмкіндік туды. 2022 жылға қарай бұл бағдарлама бойынша квоталар саны 7 мыңға дейін артады. Бірақ түтік бедеулігі (ТБФ) жағдайында аз инвазивті операциядан кейін табиғи жүктілікке қол жеткізуге болады.

Зерттеудің мақсаты лапароскопиялық емдеуден кейін түтік факторы бедеулігі бар науқастардағы жүктілік нәтижелерін талдау болды.

Әдіс-тәсілдері: 2018 жылдың ақпаны мен 2019 жылдың қаңтары аралығында зерттеуге Қарағанды қаласындағы Облыстық акушерлік және гинекология орталығының (КАГО) оперативті гинекология бөлімшесінде туберкулез бойынша лапароскопиядан өткен 190 науқас қатысты. Пациенттер жамбас буындарының адгезиясының ауырлығына, гидросальпинкс пен фимбрия құрылымына байланысты топтарға бөлінді. Жатыр түтігі ауруларының лапароскопиялық емдеуден кейінгі өздігінен жүктіліктің операциядан кейінгі нәтижелеріне әсері талданды.

Нәтижелер: Зерттеуге қатысқан 190 пациенттің 88-інде жүктілік болған (жүктілік көрсеткіші – 46,3%). Жамбастың адгезиясы, гидросальпинкс және фаллопиялық түтіктердің фимбрияларының зақымдануы операциядан кейінгі табиғи жүктіліктің жиілігіне әсер ететіні анықталды. 88 жағдайдың 19-ында (21,6%) жатырдан тыс жүктіліктің келді. Перитубальды адгезиялар және пили құрылымының зақымдануы операциядан кейінгі жатырдан тыс жүктіліктің жиілігін айтарлықтай арттырды ($p < 0,001$).

Қорытынды: Жамбастың адгезиялары, перитубальды адгезиялар, гидросальпинкс және фаллопиялық түтік фимбрияларының зақымдануы операциядан кейінгі жүктілік нәтижелеріне әсер етуі және операциядан кейін табиғи жүктіліктің болмауына әкелуі мүмкін екендігі анықталды. Жатырдан тыс жүктіліктің жиілігі жамбастағы адгезия дәрежесіне және фаллопиялық түтіктердің фимбрияларының зақымдану дәрежесіне қарай артады.

Түйінді сөздер: лапароскопия, түтікбедеулігі, жүктілік көрсеткіші, түтіктік жүктілік.

PREGNANCY OUTCOMES IN PATIENTS WITH TUBAL INFERTILITY AFTER LAPAROSCOPIC TREATMENT

Zh.T. Amirbekova¹, M.D. Ausheva¹, S.D. Baitemirova¹, K.V. Komarova¹, D.A. Osipenko¹

¹NAO «Medical University of Karaganda,» Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: The frequency of infertile marriages in Kazakhstan varies within 15%. This is about 20 thousand couples, that is, every sixth family in Kazakhstan is infertile. To solve this problem in 2021, it became possible to conduct IVF under the state program «Ansagan Sabi». By 2022, the number of quotas for this program has grown to 7 thousand. However, in the case of tubal infertility factor, there is a chance of achieving a natural pregnancy after minimally invasive surgery.

The aim of the study was to analyze pregnancy outcomes in patients with tubal factor infertility after laparoscopic treatment.

Methods: The study included 190 patients who underwent laparoscopy for TFB in the period from February 2018 to January 2019 in the Department of Operative Gynecology of the Regional Obstetrics and Gynecological Center (RAGC) in Karaganda. The patients were divided into groups depending on the severity of pelvic adhesions, hydrosalpinx, and fimbria structure. The study analyzed the influence of fallopian tube diseases on postoperative outcomes of spontaneous pregnancy after laparoscopic treatment.

Results: Pregnancy occurred in 88 out of 190 patients included in the study (pregnancy rate – 46.3%). It was found that pelvic adhesions, hydrosalpinx and damage to the fimbriae of the fallopian tubes affect the frequency of natural pregnancy after surgery. In 19 cases out of 88 (21.6%), an ectopic pregnancy was recorded. Peritubal adhesions and damage to the pili structure significantly increased the incidence of postoperative ectopic pregnancy ($p < 0.001$).

Conclusion: It has been determined that pelvic adhesions, peritubal adhesions, hydrosalpinx, and damage to the fallopian tube fimbriae can influence postoperative pregnancy outcomes and lead to the absence of a natural pregnancy after surgery. The frequency of ectopic pregnancy increases with the degree of adhesions in the pelvis and the degree of damage to the fimbriae of the fallopian tubes.

Key words: laparoscopy, tubal infertility, pregnancy rate, tubal pregnancy.

Данные авторов

Амирбекова Ж.Т. – д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог 1 категории, заведующая кафедрой «Акушерства, гинекологии и перинатологии» НАО «Медицинский Университет Караганды», <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>.

Аушева М.Д. (автор для корреспонденции) – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды», e-mail: m_d_ausheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9324-1932>.

Байтемирова С.Д. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды», e-mail: saradulatovna1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1679-602>.

Комарова К.В. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды», e-mail: ololo008@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0220-1549>.

Осипенко Д.А. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды», e-mail: dinara.akataeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0707-4371>.

Адрес для корреспонденции: Аушева М.Д., г. Караганда, ул. Гоголя, 40, 100012/M01K6T3, тел: 8(7112) 50-39-30, 8(7112) 50-06-31.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Амирбекова Ж.Т.**

научный дизайн – **Аушева М.Д.**

исполнение заявленного научного исследования – **Байтемирова С.Д.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Комарова К.В., Осипенко Д.А.**

создание научной статьи – **Аушева М.Д., Байтемирова С.Д., Комарова К.В., Осипенко Д.А.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

УДК: 618.5-085.2/3

DOI: 10.37800/RM.2.2022.77-83

ЖАТЫР МОЙНЫНЫҢ ЖЕТІЛУІ ҮШІН ПРОСТАГЛАНДИН E1 СИНТЕТИКАЛЫҚ АНАЛОГЫН (МИЗОПРОСТОЛ) PER OS ҚОЛДАНУ

С.Ш. Исенова¹, В.Е. Радзинский², Г.М. Исина¹, Б.Н. Бищекова¹, Ж.Н. Қыпшақбаева¹,
Б.Қ. Қабыл¹, Г.Ә. Әли¹, Л.С. Зият¹, А.Б. Асемов³

¹“С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті” КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²Ресей Халықтар достығы университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

³Эль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Түйіндеме

Өзектілігі: босануды индукциялау жиілігі тұрақты түрде өсіп келеді және индустриалды дамыған елдерде жүкті әйелдердің төрттен бір бөлігі босануды ынталандырады.

Зерттеудің мақсаты - жатыр мойнының жетілуі үшін простагландин E1 0,2 мг (мизопростол) синтетикалық аналогын per os қолдану кезінде тиімділігін бағалау және жедел босану жиілігіне, сондай-ақ аналық және мизопростолды қолданумен байланысты ана мен перинаталдық асқынулар.

Әдістері: 2017 ж. «босану индукциясы» ҚР ДСМ диагностикалау және емдеу хаттамасының негізінде мизопростол препаратымен 332 жүкті әйелдің жатыр мойнын босануға дайындау нәтижелеріне талдау жүргізілді. Зерттеу кезеңі-2021 жылдың қыркүйек-желтоқсан айлары.

Нәтижелері: Босану жолдарын дайындау барысында жүкті әйелдердің 93% - ында (309) ретті босану қызметі басталды. 6,9% жағдайда (23) жүргізілген алдын ала индукция барысында ретті босану қызметі басталған жоқ, бірақ жатыр мойны Бишоп шкаласы бойынша 7 балл және одан жоғары жетілу дәрежесіне қол жеткізілді. Преиндукцияны қолданудың барлық 332 жағдайының ішінде жүкті әйелдердің 83,7% - ында (278) босану табиғи босану жолдары арқылы аяқталды. Кесарь тілігі операциясы шұғыл түрде жүкті әйелдердің 16,2% (54) өткізілді, бұл ретте босанудың жасырын фазасына кесарь тілігі босанатын әйелдердің 21,4% (11) және көп жағдайда босанудың белсенді фазасына 78,6% (43) жүргізілді.

Қорытынды: Парентеральді қолдануға арналған ерітінділер немесе суспензиялар түрінде мизопростолды дайындау мүмкіндігін қарастыруды ұсынамыз, олар парентеральді қолдануға арналған дәрілік нысандарға қойылатын талаптарға сәйкес келуі керек.

Түйінді сөздер: Жатыр мойнын босануға дайындау, схема бойынша мизопростолды қабылдау.

Кіріспе: Жатыр мойнын босануға дайындау әлемдегі ең жиі орындалатын акушерлік процедуралардың бірі екені сөзсіз. Жатыр мойнын дайындау табиғи босану жолдары арқылы босану кезінде ана және ұрық тарапынан интранатальды қиындықтардың төмендеуіне әсер етеді, бұл кезде жүктілікті ұзарту және босанудың өздігінен басталуын күту босану процедурасынан гөрі жоғары қауіп тудырады [1].

«Босану индукциясы» сөзі бойынша іздеу 1960 ж. бастап 2022 ж. дейінгі аралықта 3976-дан астам сілтеме береді. Жариялан ақпаратқа сәйкес босану индукциясының жиілігі қарқынды өсуде, және дамыған елдерде мерзімді босанудың төрттен бірі және мерзімінен бұрын босану кезінде жүктіліктің 20-30% индукцияланған болып табылады. [2-5].

Босануды индукциялаудың түпкі мақсаты - босанудың стихиялық басталуына дейін жатырдың жиырылуын ынталандыру арқылы вагинальды босану. Босануды ынталандыру ана мен ұрық үшін жүктіліктің жалғасуы қауіпінен, сондай-ақ процедурамен байланысты ықтимал қауіптерден (жедел босанудың көбеюі, ұрықтың жүрек ырғағының бұзылуымен жатырдың гиперстимуляциясы) асып түскен кезде көрсетілген [5].

Босану индукциясына ұшыраған көптеген әйелдерге жатыр мойнының жетілдіруі талап етіледі – бұл әдіс «жетілмеген» жатыр мойнының жұмсаруына, жұқаруына және кеңеюіне ықпал ете отыра, босануға дейінгі уақытты және сәтсіз индукцияның жиілігін қысқартады [6].

Соңғы жылдары босану индукциясы кеңінен қолданыла бастағандықтан, жатыр мойнының индукцияға дейінгі жетілуіне қолданылатын әдіс түрлері едәуір кеңейіп, олардың клиникалық бағалануы өзекті бола бастады.

Зерттеу мақсаты – Простагландин E1 0,2 мг (мизопростол) синтетикалық баламасын ауыз арқылы қолдану кезінде жатыр мойнының жетілуі үшін синтетикалық аналогының тиімділігін бағалау және жедел босану жиілігіне, сондай-ақ мизопростолды қолдану аясында ана және перинаталды асқынуларға талдау жүргізу.

Материалда және әдістер: Біз 2017 ж. «Босану индукциясы» ҚР ДМ диагностика және емдеу хаттамасының негізінде келесі әдіспен мизопростол препаратымен 332 жүкті әйелдердің жатыр мойнын босануға дайындау нәтижелеріне талдау жүргіздік: 200 мг мизопростолды 200 мл суда ерітіп, әрбір 2 сағат сайын 25 мл-ден беру, қатаң түрде шприцпен мөлшерлеу [7].

Зерттеу кезеңі – 2021 жылдың қыркүйек-желтоқсаны.

Преиндукция акушерлік-гинекологиялық көмекті аймақтандырудың 2-ші және 3-ші деңгейлі мекемелерінде жүзеге асырылды. Перинатология және балалар кардиохирургия орталығы, Алматы, Қазақстан (3 деңгей), Қалалық перинатальдық орталық, Алматы, Қазақстан (3 деңгей), №5 перзентхана, Алматы, Қазақстан (2 деңгей) жүктілік патология бөлімдері жағдайында.

Мизопростолмен преиндукциялауды 2014 ж. босану индукциясы ДДҰ Ұсынысы негізінде [8], сондай-ақ 2017 ж. ҚР ДМ «Босану индукциясы» диагностикалау және емдеу хаттамасы негізінде жүргізді [7].

Барлық пациенттерге преиндукцияны жүргізгенге дейін жалпы және репродуктивті анамнезін, физикалық, акушерлік және лабораториялық зерттеулерді жинау жүргізілді (АҚ, пульс, ТҚЖ жағдайын бағалау, жалпы қан талдауы, қан тобы, резус-фактор, коагулограмма, жатыр және ұрықты УДЗ, доплерометрия, ұрыққа кардиотокография, көрсеткіштер болған жағдайда аралас мамандардың кеңесі).

Преиндукцияны жүргізу үшін шарттар: пациентке преиндукцияны жүргізу мақсаты, пайдаланылатын ме-

дикаменттер және мүмкін болатын салдарлары бойынша кеңесшілік ету, пациенттің ақпараттандырылған келісімі, Бишоп модификацияланған шкаласы бойынша жатыр мойнының бағалау (6 балл және одан төмен – жетілмеген және жеткілікті жетілмеген) туралы пациентке кеңес беру болып табылады.

Пациенттерді бақылау мизопростолмен преиндукция басталған кезден бастап бақылау парағына сәйкес жүргізілді (1 кесте).

ТАӘ _____ № босанулар тарихы						
Қағанақ суы _____						
Күні және уақыты (препаратты әрбір қабылдағаннан кейін)	Бақылау					
	АҚ, мм сынап бағ.	PS, мин.	t, °C	Ж/С, мин. рет.	Жатыр тонусы	Жыныс жолдарынан бөліністер
Акушердің ТАӘ _____						
Дәрігердің ТАӘ _____						

1 кесте – Жатыр мойнының мизопростолмен (ауыз арқылы немесе қынаптың артқы жағынан) дайындау кезіндегі бақылау парағы [7]

Статикалық талдау Стьюдент әдісімен жүргізілді.

Нәтижелері: Пациенттердің жастары 19-дан 43 жасқа дейінгі аралықта. Жүктілердің орташа жасы 30 жасты құрады (IQR = 8,75).

Репродуктивті сыртартқыны зерттеу кезінде алғашқы рет босанатын әйелдерде преиндукция жиі қолданылатыны анықталды – 69,9% (232). Қайта босанатындарда преиндукция 30,1% (100) жағдайда қолданылды, оның ішінде 31% (31) әйелдер көп рет босағандар (4 және одан да көп босану) болды[9].

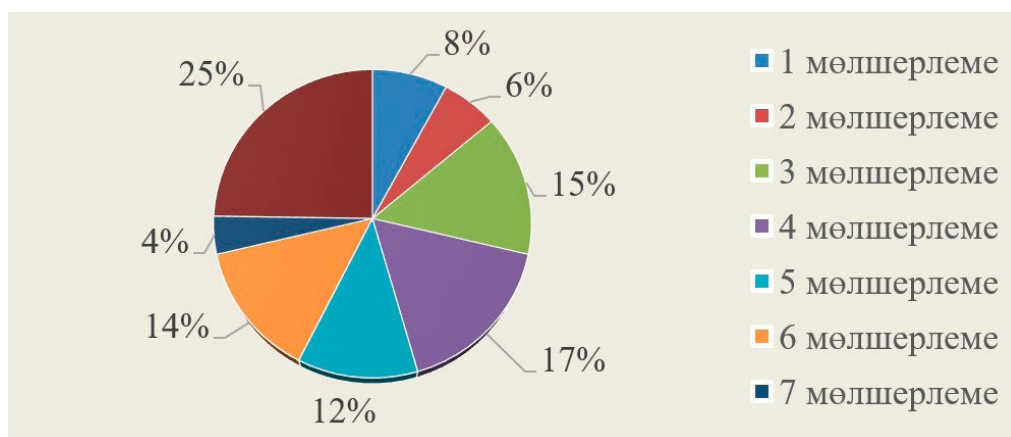
Преиндукция жүктілік мерзімі 31,6-дан 41,6 аптаға дейін қолданылған, бұл ретте жүктіліктің 36 аптасы мен 6 күніне дейін индукция тек 4,8% (16) жағдайда ғана қолданылған. 37-41 апта мерзімінде толық жүктілік кезінде босану жолдарын дайындау 44,3% (147) жағдайда, 41 апта және одан астам мерзімде – 50,9% (169) әйелде жүргізілді [10].

Преиндукцияны жүргізудің негізгі көрсеткіші – жүктілік мерзімі 41 апта және одан жоғары болған кезде, 50,9% (169) мерзімінен өткен жүктілік үрдісі. 28% (93) жағдайда преиндукция жүктіліктің толық мерзімінде жеңіл дәрежелі презклампсия диагностикасына байланысты, мерзімінен бұрын босануды талап ететін экстрагениталдық аурулардың болуына байланысты – 21,1% (70) жағдайда жүргізілді. Барлық талданған жағдайлардың ішіндегі 29,8% (99) бақылауларында бірнеше көрсеткіштер бірге кездесті [11].

Жатыр мойнының «жетілу» дәрежесін бағалау кезінде преиндукция кезінде жатыр мойны Бишоп шкаласы бойынша әйелдердің 64% (212) «жетілмеген» (5 балл және одан төмен) - 36% (120) «жеткіліксіз жетілген» (6-7 балл) ретінде бағаланғаны анықталды; оның ішінде 3 балл – 5% (17), 4 балл – 9% (30), 5 балл – 22% (73).

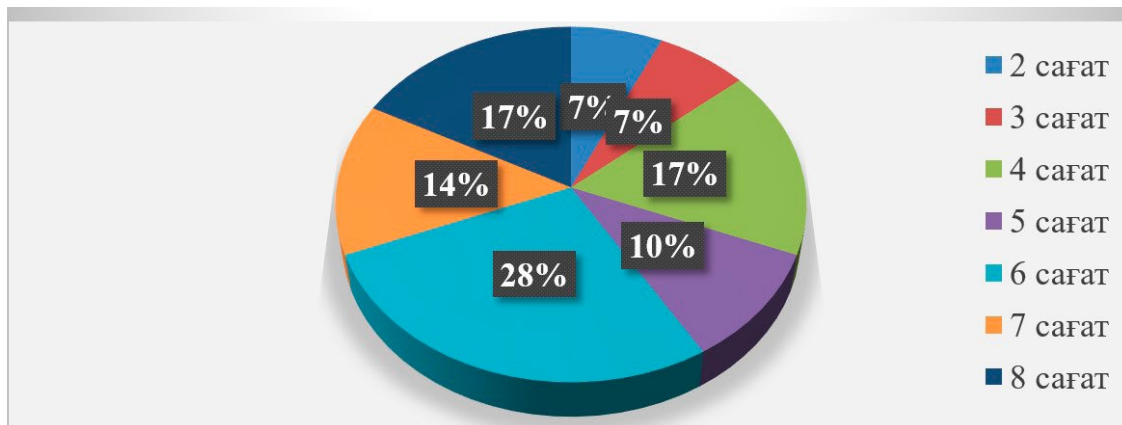
Босану жолдарын дайындау аясында жүкті әйелдердің 93% (309) тұрақты босану қызметі басталды. «Жеткіліксіз жетілген» жатыр мойнында (Бишоп шкаласы бойынша 6-7 балл) босану қызметі мизопростолды қабылдаудың 1-4 дозасында ($r=0,251$; $p < 0,01$) ($r = 0,181$; $p < 0,01$) – 46% бақылауларда жиі басталғанын атап өткен жөн.

Жатыр мойнының жетілу дәрежесі 5 баллдан төмен болған кезде босандыру қызметі 29% бақылаудағы мизопростолдың ($r=0,125$; $p < 0,05$) 7-8 мөлшерін қабылдау аясында басталды (1-сурет).



1 сурет – Мизопростолды ауыз арқылы емдеу кезінде мөлшерлеу режимдері

6,9% жағдайда (23) жүргізілген алдын ала индукция аясында тұрақты босану әрекеті басталған жоқ, бірақ Бишоп шкаласы бойынша 7 балл және одан жоғары жетілу дәрежесіне қол жеткізілді. Барлық осы жағдайларда амниотомия жүргізіліп, кейіннен жалпы қабылданған схема бойынша окситоцинді көктамыр ішіне енгізу арқылы босандыру жүргізілді [12]. Окситоцинді көктамырға құю арқылы қолдану ұзақтығы 2-ден 8 сағатқа дейін құрады.



2 сурет – Окситоцинді көктамырға құю арқылы қабылдау ұзақтығы

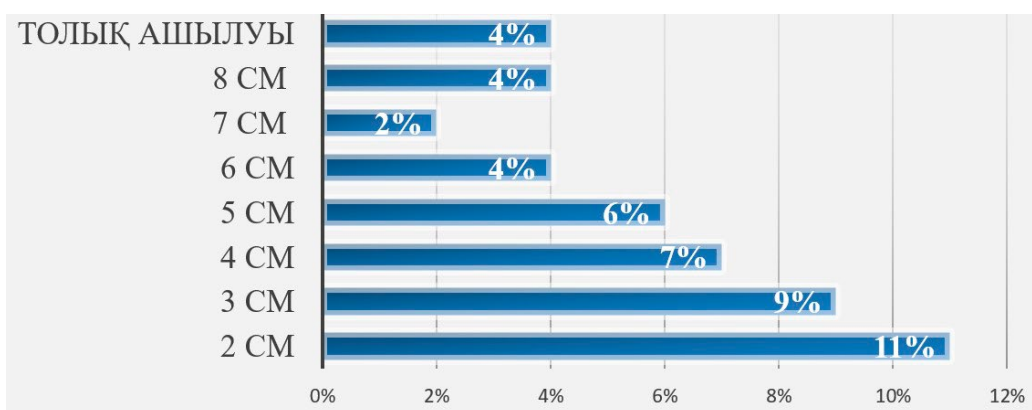
Окситоцинді енгізу жолымен босандыру жүргізу кезінде 13% бақылауларда (3) босандыруды қоздыру тиімсіздігі диагнозы қойылып, бұл кесарь отасын шұғыл түрде жүргізу үшін түсінік болды.

Жатыр мойнының жетілу деңгейі төмен жүкті әйелдерде (5 балл және одан төмен) – 120 жағдай – абдоминальды босану пайызы 23,3% құрады (28 пациент). Осы санаттағы жүкті әйелдердің 76,7% (92) босануы табиғи босану жолдары арқылы өтті.

Жатыр мойнының жетілу дәрежесі 6-7 балл болатын жүкті әйелдерде мизопростолды ауыз арқылы қабылдаумен преиндукцияны қолдану жиірек – 83,9% (178) жағдайда босануы табиғи босану жолдары арқылы аяқталды; 16,1% (34) жағдайда кесарь отасы жасалды.

Осылайша, жүкті әйелдердің 83,7%-да (278) өнімді қолданудың барлық 332 жағдайының ішінде босануы табиғи босану жолдары арқылы аяқталды. Кесарь отасы шұғыл түрде жүкті әйелдердің 16,2% (54) жасалды, бұл ретте босанудың латентті фазасына кесарь отасы босанатын әйелдердің 21,4% (11) және көп жағдайда босанудың белсенді фазасында 78,6% (43) жүргізілді.

Кесарь отасын жүргізу үшін себептер: босану қызметінің әлсіздігі – 42,5% (23 жағдай), ұрық дистрессі – 31% (17 жағдай), клиникалық тар жамбас – 18,5% (10 жағдай), босандыру тиімділігінің болмауы – 5,5% (3 жағдай), хориоамнионит – 1,8% (1 жағдай).



3 сурет – Кесарь отасын жүргізу қажеттілігі туралы мәселені шешу кезінде жатыр мойнының ашылуы

Босану барысын талдау кезінде босанудың бастапқы әлсіздігі 2,5% (9) жағдайда босану барысын қиындатты және 1 жағдайда (0,3%) босанудың екінші кезеңінің әлсіздігі диагнозы қойылғаны анықталды. Үйлестірілген босану қызметі 0,9% (3) бақылауда белгіленген.

Босану кезінде эпидуральды анестезия 42,8% (142) жағдайда қолданылғанын атап кету керек.

Хориоамнионит алғашқы босану кезеңінде 1 пациентте анықталды. Акушерлік зерттеу кезінде босануды тез аяқтау үшін жағдайлар болған жоқ (жатырдың ашылуы 3 см болды), осыған байланысты кесарь отасы жасалды.

Преиндукцияны қолдану кезінде 5,1% (17) жағдайда

ұрықтың дистрессі (ұрықтың қауіпті жағдайы) байқалды, бұл ретте 1 жағдай – окситоцинмен босандыру аясында. Барлық жағдайларда ұрықтың дистрессі кардиоотографияның қалыпты емес көрсеткіштерімен байланысты ($r = 0,825; p < 0,01$).

Аналық жаракат жағдайларын талдау кезінде тек бұт арасы жыртылуы анықталды – 8,4% (28).

Босанғаннан кейінгі кезеңде босанған әйелдердің 3,6% (12) жатырдың субинволюциясы байқалды. Босанғаннан кейінгі кезеңде гематометра, эндометрит жағдайлары байқалған жоқ.

Талқылау: біздің нәтижелеріміз көрсеткендей, жүкті әйелдердің 83,7% (278) преиндукцияны қолданудың барлық 332 жағдайының ішінде босануы табиғи босану жолдары арқылы аяқталды. Кесарь отасы шұғыл түрде жүкті әйелдердің 16,2% (54) жасалды.

Преиндукцияны қолданудың негізгі көрсеткіші 41 апта және одан көп жүктілік кезінде – 50,9% жағдайларда, мерзімінен өткен жүктілік үрдісі болды.

Преиндукция алғашқы рет босанатын әйелдерде – 69,9% және жеткіліксіз жетілген жатыр мойны жағдайында (6-7 балл) - 64% жиі қолданылды.

Жатыр мойнын 25 мкг мизопроустол препаратымен босануға дайындау преиндукцияның тиімді әдістерінің бірі болып табылады: жүкті әйелдердің 93% -да оны қолдану аясында тұрақты босану әрекеті басталды. Мизопроустолдың 1-ші мөлшерін қабылдаудан бастап бала туылғанға дейінгі ең аз уақыт 6,4 сағатты құрады.

Мизопроустолды ауыз арқылы қабылдау арқылы преиндукция жүргізу кезінде кесарь отасы жолымен босандыру жиілігі 16,2% құрады. Ота жүргізу себептері: босану әрекетінің әлсіздігі, ұрық дистрессі, клиникалық тар жамбас, босандыру тиімсіздігі, хориоамнионит.

Ұрықтың жүрек ырғағының бұзылуымен гиперстимуляция және шамадан тыс босану қызметі жағдайлары, кіндік сымның түсуі байқалмады.

Перинаталды нәтижелерді талдау кезінде жаңа туған нәрестенің салмағы 1443,0-ден 4664,0 граммға дейін, ұрықтың орташа салмағы 3397,0 граммды құрады (IQR = 991).

Туу кезінде ұрықтың салмағы 2500 грамнан кем 3,6% (12) жағдайда, 2500-2999 грамм салмақ санатында – 22,6% (75), 3000,0 – 3999,0 грамм аралығында – 52,7% (175), 4000 грамм және одан жоғары-22% (70) байқалған.

Американдық акушер-гинекологтар қауымдастығының (ACOG) 2000 жылғы практикалық бюллетеніне

сәйкес ірі ұрықтардың массасын талдау кезінде [14] «фетальды макросомия» жағдайларына шұғыл кесарь отасы арқылы туылған, салмағы 4664 грамм болатын тек 1 ұрық (1,4%) жатқызылды. Жаңа туылған нәрестелердің 67,2% (47) көбіне салмағы 4000-4099 грамм болды; сирек жағдайларда ұрық массасы 4100-4199 граммға жеткен – 15,7% (11); 4200-4299 грамм – 10,0% (7); 4300-4399 грамм – 4,3% (3); 4460 грамм – 1,4% (1) [13].

Аналары мизопроустолды индукциялау мақсатында қолданған нәрестелердің 98% - ы Апгар шкаласы бойынша 6 және одан жоғары балл алды, ал жаңа туған нәрестелердің тек 1,8% (6) 5 балл және одан төмен балл алды. Алынған нәтижелер (14 сынақ, 3270 қатысушы, 94 эпизод, қауіпті бағалау 0,65, 95% сенімгерлік межелемесі 0,44-0,97) мизопроустолды ауыз арқылы қолдану туралы әдебиет деректерімен келісіледі, олар Апгар шкаласы бойынша өмір сүрудің 5-минутында жаңа туған нәрестенің 7 балдан төмен бағалаумен туу қаупінің азаюымен сипатталды [6].

Асфиксия жағдайында туылған балалардың орташа салмағы 3293,0 грамм (IQR = 1209), жүктілік мерзімі 38,75 апта (IQR = 5,5). Перинаталдық өлім жағдайлары тіркелген жоқ.

Қорытынды: Біздің пікірімізше, мизопроустолдың таблетка түрі препараттың дәл мөлшерленуін және таблетканы сындыру, ысқылау және еріту кезінде әсер етуші заттың таралуын қамтамасыз етпейді, өйткені препараттың қолданылатын таблетка түрі оның негізінде сұйық дәрілік нысандарды дайындауға арналмаған. Осыған байланысты авторлар мизопроустолды парентеральді қолдануға арналған дәрілік нысандарға қойылатын талаптарға сәйкес келетін ерітінділер немесе суспензиялар түрінде дайындау мүмкіндігін қарастыруды ұсынады [15].

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Гурьев Д.Л., Охупкин М.Б., Гурьева Д.Д., Кабанов И.В., Гурьева М.С., Нидерштраг Л.Н., Сорокина Т.А. Оценка эффективности индукции родов в стационаре // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, №1. – С. 9-15 [Gur'ev D.L., Oхupkin M.B., Gur'eva D.D., Kabanov I.V., Gur'eva M.S., Nidershtrat L.N., Sorokina T.A. Ocenka e'ffektivnosti indukcii rodov v stacionare // RMZh. Mat' i ditya. – 2020. – Т. 3, №1. – С. 9-15 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-1-9-15>.
2. de Vaan M.D.T., ten Eikelder M.L.G., Jozwiak M., Palmer K.R., Davies-Tuck M., Bloemenkamp K.W.M., Mol B.W.J., Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. – N. 10. – Art. No.: CD001233. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001233.pub3>
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – Москва: Status Praesens, 2017. – 872 с. [Radzinskij V.E. Akusherskaya agressiya. – Moskva: Status Praesens, 2017. – 872 s. (in Russ.)]. <https://akusher-lib.ru/books/akusherskaya-agressiya-v-2-0/>
4. Chodankar R., Sood A., Gupta J. An overview of the past, current and future trends for cervical ripening in induction of labour // Obstet. Gynaecol. – 2017. – Vol. 19, N 3. – P. 219-226. <https://doi.org/10.1111/tog.12395>.
5. Marconi A.M. Recent advances in the induction of labor [version 1; peer review: 2 approved] // F1000Res. – 2019. – Vol. 8(F1000 Faculty Rev.). – Art. No.: 1829. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17587.1>.
6. Swamy GK. Current methods of labor induction // Semin. Perinatol. – 2012. – Vol. 36(5). – P. 348-352. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2012.04.018>.
7. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Индукция родов. Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2017 [Respublikanskij centr razvitiya zdravooxraneniya MZ RK. Indukciya rodov. Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK – 2017 (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/индукция-родов-2017/15692>. 18.06.2022.
8. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации ВОЗ по индукции родов. – ВОЗ: Женева, 2014 [Vsemirnaya organizaciya zdravooxraneniya. Rekomendacii VOZ po indukcii rodov. – VOZ: Zheneva, 2014 (in Russ.)]. http://bono-esse.ru/blizzard/Aku/Rod/indukcija_rodov_Whi_2014.pdf. 18.06.2022.
9. Grobman W.A., Rice M.M., Reddy U.M., Tita A.T.N., Silver R.M., Mallett G., Hill K., Thorn E.A., El-Sayed Y.Y., Perez-Delboy A., Rouse D.J., Saade G.R., Boggess K.A., Chauhan S.P., Iams J.D., Chien E.K., Casey B.M., Gibbs R.S., Srinivas S.K., Swamy G.K., Simhan H.N., Macones G.A. for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379, N. 6. – P. 513-523. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800566>.
10. Saccone G., Della Corte L., Maruotti G.M., Quist-Nelson J., Raffone A., De Vivo V., Esposito G., Zullo F., Berghella V. Induction of labor at full-term in pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials // Acta Obstet. Gynecol. Scandinavica. – 2019. – Vol. 98. – P. 958-966. <https://doi.org/10.1111/aogs.13561>.
11. Coates D., Makris A., Catling C., Henry A., Scarf V., Watts N., Fox D., Thirukumar P., Wong V., Russel H., Homer C. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labour // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15(1)1. – Art. No.: e0228196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228196>.
12. De Vivo V., Carbone L., Saccone G., Magoga G., De Vivo G., Locci M., Zullo F., Berghella V. Early amniotomy after cervical ripening for induction of labor: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // AJOG. Syst. Rev. – 2020. – Vol. 222(4). – P. 320-329. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.049>.
13. Bouvain M., Irion O., Dowswell T., Thornton J.G. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 5. – Art. No.: CD000938. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000938.pub2>.
14. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, No. 216 // Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 135, Issue 1. – P. e18-e35. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003606>.
15. Библиотека специализированной литературы. Лекарственные формы для инъекций [Библиотека специализированной литературы. Lekarstvennye formy dlya in'ekcij (in Russ.)] // www.spec-kniga.ru/tehnohimicheski-kontrol/tehnologiya-lekarstvennyh-form/sterilnye-lekarstvennye-formy-lekarstvennye-formy-dlya-inekcij.html. 17.06.2022

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ПРОСТАГЛАНДИНА E1 (МИЗОПРОСТОЛ) PER OS ДЛЯ СОЗРЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

С.Ш. Исенова¹, В.Е. Радзинский², Г.М. Исина¹, Б.Н. Бищекова¹, Ж.Н. Кыпшақбаева¹,
Б.К. Кабыл¹, Г.А. Али¹, Л.С. Зият¹, А.Б. Асемов³

¹НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

²Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация;

³Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Частота индукции родов неуклонно растет, и в промышленно развитых странах роды индуцируются примерно у каждой четвертой беременной женщины.

Цель исследования – оценить эффективность синтетического аналога простагландина E1 0,2 мг (мизопростол) для созревания шейки матки при применении per os и провести анализ частоты оперативных родов, а также материнских и перинатальных осложнений на фоне применения мизопростола.

Методы: Проведен анализ результатов подготовки шейки матки к родам у 332 беременных препаратом мизопростолом на основании протокола диагностики и лечения МЗ РК «Индукция родов» 2017 г. Период исследования – сентябрь–декабрь 2021 года.

Результаты: На фоне проводимой подготовки родовых путей у 93% (309) беременных началась регулярная родовая деятельность. В 6,9% случаев (23) регулярная родовая деятельность на фоне проводимой преиндукции не началась, но была достигнута степень зрелости по шкале Бишопа 7 баллов и более. Из всех 332 случаев применения преиндукции у 83,7% (278) беременных роды завершились через естественные родовые пути. Операция кесарева сечения в экстренном порядке проведена 16,2% (54) беременных, при этом в латентную фазу родов кесарево сечение проведено у 21,4% (11) рожениц и в большинстве случаев в активную фазу родов 78,6% (43).

Заключение: Авторы рекомендуют рассмотреть возможность приготовления мизопростола в виде растворов или суспензий, соответствующих требованиям, предъявляемым к лекарственным формам для парентерального применения.

Ключевые слова: Подготовка шейки матки к родам, приём мизопростола по схеме.

USING A SYNTHETIC ANALOGUE OF PROSTAGLANDIN E1 (MISOPROSTOL) PER OS FOR CERVICAL MATURATION

S.Sh. Issenova¹, V.E. Radzinsky², G.M. Issina¹, B.N. Bishchekova¹, ZH.N. Kypshakbaeva¹, B.K. Kabyl¹,
G.A. Ali¹, L.S. Ziyat¹, A.B. Assemov³

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: The frequency of labor induction is steadily increasing, and in industrialized countries, about one in four pregnant women are induced labor.

The aim of the study - was to evaluate the effectiveness of a synthetic analog of prostaglandin E1 0.2 mg (misoprostol) for maturation of the cervix when using per os and to analyze the frequency of operative labor as well as maternal and perinatal complications associated with the use of misoprostol.

Methods: The analysis of the results of preparation of the cervix for childbirth in 332 pregnant women with misoprostol based on the protocol of diagnosis and treatment of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Induction of labor" 2017 was carried out. The study period is September–December 2021.

Results: Against the background of the ongoing preparation of the birth canal, 93% (309) of pregnant women began regular labor activity. In 6.9% of cases (23), regular labor activity did not begin against the background of pre-induction, but a degree of maturity on the Bishop scale of 7 points or more was achieved. Of all 332 cases of preinduction, 83.7% (278) of pregnant women completed childbirth through the natural birth canal. Cesarean section surgery was performed urgently in 16.2% (54) of pregnant women, while in the latent phase of labor, cesarean section was performed in 21.4% (11) of women in labor, and in most cases in the active phase of labor 78.6% (43).

Conclusion: The authors suggest considering the possibility of preparing misoprostol in the form of solutions or suspensions for parenteral use, which will meet the requirements for dosage forms for parenteral use.

Keywords: *Preparing the cervix for childbirth; Misoprostol administration according to the scheme.*

Авторлар деректері (барлық авторлар үшін көрсету):

С.Ш. Исенова – м.ғ.д. профессор, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Университеті» ҰАҚ акушерлік және гинекология кафедрасының меңгерушісі, тел. 87051727500, электрондық поштасы: isenova10@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>

В.Е. Радзинский – м.ғ.д. профессор, РФА мүше-корреспондент, РФ еңбек сіңірген ғылым қайраткері, Ресей Халықтар Достастығы Университетінің перинатология курсымен акушерлік және гинекология кафедрасының меңгерушісі. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1101-4419>

Г.М. Исина – м.ғ.д. профессор, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Университеті» ҰАҚ, тел. 87476605980, электрондық поштасы: issinagm@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8751-8448>

Б.Н. Бишкекова – м.ғ.к., профессор, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Университеті» ҰАҚ, тел. 87772373321, электрондық поштасы: b_balzira@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-598X>

Ж.Н. Кыпшақбаева – «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Университеті» ҰАҚ акушерлік және гинекология кафедрасының ассистенті, тел. 87075009188, электрондық поштасы: kypshakbaeva.75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7996>

Б.К. Кабыл – «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Университеті» ҰАҚ акушерлік және гинекология кафедрасының ассистенті, тел. 87051944547, электрондық поштасы: bacut1979@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7027-4072>

Г.А. Али – «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Университеті» ҰАҚ акушерлік және гинекология кафедрасының ассистенті, тел. 87003917724, электрондық поштасы: gulima2018@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-2170>

Л.С. Зият – (корреспонденциялаушы автор) – «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Университеті» ҰАҚ акушерлік және гинекология кафедрасының ассистенті, тел. 87072121459, электрондық поштасы: ainakeeva_94@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-7500>

А.Б. Асемов – магистрант, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, электрондық поштасы: ayat.asemov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8753-1802>

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Зият Л.С., Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Райымбек даңғылы, 502 А, 7 пәтер.

Авторлардың қосқан үлесі:

концепцияға қосқан үлесі – **Г.М. Исина**

ғылыми дизайн – **С.Ш. Исенова**

мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – **С.Ш. Исенова, В.Е. Радзинский, Г.М. Исина, Б.Н. Бишкекова,**

Ж.Н. Кыпшақбаева, Б.К. Кабыл, Г.А. Али, Л.С. Зият, А.Б. Асемов

мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – **Г.М. Исина**

ғылыми мақаланың құрылуы – **С.Ш. Исенова, Г.М. Исина**

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

КОМПЛЕКСНОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ЛАБОРАТОРИЙ ПО ЭМБРИОЛОГИИ, АНДРОЛОГИИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА: УПРАВЛЕНИЕ И ОПЕРАЦИИ: МНЕНИЕ КОМИТЕТА

Комитет по практике Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и Общества репродуктивных биологов и технологов (SRBT)
Американское общество репродуктивной медицины, Бирмингем, Алабама

Настоящий документ представляет собой комплексное руководство для лабораторий эмбриологии, андрологии и эндокринологии человека. Универсальное руководство, применимое ко всем лабораториям, включает требования и рекомендации по аккредитации и кадровому обеспечению в США, а также специальное руководство для каждой лаборатории. (Fertil Steril® 2022; ■:■-■. ©2022 Американское общество репродуктивной медицины.)

Ключевые слова: Андрология, вспомогательные репродуктивные технологии, эмбриология, эндокринология, лаборатория

ОБСУЖДЕНИЕ: Вы можете обсудить эту статью с ее авторами и другими читателями на странице <https://www.fertstertdialog.com/posts/34763>.

СОДЕРЖАНИЕ

I. Введение

II. Универсальное руководство для всех лабораторий ВРТ
Сертификация лабораторий и аккредитация
Проверка квалификации системы менеджмента качества
Требования и обязанности директора лаборатории на рабочем месте и за его пределами
Клинический/технический консультант
Заведующий лабораторией
Система контроля документов
Компетентность сотрудников и развитие сотрудников
Универсальные и стандартные меры предосторожности;
Лабораторная санитария
Лабораторная безопасность
План действий в чрезвычайных ситуациях
Отчеты пациентов

III. Руководство по эмбриологической лаборатории
Определение услуги
Лабораторное пространство и проектирование
Инструментарий
Расходные материалы и реагенты
Ежедневный контроль качества
Штат эмбриологической лаборатории (таблица 1)
Руководитель лаборатории: определение и обязанности
Старший эмбриолог и эмбриолог: определение и обязанности
Младший эмбриолог и стажер
Обучение эмбриологии
Рекомендуемое штатное расписание лаборатории в зависимости от объема цикла (таблица 2)
Идентификация и отслеживание пациентов
Получение ооцитов Подготовка спермы
Обычное ЭКО
Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
Проверка оплодотворения
Культивирование эмбриона и его развитие
Инкубация Перенос эмбрионов
Биопсия эмбриона и ПГТ
Криоконсервация эмбрионов
Криохранилище эмбрионов/ооцитов
Доставка криоконсервированных тканей

IV. Руководство андрологической лаборатории
Определение услуги
Пространство лаборатории и проектирование
Оснащение
Расходные материалы и реагенты
Ежедневный контроль качества
Руководитель лаборатории: определение и обязанности
Андролог: определение и обязанности
Обучение андрологии
SA, Руководство по присоединению пациентов и сбор спермы и CASA
Тестирование функциональности спермы
Подготовка спермы к процедурам IUI и IVF
Криоконсервация и размораживание спермы
Управление криоконсервированной спермой
Отчеты пациентов

V. Руководство эндокринной лаборатории
Определение услуги
Лабораторное пространство и проектирование
Инструментарий
Расходные материалы и реагенты
Персонал эндокринной лаборатории: определение и обязанности
Обучение эндокринной лаборатории
Ежедневный контроль качества
Тестовые заявки
Сбор сыворотки, присоединение и обработка

Отчеты об испытаниях

Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) ранее опубликовало руководство и минимальные стандарты для эмбриологических, андрологических (1) и эмбриологических (2, 3) лабораторий, используемые клиниками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для соответствия требованиям, предложенным Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Данное руководство было создано с целью улучшения работы клиник репродуктивной медицины, включая в себя общие рекомендации для эмбриологических, андрологических и эндокринологических лабораторий. Лаборатории ВРТ могут отличаться по предоставляемым услугам, и лаборатории могут предоставлять как эмбриологию, андрологию, эндокринологию или только часть трех лабораторий. Благодаря сходству стандартов между тремя типами лабораторий, в этом документе представлены универсальные рекомендации, которые могут быть применимы ко всем разделам лабораторий, занимающиеся ВРТ, при необходимости, с подробным описанием конкретных рекомендаций. Другие неамериканские рекомендации были опубликованы в альтернативных руководствах (4).

Этот документ состоит из 5 лабораторных разделов и был написан руководителями лабораторий и эмбриологами с разным опытом работы (частными, академическими и гибридными). Разделы редактировались и рецензировались исполнительным советом Общества репродуктивных биологов и технологов и Комитетом по практике ASRM.

СПИСОК АББРЕВИАТУР

AAB: Американская ассоциация биоаналитиков	HSA: сывороточный альбумин человека
ABB: Американский совет по биоанализу	ICM: внутренняя клеточная масса
ABOR: Регистрационный совет AAB	ICSI: интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
АН: Вспомогательный хетчинг	MD: врач
AI: искусственный интеллект	MEA: анализ эмбриона мыши
ART: вспомогательные репродуктивные технологии	MESA/PESA: микрохирургическая/чрескожная эпидидимальная аспирация спермы
ASRM: Американское общество репродуктивной медицины	NASS: Национальная система эпиднадзора за ART
CAP: Колледж американских патологоанатомов	niPGT: неинвазивная PGT
CASA: компьютерный/автоматизированный анализ спермы	OSHA: Управление по безопасности и гигиене труда
CC: Клинический консультант	PGT: Преимплантационное генетическое тестирование
CDC: Центры по контролю за заболеваниями	PhD: доктор философии
CLIA: поправки к усовершенствованию клинической лаборатории	PN: пронуклеусы
CME: непрерывное медицинское образование	PT: проверка квалификации
CMS: Центры услуг Medicare и Medicaid	PVP: поливинилпирролидон
CRB: Колледж репродуктивных биологов	QMS: Система менеджмента качества
DFI: Индекс фрагментации ДНК	SA: анализ спермы
DO: доктор остеопатии	SART: Общество вспомогательных репродуктивных технологий
DOB: Дата рождения	SRBT: Общество репродуктивных биологов и технологов
DPM: доктор подиатрической медицины	SSA: анализ выживаемости сперматозоидов человека
EHR/EMR: электронные медицинские записи	TE: трофэктодерма
ELD: Директор лаборатории эмбриологии	TESA/TESE: аспирация/экстракция сперматозоидов из яичек
eSET: выборочный перенос одного эмбриона	TJC: Совместная комиссия
ET: перенос эмбрионов	TLI/TLM: цейтраферная визуализация/микроскопия
FDA: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов	ZP: Прозрачная мембрана
FET: перенос замороженных-размороженных эмбрионов	Комитеты по практике Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и Общества репродуктивных биологов и технологов (SRBT)*asm@asrm.org. Руководство по управлению и эксплуатации лабораторий. Fertil Steril 2022.
HCLD: Директор клинической лаборатории высокой сложности	
HHS: здравоохранение и социальные услуги	
HIPAA: Закон о переносимости и подотчетности медицинского страхования	

УНИВЕРСАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВСЕХ ART ЛАБОРАТОРИЙ Сертификация лабораторий и аккредитация

Центры медицинской помощи и медицинских услуг (The Centers for Medicare and Medicaid Services) регулируют все клинические лабораторные исследования, проводимые на людях в Соединенных Штатах с помощью Поправки к усовершенствованию клинической лаборатории (Clinical Laboratory Improvement Amendments)

Минимальные требования к персоналу эмбриологической лаборатории в отношении образования, обучения, непрерывного образования и опыта				
Позиция	Образование	Обучение	Непрерывное образование	Опыт
Руководитель лаборатории а	Иметь степень бакалавра или магистра в области химических, физических или биологических наук или медицинских технологий в аккредитованном учреждении.	Иметь документальное подтверждение прохождения обучения и выполнения не менее 60 процедур ВРТ под наблюдением с аттестацией учебной лаборатории.	Не менее 24 часов документированных CEU каждые 2 года.	Минимум 4 (BS/BA), 2 (MS) и 1 (докторская) год опыта. Выполняйте 20 или достаточное количество процедур в год для поддержания технического мастерства.
Старший эмбриолог	Иметь степень бакалавра или магистра в области химических, физических или биологических наук или медицинских технологий в аккредитованном учреждении.	Иметь документальное подтверждение прохождения обучения и выполнения не менее 30 процедур ВРТ под наблюдением с аттестацией учебной лаборатории.	Не менее 24 часов документированных CEU каждые 2 года.	Минимум 3 года опыта. Выполняйте 20 или достаточное количество процедур в год для поддержания технического мастерства.
Эмбриолог	Иметь степень бакалавра или магистра в области химических, физических или биологических наук или медицинских технологий в аккредитованном учреждении.	Иметь документальное подтверждение прохождения обучения и выполнения не менее 30 процедур ВРТ под наблюдением с аттестацией учебной лаборатории.	Не менее 24 часов документированных CEU каждые 2 года.	Минимум 2 года опыта. Выполняйте 20 или достаточное количество процедур в год для поддержания технического мастерства.
Младший эмбриолог	Иметь степень бакалавра или магистра в области химических, физических или биологических наук или медицинских технологий в аккредитованном учреждении.	Иметь документальное подтверждение прохождения обучения и выполнения не менее 30 процедур ВРТ под наблюдением с аттестацией учебной лаборатории.	Не менее 24 часов документированных CEU каждые 2 года.	Минимум 1 год опыта. Выполняйте 20 или достаточное количество процедур в год для поддержания технического мастерства.
Тренер по эмбриологии	Иметь степень бакалавра или магистра в области химических, физических или биологических наук или медицинских технологий в аккредитованном учреждении.	Иметь документальное подтверждение прохождения обучения и выполнения не менее 30 процедур ВРТ под наблюдением с аттестацией учебной лаборатории.	Не менее 24 часов документированных CEU каждые 2 года.	Опыт работы менее 1 года. Выполняйте 20 или достаточное количество процедур в год для поддержания технического мастерства.

Примечание: ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии; CEU кредиты непрерывного образования/ед.

Руководитель лаборатории: иметь образование и опыт, необходимые для технического руководителя, аккредитованного Американским советом по биоанализу, независимо от того, находится ли директор лаборатории на месте или за его пределами. Аккредитация Американским советом по биоанализу в качестве технического руководителя в области эмбриологии рекомендуется, но не требуется для руководителя лаборатории и/или директора лаборатории

Комитеты по практике Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и Общества репродуктивных биологов и технологов (SRBT)*asrm@asrm.org. Руководство по управлению и эксплуатации лабораторий. Fertil Steril 2022.

Рекомендуемый персонал лаборатории в зависимости от объема эмбриологического цикла.	
Кол-во итоговых циклов	Мин.кол-во эмбриологов
1–150	2-3
151–300	3-4
301–600	4-5
>600	1 дополнительный эмбриолог на каждые дополнительные 150 циклов

Практические комитеты Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и Общества репродуктивных биологов и технологов (SRBT)*asrm@asrm.org. Руководство по управлению и эксплуатации лабораторий. Fertil Steril 2022.

Поправки к усовершенствованию клинической лаборатории (CLIA), а также руководство по использованию хранятся в открытом доступе (5). Положения и рекомендации CLIA применяются к клиническим лабораториям, которые проводят диагностические исследования на людях и составляют отчеты о результатах тестов. Прежде чем клиническая лаборатория начнет работу, CMS требует от нее подать заявку на получение сертификата регистрации CLIA. В настоящее время андрологические и эндокринные лаборатории имеют право заниматься репродуктивными клиническими исследованиями после подтверждения сертификатом CLIA, а также государственным (в зависимости от штата), регламентам. Правила CLIA не распространяются на эмбриологическую лабораторию, но в клиниках по лечению бесплодия, являющихся членами Общества вспомогательных репродуктивных технологий (SART), должна быть эмбриологическая лаборатория, аккредитованная Коллегией американских патологов (CAP) или Объединенной комиссией.

Если андрологическая лаборатория проводит количественный анализ спермы (SA) или любую процедуру, включающую диагностический количественный анализ концентрации сперматозоидов (количество сперматозоидов), лаборатория должна соответствовать требованиям и быть зарегистрирована в качестве клинической лаборатории высокой сложности, как указано в правилах CLIA (5). Лаборатории или медицинские учреждения, которые исследуют только наличие или отсутствие сперматозоидов и обнаружении подвижности, не соответствуют пороговым требованиям клинической лаборатории высокой сложности. Важно отметить, что даже если в лаборатории выполняется только 1 тест высокой сложности, вся лаборатория должна быть зарегистрирована и рассматриваться как лаборатория высокой сложности. Эндокринные лаборатории обычно используют автоматические иммуноанализаторы для определения уровня гормона фертильности в сыворотке крови пациентов. Из-за автоматизированного характера анализатора эти лаборатории считаются лабораториями средней сложности. Как андрологические, так и эндокринные исследования должны быть признанными сертификатом CLIA.

Андрологические и эндокринные лаборатории должны подвергаться инспекциям департаментов здравоохранения отдельных штатов, которые обеспечивают соблюдение правил CLIA (5). Если лаборатории успешно проходят проверку им выдают сертификат соответствия CLIA. Кроме инспекции со стороны CLIA лаборатория может быть аккредитована уполномоченной аккредитационной организацией, такой как CAP или TJC. Требования для аккредитации со стороны этих организаций такие же строгие, порой и более строгие, по сравнению с требованиями CLIA. Если лаборатория аккредитована аккредитационной организацией, уполномоченной CLIA (CAP или TJC), она будет иметь сертификат аккредитации CLIA (в отличие от сертификата соответствия), а также сертификат аккредитации CAP или TJC. После первоначальной аккредитации клинические испытательные лаборатории должны проходить регулярные двухгодичные проверки со стороны государственного департамента здравоохранения или аккредитующей организации лаборатории. Эти проверки могут быть заявленными или незаявленными. Они включают обзор программ управления качеством и обеспечения качества в лаборатории, а также всех других аспектов преаналитического, аналитического и постаналитического тестирования. CMS и CLIA по-прежнему имеют высшие полномочия над работой лаборатории.

Лаборатории, являющиеся частью больницы или системы здравоохранения, организация которых аккредитована TJC, также подпадают под действие стандартов TJC, даже

если лаборатория уже аккредитована другой аккредитующей организацией, такой как CAP. Важно, чтобы лаборатория тесно сотрудничала с головным учреждением, с целью обеспечения соответствия лаборатории стандартам всех необходимых аккредитующих организаций.

Этот документ представляет собой обзор создания и организации работы лаборатории, а не исчерпывающий контрольный список. Поскольку CLIA, CAP и TJC имеют подробные стандарты и требования, которым должны соответствовать лаборатории BPT в Соединенных Штатах, лаборатории должны иметь возможность ссылаться на конкретные контрольные списки и требования, предоставленные их аккредитационным органом, для достижения и сохранения соответствия качеству.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) является федеральным агентством, уполномоченным регулировать человеческие клетки, ткани и продукты на основе клеток и тканей (HCTP). Сперма, ооциты и эмбрионы, используемые в BPT, классифицируются FDA как HCTP, и, таким образом, их использование регулируется Разделом 21 свода федеральных правил (CFR), часть 1271 (6).

FDA выпускает специальные рекомендации по таким вопросам, как приемлемость доноров (7). Сотрудникам лаборатории рекомендуется ознакомиться с руководством и работать в координации с назначенным клиническим лицом, контролирующим определение права на участие, с целью обеспечения надлежащего обращения с донорским материалом и его распространением. ASRM также предоставляет руководство, основанное на фактических данных, по воспроизведению третьей стороной в различных документах Комитета по практике (8, 9).

Те организации, которые используют HCTP, должны в течение 5 дней после начала работы зарегистрировать свое учреждение в FDA и проходить периодические незаявленные проверки клиники по лечению бесплодия, включая лабораторию, занимающейся криоконсервацией и маркировкой. Частота таких проверок определяется FDA, но обычно их проводят раз в два года. Во время проверки FDA проверяет соблюдение требований к донорам и обеспечение соблюдения репродуктологической клиникой рекомендаций FDA по предотвращению распространения инфекционных заболеваний репродукции третьих лиц. FDA имеет право распорядиться о немедленном прекращении лечения пациентов, если оно сочтет, что качество лечения достаточно низкое, при возможном риске безопасности пациента.

В дополнение к FDA, в некоторых штатах также может потребоваться, чтобы клиники по лечению бесплодия имели регистрацию или лицензию банка тканей. Государственный банк тканей может контролировать деятельность и предоставляемые услуги, такие как привлечение доноров, искусственное оплодотворение, а также хранение тканей в криохранилище. Правила включают требования к объектам, которые извлекают, обрабатывают, хранят и/или распространяют клетки и ткани. Каждая клиника по лечению бесплодия должна подтвердить в Департаменте здравоохранения своего штата наличие и объем лицензии банка тканей.

Наконец, FDA периодически выпускает конкретные рекомендации по возникающим вопросам, таким как тестирование на вирус Зика, вирус Западного Нила и коронавирусную болезнь 2019 г. (10, 11).

Общество вспомогательных репродуктивных технологий (SART)

Членство в SART является добровольным, но приветствуется для клиник по лечению бесплодия. Миссия SART состоит в том, чтобы «установить и помочь поддерживать стандарты ВРТ, для лучшего обслуживания участников и пациентов» (11). Обычно SART взаимодействует с CDC, для убеждения, что все клиники работают в соответствии с текущими стандартами лечения. Клиники-члены SART ежегодно загружают данные о результатах ВРТ в SART. Затем SART передает эти данные в Национальную систему эпиднадзора за ВРТ CDC. Клиники, которые решили не быть членами SART, должны сообщать о своих результатах непосредственно в Национальную систему наблюдения CDC.

Важно отметить, что клиники по лечению бесплодия, решившие стать членами SART, должны иметь эмбриологическую лабораторию, аккредитованную либо CAP, либо TJC.

Система контроля качества

Система менеджмента качества (QMS) представляет собой структуру, созданную для управления и мониторинга деятельности, связанной со стандартами качества, для достижения цели организации. Контроль качества, оценка и улучшение являются неотъемлемой частью QMS. Система менеджмента качества должна охватывать все области лаборатории и не реже одного раза в год должна пересматриваться директором лаборатории на предмет ее эффективности. Основными организациями, предоставляющими инфраструктуру для создания QMS, являются Институт клинических и лабораторных стандартов и Международная организация по стандартизации. Различные агентства по аккредитации имеют свои собственные специфические элементы, требуемые в QMS. Важными элементами системы QMS являются:

- Соответствие применимым нормативным, лицензионным и аккредитационным требованиям (CLIA, Администрация по безопасности и гигиене труда, Закон о переносимости и подотчетности медицинского страхования, а также пожарные и строительные нормы и правила).
- Обслуживание клиентов и опросы удовлетворенности. Процессы выявления и оценки ошибок, происшествий или других проблем, которые могут помешать уходу за пациентом, часто достигаются путем документирования и анализа в формате отчета об инциденте.
- Не менее чем раз в два года проводится обзор лабораторных документов, включая (но не ограничиваясь) специальными политиками, процедурами и формами.
- Контроль качества всего оборудования и процедур. Должно включать ежедневные методы контроля качества для каждого проведенного теста и каждым технологом, выполняющим тест
- Калибровка оборудования, включая микроскопы, колпачки, центрифуги, пипетки, термометры и условия окружающей среды, осуществляется через определенные промежутки времени.
- Обеспечение соответствия персонала требованиям к образованию и обучению: директор лаборатории, клинический/технический консультант(ы), технический руководитель(и), главный(ые) руководитель(и) и персонал, проводящий испытания.
- Измерение ключевых показателей эффективности. Установление, поддержание и документирование параметров на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах.
- Аудиты для обеспечения точности и полноты лабораторных отчетов.

Каждая клиника по лечению бесплодия должна иметь политику исключения медицинских ошибок, связанных с гаметами и эмбрионами, как только они будут обнаружены: таких как потеря, неправильное хранение или повреждение. Рекомендуется раскрывать информацию об ошибках, не причиняющих вреда, или несостоявшихся опасных ситуациях (12).

Проверка квалификации

Правила CLIA требуют, чтобы лаборатории участвовали в той или иной форме проверки квалификации (ПК) для каждого испытания, которое они проводят на образцах пациентов с интервалом не менее двух раз в год. У аккредитационных агентств могут быть свои собственные требования к ПК для недиагностических тестов или услуг, предоставляемых эмбриологической лабораторией. Некоторое тестирование требует участия во внешней программе ПК, которая сравнивает ваши результаты с результатами коллег, тогда как для других может проводиться собственная альтернативная оценка или другой метод проверки квалификации два раза в год. Для испытаний, в которых требуется внешняя ПК, результаты обычно сообщаются непосредственно регулирующим органам по аккредитации (13). Материалы, используемые для ПК, могут быть предоставлены органами по аккредитации, такими как CAP, или другими группами или отраслями, такими как Американская ассоциация биоаналитиков (ААВ).

Примеры тестирования, требующего участия во внешней программе ПК, например, в CAP или ААВ, включают подсчет сперматозоидов, их жизнеспособность и эндокринные (гормональные) анализы. Примеры тестирования, требующего минимальной альтернативной оценки (не внешнего ПК), включают морфологию сперматозоидов, подвижность сперматозоидов и все эмбриологические процедуры и исследования.

Требования и обязанности заведующего лабораторией на рабочем месте и за его пределами

Заведующий лаборатории несет ответственность за общее качество и функционирование лаборатории. Обязанности заведующего лаборатории являются одинаковыми от сложности лаборатории (высокая или умеренная). Подробности описаны в правилах CLIA в 42 CFR 493 и в руководящих указаниях по толкованию следующим образом: <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/textidx?SID=1248e3189da5e5f936e55315402bc38b&node=pt42.5.493&rgn=div5> (14) и https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Interpretive_Guidelines_for_Laboratories.html (15).

Обязанности

В обязанности работника на вакантном месте «Заведующий лабораторией» входит следующее:

- Обеспечение качественных услуг на всех этапах тестирования (преаналитический, аналитический и постаналитический) соответствующей группе пациентов.
- Установление и поддержание политик и процедур. Утверждение и проверка методологий тестирования.
- Обеспечение постоянных стандартов посредством контроля качества, гарантии и улучшения.
- Контроль за обучением и постоянным повышением квалификации персонала.
- Обеспечение наличия в лаборатории соответствующего количества обученного персонала и письменного изложения обязанностей каждого сотрудника.
- Обеспечение наличия ответственного человека для обеспечения повседневного надзора за всем персоналом, проводящим тестирование, и составления отчетов о результатах тестирования, а также для обеспечения надзора на месте за конкретным персоналом, проводящим тести-

рование минимального качества, при выполнении тестировании любой сложности.

- Обеспечение наличия надлежащего пространства, оборудования, средств и ресурсов, а также безопасности окружающей среды для сотрудников от физических, химических и биологических опасностей, соблюдение требований безопасности и биологической опасности.
- Обеспечение качества лабораторных отчетов и сроков выполнения испытаний.
- Обеспечение качества лабораторных отчетов и сроков выполнения испытаний.

Обязанности заведующего лаборатории на рабочем месте или за его пределами одинаковы, и каждый из них должен быть доступен для консультации (лично, по телефону или по электронной почте) по мере необходимости лаборатории и направляющих врачей. Внештатные заведующие должны посещать лабораторию для контроля работы и качества лаборатории не менее 4 раз в год (CAP). Для любых нормативных исследований для аккредитации, сертификации или лицензирования директор лаборатории должен присутствовать и находиться на месте, с целью обеспечения немедленного доступа для инспектора(ов). Заведующий лабораторией может руководить не более чем 5 лабораториями (5 сертификатов CLIA), и не более чем 5 эмбриологическими лабораториями (не CLIA). Поскольку заведующий лабораторией вне офиса несет ответственность за работу и работу лаборатории и персонала, необходимые содержательные визиты для наблюдения и оценки услуг и ухода за пациентами с соответствующей периодичностью.

Требования

Требования к образованию и опыту директора лаборатории будут различаться в зависимости от того, является ли лаборатория высокой или средней сложности и включает ли лаборатория эмбриологию. Кроме того, в некоторых штатах, таких как Нью-Йорк, Нью-Джерси, Флорида и Калифорния, существуют особые требования к заведующему лабораторией ВРТ рекомендуется проверять наличие каких-либо конкретных требований штата. Эти требования также могут различаться в зависимости от аккредитующего агентства.

Заведующий лабораторией средней сложности

Заведующий лабораторией средней сложности должен иметь действующую лицензию заведующего лабораторией, выданную государством, в котором находится лаборатория, если такая лицензия требуется.

Заведующий лабораторией должен быть врачом (MD) или доктором остеопатии (DO) с действующей медицинской лицензией в штате, где находится лаборатория, и иметь сертификат в области анатомической и/или клинической патологии

ИЛИ

MD, DO, доктор ортопедической медицины (DPM) с действующей медицинской лицензией в штате лаборатории и лабораторной подготовкой/опытом, состоящей из следующего:

- Один год опыта работы в качестве заведующего или надзора за неотменными тестами

ИЛИ

- Двадцать кредитных часов непрерывного медицинского образования в лаборатории, соответствующие обязательствам заведующего

ИЛИ

- Эквивалентное лабораторное обучение (20 кредитных часов непрерывного медицинского образования) во время медицинской ординатуры

ИЛИ

- Докторская степень (доктор философии [PhD]) в области химических, физических, биологических или клинических лабораторных наук, полученная в аккредитованном учреждении с сертификацией совета директоров ИЛИ 1 год опыта руководства.

* В то время как CLIA разрешает кандидатам, не являющимся врачами или докторами наук, занимать должности директора лаборатории средней сложности, CAP этого не делает.

**Если лаборатория имеет ежегодный объем испытаний > 500 000, заведующий должен иметь квалификацию заведующего клинической лабораторией высокой сложности (HCLD), даже при проведении исследований средней сложности.

Заведующий клинической лабораторией высокой сложности для лабораторий ВРТ (HCLD)

HCLD должен иметь докторскую степень (PhD) в области химических, физических или биологических наук или медицинскую степень (MD или DO) аккредитованного учебного заведения ИЛИ иметь квалификацию директора лаборатории до 20 июля 1999 г.

Заведующий лабораторией должен иметь следующее: специальную подготовку и опыт в области биохимии, клеточной биологии и физиологии репродукции, а также опыт планирования экспериментов, управления данными и статистического анализа, а также знания и опыт работы со всем спектром вспомогательных репродуктивных технологий, включая проектирование питательной среды, культивирование гамет и эмбрионов, криоконсервация, витрификация, опыт микроманипуляций, вспомогательный хетчинг (AH), интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI), биопсию эмбрионов и бластоцист и подготовку биопсии для генетического тестирования.

С 1 января 2006 г. директор лаборатории должен иметь сертификат директора лаборатории HCLD или эмбриологии Американского совета по биоанализу (ABB).

Требуется два года документально подтвержденного соответствующего опыта работы в клинике, выполняющей экстракорпоральное оплодотворение (IVF) и ВРТ, включая следующее:

- Культуру клеток и тканей и асептические методы.
- Клиническая андрология, включая диагностику СА и обработку спермы и подготовку спермы к лечению.
- Выполнение как минимум 60 процедур ВРТ под наблюдением, таких как забор яйцеклеток из фолликулярной жидкости, оплодотворение, оценка оплодотворения, оценки стадии развития эмбриона и морфологии эмбрионов, а также подготовка эмбрионов и проведения переноса эмбрионов (ET) с подтверждением удовлетворительной работы заведующего лабораторией, в которой проходило обучение.
- Демонстрация технической компетентности в выполнении конкретных процедур ВРТ, измененная по принятым показателям клиники, в которой проводилось обучение.

Рекомендуется, но не требуется, чтобы заведующий лаборатории эмбриологии со степенью доктора медицины и доктора философии имели сертификат узкой специализации в области эмбриологии (технический руководитель, ABB) или его эквивалент для руководства эмбриологической лабораторией, аккредитованной CAP или TJC, с отчетностью по SART.

Клинический/технический консультант

В лабораториях высокой сложности требуется клиниче-

ский консультант (КК). КК должен быть MD, DO, DPM с действующей медицинской лицензией в штате, где находится лаборатория, или доктором наук, сертифицированным Советом по здравоохранению и социальной службе. КК должен быть доступен для предоставления клинических консультаций клиентам лаборатории и обеспечения заказа соответствующих тестов, отвечающих клиническим ожиданиям.

Лабораториям средней сложности требуется технический консультант только в том случае, если директор лаборатории не имеет квалификации HCLD. Технический консультант должен быть MD, DO, DPM с действующей медицинской лицензией в штате лаборатории, который сертифицирован в области клинической или анатомической патологии или имеет опыт не менее 1 года. В качестве альтернативы, технический консультант может иметь докторскую степень или степень магистра в области химико-биологических, физических или клинических лабораторных наук с опытом работы не менее 1 года или степень бакалавра в области химико-биологических, физических или клинических лабораторных наук или медицины.

Система контроля документов

Контроль документов относится к системе, обеспечивающей использование только текущих политик, процедур и форм, а также наличие записей об утверждении и рассмотрении директором лаборатории, а также наличие записей о прекращении использования изъятых из обращения документов. Это часто достигается с помощью контрольного журнала всех политик, процедур и форм с указанием местоположения каждой из них. Должен существовать определенный процесс и записи, свидетельствующие о том, что весь персонал знаком с политиками и процедурами.

Компетентность и развитие сотрудников

Работники должны оцениваться на предмет компетентности после 6 месяцев работы в первый год, а затем ежегодно проходить оценку квалификации. Кроме того, компетентность должна оцениваться в момент внедрения новых методов или инструментов работы. Оценка компетентности должна охватывать все аспекты должностной инструкции и оценивать человека на всех этапах процедуры тестирования, преаналитической, аналитической и постаналитической фаз и должна определяться путем наблюдения за обработкой образцов. Несколько элементов оценки компетентности выполняются в течение года и могут быть зафиксированы. К элементам компетентности относятся следующие:

- Непосредственное наблюдение за выполнением рутинных исследований, включая идентификацию и подготовку пациентов, а также сбор образцов, обращение с ними, а также обработку и тестирование.
- Мониторинг записи и отчетности о результатах испытаний, включая, отчетность о критических результатах.
- Просмотр промежуточных результатов испытаний или рабочих листов, записей контроля качества, результатов и записей профилактического обслуживания ПК.
- Непосредственное наблюдение за выполнением технического обслуживания и проверки работоспособности прибора.
- Оценка эффективности испытаний путем тестирования ранее проанализированных образцов, внутренних образцов для испытаний или внешних образцов для ПК.
- Оценка навыков решения проблем

Лица, обладающие определенной лицензией или квалификацией, например, HCLD, технический руководитель (ABB), научный сотрудник эмбриологической лаборатории (AAB) и/или научный сотрудник андрологической лаборатории (AAB), должны пройти необходимое количество часов аккредитованного непрерывного обучения для поддержания

своей квалификации.

Универсальные и стандартные меры предосторожности и лабораторная санитария

Универсальные меры предосторожности — это подход к инфекционному контролю, при котором вся человеческая кровь и некоторые биологические жидкости рассматриваются как потенциально заразные. При работе со всеми образцами следует всегда использовать универсальные меры предосторожности. Подробности описаны в стандарте 29 CFR 1910.1030(d) (1) (16) патогенов, передающихся через кровь.

Образцы, встречающиеся в лабораториях ВРТ и несущие риск передачи заболевания включают сперму, кровь и фолликулярную жидкость. Сыворотка от пациентов со спермой, ооцитами или эмбрионами, предназначенными для криоконсервации, должна быть проверена на наличие инфекционных заболеваний перед криоконсервацией. Санитарная обработка рабочей зоны и оборудования с использованием утвержденного дезинфицирующего средства должна проводиться каждый раз при подготовке работы и в конце каждой смены.

Лаборатории могут работать с гаметами от вирусоположительных пациентов. Пациенты с положительным результатом на вирусы, передающиеся через кровь, такие как вирус иммунодефицита человека или вирус гепатита В или гепатита С, могут обратиться за помощью по лечению бесплодия, и в лабораториях должны быть правила и процедуры для безопасного обращения с ооцитами и спермой и санитарии лаборатории. Опубликовано руководство по разработке политики и процедур (17). Аэрозольные вирусы, такие как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2, могут передаваться между пациентами, персоналом и образцами. Расширенные санитарные протоколы и стратегии снижения риска должны быть установлены как часть программы безопасности каждой клиники (18).

Лабораторная безопасность

В дополнение к описанному ранее плану борьбы с патогенами, передающимися через кровь, лаборатории должны иметь план химической гигиены для защиты лабораторных работников от опасных химических веществ. Подробности описаны в Управлении по охране труда 29 CFR 1910.1450 (19, 20).

Ключевым фактором является поддержание политики процедур безопасности и обеспечение прохождения персоналом обучения, ежегодное просматривание системы безопасности, письменные политики и процедуры сообщения о лабораторных происшествиях, алгоритмы безопасного обращения с биологически опасными отходами и их утилизации в лаборатории, надлежащее техническое обслуживание оборудования во избежание возможных травм, соответствующие средства индивидуальной защиты, а также правильное хранение, утилизация химикатов/биоматериалов и реагентов в соответствии с рекомендациями производителя и/или местными правилами.

План готовности к стихийным бедствиям

Каждая ЭКО лаборатория должна иметь четкий план при стихийных бедствиях или действий в чрезвычайных ситуациях (21). Объем плана может варьироваться в зависимости от деятельности лаборатории. Приоритеты лаборатории следует учитывать заблаговременно, чтобы уменьшить нагрузку на принятие решений во время чрезвычайной ситуации. Следует уделить внимание согласованию плана с другими сотрудниками организации или с другими арендаторами в том же здании, а также с местными службами экстренного реагирования. Лаборатории андрологии и эмбриологии должны иметь план выхода со схемой эвакуации резервуаров для хранения с криоконсервированными биоматериалами, а также планы резервного копирования и действий в чрезвычайных

ситуациях для культивируемых эмбрионов и криоконсервированных биоматериалов в случае длительного отключения электроэнергии или нехватки расходных материалов. Ресурсы доступны на www.Redcross.org, www.disasterassistance.gov и государственные агентства. Планы готовности к стихийным бедствиям следует регулярно оценивать для выявления пробелов.

Отчеты пациентов

Лаборатория должна иметь письменный отчет о каждой процедуре или о ЭКО циклах с подробным описанием выполненных работ/процедур. Эти записи могут быть как в бумажном виде, так и в электронном. В каждом случае должны быть предусмотрены соответствующие процедуры резервного копирования, а сами записи должны быть легко извлекаемы. Каждая клиника/лаборатория должна иметь политику, определяющую количество времени, в течение которого они намерены хранить эти отчеты и записи о пациентах.

В рамках американского Закона о восстановлении и реинвестировании все государственные и частные поставщики медицинских услуг, а также другие квалифицированные специалисты должны были принять и продемонстрировать «значительное использование» электронную карту здоровья /электронную медицинскую карту (EHR/EMR) к 1 января 2014, чтобы сохранить существующие уровни возмещения расходов по программам Medicaid и Medicare. Было показано, что EHR/EMR улучшают качество, безопасность, эффективность и сокращают различия в состоянии здоровья, а также обеспечивают конфиденциальность и безопасность информации о здоровье пациентов.

РУКОВОДСТВО ПО ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Определение услуги

Лаборатории эмбриологии включают безопасные и эффективные ЭКО процедуры врачам с обученным персоналом (эмбриологам). Основные процедуры, предоставляемые эмбриологическими лабораториями, включают идентификацию извлеченных хирургическим путем ооцитов, оплодотворение ооцитов, культивирование, перенос и криоконсервацию эмбрионов. Несколько лабораторий также предоставляют дополнительные услуги, такие как криоконсервация ооцитов, биопсия эмбрионов для преимплантационного генетического тестирования (PGT), а также возможность использовать свежие или замороженные донорские гаметы или эмбрионы.

Помещение лаборатории и его проектирование

Эмбриологические лаборатории — это узкоспециализированные и чувствительные помещения, требующие продуманного проектирования и планировки (22). Площадь лаборатории зависит от объема ЭКО программ. Представлены общие требования для всех эмбриологических лабораторий:

- Использование красок и строительных материалов с низким содержанием летучих органических соединений.
- Полы, прилавки и стены, которые можно легко мыть и дезинфицировать, а также использование сплошных потолков (без раскрывающейся плитки).
- Достаточное количество электрических розеток и розеток, подключенных к резервному источнику питания (генератору).
- Подача чистого воздуха в лабораторию с учетом использования высокоэффективных фильтров для поглощения твердых частиц, угольных и перманганатных фильтров для ограничения содержания частиц, летучих органических соединений и неорганических загрязнителей воздуха.
- Положительное давление воздуха внутри лаборатории от-

носителем операционного и других смежных помещений.

- Использование ламп накаливания с возможностью затемнения и отсутствие люминесцентных или ярких ламп.
- Смежное операционное помещение для забора ооцитов и ЭТ, желательно со сквозным окном для материалов.
- Соседнее или близлежащее помещение для газовых баллонов и для сосудов с жидким азотом. Резервуары не должны храниться внутри лаборатории.
- Достаточное количество подключений к газовым линиям внутри лаборатории для инкубаторов и антивибрационных столов по мере необходимости с наличием резервной системы.
- Возможность ограничить доступ через считыватели пропусков или аналогичный метод.

Оснащение лаборатории

Лаборатории эмбриологии требуют широкого спектра специализированного оборудования. Как минимум, они будут включать следующее:

- Инкубаторы: либо «настольные» (с увлажнением или без увлажнения), либо традиционные инкубаторы «большой ящик» с водяной или кожухом воздушного охлаждения. В дополнение к подаче CO₂ для обеспечения соответствующего pH для культуры эмбрионов, инкубаторы должны обеспечивать низкую концентрацию O₂ за счет использования предварительно смешанного газа или газообразного азота. В наличии должно быть достаточное количество инкубаторов, чтобы ограничить открывание дверей и обеспечить достаточно места на случай полома или обслуживания инкубатора.
- Термостаты: безгазовые инкубаторы обычно необходимы для нагрева сред или материалов, которые не требуют уравнивания с помощью CO₂.
- Нагреваемые столики и теплые блоки: нагреваемые столики должны быть доступны для любой поверхности, на которой можно разместить чашки для культивирования эмбрионов и/или чашки для микроманипуляций. Это могут быть столики для микроскопа, столики внутри рабочих станций или автономные столики с подогревом. Должны быть доступны теплые блоки для хранения сред или пробирок, содержащих жидкость и ооциты после процедур забора ооцитов.
- Микроскопы: должны быть доступны стереоскопические микроскопы для манипуляции с ооцитами и эмбрионами, поиска ооцит - кумулюсного комплекса, а также процедуры витрификации и разморозки. В первом случае необходимо с нагревательной поверхностью, а во втором случае используются при комнатной температуре в зависимости от протокола витрификации и разморозки. В идеале иметь возможность обеспечить и то, и другое. Если в эмбриологической лаборатории выполняется процедура подготовки спермы или морфологии, должны иметь световые микроскопы с фазовым контрастом и яркопольной оптикой. Инвертированные микроскопы должны быть оборудованы модуляционным контрастом Хоффмана, дифференциальным интерференционным контрастом или аналогичными средствами для процедур микроманипуляций, таких как ICSI, АН и биопсия эмбрионов, а также для классификации эмбрионов с высоким разрешением. Инвертированные микроскопы также должны быть оснащены системой микроманипуляций для ICSI, АН и биопсии эмбриона, а также лазерным объективом для АН, коллапса бластоцелля и биопсии эмбриона. Инвертированные микроскопы, используемые для процедур микроманипуляций, рекомендуется размещать на антивибрационных столах.

- Холодильники и морозильники: в эмбриологической лаборатории должны быть и холодильник, и морозильник для хранения сред и других материалов, зависящих от температуры, с независимой системой мониторинга. Как правило, морозильной камеры на 20°C достаточно, а морозильная камера на 80°C может понадобиться только в лабораториях, выполняющих значительный объем исследований.
- Рабочие места и/или ламинарные шкафы для подготовки сред и во время определенных процедур, таких как ET.
- Некоторые лаборатории могут использовать рабочие станции типа «изолет», которые обеспечивают необходимые концентрация газов и температуры для краткосрочных манипуляций с эмбрионами вне инкубатора.
- Поддача жидкого азота и резервуары: в лаборатории должна быть предусмотрена линия подачи жидкого азота, а также достаточное количество сосудов Дьюара и резервуаров для хранения жидкого азота, а также система мониторинга O₂.
- Система мониторинга и сигнализации в режиме реального времени, подключенная к оборудованию и криорезервуарам: для мониторинга оборудования в нормальном рабочем диапазоне и оповещения персонала лаборатории при обнаружении выхода за пределы диапазона или отклонения.

Расходные материалы и реагенты

Среды для культивирования эмбрионов можно приобрести у различных поставщиков. Точно так же одноразовые материалы, изготовленные специально для лабораторий ВРТ, доступны и предпочтительны. Обычно они сопровождаются данными соответствующего биоанализа, такого как анализ эмбриона мыши, который демонстрирует эффективность или анализ выживаемости сперматозоидов. Любые материалы или среды, которые не поставляются с соответствующим биотестом, должны быть проверены с помощью соответствующего биотеста внутри компании перед использованием материалов. Перед использованием также рекомендуется убедиться, что pH любой новой партии культуральных сред находится в пределах, установленных лабораторией. Если среда или белковые добавки модифицированы или приготовлены на предприятии, в инструкции должно быть указано, что они были протестированы.

Ежедневный контроль качества

Контроль качества можно определить путем сравнения набора неотъемлемых характеристик с набором требований или допустимых пределов. Ежедневный контроль качества, проводимый в эмбриологической лаборатории, должен включать следующее:

- Концентрация газов в инкубаторе
- Газоснабжение, включая линейное давление и расход газгольдера
- Температура инкубатора
- Температура в холодильнике и морозильной камере
- Температуры всех нагреваемых поверхностей
- Комнатная температура и влажность
- Лазерное выравнивание
- Резервуары с жидким азотом

В дополнение к стандартным ежедневным проверкам контроля качества (СС) в эмбриологической лаборатории в рамках общей программы СС должны выполняться следующие процедуры:

- Все новые протоколы должны быть подтверждены параллельным тестированием (по возможности, до клинического внедрения). Протокольная документация должна

включать описание анализа, стандартов, контролей, калибровки, правильности, воспроизводимости и допустимых пределов, где это применимо.

- Оборудование следует обслуживать и калибровать на регулярной основе (ежедневно, еженедельно, ежемесячно и ежегодно). Это включает запись о калибровке прибора; функциональные проверки оборудования, когда это возможно; свидетельство активного просмотра записей; и документирование корректирующих действий, предпринятых при неисправности приборов.
- Все реагенты, среды и химикаты должны иметь записанные даты истечения срока годности и, если применимо, номер партии, как это предлагается производителями. Все устаревшие материалы должны быть соответствующим образом утилизированы.

Штат лаборатории эмбриологии

В таблице 1 приведены минимальные требования к персоналу эмбриологической лаборатории в отношении образования, обучения, непрерывного образования и опыта.

Заведующий эмбриологической лабораторией: определение и обязанности

Заведующий лабораторией осуществляет надзор за повседневной работой лаборатории. Работая в тесном сотрудничестве с директором лаборатории и с обязанностями, утвержденными в письменной форме директором лаборатории, заведующий может контролировать обучение персонала и усилия по постоянному техническому совершенствованию и делегировать оперативные задачи, такие как обслуживание оборудования, управление запасами, коммуникация с пациентами об их криоконсервированных биоматериалах и т.д., ведение лабораторных журналов и документов. Заведующий является локальным ресурсом для персонала лаборатории по техническим вопросам и помощи, а также для клинического и административного персонала в центре. Заведующий лабораторией может также выполнять роль руководителя лаборатории. В центрах лечения бесплодия, где заведующий лабораторией является также заведующим медицинским учреждением или где заведующий лабораторией находится за пределами офиса, должен быть назначен штатный руководитель лаборатории. Руководитель эмбриологической лаборатории должен иметь опыт работы эмбриологом не менее 4 лет.

Старший эмбриолог и эмбриолог: определение и обязанности

Старший эмбриолог выполняет все, а эмбриолог выполняет некоторые или все процедуры ВРТ, для которых было проведено обучение, под наблюдением директора или заведующей лабораторией, а также любые другие задачи, связанные с обслуживанием и эксплуатацией эмбриологической лаборатории. Желательны образование или технический опыт работы с культурами клеток, тканей и репродуктивной биологией млекопитающих. Приобретение навыков в области клинической эмбриологии будет получено через официальную программу обучения, проводимую эмбриологической лабораторией. Старший эмбриолог имеет опыт работы не менее 3-х лет, а эмбриолог - не менее 2-х лет, как эмбриолог.

Младший эмбриолог и стажер - эмбриолог

Младшие эмбриологи и стажеры-эмбриологи выполняют некоторые процедуры ВРТ, для которых было проведено обучение, под наблюдением директора или заведующей лабораторией, а также любые другие задачи, связанные с обслуживанием и эксплуатацией эмбриологической лаборатории.

Желательно образование или технический опыт с культурами клеток, тканей и репродуктивной биологии систем млекопитающих. Приобретение навыков в области клинической эмбриологии будет получено через официальную программу обучения, проводимую эмбриологической лабораторией. Младший эмбриолог имеет опыт работы эмбриологом не менее 1 года. Стажер-эмбриолог имеет опыт работы эмбриологом менее 1 года.

Обучение эмбриологии

Особенный подход всех эмбриологов к гаметам, эмбрионам и репродуктивным тканям пациентов играют важную роль в их лечении. Техническая подготовка и приобретение компетентности должны быть достигнуты с помощью хорошо организованного, структурированного плана с соответствующими показателями, с помощью которых можно установить измеримые цели и сроки. В качестве первого шага процесса обучения стажер должен ознакомиться с руководством по процедурам и обеспечению качества (QA), а также получить ответы на все вопросы от директора лаборатории или руководителя лаборатории, которые удовлетворят его/ее. Новые сотрудники должны подписать руководства после их ознакомления. На протяжении всего процесса обучения обучаемый должен многократно наблюдать за всеми процедурами, прежде чем выполнять задание самостоятельно. После этапа наблюдения стажеры будут выполнять определенные задачи под наблюдением заведующей (например, приготовление питательной среды) и участвовать в процедурах ВРТ, выполняемых эмбриологом (например, поиск несколько чашек/пробирок во время пункции ооцитов и удаление клетки лучистого венца у 1–2 ооцитов для оплодотворения), оценка и ICSI).

Для процедур, требующих применения аналитических шагов (подсчет сперматозоидов, оценка морфологии, оценка подвижности и классификация эмбрионов и ооцитов), будут выполняться параллельные измерения до тех пор, пока не будут достигнуты согласованные показания в пределах допустимого диапазона. В контрольных списках обучения указывается среднее количество необходимых учебных занятий. Тем не менее, эти цифры могут быть индивидуально изменены (увеличены или уменьшены) по усмотрению инструктора в зависимости от навыков нового сотрудника, производительности и предыдущего опыта ВРТ. Как правило, новый сотрудник будет допущен к самостоятельному выполнению большинства задач примерно через 3–9 месяцев периода обучения. Некоторые процедуры (например, ICSI) могут потребовать значительно более длительного периода обучения. Если попытки практики не увенчались успехом, могут потребоваться повторные шаги. После первых 6 месяцев обучения директор лаборатории просматривает все записи обучения, а также непосредственно наблюдает за стажером и на этом этапе решает, обладает ли стажер приемлемыми навыками для продолжения обучения в области эмбриологии.

Рекомендуемое штатное расписание лаборатории в зависимости от объема цикла

Сложность и требования времени для современной лабораторной деятельности ВРТ возросли по сравнению с традиционными требованиями ЭКО циклов. Традиционный ЭКО циклы обычно требует у сотрудников около 9 часов, но современный цикл может потребовать до 20 часов для завершения работы (23). Более широкое использование PGT, витрификации и разморозки эмбрионов/ооцитов привело к увеличению нагрузки и времени, и, следовательно, увеличилось количество эмбриологов, не считая директора лаборатории, необходимых для безопасной и эффективной работы лабора-

тории ВРТ. Надлежащее планирование циклов требуется для обеспечения соответствующего уровня персонала. Основное требование для адекватной работы персонала лаборатории являются недопустимость выгорания персонала, устранение умственных ошибок, обеспечение безопасности во время чрезвычайных ситуаций и бедствий, а также надлежащее реагирование на сигналы тревоги, которые могут возникнуть в любое время дня и ночи. Лабораториям вспомогательных репродуктивных технологий рекомендуется привлекать лаборантов для поддержки своих эмбриологов в выполнении важных и трудоемких задач, не требующих специальной подготовки. Эти задачи включают заполнение и регистрацию документов, документирование и сканирование карты пациента, а также отправку эмбрионов в другие лаборатории и из них. Эмбриологи могут подготовить спермы для ЭКО процедуры, но эмбриологи обычно не выполняют диагностические андрологические (спермограмма) или эндокринные лабораторные услуги. Заведующий лабораторией, ассистенты, андрологи и эндокринологи не входят в штатное расписание эмбриологов, рекомендуемое в таблице 2.

Таблица 2 представляет собой обновленную информацию о рекомендуемом штатном расписании в соответствии с общим объемом цикла (1). Согласно SART, цикл пункции ооцитов и криоцикл считаются двумя разными циклами.

Идентификация и отслеживание пациентов

Каждая лаборатория должна иметь протокол, обеспечивающий положительную идентификацию образцов на каждом этапе манипуляции в протоколах установленных процедур лаборатории. Идентификация пациента и/или образца должна быть проведена как минимум двумя квалифицированными свидетелями. Только сотрудники, прошедшие тщательную подготовку по аспектам передачи образцов и основным лабораторным протоколам обращения с образцами, имеют право выступать в качестве свидетелей при выполнении таких задач. В зависимости от уровня персонала в лаборатории и установленного рабочего процесса электронная система соответствий показаний может быть подходящей для наблюдения за ключевыми манипулятивными событиями. Директор лаборатории отвечает за оценку кадровых потребностей и определение наилучшей системы отслеживания образцов.

Все запланированные эмбриологические процедуры для конкретного пациента должны быть четко предписаны врачом в письменной форме и предоставлены в лабораторию до начала ЭКО цикла. Если сотрудники лаборатории считают, что в план необходимо внести поправки, изменения в приказах должны быть одобрены и четко задокументированы врачом, чтобы обеспечить четкую связь и ответственность.

Подробные протоколы пункции ооцитов, подготовки спермы, кЭКО и ICSI, оценка оплодотворения, культивирования и развития эмбрионов, инкубации, классификации эмбрионов, ET, АН, биопсии эмбрионов, криоконсервации и разморозка эмбрионов, хранения биоматериалов и доставки криоконсервированных тканей описаны в другом месте, адаптированы и утверждены каждой эмбриологической лабораторией. Общие принципы и обзоры представлены здесь.

Получение ооцитов

Во время всех эмбриологических процедур следует использовать стерильную технику, а необходимый уровень pH должен быть соблюден с помощью газированной камеры, либо с буферной средой для поддержания соответствующего pH вне инкубатора, либо своевременного выполнения процедуры в среде, покрытой маслом. Перед началом пункции ооцитов назначается тайм-аут, и записываются следующие данные: 2 идентификатора пациентки (обычно имя и дата

рождения) и планируемая процедура. Поиск ооцит – кулульного комплекса следует проводить там, где имеются соответствующие коммуникации и расположенном недалеко от места забора ооцитов/пункционной.

Подготовка спермы

Подготовку спермы для оплодотворения ооцитов следует проводить в стерильных условиях и универсальных мер предосторожности. Если для оплодотворения предполагается использовать донорскую сперму, необходимо следовать рекомендациям FDA, описанным в 21CFR часть 1271 и описанным в других разделах настоящего руководства. Должны быть определены приемлемые критерии для образцов спермы, которые будут использоваться для кЭКО или ICSI, и могут включать, помимо прочего, концентрацию, подвижность, морфологию, активно подвижные и/или криоконсервированные сперматозоиды.

Классическое ЭКО и ICSI

Должны быть установлены определенные критерии, для которых пациенты могут использовать обычную инсеминацию/кЭКО, а для каких пациентов требуется ICSI. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов должна выполняться только обученными эмбриологами. Должны существовать письменные протоколы, определяющие требования к обучению перед выполнением ICSI, включая приемлемые уровни производительности для лаборатории и для отдельных эмбриологов. Записи о корректирующих действиях сохраняются, когда приемлемые уровни производительности не достигаются.

Оценка оплодотворения

Письменные процедуры оценки оплодотворения должны включать определенный период времени, в течение которого должна проводиться оценка оплодотворения, а также время и техника, выполняющие процедуры, статус каждого ооцита (количество пронуклеусов и, если они не оплодотворены, зрелость и количество ооцитов), полярные тельца, если применимо), и должна быть письменная процедура для моментального удаления ооцитов с аномальным числом пронуклеусов. Это может включать утилизацию, продолжение культивирования, замораживание, обучение или исследование, одобренные экспертным советом учреждения.

Культивирование эмбрионов и оценка их развития

Среда. Сегодняшние продукты среды в основном производятся крупными коммерческими предприятиями, способными поддерживать высокий уровень качества обслуживания с минимальными вариациями от партии к партии, которые ранее не достигались при традиционном приготовлении среды в лаборатории. Используемые виды среды были сокращены до двух основных направлений: последовательные или одноэтапные среды. Опубликованы подробные обзоры, в которых обсуждаются плюсы и минусы этих противоположных стратегий приготовления сред и различные энергетические потребности развивающихся эмбрионов (24–26). Существует также 2 типа белковых добавок: очищенный или рекомбинантный человеческий сывороточный альбумин или синтетическая белковая добавка. Синтетические белковые добавки содержат человеческий сывороточный альбумин (80–85%) и остаточную фракцию а- и b-глобулинов, смешанных с другими макромолекулами (например, факторами роста, гиалуроновой кислотой и кофакторами), которые, как было показано, являются полезными добавками для рецептуры сред.

Существует также виды культивирования, то есть культивирование в микрокапельных (10–50 мл) и микролуночных

(200 мл) культуральных чашках в сочетании со стратегиями культивирования одного эмбриона или группового культивирования. Хотя микрокапельное культивирование одного эмбриона требуется после биопсии эмбриона, обычно проводят групповое культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты для получения возможных полезных паракринных эффектов. В дополнение к разнообразному выбору питательной среды ЭКО лаборатории должны выбрать марку и тип минерального масла (например, легкое минеральное масло и парафиновое масло) для использования в своей инкубационной системе. Большинство коммерческих источников нефти предварительно промыты и химически стабильны при температуре 37°C в культуре. И наоборот, световое (ультрафиолетовое) воздействие на нефтепродукт при хранении/использовании должно быть сведено к минимуму, чтобы предотвратить химические изменения, вызванные образованием активных форм кислорода (ROS).

Инкубация. Хорошо известно, что трёхгазовая смесь CO₂ (5–7 %), O₂ (5 %) и N₂ (88–90 %) лучше всего имитирует физиологические условия для культивирования предимплантационных эмбрионов. Регулировка CO₂ является ключевой переменной для регулирования pH, обычно в пределах 7,25–7,35, но единого оптимального pH не определено. Обычные инкубаторы большой вместимости обычно заменяются миниатюрными версиями, чтобы обеспечить быстрое восстановление газа, что помогает поддерживать идеальные условия уравнивания и устойчивую надежность как во влажных, так и в невлажных камерах. Некоторые инкубаторы дополнительно специализируются, чтобы включать в себя возможности покадровой визуализации/микроскопии, которые могут сочетаться с алгоритмом или программное обеспечение искусственного интеллекта. Обратите внимание, что покадровая визуализация/микроскопия оказалась важной технологией для понимания раннего развития эмбриона (т. е. временных интервалов клеточных делений и задокументированных аномалий) и служит инструментом выбора эмбрионов, но до сих пор не является стандартной практикой в лабораториях ВРТ, потому что не было продемонстрировано повышения частоты наступления беременности по сравнению со стандартными методами классификации эмбрионов (27).

Оценка и выбор эмбрионов. Оценка и классификация качества эмбрионов являются ключевыми процедурами в эмбриологической лаборатории и основными определяющими факторами успешного клинического исхода. Перенос высококачественных свежих или криоконсервированных эмбрионов в сочетании с критериями отбора и применимым плановым переносом одного эмбриона был связан с более высокой частотой имплантации и лучшими клиническими результатами (28).

Каждая лаборатория должна выбрать наиболее приемлемую методологию классификации и выбора эмбрионов. Было разработано несколько систем оценки путем изучения количества клеток (стадия дробления), симметрии, фрагментации, общего образования бластоцисты (стадия бластоцисты), внутренней клеточной массы и трофобластической оболочки (TE) (29). Дополнительные комментарии об уникальных характеристиках каждого эмбриона, например, неравномерное дробление, многоядерность, зернистость цитоплазмы, толщина/цвет блестящей оболочки и контаминация, должны быть отмечены в лабораторных записях. Факторы, которые следует учитывать при внедрении и пересмотре лабораторной системы классификации эмбрионов, включают научную основу, полноту, последовательность, простоту использования, эффективность, надежность и межлабораторную коммуникацию.

Перенос эмбрионов

Процесс ET является ключевым процедурным этапом, который был единственной темой предыдущих руководств Комитета по практике (30), как и ограничения, касающиеся количества эмбрионов в каждой возрастной группе (31). Перенос одного эмбриона рекомендуется для увеличения вероятности одноплодных, здоровых, доношенных живорождений при одновременном предотвращении многоплодной беременности (32), особенно в сочетании с PGT при анеуплоидии (33).

Лаборатория должна управлять и организовывать ежедневный график для оптимизации рабочего процесса и рабочей нагрузки, а также для обеспечения получения назначений врача и подписанных согласий. В лаборатории эмбриологи несут ответственность за правильную настройку/маркировку чашек ET и уравнивание культуральной среды. Каждая лаборатория может иметь уникальные вариации стандартных операционных процедур, касающихся культивирования/среды ET, посуды для культивирования, выбора катетера ET, загрузки эмбрионов и того, как эмбриолог фактически помогает врачу (34). Как и в случае с оплодотворением, время ET представляет собой остро чувствительное время, когда правильный выбор эмбриона и проверка идентификации пациента имеют первостепенное значение. Эмбриологи обычно проводят процедуру «тайм-аута» для проверки идентификации пациента, и они могут напрямую подтвердить план по количеству эмбрионов для переноса вместе с пациентом.

Вспомогательный хетчинг

Вспомогательный хетчинг — это лабораторная процедура, которая истончает внешнюю блестящую оболочку эмбриона для выхода из нее, тем самым облегчая процедуру биопсии эмбриона, также при витрификации для коллапса бластоцеля и/или имплантацию после ET. Потенциальные преимущества в анамнезе и опасения, связанные с ВХ для циклов свежей и криоциклах, а также ее необходимость для процедур биопсии эмбриона с удалением клеток ранее рассматривались ASRM (35). В настоящее время значение ВХ для клинических исходов остается дискуссионным. Компьютеризированные безопасные инфракрасные диодные лазеры стали лабораторным стандартом, поскольку лазерная энергия доставляется непосредственно через объектив инвертированного микроскопа для абляции определенной цели (например, прозрачной зоны и клеточных соединений). Импульсы инфракрасного диодного лазера (1480 нм) нетоксичны, но генерируют разрушительную тепловую энергию в виде локализованного тепла, целевой диапазон которого контролируется путем предварительной установки уровней энергии и длительности импульса, а также общего количества подаваемых импульсов. Ключевые компоненты для эффективного нарушения прозрачной мембраны для процедур ВХ были описаны ранее (36).

Биопсия эмбриона и PGT

Биопсия эмбриона является процедурой, необходимой для PGT для скрининга анеуплоидии, специфических генетических дефектов, включая моногенные нарушения (33), хромосомные структурные перестройки или полигенные нарушения. Сегодня биопсия бластоцисты по существу заменила процедуры биопсии пронуклеарного эмбриона или эмбриона на стадии дробления благодаря многочисленным преимуществам, включая следующие: повышенная точность и надежность PGT; удаление меньшей доли общих клеток из эмбриона; удаление только нефетальных клеток TE; и отсутствие очевидного отрицательного влияния на потенциал криоконсервации или имплантации (37, 38). Биопсия бластоцисты,

как и все методы микроманипуляций, должна выполняться только квалифицированным персоналом с подтвержденной компетентностью с использованием таких показателей, как низкий уровень безрезультатности.

Криоконсервация эмбрионов

Крайне важно получить информированное согласие перед криоконсервацией ооцитов или эмбрионов. Форма согласия должна включать варианты утилизации криоконсервированных образцов и инструкции для клиники по лечению бесплодия и лаборатории. Обычно пациентам выставляют счет за хранение. Если пациент больше не желает продолжать хранение, перед утилизацией ооцитов или эмбрионов необходимо правильно и полностью заполнить согласие на утилизацию. Дополнительные рекомендации по утилизации криоконсервированных тканей и невостребованных криоконсервированных тканей можно найти в заключении Комитета по этике ASRM (39).

Криоконсервация эмбрионов должна быть обязательной для современной эмбриологической лаборатории. Криоконсервация ооцитов может рассматриваться как необязательная. Для каждой лаборатории должны быть разработаны письменные протоколы криоконсервации. Дополнительные рекомендации можно найти в заключении Комитета по практике ASRM о передовых методах витрификации с быстрым охлаждением (40).

Криохранилище эмбрионов/ооцитов

Каждая лаборатория должна иметь специальные протоколы хранения криоконсервированных материалов. Должны фиксироваться и сохраняться записи проведения обслуживания резервуаров для хранения жидкого азота. На дьюарах с жидким азотом должны быть установлены соответствующие системы сигнализации. В лучшем случае система должна иметь возможность оповещать персонал лаборатории в случае механических повреждений. Следует позаботиться о том, чтобы аварийные оповещения предупреждали пользователей даже при отключении питания, телефона или доступа в Интернет. Системы сигнализации следует подвергать периодическим проверкам, с целью убеждения в том, что системы работают исправно и должным образом оповещают персонал в случае возникновения проблемы. Регулярные проверки сигналов тревоги должны быть задокументированы. Правильное размещение датчиков температуры или уровня жидкого азота имеет решающее значение для предоставления персоналу достаточного времени для реагирования на сигнал тревоги о нагреве резервуара.

При любых видах работы с жидким азотом существуют риски.

Поэтому, CAP и TJC установили стандарты безопасности, включая использование специальных криоперчаток, защитных очков, закрытой обуви, защитной одежды и масок для лица. Внедрение и широкое использование витрификации увеличило опасность, поскольку требует заморозки с использованием открытых контейнеров, наполненных жидким азотом.

Процесс витрификации также требует деликатного обращения и частых переключений между микроскопическим и макроскопическим исследованиями образца, из-за чего невозможно выполнить все возможные меры криобезопасности. Однако полное устранение мер безопасности подвергает неопытных людей серьезной опасности. Дальнейшие рекомендации можно найти в заключении Комитета по практике ASRM по управлению криохранилищем (44).

Транспортировка криоконсервированных тканей

Криоконсервированные образцы, включая эмбрионы, оо-

циты и сперму, должны транспортироваться в контейнерах с сухим жидким азотом (LN2). Это необходимо для обеспечения температуры ниже 150°C. Большинство транспортных компаний не страхуют эти образцы. Лучшим вариантом будет использовать транспортную компанию, специализирующуюся на доставке криоконсервированных гамет или эмбрионов. Эти компании будут нести ответственность за все риски. Каждая лаборатория должна иметь специальные письменные протоколы по транспортировке и обращению с этими образцами. НСТР должны быть отправлены с заполненной формой приемлемости донора и/или сводкой записей. Принимающая лаборатория должна проверить и сохранить всю документацию, касающуюся донорского образца (сводка записей).

РУКОВОДСТВО ПО АНДРОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Определение услуг

Лаборатория андрологии включает в себя различные диагностические и клинические лабораторные процедуры. Первичным тестом, проводимым в андрологической лаборатории, является спермограмма. ASRM определяет спермограмму как микроскопическое исследование спермы (мужского эякулята) для определения его объема, количества сперматозоидов (расчет сперматозоидов), их формы (морфология) и их способности двигаться (подвижность) в дополнение к другим параметрам. Некоторые составляющие этого теста (концентрация и подвижность) могут быть выполнены с помощью оборудования для автоматизированного анализа спермы (CASA).

Могут быть проведены дальнейшие исследования спермы и сперматозоидов, такие как, анализы семенной плазмы на наличие таких компонентов, как фруктоза или pH, и анализы сперматозоидов, такие как фрагментация или жизнеспособность дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В дополнение, может проводиться подготовка спермы к инсеминации простыми или сложными методами, а также криоконсервация спермы. Кроме того, в андрологической лаборатории может быть выполнен анализ образцов эпидидимальной жидкости (полученных путем микрохирургической/чрескожной аспирации сперматозоидов) или биопсии яичка (полученных путем аспирации/извлечения сперматозоидов из яичек).

Пространство лаборатории и проектирование

Андрологическая лаборатория должна иметь достаточную площадь и проектирование, соответствующее объему и типу выполняемых процедур и обеспечивающее безопасные и комфортные условия работы. Лаборатория андрологии может быть совмещена с другими лабораториями. Однако любая деятельность, требующая соблюдения стерильности (например, подготовка спермы для внутриматочной инсеминации [IUI]), должна быть отделена от других исследований. Должно быть обеспечено достаточное пространство для ведения записей, ввода данных и связанных с ними административных функций. Материалы для строительства лаборатории, вентиляция помещения и соблюдение чистоты должны соответствовать лабораторным условиям работы. Использование тканевых материалов при культивировании или на рабочих местах запрещено. Нет необходимости в том же уровне качества воздуха и конструктивных особенностях андрологической лаборатории что и в лаборатории ЭКО.

Оснащение

Лаборатории должны содержать или иметь доступ к оборудованию, необходимому для оказания андрологических услуг. Директор лаборатории несет ответственность за обеспе-

чение наличия надлежащего оборудования для проведения необходимых анализов. Некоторое лабораторное оборудование (например, ламинарные боксы, лабораторные боксы для защиты от биологической опасности и весы) должно ежегодно сертифицироваться уполномоченным органом. Сертификаты должны храниться в файле для проверки. Лаборатория должна иметь график проверки и калибровки лабораторного оборудования, такого как пипетки, термометры, pH-метры, центрифуги и холодильники, на регулярной основе. Руководства, предоставленные производителем, или руководства по техническому обслуживанию всего лабораторного оборудования должны храниться в лаборатории.

Расходные материалы и реагенты

Весь материал, который контактирует со спермой, предназначенной для криоконсервации или ВМИ, должен быть проверен на токсичность. Это тестирование требует использования соответствующего биоанализа, если он не предоставлен производителем. Тестирование контроля качества является необязательным, если коммерческие среды приобретаются и используются в течение срока годности, указанного на этикетке, и рекомендуемого периода после открытия контейнера. Документация по контролю качества с использованием соответствующей системы биоанализа, например, сертификат анализа, должна быть предоставлена производителем для каждой лота продукта. Все лабораторные химикаты и реагенты должны быть промаркированы датой получения и датой вскрытия и должны храниться в соответствии с рекомендациями поставщика/производителя. Как и в случае со стандартами для других сред, каждая партия среды для криоконсервации должна пройти контроль качества с использованием соответствующего биоанализа.

Ежедневный контроль качества

Ежедневный контроль качества должен быть завершен до начала любого тестирования в андрологической лаборатории. Для неотклоненных тестов CLIA предписывает лабораториям следовать всем инструкциям производителя и предписывает 2 уровня контроля качества для некоторых тестов, включая ручной и автоматический подсчет спермы. Другие организации по аккредитации и нормативные акты штата могут требовать частого контроля качества для других аспектов SA, включая морфологию и подвижность. В дополнение к контролю качества конкретных тестов должен осуществляться ежедневный контроль качества среды тестирования и соответствовать требованиям аккредитации лаборатории (CLIA, CAP и TJC). Это может включать, помимо прочего, регистрацию температуры и влажности в помещении, контроль температуры в складских помещениях, включая холодильники и морозильники, а также контроль качества воды.

Руководитель лаборатории: определение и обязанности

Главный руководитель, который наблюдает за повседневной работой лаборатории, следит за тем, чтобы система тестирования работала должным образом, и следит за точностью результатов, полученных лабораторией. Они несут ответственность за надзор персонала, проводящим тестирование, а также за координацию и обучение нового персонала.

Главный руководитель должен соответствовать квалификации CLIA '88, иметь как минимум степень бакалавра наук и иметь не менее 1 года опыта работы в области тестирования высокой сложности. Руководитель должен присутствовать на месте во время проведения испытаний.

Технический руководитель ответственен за технический и научный надзор за лабораторией; выбор соответствующей

методологии исследований; проверка процедуры, производительности и зачисление в соответствующие программы РТ; и установление контроля качества, решение технических вопросов и обучение персонала, включая текущую оценку компетентности. Технический руководитель должен соответствовать CLIA '88 квалификации, иметь как минимум степень бакалавра в области естественных наук и иметь не менее 2 лет опыта в тестировании высокой сложности.

Тестирующий персонал/андролог: определение и обязанности

Андрологи проводят диагностический и клинический анализ и обработку свежей или замороженной спермы человека и ткани яичка. Минимальные требования включают следующее:

- Доктор медицины или DO с действующей медицинской лицензией в штате, где находится лаборатория ИЛИ
- Докторская степень в области клинических лабораторных, химических, физических или биологических наук ИЛИ
- Магистр медицинских технологий, клинических лабораторий, химических, физических или биологических наук OR
- Бакалавр медицинских технологий, клинических лабораторий, химических, физических или биологических наук OR
- Ассоциированная степень в области химических, физических или биологических наук или медицинских лабораторных технологий OR
- Выпускник средней школы или ее эквивалента, успешно прошедший военную подготовку продолжительностью 50 или более недель и работавший специалистом медицинской лаборатории OR
- Диплом средней школы или его эквивалент и соответствующее обучение/опыт, как указано в CLIA '88 493.1423.

Персонал, проводящий исследование, несет ответственность за соблюдение всех лабораторных процедур и политик, обеспечение выполнения ежедневного контроля качества перед отчетом о каких-либо результатах пациента и ведение записей о полученных и зарегистрированных результатах. Персонал, проводящий исследование, должен уметь определять, когда система тестирования работает неправильно, и сообщать об этом главному или техническому руководителю, КК или директору лаборатории.

Обучение андрологии

Лаборатории должны внедрить протокол обучения и график для новых сотрудников лаборатории. Это должно быть задокументировано, а квалификация должна быть продемонстрирована, прежде чем можно будет проводить неконтролируемое тестирование образцов пациентов.

Прием пациентов и сбор спермы

Процедуры, гарантирующие, что образцы спермы, используемые в диагностических и клинических процедурах, были произведены предполагаемым источником спермы (пациентом и донором) должны быть задокументированы.

После того, как образец собран, лаборатория должна однозначно идентифицировать и промаркировать образец таким образом, чтобы он, несомненно, был образцом из предполагаемого источника спермы. Для диагностического исследования образец должен получить уникальный идентификатор для использования на протяжении всего процесса исследования и отчетности. Образцы, предназначенные для

терапевтического использования, должны быть идентифицированы с более высоким уровнем тщательности. Для этих образцов следует использовать систему двойного контроля, чтобы гарантировать, что идентичность образца сохраняется на протяжении всей обработки, каждой замены емкостей, и осеменения (цервикального, внутриматочного или *in vitro* осеменения). Проверка только одним методом идентификации оказалась недостаточной, чтобы избежать ошибок; поэтому следует использовать дополнительные проверки (идентификация двумя независимыми сотрудниками или одним человеком и вторичной независимой системой идентификации).

Анализ спермы, Руководство и CASA

Полный анализ спермы, впервые разработанный и описанный в 1929 г., является общепринятым методом и первым шагом в оценке потенциала мужской фертильности (41). Текущие протоколы тестирования анализа спермы и функции сперматозоидов можно найти в 5-м издании Руководства Всемирной организации здравоохранения (42). При анализе результатов 2 или более анализов спермы за разумный период времени (например, несколько недель) обеспечивает наиболее точную оценку спермы пациента-мужчины (42). Важно подчеркнуть, что необходим полный сперм анализ; во время сбора весь эякулят должен быть помещен в чашу для образцов при определенных условиях.

Образец спермы собирается путем мастурбации в стерильный контейнер для образцов или одобренный презерватив (без спермицидов или лубрикантов, кроме лубрикантов, одобренных лабораторией). Пациент должен воздерживаться от употребления алкоголя в течение 2–7 дней до сбора для полного анализа спермы (42). Фиксируют время сбора и дни полового воздержания. Эякулят разжижается в течение 30–60 минут при комнатной температуре. Замедленное разжижение не следует путать с повышенной вязкостью. После разжижения объем образца измеряют серологической пипеткой. Образец необходимо перемешать, осторожно пипетируя или взбалтывая; точные результаты могут быть получены только с однородным образцом. pH спермы измеряется во время SA. Необходимо наблюдать и фиксировать подсчет, подвижность, продвижение вперед, агрегацию и морфологию. Часть образца анализируется вручную с помощью счетной камеры или с использованием автоматизированной системы, такой как CASA. Системы CASA измеряют подвижность и кинематику сперматозоидов, а некоторые могут оценивать концентрацию сперматозоидов.

Тестирование функции спермы

Помимо рутинного традиционного анализа спермы, в различных лабораториях были предложены и используются методы тестирования функции сперматозоидов. Исследования жизнеспособности сперматозоидов оценивает, являются ли сперматозоиды живыми или мертвыми: этот тест может быть выполнен с использованием суправитального красителя, такого как эозин В, или путем гипоосмотического набухания. Тесты фрагментации ДНК направлены на обнаружение повреждений ДНК во время сперматогенеза. Индекс ДНК фрагментации можно оценить с помощью анализа структуры хроматина сперматозоидов, 2-дезоксисуридина, опосредованного терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазой, мечения концов 5-трифосфатом, дисперсии хроматина сперматозоидов или кометного анализа (43). Следующие тесты, используются реже, но перечислены для полноты спектра анализов исследования функций сперматозоидов: тест на антиспермальные антитела, когда наблюдается повышенная степень агрегации, чтобы определить, присутствуют ли

антитела на сперматозоидах; качественное тестирование на фруктозу для постановки диагноза азооспермии; измерение ROS, которое может быть связано с потенциальными патологическими эффектами. Значительный уровень продукции ROS можно обнаружить с помощью различных химических люминесцентных методов или окислительных индикаторов.

Подготовка спермы к процедурам ВМИ и ЭКО

Образцы спермы должны быть надлежащим образом обработаны перед ВМИ. Правильная подготовка концентрирует подвижные сперматозоиды, удаляет неподвижные сперматозоиды и удаляет семенную плазму. Не следует вводить необработанную сперму в полость матки. Подобно подготовке спермы для ВМИ, сперму готовят и для процедур ЭКО. В зависимости от количества подвижных сперматозоидов в образце спермы эякулят можно наслоить по градиенту или можно выполнить простую промывку. Полученный осадок промывают и используют для осеменения посредством классического ЭКО или ИКСИ.

Криоконсервация и размораживание спермы

Существует несколько клинических показаний к криоконсервации спермы, включая сохранение фертильности, лечение бесплодия и поездки в места, где возможна передача инфекционных заболеваний. Перед любой криоконсервацией спермы пациент должен подписать согласие, подтверждающее, что он осведомлен о рисках и преимуществах процедуры, а также об указании утилизации флаконов со спермой в случае смерти. Цель протоколов криоконсервации состоит в том, чтобы криоконсервировать образец с минимальным образованием внутриклеточных кристаллов льда. Чтобы предотвратить клеточное повреждение сперматозоидов, в среде, используемой для криоконсервации образца, должны присутствовать соответствующие криопротекторы. Кроме того, скорость охлаждения должна минимизировать количество внутриклеточного образования льда. Медленное охлаждение перед погружением в жидкий азот может быть достигнуто путем воздействия на образец паров жидкого азота в течение определенного периода времени в рамках протокола криоконсервации. Еще одна причина для криоконсервации спермы — это предоставление донорских образцов тем, кто нуждается в лечении бесплодия. Здоровая сперма может быть подвергнута криоконсервации и передана пациентам и/или парам, у которых нет аутологичной спермы для инсеминации. Сперму можно сдавать анонимно или по назначению, и перед клиническим использованием необходимо провести соответствующее тестирование и скрининг. Размораживание спермы, будь то сперма партнера или сперма донора, выполняется путем нагревания образца в соответствии с протоколом, предоставленным лабораторией, которая проводила криоконсервацию спермы, а затем вымыванием криопротектора перед использованием для осеменения. Перед любым размораживанием спермы пациент или владелец должны подписать согласие, подтверждающее, что они дают разрешение на размораживание своего образца и его использование в процедуре, которая потенциально может вызвать беременность. Есть несколько протоколов, которые не обязательно взаимозаменяемы. Перед размораживанием любого образца спермы важно иметь верный протокол. Способ криоконсервации образца определяет способ его размораживания и обработки. Например, образец может быть подвергнут криоконсервации обработанным (готовым к ВМИ) или нативным (готовым к интрацервикальному осеменению), что требует промывки после оттаивания для использования в ВМИ. Некоторые образцы предназначены специально для ЭКО, и после оттаивания в них будет недостаточно подвижных сперматозоидов, чтобы

их можно было использовать для ВМИ.

Управление криоконсервированной спермой

Криоконсервированную сперму можно хранить непосредственно в жидком азоте или в парах жидкого азота. Особое внимание необходимо уделить маркировке и документации для надлежащей идентификации пациента; это включает в себя систему маркировки всех образцов, а фактическая этикетка и текст на контейнере для образцов должны быть проверены на долговечность при экстремально низких температурах. Резервуары, используемые для хранения образца, должны иметь систему оповещения при критической температуре и/или уровне жидкого азота, а также измеряться вручную. Аварийное оповещение следует регулярно тестировать, и все тесты следует фиксировать. Точно так же следует записывать сделанные вручную измерения и следить за изменениями в функционировании резервуара. Резервуары необходимо регулярно заполнять жидким азотом, что определяется стандартными операционными процедурами лаборатории. Владельцам образцов обычно выставляется счет за хранение образцов. Если пациент больше не желает продолжать хранение, согласие на утилизацию должно быть заполнено должным образом и полностью до утилизации образца. Дальнейшие рекомендации можно найти в заключении Комитета по практике ASRM по управлению криохранилищем (44).

Криоконсервированную сперму можно получить из другого учреждения; эти образцы должны быть зарегистрированы при приеме и передаче из системы должным образом. Любая криоконсервированная и размороженная на месте сперма также должна быть зарегистрирована и отключена таким же надлежащим образом. Андрологическая лаборатория должна использовать EHR/EMR или систему базы данных, вся информация, записанная в рабочих листах или отчетах, должна соответствовать всем электронным записям данных. Все процедуры, включая получение проб, использование проб, перемещение мест отбора проб и маркировку проб, должны документироваться с датой и инициалами.

Заключения для пациентов

Заключение об анализе спермы должно быть выполнено своевременно. Предварительный отчет, включающий количество сперматозоидов и их подвижность, может быть выполнен в тот же день сбора, при этом окрашивание морфологического предметного стекла проводится в тот же день или с перерывами в течение рабочей недели в зависимости от персонала и объема образца. Время выполнения полного анализа спермы должно определяться стандартными операционными процедурами лаборатории и регулярно контролироваться на предмет соблюдения.

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

Определение услуг

Лаборатория анализа гормонов ВРТ или лаборатория репродуктивной эндокринологии предполагает использование автоматического анализатора гормонов для обработки образцов сыворотки пациентов, обычно для определения уровней соответствующих гормонов для лечения или управления циклом ВРТ. Поскольку большинство лабораторий проводящих исследования гормонов ААТ в настоящее время используют автоматические анализаторы, эти учреждения обычно проводят тестирование средней сложности. Таким образом, персонал должен соответствовать этому минимальному квалификационному стандарту средней сложности.

Пространство лаборатории и проектирование

Лаборатория должна иметь достаточную площадь и дизайн, соответствующий объему и типу выполняемых проце-

дур и обеспечивающий безопасные и комфортные условия труда. Особое внимание следует уделить требованиям к вентиляции в соответствии с нормами охраны труда и техники безопасности. Кроме того, при проектировании лабораторного помещения необходимо определить потребности в энергии и воде. Традиционно огороженная конструкция подходит для ручных стендовых исследований, в то время как более новая тенденция склоняется к конструкции с открытой планировкой, которая обеспечивает большую гибкость для автоматических анализаторов, если позволяет пространство. Должно быть обеспечено достаточное пространство для ведения записей, ввода данных и связанных с ними административных функций. Материалы для строительства лаборатории, вентиляция помещения и чистота должны соответствовать лабораторным работам.

Оснащение

Лаборатории должны обслуживать или иметь доступ к оборудованию, необходимому для проведения анализа гормонов ВРТ. Директор лаборатории несет ответственность за обеспечение наличия надлежащего оборудования для проведения необходимых анализов. Оценка автоматических анализаторов должна производиться на основе установленного протокола, который соответствует индивидуальным потребностям лаборатории и способен выполнять рабочую нагрузку. Все испытания должны проводиться в соответствии с инструкциями производителя. Профилактическое обслуживание должно выполняться регулярно в соответствии с инструкциями производителя сертифицированными специалистами. Некоторое лабораторное оборудование (например, ламинарные боксы, лабораторные боксы для защиты от биологической опасности и весы) должно ежегодно сертифицироваться уполномоченным органом. Сертификаты должны храниться в папке для проверки. Лаборатория должна иметь график проверки и калибровки лабораторного оборудования, таких как пипетки, термометры, центрифуги и холодильники на регулярной основе. Руководство производителя или руководство по техническому обслуживанию всего лабораторного оборудования должны храниться в лаборатории.

Расходные материалы и реагенты

Должна существовать налаженная система инвентаризации для поддержания достаточного количества расходных материалов и реагентов. Лаборатория должна установить протоколы, четко указывающие на процесс размещения и отслеживания заказов. Протокол также должен предусматривать альтернативные решения в случае истечения срока поставки или задержки заказа. Лабораторный протокол также должен определять приемлемый диапазон температур и условия для надлежащего хранения расходных материалов и реагентов. Критерии должны соответствовать инструкциям производителя. Должен существовать механизм для безопасного обращения с биологически опасными отходами и их удаления в лаборатории. Все лабораторные химикаты и реагенты должны быть маркированы датой получения и вскрытия, а также храниться в соответствии с рекомендациями поставщика/производителя. Реагенты и расходные материалы нельзя использовать, если срок их годности истек или их качество ухудшилось. Компоненты наборов реагентов из разных партий не должны меняться местами, если это не разрешено производителем.

Персонал эндокринной лаборатории: определение и обязанности

Персонал, проводящий тестирование в эндокринных лабораториях, получает доступ и выполняет анализ уровня

эндокринной системы в образцах крови, как правило, с использованием автоматического анализатора гормонов. Минимальные требования к тестирующему персоналу включают следующее:

- Доктор медицины или DO с действующей медицинской лицензией в штате, где находится лаборатория OR
- Докторская степень в области клинических лабораторных, химических, физических или биологических наук OR
- Магистр медицинских технологий, клинических лабораторий, химических, физических или биологических наук OR
- Бакалавр медицинских технологий, клинических лабораторий, химических, физических или биологических наук OR
- Ассоциированная степень в области химических, физических или биологических наук или медицинских лабораторных технологий OR
- Выпускник средней школы или ее эквивалента, успешно прошедший военную подготовку продолжительностью 50 или более недель и работавший специалистом медицинской лаборатории OR
- Диплом средней школы или его эквивалент, а также соответствующее обучение/опыт, как указано в 493.1423.
- Персонал, проводящий тестирование, несет ответственность за все лабораторные процедуры и политики, обеспечивая ежедневный контроль качества перед отчетом о каких-либо результатах пациента и ведение записей о полученных и зарегистрированных результатах.
- Персонал, проводящий тестирование, должен уметь определять, когда система тестирования работает неправильно, и сообщать об этом генеральный или технический руководитель, СС или директор лаборатории.

Обучение эндокринологии

Большинство компаний, поставляющих анализаторы репродуктивных гормонов, проводят обучение в центральном предприятии, а также обучение на месте во время установки оборудования. Перед клиническим внедрением требуется обучение, которое часто влечет за собой обзор работы анализатора и необходимое техническое обслуживание. Часто рекомендуется изучение справочной информации о типе используемых анализов и их функционировании. Кроме того, требуется обучение обращению с образцами, вводу информации о пациенте и получению точных результатов. Информация об этих элементах хранится в официальном руководстве по эксплуатации, которое обычно сопровождается практическим руководством по работе с повседневными функциями, а также поиском и устранением неисправностей. Записи об обучении должны быть заполнены и храниться в личном деле сотрудника.

Обучение также включает в себя понимание и интерпретацию ежедневных контрольных значений, чтобы понять, когда допустимо выдавать результаты пациентов, а также как устранять неполадки, если ежедневные контрольные значения выходят за пределы допустимого диапазона.

Ежедневный контроль качества

Процедура запуска и постановка контролей должны выполняться каждый день перед анализом образцов пациентов и выдачей результатов. Это включает в себя проверку соответствующих условий окружающей среды (температура и влажность в помещении), функционирование оборудования и пригодность реагентов. Ежедневный контроль гормонов необходимо проводить каждый день перед выдачей резуль-

татов пациента, чтобы подтвердить работу анализатора и его точность. Для каждого анализа гормона следует выполнить как минимум 2 уровня контролей, хотя 3 уровня могут быть более подходящими. Контроли должны находиться в пределах предварительно установленных средних значений и стандартных отклонений, прежде чем можно будет сообщить о результатах пациентов. В лаборатории должны быть установлены допустимые диапазоны значений, а также использоваться соответствующие инструменты, включая графики Леви-Дженнинга, единственное контрольное правило и/или применять множественные правила (например, Вестгарда) для определения того, является ли контрольный анализ допустимым/приемлемым или отклоненным от нормы. Лабораторные ежедневные контрольные показатели качества должны сравниваться, когда это возможно, с контрольной группой для подтверждения точности на регулярной основе, зачастую ежемесячно.

Направления на тестирование

Направления на тестирование должны исходить от уполномоченного медицинского работника и должны включать следующие элементы: имя и адрес или другие идентификационные данные уполномоченного медицинского работника; имя пациента и уникальный идентификатор; пол и дата рождения пациента; тесты, которые необходимо выполнить; источник образца, если необходимо; дату и время сбора образцов.

Забор сыворотки, приём и обработка

Пациент должен назвать свое полное имя и подтвердить правильность маркировки пробирки. Время и дата забора крови также должны быть записаны. Тип пробирки для забора крови, используемой для сбора крови, зависит от теста и должен извлекаться в определенном порядке, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию. Время и дата получения образца крови в лаборатории должны быть зарегистрированы. После сбора цельной крови следует дать крови свернуться, оставив при комнатной температуре. Обычно это занимает 15–30 минут. Затем сгусток следует удалить центрифугированием с охлаждением или без него в соответствии с рекомендациями производителя теста при 1000–2000 г в течение 10–15 минут. Полученный супернатант обозначается как сыворотка, если в пробирках нет обработки антикоагулянтами, или плазма, если в пробирках есть обработка антикоагулянтами (например, пробирки с EDTA или цитратом).

Отчеты об исследованиях

Лаборатории должны иметь адекватную ручную или электронную систему для обеспечения точной и надежной своевременной отправки результатов исследований от точки ввода данных до получателя окончательного результата анализа. Все отчеты об исследованиях должны включать следующие составляющие: результаты; имя пациента и уникальный идентификатор; наименование и адрес лаборатории; дата выдачи результата; дата исполнения; единицы измерения; и референсные значения или нормальные значения. Если в лабораторном отчете пациента обнаружена ошибка, то пациент, заказывающий тест, или лицо, использующее результаты теста, должно быть немедленно уведомлено об ошибке. Исправленные отчеты должны быть выпущены незамедлительно. Кроме того, следует сохранить как исходный, так и исправленный результат. Все отчеты об исследованиях должны быть легко доступны для проведения проверок или аудитов.

Благодарности: Этот отчет был разработан под руководством Комитетов по практике Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и Общества репродуктивных биологов и технологов (SRBT) в качестве услуги для его членов и других практикующих клиницистов. Хотя этот документ отражает надлежащее решение проблемы, возникающее в практике репродуктивной медицины, данный отчет не является единственным утвержденным стандартом или предписывает исключительный курс лечения. Другие планы ведения могут быть уместны, принимая во внимание потребности отдельного пациента, доступные ресурсы, а также институциональные или клинические ограничения. Данный отчет одобрен Комитетами по практике и Советами директоров ASRM и SRBT.

Настоящий документ был рассмотрен членами ASRM, их вклад был учтен при подготовке окончательного документа. В разработке этого документа участвовали следующие члены Комитета по практике ASRM: Alan Penzias, MD; Ricardo Azziz, MD, MPH, MBA; Kristin Bendikson, MD; Marcelle I Cedars, MD; Tommaso Falcone, MD; Karl Hansen, MD, PhD; Micah Hill, DO; Sangita Jindal, PhD; Suleena Kalra, MD, MSCE; Jennifer Mersereau, MD; Richard Reindollar, MD; Chevis N Shannon, DrPH, MPH, MBA; Anne Steiner, MD, MPH; Cigdem Tanrikut, MD; Hugh Taylor, MD и Belinda Yauger, MD. Комитет по практике признает особый вклад Shunping Wang, PhD; Kathryn Go, PhD; Dean Morbeck, PhD; Dawn Kelk, PhD; Carlie Chapman, MS; Wes Edmonds, PhD; Dara Berger, PhD; Greg Christensen, PhD; Scott Smith; Matthew Goering; Mark Dow; Alicia Broussard; Mitch Schiewe, PhD; Andrew Dorfmann, MS; Rebecca Holmes, PhD; David McCulloh, PhD; Michael Reed; Jason Swain, PhD; Michael Vernon, PhD; Scott Purcell, PhD; Arthur Chang, PhD; Brad Milette, BS; Salustiano Ribiero, BS, MSc; Kristen Ivani, PhD; Debbie Venier, BS, MSc и G. David Ball, PhD при подготовке этого документа. Все члены Комитета раскрыли коммерческие и финансовые отношения с производителями или дистрибьюторами товаров или услуг, используемых для лечения пациентов. Члены Комитета, у которых были обнаружены конфликты интересов в связи с раскрытыми отношениями, не участвовали в обсуждении или разработке настоящего документа.

ОБСУЖДЕНИЕ: Вы можете обсудить эту статью с ее авторами и другими читателями на странице <https://www.fertstertdialog.com/posts/34763>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Revised guide-lines for human embryology and andrology laboratories. *Fertil Steril* 2008; 90(Suppl 5):S45–59.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of the Reproductive Biology and Technology. Revised minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;102:682–6.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of the Society of Reproductive Biologists and Technologists. Minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021;115: 578–82.
4. De los Santos MJ, Apter S, Cotichio G, Debrock S, Lundin K, Plancha CE, et al. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod* 2016;31:685–6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Laboratory Improvement Amendments standards and certification: laboratory requirements (42 CFR 493); 1988.
6. US Food and Drug Administration. Code of federal regulations title 21. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart%2F1271>. Accessed March 23, 2022.
7. US Food and Drug Administration. Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/eligibility-determination-donors-human-cells-tissues-and-cellular-and-tissue-based-products>. Accessed March 23, 2022.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for practices utilizing gestational carriers: a committee opinion. *Fertil Steril* 2017;107:3–10.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance regarding gamete and embryo donation. *Fertil Steril* 2021;115: 1395–410.
10. US Food and Drug Administration. Emergency use authorization. Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>. Accessed March 23, 2022.
11. Society for Assisted Reproduction and Technology. Mission statement. Available at: www.sart.org. Accessed March 23, 2022.
12. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Disclosure of medical errors involving gametes and embryos: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*. In press.
13. American Association of Bioanalysts. CLIA approved proficiency testing programs-2022. Available at: <https://www.cms.gov/Regulations-and-guidance/Legislation/CLIA/Downloads/ptlist.pdf>. Accessed March 23, 2022.
14. Code of Federal Regulations. Part 493-Laboratory requirements. Accessible at: <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/ptlist.pdf>. Accessed March 23, 2022. Akoh C.C., Pressman E.K., Cooper E., Queenan R.A., Pillittere J., O'Brien K.O. Low vitamin D is associated with
15. Centers for Medicare and Medicaid Services. Interpretive guidelines for laboratories. Accessible at: https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Interpretive_Guidelines_for_Laboratories.html. Accessed March 23, 2022.
16. US Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Standard interpretations: Bloodborne pathogens. Available at: <https://www.osha.gov/laws-regs/standardinterpretations/1992-04-15>. Accessed March 23, 2022.
17. Jindal SK, Rawlins RG, Muller CH, Drobnis EZ. Guidelines for risk reduction when handling gametes from infectious patients seeking assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online* 2016;33:121–30.
18. Society for Assisted Reproductive Technology, College of Reproductive Biology, Society for Biologists and Technologists, Reproductive Biologists and Technologists. Laboratory guidance for commencing or continuing ART operations during the ongoing COVID-19 pandemic, Update No. 1
19. US Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Law and regulations. Available at: <https://www.osha.gov/law-regs.html>. Accessed March 23, 2022.
20. US Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Laboratory safety chemical hygiene fact sheet. Available at: <https://www.osha.gov/sites/default/files/publications/OSHAfactsheet-laboratory-safety-chemical-hygiene-plan.pdf>. Accessed March 23, 2022.
21. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, Society of Reproductive Biologists and Technologists. Development of an emergency plan for in vitro fertilization programs: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021;115:870–3.
22. Cairo Consensus Group. There is only one thing that is truly important in an IVF laboratory: everything' Cairo consensus guidelines on IVF culture conditions. *Reprod Biomed Online* 2020;40:33–60.
23. Alikani M, Go KJ, McCaffrey C, McCulloh DH. Comprehensive evaluation of contemporary assisted reproduction technology laboratory operations to determine staffing levels that promote patient safety and quality care. *Fertil Steril* 2014;102:1350–6.

24. Lane M, Gardner DK. Embryo culture medium: which is the best? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:83–100.
25. Chronopoulou E, Harper JC. IVF culture media: past, present and future. *Hum Reprod Update* 2015;21:39–55.
26. Sunde A, Brison D, Dumoulin J, Harper J, Lundin K, Magli MC, et al. Time to take human embryo culture seriously. *Hum Reprod* 2016;31:2174–82.
27. Racowsky C, Kovacs P, Martins WP. A critical appraisal of time-lapse imaging for embryo selection: where are we and where do we need to go? *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1025–30.
28. Montag M, Morbeck D. *Principles of IVF laboratory practice: optimizing performance and outcomes*. London, England: Cambridge Press; 2017:30–2.
29. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2000;73:1155–8.
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107:882–96.
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril* 2017;107:901–3.
32. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril* 2012;97:835–42.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril* 2018;109:429–36.
34. Montag M, Morbeck D. *Principles of IVF laboratory practice: optimizing performance and outcomes*. London, England: Cambridge Press; 2017:37.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril*. In press.
36. Montag M, Morbeck D. *Principles of IVF laboratory practice: optimizing performance and outcomes*. London, England: Cambridge Press; 2017:7.
37. Montag M, Morbeck D. *Principles of IVF laboratory practice: optimizing performance and outcomes*. London, England: Cambridge Press; 2017:6.
38. Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, Scarica C, Palagiano A, Canipari R, et al. The impact of biopsy on human embryo developmental potential during preimplantation genetic diagnosis. *Biomed Res Int* 2016;2016:7193075.
39. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Disposition of unclaimed embryos: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2021;116:48–53.
40. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, Society of Reproductive Biologists and Technologists. A review of best practices of rapid-cooling vitrification for oocytes and embryos: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021;115:305–10.
41. Macomber D, Sanders MB. The spermatozoa count. *N Engl J Med* 1929;200: 981–4.
42. World Health Organization. *Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction*. 5th ed. New York: Cambridge University Press; 2010.
43. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril* 2021;115:62–9.
44. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Reproductive Biologists and Technologists, Society for Assisted Reproductive Technology. Cryostorage of reproductive tissues in the in vitro fertilization laboratory: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020;114:486–91.