

REPRODUCTIVE  
MEDICINE

scientific  
and practical  
journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ  
МЕДИЦИНА

научно-  
практический  
журнал



■ **Assisted Reproductive Technologies in Kazakhstan 2019:  
Data from the National Registry**

V.N. Lokshin, M.D. Suleimenova, Sh.K. Karibaeva,  
T.M. Jusubalieva, S.B. Baikoshkarova, M.K. Otarbaev,  
A.A. Akhmetova, L.I. Pokotylo, A.T. Makisheva,  
K.S. Taraka, S.S. Taraka, L.R. Chalova, N.S. Kim,  
A.T. Molbaev, D.G. Imtosimi, E.V. Lapina

**Вспомогательные репродуктивные технологии в  
Казахстане за 2019 год:**

**данные национального регистра**  
В.Н. Локшин, М.Д. Сулейменова, Ш.К. Карибаева,  
Т.М. Джусубалиева, С.Б. Байкошкарлова, М.К. Отарбаев,  
А.А. Ахметова, Л.И. Покотило, А.Т. Макишева,  
К.С. Тарарака, С.С. Тарарака, Л.Р. Чалова, Н.С. Ким,  
А.Т. Молбаев, Д.Г. Имтосими, Е.В. Лапина

■ **Recurrent implantation failure and chronic  
endometritis:**

**possibilities of local cytokine therapy**  
I.O. Borovikov, V.P. Bulgakova,  
O.I. Borovikova, A.S. Magay

**Повторные неудачи имплантации и хронический  
эндометрит: возможности локальной  
цитокинотерапии**

И.О. Боровиков, В.П. Булгакова,  
О.И. Боровикова, А.С. Магай

■ **MAR-test and spermological indicators**

K.A. Vladychenko, O.S. Fedoruk,  
V.O. Yuzko

**MAR-тест и показатели  
спермиологического исследования**

К.А. Владыченко, А.С. Федорук,  
В.А. Юзько

■ **Поздравление с юбилеем проф.**

В.Е. Радзинского

**On the jubilee of Prof.**

V.E. Radzinsky

ISSN 2303-9949

3 (52) 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. Байкошкарлова, 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 (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. Шалкенов, М.С. Шишиморова, О.В. Шурыгина (Россия)

**Ответственный секретарь**

А. Рыбина

**Редакционный совет**

А.А. Ахметова (Казахстан), М.Б. Аншина (Россия), Dimfeld 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. Fudman (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, ул. Жандосова 1,  
2 этаж  
тел.: +7 (727) 350 99 88  
e-mail: repromed@medmedia.kz  
Электронная версия журнала доступна на сайте [www.repromed.kz](http://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. Сапиева, 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  
Казхстанской Ассоциаци репродуктивной медицины



## Бас редактор

**В.Н. Локшин, ҚР ҰҒА академигі, профессор**

## Бас редактордың орынбасарлары

**Т.К. Құдайбергенов, 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. Қорқан, В.С. Корсақ (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. Dimfeld (Израиль), М.Т. Джусубалиева (Қазақстан), Е.Т. Длимбетов (Қазақстан), А. Ellenbogen (Израиль), В.М. Злановский (Ресей), В.Д. Зукин (Украина), Е.А. Калинин (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, Жандосова даңғылы 1,

2 қабат

тел.: +7 (727) 350 99 88

e-mail: repromed@medmedia.kz

Журналдың электрондық нұсқасы [www.repromed.kz](http://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. Dimfeld (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. Zudin (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. Zhandosova 1, the 2 floor

tel.: +7 (727) 350 99 88

e-mail: repromed@medmedia.kz

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

Executive editor T. Vasilieva

Designer A. Kazhmuratov

Published since 2009.

Magazine registered with Ministry of Information and Culture of Kazakhstan

Certificate of registration No. 10329-Zh 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

Public health

### Assisted Reproductive Technologies in Kazakhstan 2019: Data from the National Registry

V.N. Lokshin, M.D. Suleimenova, Sh.K. Karibaeva, T.M. Jusubalieva, S.B. Baikoshkarova, M.K. Otarbaev, A.A. Akhmetova, L.I. Pokotylo, A.T. Makisheva, K.S. Taraka, S.S. Taraka, L.R. Chalova, N.S. Kim, A.T. Molbaev, D.G. Imtosimi, E.V. Lapina

### Ways to increase women's adherence to cervical cancer screening in rural areas. Study protocol

I. Zhetpisbayeva, F. Kassymbekova, Zh. Zhumanbayeva, A. Krykpaeva, M. Bolatova, R. Kissina, S. Sarmuldayeva, N. Glushkova

Assisted reproductive technology

### Female patients over 40 in fresh non-donor art cycles: a chance for success?

S.I. Tevkin, M.S. Shishimorova, T.M. Jussubaliyeva

### Investigation of the relationship between the ovarian reserve indicators and the influence of lifestyle factors in primary infertility

G. Toichieva, J. Oralkhan, A. Alenova, S. Sakhanova, A. Berdalina, G. Zhurabekova

### Recurrent implantation failure and chronic endometritis: possibilities of local cytokine therapy

I.O. Borovikov, V.P. Bulgakova, O.I. Borovikova, A.S. Magay

Pregnancy Pathology

### Association of pregestational obesity with anemia during pregnancy: A literature review

Zh. Rustembekkyzy, D.Zh. Taizhanova

### Modern views on the problem of intrauterine growth retardation as a complication of COVID-19

I.A. Zhabchenko, I.S. Lishchenko

## Содержание

От главного редактора

Общественное здравоохранение

### Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане за 2019 год: данные национального регистра

В.Н. Локишин, М.Д. Сулейменова, Ш.К. Карибаева, Т.М. Джусубалиева, С.Б. Байкошкарлова, М.К. Отарбаев, А.А. Ахметова, Л.И. Покотило, А.Т. Макишева, К.С. Тарарака, С.С. Тарарака, Л.Р. Чалова, Н.С. Ким, А.Т. Молбаев, Д.Г. Имтосими, Е.В. Лапина

### Пути повышения приверженности женщин к прохождению скрининга рака шейки матки в сельской местности: протокол исследования

И.А. Жетписбаева, Ф.Д. Касымбекова, Ж.М. Жуманбаева, А.С. Крыкпаева, М.Б. Болатова, Р.М. Кисина, Ш.К. Сармулдаева, Н.Е. Глушкова

Вспомогательные репродуктивные технологии

### Женщины 40+ в "свежих" недонорских программах ВРТ: шанс на успех?

С.И. Тевкин, М.С. Шисиморова, Т.М. Джусубалиева

### Исследование взаимосвязи показателей овариального резерва и влияния факторов образа жизни при первичном бесплодии

Г.К. Тойчиева, Ж. Оралхан, А.А. Аленова, С.С. Калиуллаевна, А.К. Бердалинова, Г.А. Журабекова

### Повторные неудачи имплантации и хронический эндометрит: возможности локальной цитокинотерапии

И.О. Боровиков, В.П. Булгакова, О.И. Боровикова, А.С. Магай

Патология беременности

### Ассоциация прегестационного ожирения с развитием анемии во время беременности: обзор литературы

Ж. Рустембеккызы, Д.Ж. Тайжанова

### Современные взгляды на проблему задержки роста плода как осложнения постковидного эндотелиита

И.А. Жабченко, И.С. Лищенко

## Мазмұны

Бас редактордан

Қоғамдық денсаулық сақтау

### Қазақстандағы 2019 жылғы қосалқы репродуктивтік технологиялар: ұлттық тіркелімнің деректері

В.Н. Локишин, М.Д. Сулейменова, Ш.К. Карибаева, Т.М. Джусубалиева, С.Б. Байкошкарлова, М.К. Отарбаев, А.А. Ахметова, Л.И. Покотило, А.Т. Макишева, К.С. Тарарака, С.С. Тарарака, Л.Р. Чалова, Н.С. Ким, А.Т. Молбаев, Д.Г. Имтосими, Е.В. Лапина

### Ауылдық жерлерде әйелдердің жатыр мойнының қатерлі ісігіне скринингтік тексеруге ынталылығын арттыру жолдары: зерттеу хаттамасы

И.А. Жетписбаева, Ф.Д. Касымбекова, Ж.М. Жуманбаева, А.С. Крыкпаева, М.Б. Болатова, Р.М. Кисина, Ш.К. Сармулдаева, Н.Е. Глушкова

Көмекші репродуктивті технологиялар

### 40+ әйелдер "қатырылмаған" донорлық емес КРТ бағдарламаларында: жетістікке жету мүмкіндігі?

С.И. Тевкин, М.С. Шисиморова, Т.М. Джусубалиева

### Біріншілік бедеулікте аналық без резервінің көрсеткіштері мен өмір салты факторларының әсері арасындағы байланысты зерттеу

Г.К. Тойчиева, Ж. Оралхан, А.А. Аленова, С.С. Калиуллаевна, А.К. Бердалинова, Г.А. Журабекова

### Имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері және созылмалы эндометрит: жергілікті цитокинотерапияның мүмкіндіктерін

И.О. Боровиков, В.П. Булгакова, О.И. Боровикова, А.С. Магай

Жүктілік патологиясы

### Жүктілік кезіндегі анемияның дамуымен прегестациялық семіздіктің байланысы: әдеби шолу

Рустембеккызы Ж., Тайжанова Д.Ж

### Ковидтан кейінгі эндотелииттің асқынуы ретінде ұрықтың өсуінің тежелуі туралы заманауи көзқарастар: әдебиеттерге шолу

И.А. Жабченко, И.С. Лищенко

## Content

### A prognostic model of the influence of infectious extragenital pathology on the prenatal rupture of membranes

V. Grushevskiy, A. Mireeva, G. Grushevskaya

Andrology

### MAR-test and spermological indicators

K.A. Vladychenko, O.S. Fedoruk, V.O. Yuzko

Case study

### Live birth of a genetically own child in a couple, where the male partner is diagnosed with reciprocal translocation

B.Zh. Abdilmanova, N.P. Nigmatova, V.N. Shchigolev

### Early gestosis as a cause of severe neurological disorders in pregnant women (literature review and clinical case)

I.A. Zhabchenko, I.S. Lishchenko, T.M. Kovalenko, A.A. Vinska

Jubilee

### On the jubilee of Prof. V.E. Radzinsky

## Содержание

### Прогностическая модель влияния экстрагенитальной патологии на дородовый разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности

В. Грушевский, А. Миреева, Г. Грушевская

Андрология

### Мар-тест и показатели спермиологического исследования

К.А. Владыченко, А.С. Федорук, В.А. Юзько

Случай из практики

### Рождение генетически собственного ребенка у супружеской пары с наличием реципрокной транслокации у мужа в кариотипе

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

### Ранний гестоз как причина тяжелых неврологических нарушений у беременных: обзор литературы и клинический случай

И.А. Жабченко, И.С. Лищенко, Т.Н. Коваленко, А.А. Винская

Юбилей

### Юбилей профессора В.Е. Радзинского

## Мазмұны

### Толық жүктілік кезіндегі мембраналардың пренатальды жырттылуына инфекциялық экстрагениталды патологияның әсерінің болжамдық моделі

В. Грушевский, А. Миреева, Г. Грушевская

Андрология

### Спермиологиялық зерттеудің МАР-тесті мен көрсеткіштері

К.А. Владыченко, А.С. Федорук, В.А. Юзько

Клиникалық жағдай

### Күйеуінің кариотипінде реципрокты транслокациясы бар ерлізайыптыларда өздерінің генетикалық баласының туылуы.

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

### Ерте гестоз жүкті әйелдердегі ауыр неврологиялық бұзылулардың себебі ретінде: әдебиетке шолу және клиникалық жағдай

И.А. Жабченко, И.С. Лищенко, Т.Н. Коваленко, А.А. Винская

Мерейтойы

### Профессор В.Е. Радзинскийдің мерейтойы

## 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 Казахстан. 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, посвященных 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: 618.5-089.888.14-7

DOI: 10.37800/RM.3.2022.7-14

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАЗАХСТАНЕ ЗА 2019 ГОД: ДАННЫЕ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА

В.Н. Локшин<sup>1</sup>, М.Д. Сулейменова<sup>1</sup>, Ш.К. Карибаева<sup>1</sup>, Т.М. Джусубалиева<sup>2</sup>, С.Б. Байкошкарлова<sup>3</sup>, М.К. Отарбаев<sup>4</sup>, А.А. Ахметова<sup>5</sup>, Л.И. Покотило<sup>6</sup>, А.Т. Макишева<sup>7</sup>, К.С. Тарарака<sup>8</sup>, С.С. Тарарака<sup>9</sup>, Л.Р. Чалова<sup>10</sup>, Н.С. Ким<sup>11</sup>, А.Т. Молбаев<sup>12</sup>, Д.Г. Имтосими<sup>13</sup>, Е.В. Лапина<sup>14</sup>

<sup>1</sup>МКЦР «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup>Институт Репродуктивной Медицины и ТОО «ЭКО центр», Алматы, Республика Казахстан

<sup>3</sup>Группа ECOMED clinic, Алматы, Республика Казахстан

<sup>4</sup>Группа ECOMED clinic, Астана, Республика Казахстан

<sup>5</sup>Astana ECOLIFE, Астана, Республика Казахстан

<sup>6</sup>Центр ЭКО «СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ И СО» Актобе, Республика Казахстан

<sup>7</sup>КЛИНИКА «ГЕНОМ», Астана, Республика Казахстан

<sup>8</sup>Клиника «Брак и семья», Тараз, Республика Казахстан

<sup>9</sup>Клиника «ЭКО Центр доктора Тарарака», Шымкент, Республика Казахстан

<sup>10</sup>Health and Science Center M1, Астана, Республика Казахстан

<sup>11</sup>КФ «УМС», Астана, Республика Казахстан

<sup>12</sup>Клиника «Нурай», Алматы, Республика Казахстан

<sup>13</sup>ЭКО ЦПП, Астана, Республика Казахстан

<sup>14</sup>ТОО «Акжан», Караганда, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Статья содержит сводные данные о проведенных в 2019 г. программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в клиниках Казахстана, занимающихся лечением бесплодия.

**Цель исследования** - проанализировать структуру и исходы зарегистрированных циклов ВРТ, проведенных в Республике Казахстан в течение 2019 г. с 1 января по 31 декабря.

**Методы:** Проведен дескриптивный анализ данных из отчетов, зарегистрированных Казахстанской Ассоциацией Репродуктивной Медицины (КАРМ) за период с 1 января по 31 декабря 2019 г. Отчеты включали в себя данные о циклах ЭКО, ИКСИ, криопереносах эмбрионов, суррогатного материнства, преимплантационных генетических тестов и донорства яйцеклеток.

**Результаты:** В общей сложности за 2019 г. были зарегистрированы 15,552 циклов лечения с помощью ВРТ, в результате которых родились 4042 новорожденных. Доступность лечения с помощью ВРТ составила 835,1 циклов на 1 млн населения.

**Заключение:** Таким образом, по данным регистра в 2019 г. число программ ВРТ увеличилось на 13,7%. Сбор данных был проведен добровольно, в регистре приняли участие 18 клиник, что составило 78,2%, от числа работающих в стране на 31 декабря 2019 г., а доля полученных данных составила 95%.

**Ключевые слова:** отчет за 2019 г., вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), ЭКО, доступность ВРТ

**Введение:** С 2008 г. Казахстанская Ассоциация Репродуктивной Медицины (КАРМ) собирает данные со всех клиник вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и отправляет в Европейский консорциум по мониторингу ЭКО (European IVF Monitoring <https://www.eshre.eu/eim>). Данный отчет является 12-ым и уже третий

год выпускается в журнале «Репродуктивная Медицина».

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, бесплодие является одним из основных нарушений репродуктивного здоровья, от которого страдает значительная часть населения во всем мире [1]. По данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), во всем мире каждая шестая пара имеет те или иные нарушения репродуктивной функции в течение репродуктивного возраста [2].

В стране применяются почти все новейшие технологии, используемые во всем мире. Немаловажным стимулом развития ВРТ является отслеживание тенденции и развития ситуаций в области ВРТ, проводимых в стране.

По различным данным частота бесплодного брака в Республике Казахстан колеблется от 12,0 до 15,5 % [3]. С точки зрения развития государства, бесплодие очень сильно оказывает влияние как на демографические показатели, так и на социально-экономическое развитие страны, на психоэмоциональное и физическое состояние здоровья нации [4]. С увеличением бесплодия растет и потребность лечения вспомогательными репродуктивными технологиями [5].

В 2018 г. 1004 клиник участвовали в регистре ВРТ EIM-ESHRE. Мы сравнили данные структуры и исходов ВРТ европейских стран с данными по Республике Казахстан (РК). Так как данные ESHRE за 2019 г. еще не опубликованы, нами было произведено сравнение с результатами, опубликованными за 2018 г. [6].

**Цель данного исследования** – проанализировать структуру и исходы зарегистрированных циклов ВРТ, проведенных в Республике Казахстан с 1 января по 31 декабря 2019 г.

**Материалы и методы:** Проведен дескриптивный анализ данных из отчетов, зарегистрированных Казахстанской Ассоциацией Репродуктивной Медицины (КАРМ) за период с 1 января по 31 декабря 2019 г. Отчеты включали в себя данные о циклах ЭКО, ИКСИ, криопереносах эм-

брионов, суррогатного материнства, предимплантационных генетических тестов и донорства яйцеклеток. Из-за отсутствия обязательного государственного реестра ВРТ, некоторые данные клиник ЭКО не были предоставлены. Представленные цифры (в виде итогов и процентов) являются общими данными за год.

Чтобы собрать данные для этого реестра, использовалась форма, рекомендуемая ESHRE [6].

Доступность ВРТ для граждан страны рассчитывалась путем деления количества циклов на миллион населения. Результаты частоты наступления беременности и частоты take home baby рассчитывались путем деления общего числа беременностей или родов на количество пункций или переносов.

#### Участники Регистра, количество циклов ВРТ

В отчете 2019 г. приняли участие 18 клиник (78,2%) из 23 центров ВРТ, работавших, по нашим данным, в этот период в Казахстане, количество добровольных участников увеличилось на 32% по сравнению с 2018 годом.

Общее количество доступных анализу циклов ВРТ, выполненных в центрах ВРТ РК в 2019 г., составило 15,552 (в 2018 г. - 12,185 циклов; +13,7%), ВМИ – 1229. В 2019 г. население Республики Казахстан, по данным Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам РК, составило 18,5 миллионов человек [7]. Таким образом, на 1 млн. населения было выполнено 676 циклов ВРТ.

В 2019 г. из 18 клиник, участвовавших в отчете, 6 клиник находились в г. Нур-Султане, 5 – в г. Алматы, 3 – в г. Шымкенте, 1 – в г. Актобе, 1 – в г. Таразе, 1 – в Атырау и 1 клиника – в г. Караганде.

#### Результаты:

##### Структура циклов ВРТ

В 2019 г. доля ЭКО в клиниках РК составила 17,7% (в 2018 г. – 19,3%) от всех циклов ВРТ; доля ИКСИ – 36,0% (в 2018 г. – 40,4%); смешанный способ оплодотворения ЭКО/ИКСИ в РК был выполнен в 13,0% циклах; перенос размороженных эмбрионов – в 31,3% циклов (в 2018 г. – 25,2%), программа донорства ооцитов – в 10,7% циклов (в 2018 г. – 10,9%), предимплантационный генетический тест – в 4,1% циклов (в 2018 г. – 4,6%). Абсолютные показатели приведены в таблице 1.

Количество реализованных программ с использованием донорской спермы – 327, со сперматозоидами, по-

лученными путем хирургического вмешательства – 217. Доля свежих циклов ЭКО и ИКСИ от общего числа составила 3,9% и 2,6%, соответственно.

В программе «Донорство ооцитов» проведен перенос 1771 эмбриона. В результате наступило 902 (50,9%) беременности (в 2018 г. – 33,3%), родами закончилась 231 беременность, из них 84 – с неизвестным исходом.

#### Число переносимых эмбрионов

В 2019 г. в циклах ЭКО/ИКСИ доля случаев селективного переноса одного эмбриона (selective embryo transfer, SET) увеличилась на 3% и составила 48,8% (в 2018 г. – 45,6%). Перенос 2 эмбрионов осуществляли в 43,7% случаев (в 2018 г. – 49,8%), 3 эмбрионов – в 7,4% (в 2018 г. – 5,5%). Как и в 2018 г., случаев переноса 4 и более эмбрионов зарегистрировано не было.

#### Беременности

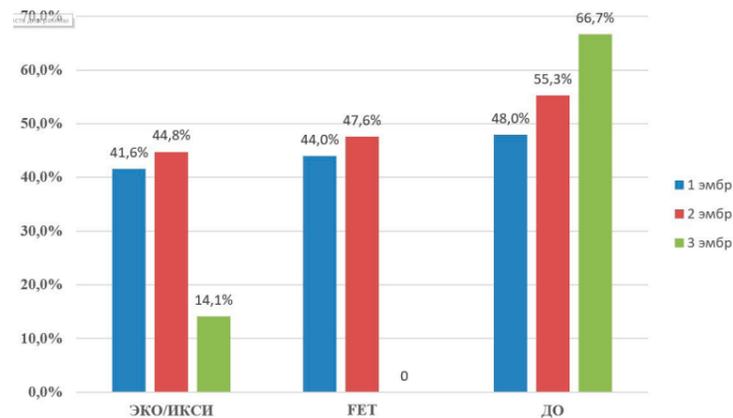
Известно о наступлении 5208 беременностей. В программе ЭКО частота наступления беременности (ЧНБ) в 2019 г. составила: в расчете на пункцию – 22,2%, на перенос – 40,3%. В программе ИКСИ эти показатели составили 21,1 и 44,1%, соответственно (в 2018 г. – 41,5%).

В программе переноса размороженных эмбрионов ЧНБ в расчете на перенос эмбрионов составила 46,0% (в 2018 г. – 51,3%). В программах с проведением преимплантационного генетического теста ЧНБ на перенос эмбрионов в свежих циклах составила 45,4%, в программах криопереноса – 52,2% (в 2018 г. – 59,2%).

#### Результаты ВРТ при переносе эмбрионов на разных стадиях развития

ЧНБ после переноса эмбрионов на стадии бластоцисты по сравнению с переносом на стадии дробящегося эмбриона оказалась более высокой и составила: в свежих циклах ЭКО и ИКСИ – 41,6 и 26,3%, в циклах с размороженными эмбрионами (Frozen Embryo Transfer, FET) – 46,7 и 34,6%, в циклах с донорскими ооцитами – 52,5 и 37,9%, в программах суррогатного материнства – 64,7 и 47,3%, соответственно.

ЧНБ после переноса двух эмбрионов по сравнению с переносом одного эмбриона в циклах ЭКО и ИКСИ была выше всего на 3-4%: 44,8 и 41,6%, соответственно; в циклах FET – 44,1 и 39,6%, соответственно. В циклах с донорскими ооцитами разница достигала 8% – 55,2 и 47,9%, соответственно (рисунок 1).



Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ – интраплазматическая инъекция сперматозоидов; FET – перенос размороженных эмбрионов

Рисунок 1 – Частота наступления беременности в зависимости от количества перенесенных эмбрионов

В группе пациенток 35-39 лет ЧНБ и частота родов (ЧР) в программах ЭКО (24,2% и 18,1%) и ИКСИ (23,3% и 21,6%) ниже по сравнению с этими показателями у женщин моложе 34 лет (ЭКО – 26,0% и 19,6%; и незначительно выше в циклах ИКСИ – 22,1% и 17,5%), что отмечалось и в 2018 г. У женщин старше 40 лет ЧНБ и ЧР были вдвое ниже: в циклах ЭКО – 9,3% и 4,7%, соответственно; в циклах ИКСИ – 13,7% и 8,2%, соответственно.

При переносе размороженных эмбрионов ЧНБ и ЧР во всех возрастных группах была выше, чем в циклах ЭКО и ИКСИ. В частности, у женщин до 34 лет показатели ЧНБ и ЧР составили 52,1% и 36,7%, у женщин 34-39 лет – 44,7% и 27,7%, у женщин старше 40 лет – 27,4% и 18,0%, соответственно.

Высокие показатели ЧНБ и ЧР отмечались во всех возрастных группах в программе «Донорство ооцитов» (ЧНБ составила 54,8; 54,8 и 46,6%, соответственно). Однако и в этой программе подтвердилось отрицательное влияние возраста женщины на главный результат: так, завершение беременности родами имело место в 42,6; 40,9 и 33,4% случаев, соответственно.

#### Суррогатное материнство

Общее количество программ с использованием суррогатного материнства в 2019 г. составило 188, это 1,2% от общего количества ВРТ. В результате наступило 93 (47,9%) беременности, родами в срок 22 нед. и больше закончились 82 беременности – 42,2% от общего количества переносов. Аборты и неразвивающаяся беременность диагностированы в 10 случаях, 1 беременность – с неизвестным исходом.

#### Роды и другие исходы беременности

В отчетах все прерывания беременности, начиная с 22 полных недель, отнесены к категории «роды».

Не известен исход 448 беременностей, наступивших в результате ВРТ, это 11,0% от всех наступивших беременностей. Родами в сроке от 22 недель и более закончились 4042 (25,9%) беременностей, что соответствует 1% от всех новорожденных, родившихся в Республике Казахстан (общее число новорожденных в 2019 г. составило 402 310 [8]).

#### Многоплодие

Частота многоплодных родов в программах ЭКО и ИКСИ составила 13,5% от всех известных по количеству родов; после переноса размороженных эмбрионов – 12,1%; в программе «Донорство ооцитов» – 6,5%, в программе суррогатного материнства – 13,4%.

#### Преимплантационное генетическое тестирование

В 2019 г. генетическая диагностика в этих центрах проведена в 869 циклах (2018 г. – в 829 циклах), перенос эмбрионов выполнен в 643 случаях, беременность наступила в 335 случаях – 52,0% (в 2018 г. – 45,5%), родами в срок 22 нед. и больше завершилось 282 беременности – 43,8% (в 2018 г. – 33,5%).

**Обсуждение:** В данном исследовании мы провели анализ структуры и исходов зарегистрированных циклов ВРТ, проведенных в Республике Казахстан. При сравнении с 22-м ежегодным отчетом Европейского консорциума по мониторингу ЭКО под эгидой ESHRE, в котором собраны данные о ВРТ и ВМИ представленные 39 участвующими европейскими странами в 2018 г.

При сравнении эффективности лечения методом ЭКО с результатами EIM-ESHRE эффективность частоты наступления беременности на пункцию и на перенос после ЭКО были незначительно ниже в РК 22,2 и 40,3% соответственно, по данным ESHRE 28,7 и 41,6% соответственно. Результаты после ИКСИ в странах Европы достигают 26,3 и 40,9%, тогда как в РК 21,1 и 44,1% соответственно. После криопереноса со своими ооцитами результаты EIM 33,0%, а в РК 46,0%, что на 13% выше. В программе с ДО результатов РК схожие с европейскими данными 50,9% vs. 49,8% на перенос.

Частота наступления беременности и родов у женщин в возрасте 40 лет и старше колебалась от 5,3% до 32,3% и 0% и 22% соответственно.

По данным ESHRE многоплодие (двойни) – 12,4%, что на 1,1% меньше чем многоплодие в РК.

В регистре ESHRE в программах ЭКО и ИКСИ тенденция к переносу меньшего количества эмбрионов продолжается: перенос 1, 2, 3 и ≥4 эмбрионов происходит в 51,1%, 45,4%, 3,4% и 0,1% от всех процедур соответственно, также как в РК 48,8%, 43,7%, 1,5% и 0%, а в 5,9% неизвестны количество переносов. Это привело к тому, что доля одноплодных, двойных и тройных родов составила по данным ESHRE 86,9%, 12,8% и 0,3% соответственно, по результатам нашего отчета в РК 83,4%, 10,2%, 0,2%, и с неизвестным исходом 6,2%.

**Заключение:** Таким образом, по данным регистра ВРТ в 2019 г. число программ ВРТ увеличилось на 13,7%. Сбор данных был проведен добровольно, в регистре приняли участие 18 клиник, что составило 78,2% от числа работавших в стране на 31 декабря 2019 г., а доля полученных данных составила 95%.

Сравнение основных результатов с данными EIM-ESHRE показало, что результаты РК соответствуют данным европейских стран. Тем не менее, высокое число неизвестных исходов беременностей, неполный отчет по программам препятствуют полной обработке данных и свидетельствует об отсутствии системы мониторинга за результатами работы клиник ВРТ. Введение обязательного национального регистра должно стать обязательным и важным требованием в развитии ВРТ в Казахстане.

Таблица 1 – Абсолютные показатели эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий

	Циклы с собственными ооцитами						Программы с донорскими яйцеклетками		
	Свежие циклы			FET	ПГТ		Свежие циклы	FOR	ДО FET
	ЭКО	ИКСИ	Общее	ЭКО, ИКСИ	Свежие циклы	FET			
Инициированные циклы									
Пункции	2750	5598	8348		323		853		
Разморозка				4860		446			846
Переносы	1516	2677	4193	4860	97	446	527	398	846
Беременности, общее	611	1181	1792	2237	44	233	269	196	437
Роды	446	968	1414	1702	32	199	210	157	328
Беременности с неизвестным исходом	87	159	246	100	4	14	26	24	34

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ – интраплазматическая инъекция сперматозоидов; FET – перенос замороженных эмбрионов; ПГТ – преимплантационный генетический тест; FOR – программа с замороженными донорскими яйцеклетками; ДО FET – программа с донорскими яйцеклетками в цикле переноса размороженных эмбрионов.

#### Клиники, участвовавшие в едином Национальном реестре

##### 1. МКЦР «Persona», Республика Казахстан,

Адрес: г. Алматы, ул. Утепова, дом 32а. Тел: +7 727 382 77 77  
email: info@persona-ivf.kz

##### 2. Институт Репродуктивной Медицины, ЭКО центр

Составитель: Джусубалиев Н.М.

Адрес: г. Алматы, ул. Толе би 99 угол ул. А. Байтурсынова, ул. Кабанбай батыра 226.

тел: +7-707-934-934-5, email: nurzhan@irm.kz

##### 3. Группа ECOMED clinic

Составитель: Отарбаев М.К.

Адрес: г. Алматы, пр. Гагарина 78, уг. ул. Шевченко, тел: +7 (775) 007-07-00, e-mail: email: ecomed\_marat@mail.ru

##### 4. Astana ECOLIFE

Составитель: Ахметова А.А.

Адрес: г. Нур-Султан, проспект Б. Момышулы 2 Д, тел: +7 (708) 177-07-77

email: info@ecolife.kz

##### 5. Центр ЭКО "СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ И СО"

Составитель: Ковалева Н.К.

Адрес: г. Актобе (Актюбинск), пр. Санкибай батыра, д. 175П, тел: +7 (7132) 55 50 01, email: aktobe.vrt@mail.ru

##### 6. КЛИНИКА «ГЕНОМ»

Составитель: Нигматова Н.П.

Адрес: г. Нур-Султан, ул. Валиханова, дом 3/1, тел: +7 (7172) 282-338,

email: reg.ast@genom-eko.kz

##### 7. Клиника «Нурай».

Составитель: Муратова М.Б.

Адрес: г. Алматы, ул. Абдуллинных д. 56, тел: 8 (727) 291 61-61. email: econurai@mail.ru

##### 8. Клиника «Брак и семья»

Составитель: Тарарака Н.С.

Адрес: г. Тараз, ул. Шостаковича, д. 24А, тел: +7 (7262) 31 07 28. email: tararaka@list.ru

##### 9. Клиника «ЭКО Центр доктора Тарарака»

Составитель: Тарарака Н.С.

Адрес: г. Шымкент, ул. Казыбек-би, 33, тел: +77778888585. email: tararaka@list.ru

##### 10. ЭКО ЦПП

Составитель: Имтосими Д.Г.

Адрес: Нур-Султан, Правый берег, пр. Абая, д. 8, ВП 19. Телефон: +7 (7172) 40 75 27, dima\_imtosimi@mail.ru

##### 11. КФ "УМС"

Составитель: Ким В.В.

Адрес: г. Нур-Султан, ул. Керей, Жанибек хандар 5/1

## 12. Health and Science Center M1

Составитель: Шакирова А.Н.

Адрес: Нур-Султан, ул. Шевченко, д. 10/2, НП 2А. Телефон: +7 (7172) 20 27 50, shakira\_83@list.ru

## 13. ТОО «Акжан»

Составитель: Лапина Е.В.

Адрес: г. Караганда, ул. Кривогуза, д. 65/4. Телефоны: +7(7212) 50 50 63, gain7979@mail.ru

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)-BREF. – 2004. <https://www.who.int/tools/whoqol>. 27.09.2022.
- Ferraretti A.P., Nygren K., Andersen A.N., De Mouzon J., Kupka M., Calhaz-Jorge C., Wyns C., Gianaroli L., Goossens V., European IVF-Monitoring Consortium. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles // Hum. Reprod. Open. – 2017. – Vol. 2. – P. 12. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox012>.
- Локшин В.Н., Ахметова Э.А. Вспомогательные репродуктивные технологии в Республике Казахстан по данным регистра 2011 года // Репрод. Мед. – 2013. – №3(16). – С. 5–10 [Lokshin V.N., Aхmetova E'.A. Vspomogatel'nye reproduktivnye tehnologii v Respublike Kazaxstan po dannym registra 2011 goda // Reprod. Med. – 2013. – №3(16). – С. 5–10 (in Russ.)]. <https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/3/13>
- Локшин В.Н., Омар М., Карибаева Ш.К. Доступность лечения бесплодия с помощью ВРТ в различных социально-экономических группах. Обзор литературы // Репрод. мед. – 2019. – №3(40). – С. 8-12 [Lokshin V.N., Omar M., Karibaeva Sh.K. Dostupnost' lecheniya besplodiya s pomoshh'yu VRT v razlichnykh social'no-e'konomicheskikh gruppax. Obzor literatury // Reprod. med. – 2019. – №3(40). – С. 8-12 (in Russ.)]. <https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/27>
- Lokshin V., Omar M., Karibaeva Sh. Assisted Reproductive Technologies in the Republic of Kazakhstan: A 6-Year Trend Analysis from Efficacy to Availability // J. Reprod. Infertil. – 2022. – 23(1). – P. 61-66. <https://doi.org/10.18502/jri.v23i1.8454>.
- Wyns C., De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., Motrenko T., Smeenk J., Bergh C., Tandler-Schneider A., Rugescu I.A., Goossens V., European IVF Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE // Hum. Reprod. Open. – 2022. – Vol. 3. – P. 022. <https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOAC022>.
- Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Демографическое развитие Казахстана [Byuro nacional'noj statistiki Agentstva po strategicheskому planirovaniyu i reformam Respubliki Kazaxstan. Demograficheskoe razvitie Kazaxstana (in Russ.)]. <https://stat.gov.kz/api/getFile/?docId=ESTAT438949>. 12.09.2022.
- Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Демографические характеристики / Рождаемость [Byuro nacional'noj statistiki Agentstva po strategicheskому planirovaniyu i reformam Respubliki Kazaxstan. Demograficheskije karakteristiki / Rozhdaemost' (in Russ.)]. <https://bala.stat.gov.kz/rozhdaemost/>. 12.09.2022.

## ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN KAZAKHSTAN 2019: DATA FROM THE NATIONAL REGISTRY

V.N. Lokshin<sup>1</sup>, M.D. Suleimenova<sup>1</sup>, Sh.K. Karibaeva<sup>1</sup>, T.M. Jusubaliyeva<sup>2</sup>, S.B. Baikoshkarova<sup>3</sup>, M.K. Otarbayev<sup>4</sup>,  
A.A. Akhmetova<sup>5</sup>, L.I. Pokotylo<sup>6</sup>, A.T. Makisheva<sup>7</sup>, K.S. Taraka<sup>8</sup>, S.S. Taraka<sup>9</sup>, L.R. Chalova<sup>10</sup>, N.S. Kim<sup>11</sup>, A.T. Molbaev<sup>12</sup>,  
D.G. Imtosimi<sup>13</sup>, E.V. Lapina<sup>14</sup>

<sup>1</sup> ICCR "PERSONA," Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> Institute of Reproductive Medicine and "IVF center," Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> ECOMED clinic group, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup> ECOMED clinic, Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>5</sup> Astana ECOLIFE, Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>6</sup> FAMILY DOCTOR & CO, Aktobe, Republic of Kazakhstan

<sup>7</sup> GENOM CLINIC, Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>8</sup> Marriage and Family Clinic, Taraz, Republic of Kazakhstan

<sup>9</sup> Doctor Tararaka IVF Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan

<sup>10</sup> Health and Science Center M1, Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>11</sup> CF "UMC," Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>12</sup> Nurai Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>13</sup> ECO CPP, Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>14</sup> "Akzhan" LLP, Karaganda, Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** The article summarizes the data on the use of assisted reproductive technologies (ART) in 2019 in IVF clinics in Kazakhstan.

**The study aimed to** present data on registered ART cycles performed in the Republic of Kazakhstan from January 1 to December 31, 2019.

**Methods:** A descriptive analysis of data from reports registered by the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine (KARM) from January 1 to December 31, 2019, was carried out. The reports included data on IVF cycles, ICSI, embryo cryopreservation, surrogacy, preimplantation genetic tests, and oocyte donation.

**Results:** In total, 15,552 cycles of ART treatment were registered in 2019, which resulted in 4,042 births. The ART treatment availability rate was 835,1 cycles per 1 million population.

**Conclusion:** The register recorded a 13.7% increase in the volume of ART programs in 2019. Data collection was carried out voluntarily. 18 (78.2%) clinics provided information to the register as of December 31, 2019, which amounted to 95% of available data.

**Keywords:** 2019 report, assisted reproductive technologies (ART), IVF, ART accessibility

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ 2019 ЖЫЛҒЫ ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІК ТЕХНОЛОГИЯЛАР: ҰЛТТЫҚ ТІРКЕЛІМНІҢ ДЕРЕКТЕРІ

В.Н. Локшин<sup>1</sup>, М.Д. Сулейменова<sup>1</sup>, Ш.К. Карибаева<sup>1</sup>, Т.М. Джусубалиева<sup>2</sup>, С.Б. Байкошкарлова<sup>3</sup>, М.К. Отарбаев<sup>4</sup>,  
А.А. Ахметова<sup>5</sup>, Л.И. Покотило<sup>6</sup>, А.Т. Макишева<sup>7</sup>, К.С. Тарарака<sup>8</sup>, С.С. Тарарака<sup>9</sup>, Л.Р. Чалова<sup>10</sup>, Н.С. Ким<sup>11</sup>,  
А.Т. Молбаев<sup>12</sup>, Д.Г. Имтосими<sup>13</sup>, Е.В. Лапина<sup>14</sup>

<sup>1</sup> ХКРО «PERSONA», Алматы, Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup> Репродукті Медицина Институты және ТОО «ЭКО центр», Алматы, Қазақстан Республикасы

<sup>3</sup> ECOMED clinic тобы, Алматы, Қазақстан Республикасы

<sup>4</sup> ECOMED clinic тобы, Астана, Қазақстан Республикасы

<sup>5</sup> Astana ECOLIFE, Астана, Қазақстан Республикасы

<sup>6</sup> Центр ЭКУ "СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ И СО" Актобе, Қазақстан Республикасы

<sup>7</sup> «ГЕНОМ» КЛИНИКАСЫ, Астана, Қазақстан Республикасы

<sup>8</sup> «Брак и семья» клиникасы, Тараз, Қазақстан Республикасы

<sup>9</sup> «ЭКО Центр доктора Тарарака» клиникасы, Шымкент, Қазақстан Республикасы

<sup>10</sup> Health and Science Center M1, Астана, Қазақстан Республикасы

<sup>11</sup> КФ "UMC", Астана, Қазақстан Республикасы

<sup>12</sup> «Нурай» клиникасы, Алматы, Қазақстан Республикасы

<sup>13</sup> ЭКУ ЦПП, Астана, Қазақстан Республикасы

<sup>14</sup> ТОО «Ақжан», Қарағанда, Қазақстан Республикасы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Мақалада бедеулікті емдеумен айналысатын Қазақстан клиникаларында 2019 жылы жүргізілген қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламалары туралы жиынтық деректер қамтылған.

**Зерттеудің мақсаты:** Қазақстан Республикасында 2019 жылдың ішінде 1 қаңтардан 31 желтоқсанға дейін жүргізілген тіркелген ҚРТ циклдері туралы деректерді ұсыну.

**Әдістері:** 2019 жылғы 1 қаңтар мен 31 желтоқсан аралығындағы кезеңде Қазақстандық Репродуктивті медицина қауымдастығында (КРМК) тіркелген есептерден алынған деректерге дескриптивтік талдау жүргізілді. Есептерге ЭКУ, ИКСИ циклдері, эмбриондардың криоперерациясы, суррогат ана болу, қондыру алдындағы диагностика және аналық жасушалардың донорлығы туралы деректер енгізілді.

**Нәтижелері:** 2019 жылы барлығы 15,552 ҚРТ емдеу циклі тіркелді, нәтижесінде 4042 жаңа туған нәресте дүниеге келді. ҚРТ көмегімен емдеудің қол жетімділігі 1 миллион тұрғынға 835,1 циклді құрады.

**Қорытынды:** Осылайша, регистрдің мәліметтері бойынша 2019 жылы ҚРТ бағдарламаларының саны 13,7% - ға өсті. Деректерді жинау ерікті түрде жүргізілді, тіркелімге 18 клиника қатысты, бұл 2019 жылғы 31 желтоқсандағы жағдай бойынша елде жұмыс істегендер санының 78,2% құрады, ал алынған деректердің үлесі 95% құрады.

**Кілтті сөздер:** 2019 жылғы есеп, қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ), ЭКУ, ҚРТ қолжетімділік

**Данные авторов:** (указать для всех авторов):

**Локшин В.Н.** – д.м.н., профессор, МКЦР “PERSONA”, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: v\_lokshin@persona-ivf.kz, тел.: +77017558209, <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

**Сулейменова М.Д.** – репродуктолог, студент PhD, МКЦР “PERSONA”, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: meruyert.sd@gmail.com, тел.: +77018435857, <https://orcid.org/0000-0002-4861-7953>

**Карибаева Ш.К.** – к.м.н., репродуктолог, МКЦР “PERSONA”, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, тел.: +77017550675, <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>

**Джусубалиева Т.М.** – д.м.н., репродуктолог, Институт Репродуктивной Медицины, ЭКО центр, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: nurzhan@irm.kz, тел.: +7-707-934-934-5

**Байкошкарлова С.Б.** – д.б.н., эмбриолог, Группа ECOMED clinic, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: ecomed\_marat@mail.ru, тел.: +7 (775) 007-07-00

**Отарбаев М.К.** – PhD, эмбриолог, Группа ECOMED clinic, Астана, Республика Казахстан, тел.: +7 (775) 007-07-00, e-mail: email: ecomed\_marat@mail.ru

**Ахметова А.А.** – вице-президент КАРМ, Astana ECOLIFE, Астана, Республика Казахстан, тел.: +7 (708) 177-07-77, email: info@ecolife.kz

**Покотило Л.И.** – к.м.н., репродуктолог, Центр ЭКО "СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ И СО", Актобе, тел.: +7 (7132) 55 50 01, email: aktobe.vrt@mail.ru

**Макишева А.Т.** – зам. директора по мед. работе, Клиника «Геном», Астана, Республика Казахстан, тел.: +7 (7172) 282-338, email: reg.ast@genom-eko.kz

**Молбаев А.Т.** – директор клиники «Нурай», Алматы, Республика Казахстан, тел: 8 (727) 291 61-61, email: econurai@mail.ru  
**Тарарака К.С.** – врач высшей категории, репродуктолог, Клиника «Брак и семья», Тараз, Республика Казахстан, email: +7 (7262) 31 07 28. email: tararaka@list.ru  
**Тарарака С.С.** – врач высшей категории, репродуктолог. Клиника «ЭКО Центр доктора Тарарака», Шымкент, Республика Казахстан, тел: +7778888585. email: tararaka@list.ru  
**Имтосими Д.Г.** – врач высшей категории, репродуктолог, ЭКО ЦПП, Астана, Республика Казахстан, телефон: +7 (7172) 40 75 27, email: dima\_imtosimi@mail.ru  
**Ким В.В.** – репродуктолог, КФ "УМС", Астана, Республика Казахстан, тел.: +7-801-386-62-09, email: 87013866209@list.ru  
**Чалова Л.Р.** – репродуктолог, студент PhD, Health and Science Center M, Астана, Республика Казахстан, тел.: +7 (7172) 20 27 50, shakira\_83@list.ru  
**Лапина Е.В.** – андролог-уролог, ТОО «Акжан», Караганда, Республика Казахстан, телефоны: +7(7212) 50 50 63, gain7979@mail.ru

**Адрес для корреспонденции:** Сулейменова М.Д., МКЦР "PERSONA", ул. Утепова 32а, Алматы 050060, Республика Казахстан

#### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Локшин В.Н., Карибаева Ш.К.**  
 научный дизайн – **Локшин В.Н.**  
 исполнение заявленного научного исследования – **Джусубалиева Т.М., Байкошкарлова С.Б., Ахметова А.А., Покотило Л.И., Макишева А.Т., Тарарака К.С., Тарарака С.С., Чалова Л.Р., Ким Н.С., Молбаев А.Т., Имтосими Д.Г., Лапина Е.В.**  
 интерпретация заявленного научного исследования – **Сулейменова М.Д.**  
 создание научной статьи – **Локшин В.Н., Сулейменова М.Д., Карибаева Ш.К.**

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

УДК: 614.2

DOI: 10.37800/RM.3.2022.15-23

## АУЫЛДЫҚ ЖЕРЛЕРДЕ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ЖАТЫР МОЙНЫНЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНЕ СКРИНИНГТІК ТЕКСЕРУГЕ ЫНТАЛЫЛЫҒЫН АРТТЫРУ ЖОЛДАРЫ. ЗЕРТТЕУ ХАТТАМАСЫ.

И.А. Жетписбаева<sup>1</sup>, Ф.Д. Касымбекова<sup>1</sup>, Ж.М. Жуманбаева<sup>2</sup>, А.С. Қрыкпаева<sup>2</sup>, М.Б. Болатова<sup>2</sup>, Р.М. Қисина<sup>2</sup>, Ш.К. Сармулдаева<sup>3</sup>, Н.Е. Глушкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Әль-Фараби атындағы ҚазҰУ» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

#### Андатпа

**Өзектілік:** Жатыр мойнының қатерлі ісігі (ЖМКІ) көптеген жылдар бойы әлемде онкопатологиялар арасында аурушандық пен өлім-жітім бойынша жетекші орындарда болып келеді. Қазақстан Республикасында онкологиялық аурулар құрылымының ішінде жатыр мойнының қатерлі ісігі сүт безінің қатерлі ісігінен кейін екінші орында тұр. Бүгінгі таңда әлемде көптеген скринингтік бағдарламалар белсенді түрде жүзеге асырылуда және жұмыс істейді. Дегенмен, бұл бағдарламалардың тиімділігі, көбінесе, халықты қамту деңгейіне және халықтың скринингтен өту ынталылығына тікелей байланысты. Әйелдердің жатыр мойнының қатерлі ісігі скринингінен өту ынталылығын зерттеу кезінде, географиялық орналауына (қала немесе ауыл) тәуелділігін зерттеуге ерекше назар аударған жөн. Шетелдік зерттеушілердің тәжірибелері, ауылдық жерлердегі әйелдер халқы негізінен жатыр мойны обырының ықтимал қауіптерін білмейтіні туралы алаңдатарлық жағдайды көрсетті.

Қазіргі уақытта Қазақстандағы ауыл әйелдерінің жатыр мойны обырының скринингіне қатысуының біліміне, көзқарасына және деңгейіне қатысты елеулі дәлелдер жетіспейді.

**Зерттеудің мақсаты** – әйелдердің мақсаттық жас тобын (ЖМКІ бойынша тіркеуде тұрмаған 30-дан 70 жасқа дейінгі) қамтуын арттыру мақсатында, ауыл әйелдерінің ЖМКІ скринингтік тексеруден өтуге ынталылығын арттыру бойынша дәлелді бағдарлама әзірлеу қажеттілігін анықтау.

**Әдістері:** Зерттеудің негізгі болжамалы әдістемесі: кросс-секционды эпидемиологиялық, қималық дизайн. Зерттеу міндеттеріне сәйкес ретроспективті, әлеуметтік сауалнама, әдебиетке шолу сияқты әдістеме бойынша жиналған құжаттарды талдау мақсаттанады. Жиналған нәтижелер SPSS, Excel бағдарламаларында статистикалық өңдеуден өтеді. Пилоттық зерттеу ретінде ауылдық (N=60) және қалалық жерлерде (n=55) тұратын 30 мен 70 жас аралығындағы 115 әйелге сауалнама жүргізілді.

**Нәтижелер:** Пилоттық зерттеудің нәтижелері ауылдық жерлерде тұратын әйелдерде ЖМКІ скринингіне төмен ынталылығын (ауылдық әйелдердің көпшілігі (61,7%) скринингке ешқашан қатыспаған, 38,3% әйел скринингтен өткен) және ЖМКІ скринингтік бағдарла-

масы туралы төмен хабардар болуын айқындады (тек 1 әйел (1,7%)) жақсы хабардар болды). Қалалық әйелдер арасында қатысу көрсеткіші төмендегідей болды: скринингтік тексеруден өтпегендер – 25,5%, скринингтік тексеруден өткендер – 74,5%. Ауылдық және қаладағы әйелдердің ЖМКІ скринингіне қатысу деңгейін салыстыруды талдау барысында, топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті ( $p < 0,05$ ).

**Қорытынды:** басылымда баяндалған хаттама және жүргізілген пилоттық зерттеу негізіндегі алынатын нәтижелер ауыл әйелдерінің ЖМКІ скринингтік тексеруден өту ынталылығын арттыру бағдарламасын әзірлеу қажеттілігін анықтайды.

**Түйін сөздер:** жатыр мойнының қатерлі ісігі, жатыр мойнының қатерлі ісігі скринингі, ынталылық, ауылдық жерлер әйелдерінің ЖМКІ скринингі туралы білімі, ауыл жерлерде денсаулық сақтау, жатыр мойнының қатерлі ісігінің эпидемиологиясы.

**Кіріспе:** Жатыр мойнының қатерлі ісігі (ЖМКІ) көптеген жылдар бойы әлемде онкопатологиялар арасында аурушандық пен өлім-жітім бойынша жетекші орындарда болып келеді. Қазақстан Республикасында (ҚР) онкологиялық аурулар құрылымының ішінде жатыр мойнының қатерлі ісігі сүт безінің қатерлі ісігінен кейін екінші орында тұр. Бүгінгі таңда әлемде көптеген скринингтік бағдарламалар белсенді түрде жүзеге асырылуда және жұмыс істейді. Дегенмен, бұл бағдарламалардың тиімділігі, көбінесе, халықты қамту деңгейіне және халықтың скринингтен өту ынталылығына тікелей байланысты. Мысалы, скринингке тиісті жас топтарындағы халықтың кем дегенде 70%-ы қатысса, сол кезде ғана ол өзінің оң нәтижесін көрсетеді, Қазақстанда бұл көрсеткіш ЖМКІ скринингі бойынша 48-50%-ды құрайды [1-3].

Әлемнің әртүрлі елдерінде әйелдердің ЖМКІ скринингі бағдарламаларына қатысуы кеңінен зерттелген. Бұл зерттеулердің нәтижелері, қатысуға кедергі болатын басты себептердің ішінде, медициналық қызметтердің, оның ішінде скринингтік тексерудің қымбаттылығы және бұл қызметтер мемлекеттік бағдарламалармен қамтылмаған елдерде медициналық сақтандырудың жоқтығы болып табылады [4-6]. Дамушы елдерде скринингтік бағдарламаларға қатысудың негізгі кедергілері тиісті

инфрақұрылымның және білікті медициналық кадрлардың болмауы болып саналады [6, 7]. Әлеуметтік-мәдени аспектілерге скрининг туралы төмен хабардарлығы, скринингтен өту және оң сынақ нәтижелерінен қорқу, әлеуметтік стигма, ұят және құпиялылықты бұзу жатады [6, 8]. Қазақстан әйелдерінің ЖМҚІ скринингтік бағдарламаларға қатынасында, ТМД-ның басқа да елдерінде сияқты, онкологиялық ауруды анықтау мүмкіндігінен қорқу, бұл процедураның маңыздылығын түсінбеу және өз денсаулығына немқұрайлы қарау басым болы келеді [9, 10]. Сонымен қатар, отандық зерттеулердің деректері әйелдердің жатыр мойны ауруларын анықтау үшін уақтылы скринингтік тексеруден өтуіне кедергі келтіретін негізгі факторлар: медициналық сауаттылықтың төмендігі, профилактикалық скринингтердің тиімділігіне бейілділік пен сенімсіздік, олардың қолжетімділігі туралы хабардар болмауы, тегін және скринингтің тиімділігі, үй шаруаларынан және жұмыстан скринингке баруға қол тимеуі. Осы факторлардың барлығы әйелдердің өз денсаулығына жауапкершілігінің төмендігін көрсетеді, ЖМҚІ асқынған кезеңдерінде анықталуына және өлім-жітімнің артуына ықпал етеді [9].

Әйелдердің ЖМҚІ скринингінен өту ынталылығын зерттеу кезінде, географиялық орналасуына (қала немесе ауыл) тәуелділігін зерттеуге ерекше назар аударған жөн. Шетелдік зерттеушілердің тәжірибелері, ауылдық жерлердегі әйелдер халқы негізінен жатыр мойны обырының ықтимал қауіптерін білмейтіні туралы алаңдатарлық жағдайды көрсетті. Олардың көбі төмен әлеуметтік-экономикалық және нашар санитарлық жағдай, сонымен қатар ерте неке және көп жүктілік сияқты көптеген басқа қауіп факторларына ие. Сондай-ақ, медициналық мекемелер, кеңес алу және түсіндіру шаралары іс жүзінде асырылмайды [11]. Бұндай жағдайларда, әлемдегі әртүрлі елдерінің ауылдық жерлерінде ЖМҚІ ауру мәселелерін төмендету мақсатында, ауылдық қатерлі ісік регистрлері сияқты скринингті жетілдіру стратегияларының пайдасы зор болы шықты [2].

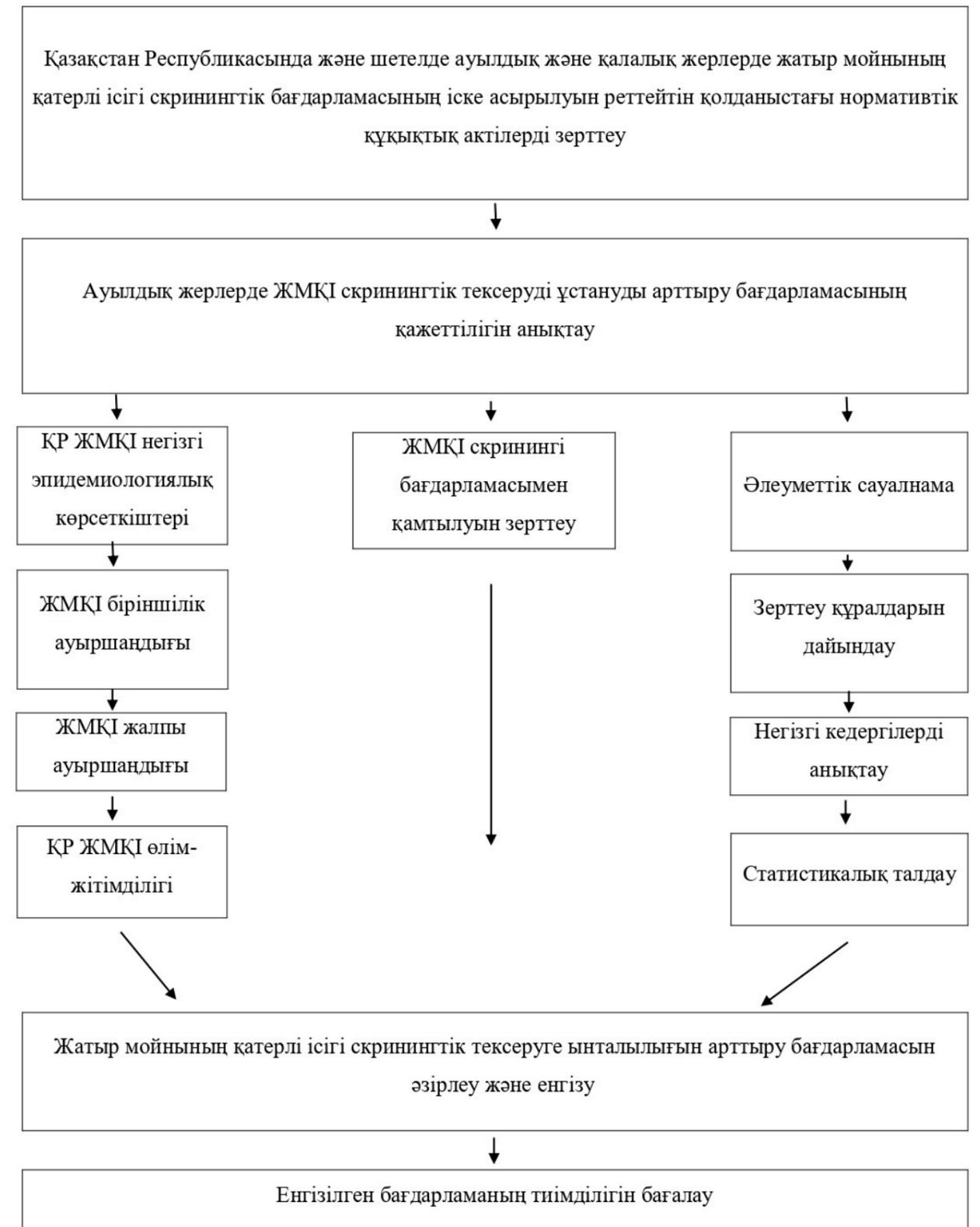
Қазіргі уақытта Қазақстандағы ауыл әйелдерінің ЖМҚІ скринингіне қатысуының біліміне, көзқарасына және деңгейіне қатысты елеулі дәлелдер жетіспейді. Сондықтан Қазақстан Республикасының ауыл тұрғындарының әйелдерінің ЖМҚІ скринингтік тексеруден өтуін зерттеу қажеттілігі туындайды.

**Зерттеудің мақсаты** – әйелдердің мақсаттық жас тобын (ЖМҚІ бойынша тіркеуде тұрмаған 30-дан 70 жасқа дейінгі) қамтуын арттыру мақсатында, ауыл әйелдерінің ЖМҚІ скринингтік тексеруден өтуге ынталылығын арттыру бойынша дәлелді бағдарлама әзірлеу қажеттілігін анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеудің негізгі болжамалы әдістемесі: кросс-секционды, қималық дизайн. Зерттеу міндеттеріне сәйкес ретроспективті, әлеуметтік сауалнама, әдебиетке шолу сияқты әдістеме бойынша жиналған құжаттарды талдау мақсаттанады. Жиналған нәтижелер SPSS, Excel бағдарламаларында статистикалық өңдеуден өтеді.

Төменде келтірілген зерттеудің міндеттеріне сәйкес (зерттеудің үшінші міндеті) пилоттық зерттеу ретінде 30 бен 70 жас аралығындағы 115 ауылдық және қалалық әйел тұрғындарынан сауалнама жүргізілді. Тұрғылықты мекен бойынша респонденттер 2 топқа бөлінді (ауыл – 60, қала – 55).

Хаттаманың қысқаша сипаттамасы сурет1-де көрсетілген.



Сурет 1. «Ауылдық жерлерде әйелдердің ЖМҚІ скринингтік тексеруден өтуін арттырудың ғылыми дәлелді тәсілдері» зерттеуінің бағдарламасы

**Зерттеу міндеттері:**

– 2011-2021 жылдар кезеңінде Қазақстан Республикасы мен Алматы облысы бойынша ЖМҚІ біріншілік және жалпы сырқаттанушылық, өлім-жітім сияқты эпидемиологиялық көрсеткіштерді талдау («қалыпты» және жас бойынша стандартталған көрсеткіштерді есептеу);

– 2019-2021 жылдарға арналған ЖМҚІ скринингтік бағдарламасының қамтылуын зерттеу. Қазақстан Республикасындағы деректерді әлемдік деректермен салыстыру;

– ауылдық және қалалық елді мекендерде тұратын әйелдердің ЖМҚІ скринингтік тексеруден өту ынталылығына аумақтық және медициналық-әлеуметтік факторлардың әсерін бағалау;

– ауылдық және қалалық БМСК ұйымдарында ЖМҚІ скринингтік тексеруден өту ынталылығын арттыру бағдарламасын әзірлеу және енгізу, бағдарламаның тиімділігін бағалау.

**Бірінші міндетті** жүзеге асыру үшін ретроспективті және статистикалық әдістер таңдалды: «2011-2021 жылдар кезеңінде Қазақстан Республикасында және Алматы облысында ЖМҚІ біріншілік және жалпы сырқаттанушылық, өлім-жітім сияқты эпидемиологиялық көрсеткіштерді талдау («қалыпты» және жас бойынша стандартталған көрсеткіштерді есептеу)».

**Зерттеу нысаны:** 2011-2021 жылдар аралығындағы Қазақстан Республикасындағы ЖМҚІ біріншілік, жалпы сырқаттанушылық және өлім-жітім бойынша деректер. Республикалық электрондық денсаулық сақтау орталығынан (РЭДСО) алынады. 2011-2021 жылдар аралығындағы Алматы облысы бойынша да осындай деректер облыстық денсаулық сақтау басқармасынан ресми сұранысы негізінде алынуы күтілуде. Сонымен қатар ҚазОжРФЗИ есептерінің деректері де пайдаланылады. «Қалыпты» және жас бойынша стандартталған көрсеткіштердің статистикалық есептеулері «Excel» бағдарламасында өңделіп, талданатын болады.

**Екінші міндетті** орындау үшін ретроспективті талдау және әдебиеттерге шолу жүргізіледі: «2019-2021 жылдарға арналған ЖМҚІ скринингтік бағдарламасының қамтылуын зерттеу. Қазақстан Республикасындағы деректерді әлемдік деректермен салыстыру».

**Зерттеу нысаны:** ЖМҚІ скринингімен қамтуды зерттеу мақсатында скринингке жататын және шын мәнінде ЖМҚІ скринингтік тексеруден өткен әйелдердің саны туралы РЭДСО-дан алынған мәліметтерді талдау жоспарлануда. Алынған нәтижелерді әлемдік деректермен салыстыру үшін әдебиеттерге шолу жасалады. Тереңдігі 15 жыл мақалалар пайдаланылады. PubMed/Medline, Web of Science, EBSCO, Cochrane кітапханасында кілт сөздерді іздеу: жатыр мойнының қатерлі ісігі/жатыр мойнының қатерлі ісік скринингі/қамту/жатыр мойнының қатерлі ісік скринингін ұстану.

**Үшінші міндет** әлеуметтік әдіспен жүзеге асырылады: «ауылдық және қалалық елді мекендерде тұратын әйелдердің ЖМҚІ скринингтік тексеруден өту ынталылығына аумақтық және медициналық-әлеуметтік факторлардың әсерін бағалау».

**Зерттеу нысаны:** ЖМҚІ скринингіне ынталылығына аумақтық және әлеуметтік факторлардың әсерін бағалау

мақсатында ауылдық және қалалық елді мекендерде 30-дан 70 жасқа дейінгі (ЖМҚІ скринингтің нысаналы жас тобы) жас тобындағы әйелдер арасында сауалнама жүргізілетін болады. ЖМҚІ скринингіне ынталылығына медициналық факторлардың әсерін бағалау үшін ауылдық және қалалық жерлерде БМСК деңгейіндегі медициналық қызметкерлер арасында сауалнама жүргізілетін болады. Үлгі өлшемі Ері Info бағдарламасының Sample Size үлгі өлшемі калькуляторы арқылы анықталады.

**Сауалнама және қатысу критерийлері.** Ауылдық және қалалық жерлердегі әйелдерден деректерді жинау кезінде «Cervical cancer screening adherence» (Sawitree Visanuyothina, Jiraporn Chompikul, Aroonsri Mongkolchati) сауалнамасын бейімдеуге негізделген, ЖМҚІ скринингіне ынталылығын бағалау сауалнамасы пайдаланылады. Мәліметтерді жинау кезінде «қар добы» әдісі қолданылады. Сауалнама анонимді түрде өтеді, оны толтыруға ыңғайлы болу үшін респонденттерге 2 тілде: мемлекеттік және орыс тілінде беріледі. Әрбір сұрақ скринингтен өту ынталылығына әсер ететін факторларды (аумақтық, әлеуметтік-демографиялық, психологиялық және мінез-құлық) бағалауға бағытталатын болады.

**Зерттеуге қатыстыру критерийлері:**

1. ЖМҚІ бойынша тіркеуде тұрмайтын 30 дан 70 жас арасындағы әйелдер;
2. ЖМҚІ бойынша тіркеуде тұрмайтын, скринингтен ұзақ уақыт өтпеген 30 дан 70 жас арасындағы әйелдер;
3. ЖМҚІ бойынша тіркеуде тұрмайтын, әртүрлі себептермен скринингтен еш уақытта мүлдем өтпеген 30 дан 70 жас арасындағы әйелдер;

**Зерттеуге қатыстырмау критерийлері:**

1. Зерттеуге 30 жастан төмен әйелдер;
2. 70 жастан асқан әйел адамдар да зерттеуге қатыспайды;
3. Сондай-ақ ЖМҚІ бойынша тіркеуде тұратын әйелдер зерттеуге қосылмайды;

Медициналық қызметкерлер арасында мәліметтерді жинау ауылдық және қалалық жерлерде БМСК деңгейінде «Жатыр мойнының қатерлі ісік скринингінің ынталылығына медициналық қызметкерлерінің әсерін бағалау» валидацияланған құрылымдық сауалнаманы пайдалана отырып жүзеге асырылатын болады. Сауалнама қолданыстағы нормативтік-құқықтық актілер, бұйрықтар, әдістемелік ұсыныстар мен әдістемелік нұсқаулар негізінде құрастырылады. Ол сондай-ақ анонимді болады және 2 тілде: мемлекеттік және орыс тілінде беріледі.

**Зерттеуге қатыстыру критерийлері:**

1. Қарап тексеру кабинетінің акушеркалары
2. Аймақтық гинеколог дәрігерлер
3. Жатыр мойнының ақаулары кабинетінің дәрігерлері
4. Жалпы тәжірибелік дәрігерлер.

**Зерттеуге қатыстырмау критерийлері:**

Қатыстыру критерийлеріне кірмейтін басқа мамандықтардың медицина қызметкерлері.

Екі сауалнамада да бірнеше таңдаулы сұрақтар пайдаланылады, сәйкес нұсқаны таңдау ұсынылады. Ондай болмаған жағдайда «басқа» өрісіне өз жауабын жаза алады.



Зерттеу алдында сауалнамалар сынақтан өткізіледі, оның нәтижелері бойынша қажет болған жағдайда сауалнамаға түзетулер енгізіледі.

Бұл міндеттің, ЖМҚІ скринингіне ынталылығына аумақтық және әлеуметтік факторлардың әсерін бағалау мақсатымен ауылдық және қалалық елді мекендерде 30-дан 70 жасқа дейінгі жас тобындағы әйелдер арасында пилоттық зерттеу жүргізілді.

**Төртінші міндетті** іске асыру үшін аналитикалық және сараптамалық зерттеу әдістері қолданылады: «Ауылдық және қалалық БМСК ұйымдарында жатыр мойнының қатерлі ісігі скринингтік тексеруге ынталылығын арттыру бағдарламасын әзірлеу және енгізу, бағдарламаның тиімділігін бағалау». Бұл міндеттің жүзеге асырылуы бірнеше кезеңнен өтеді және кейбір бөліктері алдыңғы міндеттердің нәтижелеріне негізделеді.

Бұл міндеттің бірінші кезеңі әйелдер қауымы мен медицина қызметкерлеріне сауалнама жүргізу нәтижесінде алынған жауап-есептеулерін өңдеу және статистикалық талдау болады. Міндетте көрсетілген бағдарламаны құру үшін келесі айнымалыларды талдау керек:

1. ЖМҚІ скринингіне ынталылығына аумақтық орналасудың әсерін анықтау, топтар бойынша айырмашылықтар жасау;
2. ЖМҚІ скринингінің ынталылығына әлеуметтік-демографиялық кедергілерінің ықпалын анықтау;
3. ЖМҚІ скринингінің ынталылығына психологиялық және мінез-құлықтық кедергілердің әсерін анықтау;
4. ЖМҚІ скринингінің ынталылығына медициналық факторлардың әсерін анықтау;
5. Скринингтік бағдарламаның қажеттілігі туралы зерттелетін халықтың пікірлерін талдау;
6. Тұрақты скринингтік еске салғыштардың қажеттілігі туралы көзқарастарды зерттеу;
7. Скринингке қатысудың төмен деңгейіне әсер ететін ықтимал кедергілер туралы халықтың пікірлерін талдау;
8. ЖМҚІ скринингі туралы ақпаратты алудың ең ыңғайлы көздерін анықтау.

Екінші кезеңде сауалнаманың алынған және өңделген нәтижелері мен ақпараттық-эпидемиологиялық талдау кезеңдерінде алынған қорытындылар негізінде «Ауылдық және қалалық елді мекендер үшін ЖМҚІ скринингіне ынталылығын арттыру бағдарламасының» моделі қалыптастырылады.

Үшінші кезеңде жоғарыда аталған бағдарламаны ауылдық және қалалардағы БМСК деңгейіндегі тәжірибелік денсаулық сақтау саласына енгізу жоспарлануда.

Төртінші кезеңде скринингтік тексерудегі кедергілердің мониторингінің динамикалық көрсеткіштерін талдау арқылы ЖМҚІ скринингіне ынталылығын арттыру бағдарламасының тиімділігі бағаланды.

**Нәтижелер:****Жүргізілген пилоттық зерттеудің нәтижелері**

Ауыл тұрғындар әйелдердің орта жасы – 42,25 жасты құрады, қала әйелдері үшін – 43,25 жас. Ауылдық жерлерде тұратын әйелдерде ЖМҚІ скринингіне қатысуын келесі нәтижелер көрсетті: ауылдық әйелдердің көпшілігі

37 (61,7%) скринингке ешқашан қатыспаған, 23 (38,3%) әйел скринингтен өткен. Қалалық әйелдер арасында қатысу көрсеткіші төмендегідей болды: скринингтік тексеруден өтпегендер – 14 (25,5%), скринингтік тексеруден өткендер – 41 (74,5%). Ауылдық және қаладағы әйелдердің ЖМҚІ скринингіне қатысу деңгейін салыстыруды талдау барысында, топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті ( $p < 0,05$ ). Скрининг бағдарламасы туралы білім деңгейін бағалау зерттеуде келесі параметрлер бойынша жүргізілді: «ЖМҚІ скринингі туралы ақпаратым жоқ», «ЖМҚІ скринингі туралы жалпы ақпаратым бар» «ЖМҚІ скринингі туралы толық-дерлік ақпаратқа ие». 19 (35%) ауыл әйелдері жалпы ақпаратқа ие болды, тек қана 1 әйел (1,7%) скрининг туралы хабардарлығын жақсы деп бағалады, ал ауыл әйелдерінің көбі (40-63,3%) ЖМҚІ скринингі туралы өте шектелген ақпаратқа ие болғанын мәлімдеді. Қалалық әйел тұрғындарының жартысынан астамы (30–54,5%) бағдарлама туралы жалпы ақпаратқа ие екенін белгіледі, 21,8% (12 әйел) скрининг туралы жақсы ақпараттандырылғанын көрсетті, ал 23,7% (13 әйел) ЖМҚІ скринингі туралы аз ақпаратқа ие болғанын белгіледі.

**Негізгі зерттеуден күтілетін нәтижелер**

Қазақстан Республикасында және Алматы облысында 2011-2021 жылдарға арналған ЖМҚІ біріншілік және жалпы сырқаттанушылықтың, өлім-жітімнің «қалыпты» және жас бойынша стандартталған көрсеткіштерін есептеу нәтижелері республикадағы, Алматы облысындағы, соның ішінде ауылдағы эпидемиологиялық жағдай туралы жалпы түсінік береді. Қазақстан Республикасында ЖМҚІ таралуы бойынша картограммада көрсетілген 10 жылдағы көрсеткіштер динамикасы қадағаланатын болады. Жасы бойынша стандартталған бағалаулар әрбір жас тобындағы әйелдердің әлемдік стандартталған популяциясын пайдаланады. Бұл жас топтары арасындағы негізгі эпидемиологиялық көрсеткіштерді салыстыруға мүмкіндік береді.

1. ЖМҚІ скринингтік бағдарламасымен қамтылуын зерттеу скринингтік бағдарламаны іске асыру жағдайын түсінуге мүмкіндік береді. Алматы облысының ауылдық жерлерінде де қамтуды зерттеу жоспарлануда, бұл ауылдық жерлердегі скринингтік бағдарламаның нақты жағдайы туралы түсінік береді.
2. Халықтың нысаналы тобына жүргізілетін әлеуметтік сауалнама ауылдық және қалалық әйелдердің ЖМҚІ скринингтік тексеруден өтуін, сондай-ақ ЖМҚІ скринингтік тексеруден өтудегі кедергілерді (социологиялық, психологиялық) анықтайды. БМСК мамандарына сауалнама жүргізу ауылдық және қалалық әйелдердің ЖМҚІ скринингтік тексеруден өту деңгейіне медициналық факторлардың әсерін анықтауға мүмкіндік береді. Алынған нәтижелер, өз кезегінде, әйелдердің скринингке ынталылығын арттыру бағдарламаны қалыптастыру мүмкіндігін береді.
3. Құрастырылған «ЖМҚІ скринингтік тексеруден өту ынталылығын арттыру бағдарламасы» әйел халқының скринингке қатысуын жақсартады және жатыр мойны обырының скринингіне деген сенімді арттырады, нәтижесінде ЖМҚІ скринингтік бағдарламасы



ның нысаналы ауылдық және қалалық әйелдер тобының қамтылуын арттырады деп күтілуде.

Зерттеудің артықшылықтары мен кемшіліктері

Зерттеудің артықшылықтары:

- ЖМҚІ-нің біріншілік, жалпы сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің статистикалық есебі, ЖМҚІ скринингіне қатысу нәтижелері сұраныстар негізінде ресми көздерден алынады;
  - Бұл зерттеу ауылдық жерлерде ЖМҚІ скринингтік тексеру мәселелерін анықтауға және ауыл әйелдерінің осы бағдарламаға көзқарасын анықтауға көмектеседі.
- Зерттеудің кемшіліктері:
- Зерттеудің электронды сауалнамалар арқылы жүргізілетінін ескерсек, респонденттер толықтай нақты жауап бере алмауы мүмкін.

**Талқылау:** Ауылдық әйел тұрғындары арасында жүргізілген кейбір шетелдік зерттеушілердің тәжірибелері, ауылдық әйел халқы көбінесе ЖМҚІ туралы аз ақпараттандырылған, ықтимал қауіптерін білмейтіні туралы жағдайды көрсетті. Ал олардың бірқатары көптеген қауіп факторларға ие, соның ішінде: төмен экономикалық, эле-

уметтік, санитарлық-тұрғылықты жағдайлар, ерте неке құру және көп жүктілік. [11]. Біз жүргізген пилоттық зерттеу нәтижелерінің негізгі бөлігі ауыл мен қала әйелдері арасында ЖМҚІ скринингіне қатысу мен бағдарлама жөнінде ақпараттандырылу сұрақтары бойынша айтарлықтай айырмашылық бар екендігін көрсетті. Сол себептен, ауылдық тұрғындар үшін ЖМҚІ скринингтік тексеруден өту ынталылығын арттыру бағдарламасын әзірлеу қажеттілігі туындағаны анық.

**Қорытынды:** басылымда баяндалған хаттама және жүргізілген пилоттық зерттеу негізіндегі алынатын нәтижелер ауыл әйелдерінің ЖМҚІ скринингтік тексеруден өту ынталылығын арттыру бағдарламасын әзірлеу қажеттілігін анықтайды. Хаттама бойынша зерттеуді жүргізу, «ЖМҚІ скринингтік тексеруден өту ынталылығын арттыру бағдарламасын» құрастыру барысында, әйелдердің әлеуметтік-демографиялық, психологиялық-әдеттік факторлар, ынталылыққа медициналық факторлардың әсері сияқты нәтижелерді ескеру мүмкіндігін ұсынады.



## ӘДЕБИЕТ ТІЗІМІ:

1. World Health Organization C. Screening for cervical cancer. <https://www.who.int/activities/screening-for-cervical-cancer>. 05.10.2022.
2. Шамсутдинова А.Г., Шалабекова М.Т., Кудайбергенова Т.А. Влияние программ популяционного скрининга на показатели рака репродуктивной системы // Вестник АГИУВ. – 2018. – № 3. – С. 67-75 [Shamsutdinova A.G., Shalabekova M.T., Kudajbergenova T.A. Vliyanie programm populyacionnogo skringinga na pokazateli raka reproduktivnoj sistemy // Vestnik AGIUV. – 2018. – № 3. – S. 67-75 (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-programm-populyatsionnogo-skrininga-na-pokazateli-raka-reproduktivnoy-sistemy>
3. Бекмухамбетов Е.Ж., Балмагамбетова С.К. Современные тенденции в области скрининга рака шейки матки // Онкология и радиология Казахстана. – 2017. – № 2(44). – С. 30-33 [Bekmukambetov E.Zh., Balmagambetova S.K. Sovremennye tendencii v oblasti skringinga raka shejki matki // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2017. – № 2(44). – S. 30-33 (in Russ.)]. [https://oncojournal.kz/docs/2017-god-vypusk-44-nomer-2\\_30-38.pdf](https://oncojournal.kz/docs/2017-god-vypusk-44-nomer-2_30-38.pdf)
4. Gincburg O.M. Breast and cervical cancer control in low- and middle-income countries: human rights meet sound health policy // J. Canc. Policy. – 2013. – Vol. 1(3-4). – P. e35-e41. <https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2013.07.002>
5. Walsh B., Sills M., O'Ne'jl C. The role of private health insurance in socio-economic disparities in cancer screening in Ireland // Health Econ. – 2012. – Vol. 21 (10). – P. 1250-1256. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hec.1784>
6. Шамсутдинова А.Г., Турдалиева Б.А., Рамазанова Б.А., Белтенова А.Г. Приверженность к скринингу рака молочной железы и рака шейки матки в Казахстане с позиций соблюдения этических принципов // Сиб. Онкол. Ж. – 2020. – № 19(4). – С. 7-23 [Shamsutdinova A.G., Turdalieva B.A., Ramazanova B.A., Beltenova A.G. Priverzhennost' k skringingu raka molochnoj zhelezy i raka shejki matki v Kazaxstane s pozicij soblyudeniya e'ticheskix principov // Sib. Oncol. Zh. – 2020. – № 19(4). – S. 7-23 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-7-23>
7. Lim D.U., Ojo A.A. Barriers to utilization of cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: a systematic review // Eur. J. Cancer Care. – 2017. – Vol. 26(1). – Art. ID e12444. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ecc.12444>
8. Marlow L.V., Wardle J., Waller J. Understanding cervical screening non-attendance among ethnic minority women in England // BJC. – 2015. – Vol. 113. – P. 833-839. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-7-23>
9. Касымова Г.П., Шалқарбаева Н.Ж. Анализ причин низкой приверженности женщин к скринингу рака шейки матки // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 3. – С. 107-108 [Kasymova G.P., Shalkarbaeva N.Zh. Analiz prichin nizkoj priverzhennosti zhenshin k skringingu raka shejki matki // Vestnik KazNMU. – 2015. – № 3. – S. 107-108 (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-prichin-nizkoj-priverzhennosti-zhenschin-k-skriningu-raka-sheyki-matki/viewer>
10. Шалгумбаева Г.М., Сагидуллина Г.Г., Сандыбаев М.Н. Мусаханова А.К., Семенова Л.М., Кайдарова С.Б., Слямханова Н.С., Адиева М.К., Жумырбаева Н.А., Садыбекова Ж.Т. Изучение барьеров для прохождения скрининга на раннее выявление патологии шейки матки в городе Семей // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 2. – С. 55 [Shalgumbaeva G.M., Sagidullina G.G., Sandybaev M.N., Musaxanova A.K., Semenova L.M., Kajdarova S.B., Slyamxanova N.S., Adieva M.K., Zhumyrbaeva N.A., Sadybekova Zh.T. Izuchenie bar'erov dlya proxozhdeniya skringinga na rannee vyyavlenie patologii shejki matki v gorode Semej. Nauka i zdravooxh. – 2014. – № 2. – S. 55 (in Russ.)] <https://newjournal.ssmu.kz/publication/234/izuchenie-barerov-dlya-prokhozheniya-skrininga-na-ranee-vyyavlenie-patologii-sheyki-matki-v-gorode/>
11. Centers for Disease Control and Prevention. Cervical cancer statistics. Leading Cancers by Age, Sex, Race and Ethnicity. <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/Demographics/>. 05.10.2022.

## ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЖЕНЩИН К ПРОХОЖДЕНИЮ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.А. Жетписбаева<sup>1</sup>, Ф.Д. Касымбекова<sup>1</sup>, Ж.М. Жуманбаева<sup>2</sup>, А.С. Крыкпаева<sup>2</sup>, М.Б. Болатова<sup>2</sup>, Р.М. Кисина<sup>2</sup>,  
Ш.К. Сармулдаева<sup>3</sup>, Н.Е. Глушкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казахстанский Медицинский Университет "Высшая школа общественного здравоохранения",  
Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>НАО «КазНУ им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

### Аннотация

**Введение:** Рак шейки матки (РШМ) уже много лет занимает лидирующие позиции среди онкопатологий в мире по заболеваемости и смертности. В структуре онкологических заболеваний в Республике Казахстан РШМ занимает второе место после рака молочной железы. Сегодня в мире активно внедряются и работают многие программы скрининга, однако эффективность таких программ часто напрямую связана с уровнем охвата населения и готовностью населения проходить скрининг. При изучении приверженности женщин к прохождению скрининга на РШМ особое внимание стоит уделить изучению зависимости от географического положения (городское или сельское). Опыт зарубежных исследователей показал, что в сельской местности женское население в основном не осведомлено о возможной опасности РШМ. В настоящее время отсутствуют данные об осведомленности, отношении и уровне охвата скринингом на РШМ сельских женщин Казахстана.

**Цель исследования** – определить необходимость разработки научно обоснованной программы повышения приверженности сельских женщин к скринингу рака шейки матки с целью увеличения охвата целевой возрастной группы женщин (от 30 до 70 лет, не состоящих на учете).

**Методы:** Предполагаемая методология исследования: кросс-секционное эпидемиологическое, поперечный дизайн. В соответствии с задачами исследования был выполнен анализ материалов, собранных методом ретроспективного социологического опроса, проведен обзор литературы. Собранные результаты статистически обработаны в программах SPSS, Excel. В качестве пилотного исследования было проанкетировано 115 женщин в возрасте от 30 до 70 лет, проживающих в сельской (n=60) и городской местностях (n=55).

**Результаты:** Полученные результаты пилотного исследования показали низкую приверженность к скринингу РШМ. Так, большинство сельских женщин (61,7%) никогда не участвовали в скрининге, всего 38,3% женщин прошли скрининг. Также была выявлена низкая осведомленность женщин, проживающих в сельской местности, о программе скрининга РШМ – только 1 женщина (1,7%) была хорошо информирована. Среди городских женщин уровень участия был следующим: не проходили скрининг 25,5%, прошли скрининг 74,5%. Анализ сравнения уровня участия в скрининге РШМ между женщинами сельской и городской местности показал статистически значимые различия между группами (p<0,05).

**Заключение:** Проведение исследования в соответствии с заявленным в данной публикации протоколом и с учётом результатом проведенного пилотного исследования позволит определить необходимость разработки программы повышения приверженности сельских женщин к скринингу РШМ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки (РШМ), скрининг РШМ, приверженность, осведомленность сельских женщин о скрининге РШМ, сельское здравоохранение, эпидемиология РШМ.

## WAYS TO INCREASE WOMEN'S ADHERENCE TO CERVICAL CANCER SCREENING IN RURAL AREAS. STUDY PROTOCOL

I. Zhetpisbayeva<sup>1</sup>, F. Kassymbekova<sup>1</sup>, Zh. Zhumanbayeva<sup>2</sup>, A. Krykpaeva<sup>2</sup>, M. Bolatova<sup>2</sup>, R. Kissina<sup>2</sup>,  
S. Sarmuldayeva<sup>3</sup>, N. Glushkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazakhstan's Medical University "Kazakhstan School of Public Health," Almaty, Kazakhstan;

<sup>2</sup>"Semey Medical University" NCJSC, Semey, Kazakhstan

<sup>3</sup>"Al-Farabi Kazakh National University" NCJSC, Almaty, Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** Cervical cancer has been leading among oncopathologies in morbidity and mortality worldwide for many years. In the structure of oncological diseases in the Republic of Kazakhstan, cervical cancer ranks second after breast cancer. Today, many screening programs are being actively implemented and conducted worldwide. However, their effectiveness is often directly related to the population coverage level and the public willingness to be screened. When studying women's adherence to cervical cancer screening, special attention should be paid to the dependence on geographical location (urban or rural). The experience of foreign researchers has shown an alarming situation in that the female population of rural areas, for the most part, is not aware of the possible danger of cervical cancer. Substantial evidence is currently lacking regarding knowledge, attitudes, and participation rates in cervical cancer screening among rural women in Kazakhstan.

**The study aimed to** determine the need to develop a scientifically based program to increase the adherence of rural women to cervical cancer screening to increase coverage of the target group of women (aged 30 to 70 years, not diagnosed).

**Methods:** Proposed study methodology: cross-sectional epidemiological, cross-sectional design. The materials collected by a retrospective sociological survey were analyzed per the study targets, and a literature review was carried out. The collected results were statistically processed in SPSS and Excel programs. The pilot study involved 115 women aged 30 to 70 years living in rural (n=60) and urban areas (n=55).

**Results:** The pilot study showed low adherence to cervical cancer screening. Thus, most rural women (61.7%) have never participated in screening, and only 38.3% of women have been screened. Low awareness of the cervical cancer screening program was also revealed – only one woman (1.7%) was well informed among women living in rural areas. Among urban women, the participation rate was as follows: 25.5% were not screened, and 74.5% were screened. The comparison showed statistically significant differences between rural and urban women in the level of participation in cervical cancer screening (p<0.05).

**Conclusion:** Conducting a study according to the protocol stated in this publication and considering the pilot study results will reveal the need for a program to increase the adherence of rural women to cervical cancer screening.

**Keywords:** cervical cancer, cervical cancer screening, adherence, rural women's knowledge of cervical cancer screening, rural health, cervical cancer epidemiology.

### Авторлар туралы мәлімет:

**Жетписбаева Индира Армановна** – докторант, «ҚДСЖМ» ҚМУ, Алматы, Қазақстан, тел.: +77071069310, e-mail: Indira\_armanovna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9528-1196>

**Касымбекова Фатима Даутовна** – докторант, «ҚДСЖМ» ҚМУ, Алматы, Қазақстан, тел.: +77017182303, e-mail: f.kassymbekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6440-5590>

**Жуманбаева Жанар Махмұтовна** – доктор PhD, «Мейірбекелер ісі» кафедрасының меңгерушісі, «СМУ» КеАҚ, тел.: +77759803208, e-mail: Zhanar.zh\_79@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Крыкпаева Айнура Сериковна** – доктор PhD, «Мейірбекелер ісі» кафедрасының ассистенті, «СМУ» КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы тел.: +77752576015, e-mail: k.ainur.85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

**Болатова Меруерт Болатқызы** – «Мейірбекелер ісі» кафедрасының ассистенті, «СМУ» КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы, тел.: +77085303927, e-mail: mikosha\_10.91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0335-2795>

**Кисина Рауан Мырзабекқызы** – «Мейірбекелер ісі» кафедрасының ассистенті, «СМУ» КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы, тел.: +77781245289, e-mail: Rauashka89.kisina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1849-5596>

**Сармулдаева Шолпан Куанышбековна** – м.ғ.к., доцент, Эль-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан, тел.: +77027302753, e-mail: sholpansarmuldaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2494-8333>

**Глушкова Наталья Егоровна** – доктор PhD, ассоциирленген профессор, Эль-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан, тел.: +77028032508, e-mail: glushkovanatalya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Корреспонденция үшін мекен-жай:** Жетписбаева И.А. «ҚДСЖМ» ҚМУ, Өтепов көшесі 19а, Алматы 050060, Қазақстан Республикасы.

### Авторлардың үлесі:

концепцияға үлес – Глушкова Н.Е., Сармулдаева Ш.К., Жуманбаева Ж.М.

ғылыми дизайн – Глушкова Н.Е.

ғылыми зерттеудің атқарылуы – Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Крыкпаева А.С.

ғылыми зерттеудің интерпретациясы – Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Болатова М.Б.

ғылыми мақаланы жазу – Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Кисина Р.М., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е.

**Қаржыландыру:** Авторлар зерттеуді қаржыландыру туралы мәлімдемейді.

**Мүдделер қақтығысы:** Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

УДК: 618.177-089.888.11  
DOI: 10.37800/RM.3.2022.24-33

## ЖЕНЩИНЫ 40+ В «СВЕЖИХ» НЕДОНОРСКИХ ПРОГРАММАХ ВРТ: ШАНС НА УСПЕХ?

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

### Аннотация

**Актуальность:** За последние десятилетия резко увеличилось количество женщин старше 40 лет, прибегающих к помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Естественное снижение фертильности у женщин вызвано рядом факторов: уменьшением количества ооцитов, снижением качества ооцитов/эмбрионов, увеличением количества хромосомных анеуплоидий и частоты ранних потерь беременностей.

**Цель исследования** – проанализировать результаты и эффективность «свежих» программ ВРТ со своими ооцитами у женщин старше 40 лет.

**Методы:** Проведен анализ клинических и лабораторных данных 435 программ ВРТ у супружеских пар в которых возраст супруги был старше 40 лет, проходивших лечение бесплодия методами ЭКО/ИКСИ с 2016 по 2019 год в Институте Репродуктивной Медицины (Алматы, Казахстан).

**Результаты:** У пациенток старше 40 лет с собственными ооцитами наблюдалась высокая частота снятия с программ по различным причинам – 57,5% случаев, из них наибольшая доля отмен приходилась на эмбриологический этап (40%) и по результатам проведения ПГД/аСГН (34%). Частота формирования бластоцист была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в группе 40-42 лет – 48 против 38% в группе 43-46 лет. Сравнительный анализ показал достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение частоты клинической беременности с увеличением возраста: 8,7% у женщин 43-46 лет против 32,3% в группе 40-42 лет.

С увеличением репродуктивного возраста женщин достоверно также снижалась ( $p < 0,001$ ) доля циклов с криоконсервацией бластоцист (4,3% в группе 43-46 лет против 33,3% в группе 40-42 лет). Частота имплантации на 7 и 12 недель гестации была достоверно выше у пациенток в возрасте 40-42 лет – 21,3 и 14% против 5,7 и 2,8% у пациенток 43-46 лет ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). Частота живорождения в «свежих» программах ЭКО/ИКСИ со своими ооцитами также была достоверно выше у пациенток 40-42 лет – 22,6 против 4,3% у пациенток 43-46 лет ( $p < 0,01$ ).

**Заключение:** Прослеживается четкая взаимосвязь между увеличением репродуктивного возраста женщины при проведении программ ВРТ со своими ооцитами в «свежих» циклах и значительным снижением репродуктивного потенциала у пациенток старше 40 лет.

**Ключевые слова:** старший репродуктивный возраст, старший женский возраст, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), бесплодие, анеуплоидии, исходы беременности.

**Введение:** Старший репродуктивный возраст женщин (advanced maternal age – АМА) это актуальная клиническая и социальная проблема. За последние десятилетия значительно увеличилось количество женщин старше

40 лет, прибегающих к помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), чтобы родить здорового ребенка. Это связано с отсроченным материнством т.е. увеличением возраста, в котором женщины решают стать матерью. Основными причинами такой отсрочки могут быть получение образования и повышение профессиональной квалификации, карьерный рост и значительная занятость, недостаточная социальная обеспеченность и отсутствие мотивации к материнству. Многие пары планируют ребенка в повторном браке или в более позднем возрасте. Существует заблуждение о том, что проведение программы ВРТ возрастным женщинам более эффективно и может компенсировать зачатие ребенка естественным путем. Однако, как при естественном зачатии, так и в программах ВРТ результативность показателей резко снижаются с увеличением возраста матери [1, 2].

Ошибочное понимание об эффективности ЭКО в старшем репродуктивном возрасте, возникает из-за малого количества знаний и растущей популярности процедур ВРТ, а это является сложной задачей для специалистов в этой области, которые свидетельствуют о значительном росте числа женщин, планирующих беременность после 35 лет [3]. Согласно консенсусу научного сообщества для получения желаемого результата, возраст женщины является одним из главных предикторов успеха программ ВРТ. С возрастом фертильность женщин снижается, в то время как частота выкидышей и хромосомных аномалий, наоборот, следуют противоположной тенденции – увеличиваются (рисунок 1) [1, 4]. Материнский возраст не оказывает незначительного влияния на частоту оплодотворения [5, 6], но может негативно отражаться на развитии эмбрионов до стадии бластоцисты [7, 8] вследствие увеличения частоты анеуплоидий (30-90%), которые напрямую связаны с генетическим статусом половых клеток возрастных женщин [9, 10].

Вероятность получения одной зуплоидной бластоцисты крайне низка и может составлять менее 5% у женщин старше 45 лет [8, 11]. Вероятной причиной этого, может быть постепенное истощение запаса яичников и снижение способности ооцитов/эмбрионов приводить к живорождению, за счет некорректного расхождения хромосом во время мейоза в процессе созревания [1, 12-14]. Увеличение репродуктивного возраста женщины ведёт к снижению овариального резерва и повышению частоты анеуплоидий и (рисунок 1), в связи с чем возрастным пациенткам необходимо прибегать к накоплению ооцитов – «Банкинг ооцитов» или проходить несколько программ для получения хотя бы одной зуплоидной бластоцисты, в отличие от молодых, где результата можно достичь с первой попытки по сравнению с молодыми, для выбора хотя бы одного зуплоидного эмбриона в программах ВРТ.

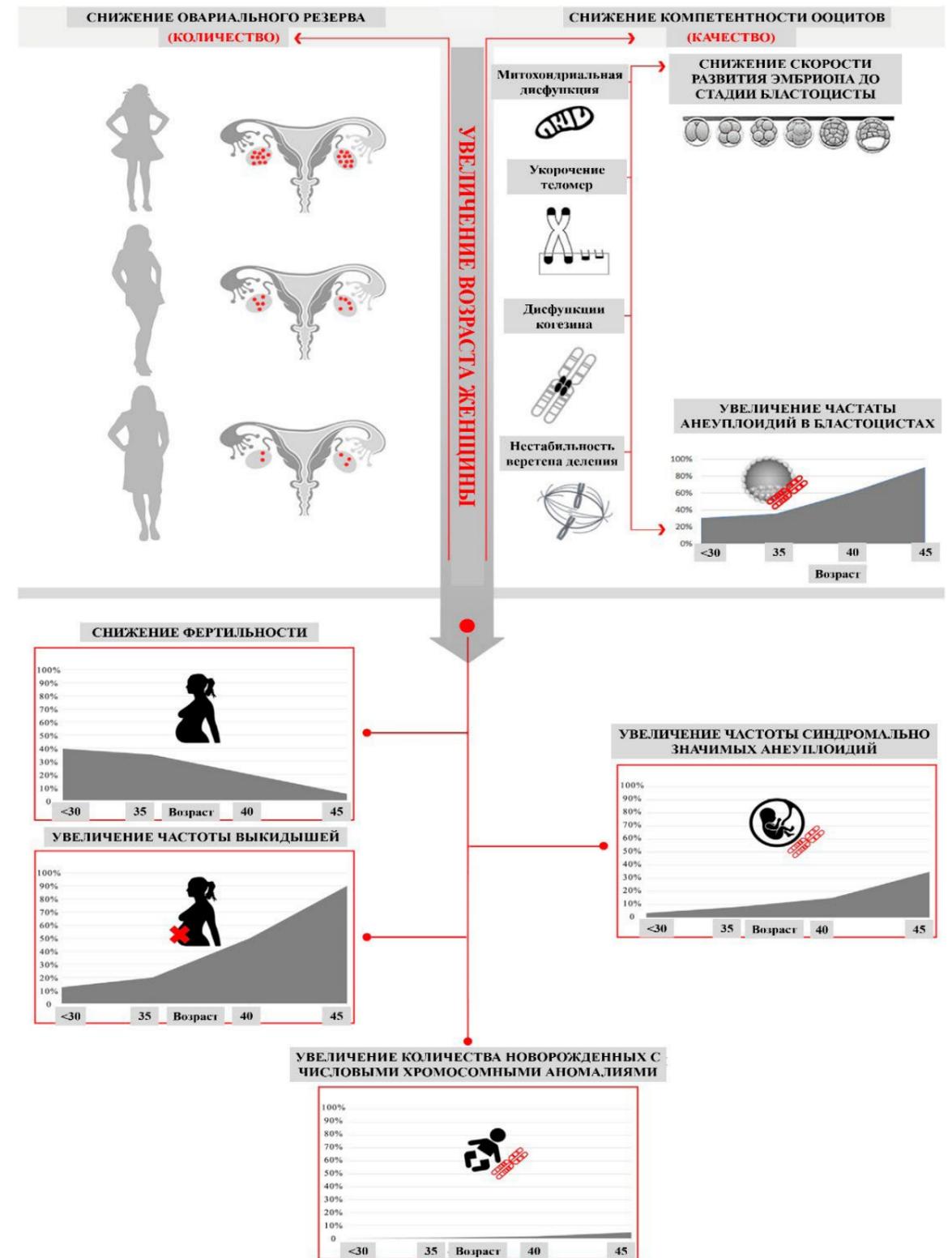


Рисунок 1 – Возможные механизмы, влияющие на количество и качество ооцитов/эмбрионов, вызванные возрастными изменениями у женщин [1]

Подсчитано, что для женщин в возрасте 35–37, 38–40, 41–42 и старше 42 лет необходимо получить около 5, 7, 10 и 20 ооцитов соответственно, чтобы выбрать хотя бы один зуплоидный эмбрион [1, 2, 4, 12]. В связи с этим, для увеличения шансов на положительный результат программ ВРТ у возрастных женщин важна корректная оценка овариального резерва и ответа яичников на стимуляцию. С этой целью разработан комплексный подход оценки овариального резерва, при котором следует учитывать такие прогностические параметры как – базальный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ) и количество антральных фолликулов (АФК) [2].

Таким образом существует положительная корреляция между старшим репродуктивным возрастом женщины и сниженным репродуктивным потенциалом. Это естественное снижение фертильности у женщин вызвано рядом факторов: уменьшением количества ооцитов, снижением качества ооцитов/эмбрионов, увеличением количества хромосомных анеуплоидий и частоты ранних потерь беременностей. Кроме того, поздневозрастная беременность связана с повышенными рисками для матери и плода: выкидыши, гипертензия, преэклампсия, гестационный диабет, предлежание плаценты, отслойка плаценты, кесарево сечение, нарушения генотипа, преждевременные роды, низкий вес плода при рождении и заболеваемость новорожденных [15].

**Цель исследования** – проанализировать результаты и эффективность «свежих» программ ВРТ со своими ооцитами у женщин старше 40 лет.

**Материалы и методы:** Проведено одноцентровое ретроспективное рандомизированное исследование. В соответствии с поставленной целью проанализированы клинические и лабораторные данные 435 циклов супружеских пар в возрасте от 40 до 46 лет с диагнозом бесплодие, проходивших программы ЭКО/ИКСИ с 2016 по 2019 год в Институте Репродуктивной Медицины г. Алматы. В рамках проведения данного исследования были изучены следующие параметры: клинико-эмбриологические показатели, частота клинической беременности (ЧКБ) на перенос, ранние потери беременностей и частота живорождения после переноса эмбрионов на пятый день развития в «свежих» циклах ВРТ с у пациенток со своими ооцитами в возрастных группах 40–42 лет (группа А) и 43–46 лет (группа В).

**Критерии включения:** пациентки с диагнозом бесплодие, связанное с трубно-перитонеальным фактором (ТПФ), мужским фактором (МФ), сочетанным фактором (СФ), а также идиопатическое бесплодие, возраст женщин от 40 лет на момент прохождения программ ЭКО/ИКСИ с использованием собственных ооцитов.

**Критерии исключения:** использование донорских гамет (ооциты и сперма донора), программы, в которых материал, получен в результате инвазивных вмешательств (testicular sperm aspiration – TESA, testicular sperm extraction – TESE и др.), циклы с суррогатным материнством, программы с переносом эмбрионов после преимплантационного генетического тестирования анеуплоидий (ПГТ-А) или сравнительной геномной гибридизации (array Comparative Genomic Hybridization – aCGH), про-

граммы с отсроченным переносом или перенос в криоцикле, а также программы с использованием витрифицированных крио ооцитов.

Индукцию суперовуляции проводили стандартными схемами стимуляции: длинные и короткие протоколы с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или короткие протоколы с антагонистами ГнРГ, в которых применяли обычные стартовые и курсовые дозы гонадотропинов в соответствии с фолликулярным резервом и возрастными данными. В качестве триггера овуляции назначали хорионический гонадотропин человека (ХГч), рекомбинантный ХГч или аналог ГнРГ.

Рост фолликулов контролировали с помощью вагинального ультразвукового исследования (УЗИ). Трансвагинальная пункция фолликулов (ТВПФ) проводилась спустя 36–38 ч. после введения триггера ХГч. На всех этапах эмбриологического протокола работа с ооцитами и эмбрионами проводилась с использованием линейки сред ORIGIO (Дания). В зависимости от истории болезни пациентов оплодотворение проводили методом ЭКО/ИКСИ, спустя 3±1 ч. после забора ооцит-кумулясных комплексов (ОКК). Оплодотворение методом ИКСИ проводили в манипуляционной среде на инвертированном микроскопе Olympus IX73 (Olympus Corporation, Япония) с температурой нагревательной поверхности 37°C±0,5.

После инсеминации/инъекции через 16–18 часов оценивали оплодотворение на наличие двух пронуклеусов и двух полярных тел. Нормально оплодотворенные зиготы культивировали до пятых/шестых суток развития в группах с использованием культуральных сред ORIGIO (Дания) в миниинкубаторах PLANER (Великобритания) в газовой фазе 6,0% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub> и 89% N<sub>2</sub>. Качество бластоцист оценивали на пятый/шестой день культивирования по классификации Gardner, которая учитывает степень экспансии, качество внутриклеточной массы (ВКМ) и трофэктодермы (ТЭ) [16]. Витрификацию бластоцист проводили, используя наборы Cryotop® Vitrification Kit VT801 и открытые носители типа Cryotop® (Kitazato, Япония). Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки в обеих группах проводили на 5-й день культивирования в среде UTM™ (Origio, Дания) под контролем УЗИ.

На 14 день после переноса эмбрионов сдавали анализ на ХГч. При положительном результате (ХГч+), через 10 дней проводили УЗИ для визуализации плодного яйца (ПЯ) и подтверждения клинической беременности.

**Методы статистического анализа:** обработка данных выполнена с использованием программы статистического анализа STATISTICA v.10.0 для Windows. Для оценки достоверности различий между выборочными распределениями (для выборок разного объема) полученные результаты сравнивали в подгруппах с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для анализируемого признака при парных сравнениях в исследовании использовали уровень значимости (p), т.е. имеющиеся различия частот в совокупностях, считали статистически достоверными при пороговом уровне значимости p≤0,05. Расчета размера выборки: проводя данное исследование, размер выборки предварительно не рассчитывали.

Участовавшие в исследовании пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты:** При проведении данного ретроспективного исследования были обработаны медицинские карты пациенток и данные медицинской информационной системы «Medialog». Средний возраст пациенток на момент получения яйцеклеток составил – 41,5 ± 1,4 года, а средний возраст мужчин – 41,7 ± 1,6 года. Было проанализировано 435 «свежих» программ ВРТ у женщин

старше 40 лет, из которых 273 удовлетворяли критериям включения: 116 (42,5%) завершилось ПЭ в полость матки на пятые сутки развития и 157 (57,5%) сняты с программ после выполнения ТВПФ по разным причинам.

Структура частоты отмены программ ВРТ у пациенток со своими ооцитами в возрасте от 40 до 46 лет представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Структура причин отмены программ ВРТ у женщин старше 40 лет (n=157)

При анализе отмены программ после выполнения ТВПФ у пациенток старше 40 лет с не донорскими ооцитами было выявлено, что наибольшее количество отмена ПЭ происходит на эмбриологическом этапе (40%) по причине отсутствия оплодотворения, дробления, или остановки эмбрионов в развитии и по результатам проведения ПГД/аCGH (34%). Также факторами отмены программ у возрастных пациенток послужили: в 13% случаев проблемы с эндометрием, у 12% женщин риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и другие причины (1%).

Сравнение клинико-эмбриологических результатов программ ЭКО/ИКСИ пациенток различных возрастных групп представлены в таблице 1. У пациенток в возрасте 40–42 лет было получено статистически зна-

чительно (p<0,001) большее количество ооцитов на ТВПФ по сравнению с женщинами в возрасте 43–46 лет (92,6 против 82,7%, соответственно). Анализ таких показателей как: количество полученных зрелых ооцитов, частота нормального оплодотворения и частота дробления не показал достоверной разницы (p>0,05) в зависимости от возраста.

Частота формирования бластоцист была достоверно выше в группе женщин 40–42 лет по сравнению с пациентками 43–46 лет (48 против 38%, p≤0,05). При анализе доли циклов с криоконсервацией бластоцист наблюдалось достоверное снижение количества программ с криоконсервацией при увеличении репродуктивного возраста женщин (4,3% в группе 43–46 лет против 33,3% в группе 40–42 лет, соответственно; p<0,001).

Таблица 1 – Клинико-эмбриологическая оценка результатов программ ЭКО/ИКСИ у пациенток различных возрастных групп

Показатели	Возрастные группы		P-value
	40–42 (Группа А)	43–46 (Группа В)	
Аспирировано фолликулов, сред. (±SD)	7,1±1,5	6,1±2,9	P>0,05
Получено ооцитов, сред. (±SD)	6,9±1	6±2,8	P>0,05
Получено ооцитов на трансвагинальной пункции фолликулов (n) %	92,6 (653/705)	82,7 (149/180)	P<0,001
Получено зрелых ооцитов (M2), %	80,4 (525/653)	83,2(124/149)	P>0,05
Частота оплодотворения (2PN), %	84,2 (442/525)	87,1 (108/124)	P>0,05
Частота дробления, %	99,1 (438/442)	97,2 (105/108)	P>0,05
Частота формирования бластоцист, %	48 (210/438)	38 (40/105)	P≤0,05
Циклы с криоконсервацией бластоцист, %	33,3 (31/93)	4,3 (1/23)	P<0,001

В таблице 2 представлена оценка эффективности программ с собственными ооцитами в «свежих» циклах ЭКО/ИКСИ у женщин различных возрастных групп. Не наблюдалось разницы в среднем количестве перенесенных эмбрионов в обеих возрастных группах.

Анализ результатов переносов бластоцист на пятый день развития показал достоверное снижение ЧКБ с увеличением возраста женщины: 8,7% в группе В (43-46 лет) против 32,3% в группе А (40-42 лет) ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2 – Эффективность «свежих» не донорских программ ЭКО/ИКСИ у женщин различных возрастных групп: 40-42 и 43-46 лет

Показатели	Возрастные группы		P-value
	40-42 (Группа А)	43-46 (Группа В)	
Циклов с ПЭ	93	23	-
Перенесено эмбрионов	150	35	-
Среднее число эмбрионов на перенос	1,6	1,7	-
ЧКБ/ПЭ, %	32,3 (30/93)	8,7 (2/23)	$P < 0,01$
ЧИ на 7 неделе гестации, %	21,3 (32/150)	5,7 (2/35)	$P < 0,01$
ЧИ на 12 неделе гестации, %	14 (21/150)	2,8 (1/35)	$P < 0,001$
Ранние потери беременностей ( $\leq 12$ недель гестации), %	48 (210/438)	38 (40/105)	$P \leq 0,05$
Частота живорождения, %	22,6 (21/93)	4,3 (1/23)	$P < 0,01$

Аббревиатуры: ПЭ – перенос эмбрионов; ЧКБ – частота клинической беременности; ЧИ – частота имплантации

У пациенток в возрасте 40-42 лет частота имплантации в 7 и 12 недель гестации была статистически выше по сравнению с женщинами 43-46 лет и составила 21,3 и 14% против 5,7 и 2,8%, соответственно;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ . Не выявлено достоверных различий ( $p > 0,05$ ) в частоте ранних потерь беременностей в группе женщин 40-42 лет – по сравнению с женщинами 43-46 лет.

Частота живорождения (таблица 2) в «свежих» программах ЭКО/ИКСИ со своими ооцитами при переносе эмбрионов на пятый день развития у пациенток 40-42 лет была достоверно выше, по сравнению с группой пациенток 43-46 лет и составила 22,6 против 4,3%, соответственно ( $p < 0,01$ ).

**Обсуждение:** Женщины старше 40 лет представляют собой наиболее сложную когорту пациентов, проходящих лечение в программах ВРТ, число которых во всем мире постоянно растет. Шансы на наступление беременности в циклах ЭКО/ИКСИ во многом зависят от качества полученных ооцитов и последующего их развития до стадии бластоцисты с целью выбора, подходящего на перенос. По литературным данным с увеличением возраста уменьшается количество ооцитов, получаемых на ТВПФ: в среднем около 10-ти яйцеклеток получают у пациенток 25 - 29 лет и значительно меньше (в среднем до 6) у женщин в возрасте 40 - 46 лет [3, 5, 17].

В проведенном исследовании статистически больше получено ооцитов на ТВПФ (от числа аспирированных фолликулов) у пациенток 40-42 лет по сравнению с жен-

щинами в возрасте 43-46 лет (92,6 против 82,7%, соответственно), при этом анализ: количества полученных зрелых ооцитов, частоты нормального оплодотворения и частоты дробления не показал статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ) в зависимости от возраста. Полученные нами результаты согласуются с опубликованными ранее данными, где не наблюдалось достоверных различий в количестве полученных на ТВПФ зрелых ооцитов и частоте дробления, при этом частота оплодотворения у женщин в возрастной группе 43-46 лет была значительно ниже по сравнению с группой женщин 40-42 лет. Опубликованные данные также свидетельствуют о том, что зрелость ооцита не всегда является надежным предиктором качества яйцеклеток и последующего потенциала развития [1, 4].

Результаты проведенного нами исследования согласуются с данными ряда работ, в которых показатель ЧНБ у пациенток старше 42 лет в программах ЭКО/ИКСИ достоверно ниже в сравнении с женщинами 40-42 лет [2, 4]. Отмечено, что по мере увеличения репродуктивного возраста женщин добиться высоких показателей ЧКБ становится все сложнее, так у женщин в возрасте от 25 до 29 лет эффективность программ ВРТ составляет в среднем около 33%, у женщин в возрасте 30-34 лет около 31%, для женщин 35-39-ти летнего возраста – 26%, а у женщин в возрасте 40-46 лет только – 12%. При анализе программ ВРТ со своими ооцитами у женщин старше 40 лет Sunderam с соавт. отметили, что по мере увеличения

возраста наблюдается снижение ЧНБ, живорождения и живорождения одним ребенком (рисунок 3). Так, среди женщин в возрасте 40 лет ЧНБ составила 23%, живорождение около 16% и доля циклов ВРТ, приведших к живорождению одного ребенка – 13%, а то как с увеличением возраста данные показатели неуклонно снижаются,

то среди женщин старше 44 лет ЧНБ составляла 3%, живорождение около 1% и доля рождения одного живого ребенком составлял около 1% [3].



Рисунок 3 – Эффективность «свежих» программ ВРТ со своими ооцитами у женщин старше 40 лет [3]

Сообщается, что у женщин, проходивших лечение методами ВРТ, ЧНБ зависит от возраста и колеблется в пределах 40% у женщин в возрасте 25 - 29 лет, 32% у женщин в возрасте 35 - 39 лет и 17% у женщин 40-46 лет [5].

В нашем исследовании наблюдается лишь тенденция к увеличению частоты ранних потерь беременностей в группе женщин 43-46 лет по сравнению с женщинами 40-42 лет, достоверных различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ). В исследовании L. O'Shea с соавт. отмечается статистически значимое снижение частоты клинических беременностей и увеличение частоты ранних потерь беременности до 12 недель (так, у женщин 40-42 лет частота потерь составляла 34,23%, а у 43-45-летних увеличивалась до 56,23%). В работах ряда авторов также доказано, что подавляющее большинство выкидышей в первом триместре беременности, является результатом хромосомных аномалий в ооцитах, в следствие увеличения репродуктивного возраста женщин [1-3, 5].

Частота живорождения является одним из ключевых показателей эффективности программ ВРТ. Анализ результатов проведенного исследования выявил достоверное увеличение ( $p < 0,01$ ) частоты живорождения у пациенток 40-42 лет в «свежих» программах ЭКО/ИКСИ со своими ооцитами, по сравнению с группой женщин в возрасте 43-46 лет (22,6 против 4,3%, соответственно). Наши данные согласуются с результатами работы, в кото-

рой также сообщается, что происходит снижение частоты живорождения с увеличением возраста женщин: от 30% в 35 лет до 15% в 40 лет и 1% среди пациенток в возрасте старше 40 лет [3].

Одним из основных факторов, затрудняющих наступление беременности в старшем репродуктивном возрасте является увеличение количества хромосомных аномалий (анеуплоидий) в ооцитах, влияющих на дальнейшее развитие эмбрионов. Авторами было показано, что частота анеуплоидий у женщин моложе 35 лет в эмбрионах 5-го дня составила – 31,7%, в 35-37 лет – 44,2%, в 38-40 лет – 43,1%, у 41-42 летних женщин – 76,3%, а старше 42 лет – 84,8%, соответственно, вследствие чего, с увеличением возраста происходит значительное увеличение частоты потерь беременностей в возрастных группах: 41-42 лет – 38,1%, старше 42 лет – 52,7% [18].

Анализ результатов данного исследования показал, что наибольшее количество отмен ПЭ у пациенток старше 40 лет со своими ооцитами происходит на эмбриологическом этапе (40%) и по результатам проведения ПГД/аCGH (34%), что является очевидным. Наши данные согласуются с результатами работы, в которой также сообщается, что у женщин старше 40 лет более 50% циклов ЭКО/ИКСИ заканчиваются отменой [6]. Это связано с влиянием увеличения возраста женщины на качество ооцитов/эмбрионов, приводящих к нарушениям клеточных

механизмов и протекающих в них процессов: снижение количество энергетических органелл клетки (митохондрий), приводит к снижению скорости развития эмбрионов до стадии бластоцисты, а высокая частота неправильной сегрегации хромосом в ооцитах в процессе мейоза, к увеличению количества хромосомных аномалий [1, 8, 9].

Следует отметить, что при планировании лечения в программах ВРТ со своими ооцитами у возрастных женщин старше 40 и для оценки её «репродуктивной реальности» их необходимо обязательно информировать о возможных сопутствующих факторах риска:

1. При естественном зачатии, а также в программах ВРТ результативность снижается с увеличением возраста женщины. Вероятность наступления беременности при естественном спонтанном зачатии с увеличением возрастом женщины снижается и составляет 28% в 25 лет, 20% в 33 года, 10% в возрасте 40 лет и 5% после 43 лет.
2. Прогрессирующая беременность у женщин старше 40 лет чаще осложняется выкидышем, гестационным диабетом, преэклампсией, преждевременными родами, кесаревым сечением и низкой массой тела при рождении.
3. С увеличением возраста количество выкидышей увеличивается с 15% у женщин моложе 30 лет до 55% у женщин старше 40 лет [18].

Учитывая все вышеизложенное отмечается, что в ряде опубликованных работ, четко показано, что возрастным порогом для достижения беременности у женщин со своими ооцитами в программах ВРТ является возраст 44 года [18-20].

Один из вариантов сохранения фертильности женщин в старшем репродуктивном возрасте – это создание резерва и хранение криоконсервированных собственных ооцитов в более молодом возрасте (20-30 лет), когда достаточно высокая эффективность программ ВРТ. Однако криоконсервация ооцитов не гарантирует наступление беременности, а наличие рисков, связанных с гормональной стимуляцией яичников, трансвагинальной пункцией и вынашиванием беременности в возрасте старше 40 лет, зачастую удерживает женщин от использования этого «резервного плана» [6]. Низкие показатели успешности программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста часто приводят к переносу двух эмбрионов, что связано с риском многоплодной беременности, поэтому перед началом проведения программ ВРТ эту стратегию следует тщательно проанализировать. Другими стратегиями, которые в настоящее время находятся в центре внимания пациентов старшего репродуктивного возраста являются суррогатное материнство и/или возможность использования донорских ооцитов/эмбрионов [21, 22].

Новые достижения в области ВРТ, такие как использование донорских ооцитов, технологии ПГТ-А позволяют возрастным женщинам достичь желаемой беременности, но наряду с тем, необходимо учитывать и связанные с ней серьезные риски: спонтанные аборт, хромосомные аномалии плода, преждевременные роды, недоношенность и низкая масса тела при рождении, а также с высокая частота осложнений беременности и родов, перинатальная и материнская смертность [6, 18].

**Заключение:** Возраст женщины является одним из главных факторов, влияющих на эффективность лечения бесплодия методами ВРТ. Анализ полученных результатов показал, что в «свежих» циклах ЭКО/ИКСИ репродуктивный потенциал у женщин со своими ооцитами в группе пациенток 43-46 лет значительно снижен по сравнению с женщинами 40-42 лет: достоверно ниже частота формирования бластоцист, доля циклов с криоконсервацией бластоцист, ЧКБ, ЧИ и частота живорождения. Это исследование позволит улучшить информированность пациенток старшего репродуктивного возраста об исходах программ, снижении эффективности протоколов ВРТ в пределах исследуемого порогового значения, а также о повышении риска ранних потерь беременности и выкидышей, высокой частоты осложнений при беременности и родах, связанных с увеличением репродуктивного возраста женщины.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cimadomo D., Fabozzi G., Vaiarelli A., Ubaldi N., Ubaldi F., Rienzi L. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 29(9). – P. 327. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00327>.
2. Seshadri S., Morris G., Serhal P., Saab W. Assisted conception in women of advanced maternal age // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 70. – P. 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.012>.
3. Sunderam S., Kissin D., Crawford S., Folger S., Boulet S., Lee W., Barfield W. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States // *MMWR. Surveill. Summ.* – 2018. – Vol. 67(3). – P. 1-28. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6703a1>.
4. Shea L., Hughes C., Mocanu E. Advanced maternal age and assisted reproductive technologies in an Irish population // *Ir. Med. J.* – 2015. – Vol. 108(8). – P. 243-246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485833/>.
5. Grondahl M., Christiansen S., Kesmodel I., Agerholm E., Lemmen G., Lundstrom P., Bogstad J., Raaschou-Jensen M., Ladelund S. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study // *PLoS. One.* – 2017. – Vol. 12(4). – Art. ID e0172456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172456>.
6. Ubaldi F., Cimadomo D., Vaiarelli A., Fabozzi G., Venturella R., Maggiulli R., nMazzilli R., Ferrero S., Palagiano A., Rienzi L. Advanced maternal age in IVF: Still a challenge? The present and the future of its treatment // *Front. Endocrin.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1-18. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00094>.
7. Mazzilli R., Cimadomo D., Vaiarelli A., Capalbo A., Dovere L., Alviggi E., Dusi L., Foresta C., Lombardo F., Lenzi A., Tournaye H., Alviggi C., Rienzi L., Ubaldi M. Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108(6). – P. 961-972. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.033>.
8. Ubaldi M., Cimadomo D., Capalbo A., Vaiarelli A., Buffo L., Trabucco E., Ferrero S., Albani E., Rienzi L., Levi Setti E. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107(5). – P. 1173-1180. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.007>.
9. Franasiak M., Forman J., Hong H., Werner D., Upham M., Treff R., Scott R. Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101(3). – P. 656-663. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004>.
10. Capalbo A., Hoffmann E., Cimadomo D., Ubaldi F., Rienzi L. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging // *Hum. Reprod. Upd.* – 2017. – Vol. 23(6). – P. 706-722. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx026>.
11. Vaiarelli A., Cimadomo D., Ubaldi N., Rienzi L., Ubaldi F. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 30(3). – P. 155-162. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000452>.
12. Keefe D. Telomeres, reproductive aging, and genomic instability during early development // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23(12). – P. 1612-1615. <https://doi.org/10.1177/1933719116676397>.
13. Keefe D., Kumar M., Kalmbach K. Oocyte competency is the key to embryo potential // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103(2). – P. 317-322. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.115>.
14. Cheng J., Liu Y. Age-related loss of cohesion: causes and effects // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(7). – P. 1578. <https://doi.org/10.3390/ijms18071578>.
15. Laopaiboon M., Lumbiganon P., Intarut N., Mori R., Ganchimeg T., Vogel J., Souza J., Gulmezoglu A. WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121(1). – P. 49-56. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12659>.
16. Wang W., Cai J., Liu L., Xu Y., Liu Z., Chen J., Jiang X., Sun X., Ren J. Does the transfer of a poor quality embryo with a good quality embryo benefit poor prognosis patients? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00656-2>.
17. HFEA. Fertility treatment 2014-2016: trends and figures (PDF file) // London. HFEA. – 2016. <http://ifqtesting.blob.core.windows.net/umbraco-website/1783/fertility-treatment-2014-trends-and-figures.pdf>.
18. Pierce N., Mocanu E. Female age and assisted reproductive technology // *Global Reprod. Health.* – 2018. – Vol. 3(2). – P. 1-3. <https://doi.org/10.1097/GRH.0000000000000009>.
19. Cabry R., Merviel P., Hazout A., Belloc S., Dalleac A., Copin H., Benkhalifa M. Management of infertility in women over 40 // *Maturitas.* – 2014. – Vol. 78(1). – P. 17-21. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.02.014>.
20. Gleicher N., Kushnir V., Weghofer A., Barad D. The “graying” of infertility services: an impending revolution nobody is ready for // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 9(63). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-63>.
21. Sunkara S., Chinta P., Kamath M. Perinatal outcomes following assisted reproductive technology // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 12(3). – P. 177-181. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_83\\_19](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_83_19).
22. Banker M., Mehta V., Sorathiya D., Dave M., Shah S. Pregnancy outcomes and maternal and perinatal complications of pregnancies following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection using own oocytes, donor oocytes, and vitrified embryos: A prospective follow-up study // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 9(4). – P. 241-249. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.197666>.

## 40+ ӘЙЕЛДЕР «ҚАТЫРЫЛМАҒАН» ДОНОРЛЫҚ ЕМЕС ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДА: ЖЕТІСТІККЕ ЖЕТУ МҮМКІНДІГІ?

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

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

### Аннотация

**Өзектілігі:** Соңғы жылдары 40 жастан асқан әйелдердің қосалқы репродуктивті технологиялардың (ҚРТ) көмегіне жүгінуі күрт өсті. Әйелдерде репродуктивті қорының табиғи төмендеуі бірқатар факторларға байланысты: ооциттер санының азаюы, ооциттер/эмбриондар сапасының төмендеуі, хромосомалық анеуплоидиялар санының көбеюі және жүктіліктің ерте жоғалу жиілігі

**Мақсаты:** 40 жастан асқан әйелдерде өз ооциттерімен ҚРТ «қатырылмаған» бағдарламаларының нәтижелерін талдау, клиникалық-эмбриологиялық деректерді, клиникалық жүктілік жиілігін (КЖЖ), имплантация жиілігін (ИЖ), жүктіліктің ерте жоғалуын және тірі тууды бағалау.

**Әдістер:** Репродуктивтік Медицина Институтында (Алматы, Қазақстан) 2016 жылдан бастап 2019 жылға дейін ЭКО/ИКСИ әдістерімен бедеулікті емдеген, әйелінің жасы 40 жастан асқан ерлі-зайыптыларда ҚРТ бағдарламасының 435 клиникалық және зертханалық деректеріне талдау жүргізілді.

**Нәтижелер:** Өз ооциттері бар 40 жастан асқан пациенттерде әртүрлі себептер бойынша бағдарламалардан алып тастаудың жоғары жиілігі байқалды – 57,5% жағдай, оның ішінде эмбриондарды жатыр қуысына көшіруді (ЭК) тоқтатудың ең көп үлесі эмбриологиялық кезеңді (40%) және ПГД/СГН жүргізу нәтижелері бойынша ЭК тоқтатуды (34%) құрады. Блостоцисттің қалыптасу жиілігі 43-46 жастағы пациенттермен салыстырғанда (тиісінше, 38% қарсы 48) 40-42 жас тобында сенімді жоғары болды ( $p \leq 0,05$ ).

Салыстырмалы талдау жасы ұлғайған сайын клиникалық жүктілік жиілігінің айтарлықтай ( $p < 0,01$ ) төмендеуін көрсетті: 43-46 жастағы әйелдерде 8,7%-ға, 40-42 жастағы топтағы 32,3%-ға қарсы.

Сондай-ақ, әйелдердің репродуктивтік жасының ұлғаюымен ( $p < 0,001$ ) блостоцист криоконсервациясы бар циклдердің үлесі (тиісінше, 40-42 жас тобындағы 33,3% - ға қарсы 43-46 жас тобындағы 4,3%) едәуір төмендейтіні атап өтілді. Имплантация жиілігі (ИЖ) 40-42 жастағы пациенттерде гестацияның 7 және 12 аптасында ( $p < 0,01$  және  $P < 0,001$ ) 43-46 жастағы әйелдермен салыстырғанда едәуір жоғары болды және тиісінше 5,7 және 2,8% - ға қарсы 21,3 және 14% - ды құрады. Осындай үрдіс ЭКО/ИКСИ «қатырылмаған» бағдарламаларында тірі туу жиілігін салыстыру кезінде байқалды, онда 40-42 жастағы пациенттерде өз ооциттерімен бұл көрсеткіш 43-46 жастағы пациенттер тобымен салыстырғанда (тиісінше 4,3% - ға қарсы 22,6) сенімді жоғары ( $p < 0,01$ ) болды.

**Қорытынды:** 40 жастан асқан пациенттерде өздерінің ооциттерімен «қатырылмаған» циклдарда ҚРТ бағдарламаларын жүргізу кезінде әйелдің ұрпақты болу жасының ұлғаюы мен ұрпақты болу әлеуетінің айтарлықтай төмендеуі арасындағы нақты өзара байланыс байқалады.

**Түйінді сөздер:** үлкен ұрпақты болу жас, үлкен әйелдер жасы, қосалқы репродуктивті технологиялар, бедеулік, анеуплоидия, жүктіліктің нәтижелері.

## FEMALE PATIENTS OVER 40 IN FRESH NON-DONOR ART CYCLES: A CHANCE FOR SUCCESS?

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

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

### Abstract

**Relevance:** The number of women of advanced maternal age (>40) who chooses to use assisted reproductive technologies (ART) has increased dramatically over the past decades. Several factors can naturally decrease female fertility: a decrease in the number of oocytes, a decrease in the quality of oocytes/embryos, an increase in the number of chromosomal aneuploidies, and the rate of early pregnancy losses.

**The study aimed** to analyze the results and efficiency of “fresh” non-donor ART cycles of females over 40.

**Methods:** The study involved clinical and laboratory analysis of 435 non-donor IVF/ICSI cycles performed in female patients aged <40 years in 2016-2018 at the Institute of Reproductive Medicine (Almaty, Kazakhstan).

**Results:** High rate (57.5%) of cycle cancellation due to various reasons was observed in female patients of advanced maternal age with non-donor oocytes. The largest portion of embryo transfer (ET) cancellations occurred at the embryological stage (40%). The second-largest cause of ET cancellations was based on the results of PGT-A/aCGH (34%). The blastulation rate was significantly higher ( $p \leq 0,05$ ) in women aged 40-42 vs. those aged 43-46 years – 48 vs. 38%, respectively. Comparative analysis showed a significant decrease in the clinical pregnancy rate ( $p < 0,01$ ) with age: 8.7% in women aged 43-46 vs. 32.3% in women aged 40-42 years.

The proportion of cycles with cryopreservation of blastocysts also significantly decreased with an increase in the female age – 4.3% at 43-46 years vs. 33.3% at 40-42 years ( $p < 0,001$ ). Implantation rate at 7 and 12 weeks of gestation was significantly higher in patients aged 40-42 years compared to females aged 43-46 years and amounted to 21.3 and 14% versus 5.7 and 2.8% ( $p < 0,01$  and  $p < 0,001$ ). The live birth rate in “fresh” IVF/ICSI cycles with non-donor oocytes was also significantly higher in patients aged 40-42 – 22.6 vs. 4.3% in patients aged 43-46.

**Conclusion:** There is a clear correlation between an increase in the female reproductive age in ART programs with non-donor oocytes and a decrease in the reproductive potential in patients over 40 years.

**Keywords:** advanced reproductive age, advanced maternal age, assisted reproductive technologies, infertility, aneuploidies, pregnancy outcomes.

### Данные авторов:

**Тевкин Сергей Иванович** (корреспондирующий автор) – канд. биол. наук, эмбриолог лаборатории ВРТ Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан; тел. +7-747-436-7339, tevkins@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4876-0327>

**Мария Сергеевна Шишиморова** – канд. биол. наук, генетик, руководитель по науке Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан; тел. +7 (727) 234-34-34, shishimorova\_m@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

**Джусубалиева Тамара Муфтаховна** – директор Института репродуктивной медицины, врач акушер-гинеколог высшей категории, канд. мед. наук, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью, Алматы, Казахстан; тел. +7 (727) 234-34-34, jussubaliyeva.t@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8194-764X>

**Адрес для корреспонденции:** Тевкин С.И., Институт Репродуктивной Медицины, 050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би 99.

### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Тевкин С.И., Шишиморова М.С.**

научный дизайн – **Тевкин С.И.**

исполнение заявленного научного исследования – **Тевкин С.И., Шишиморова М.С.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Тевкин С.И., Шишиморова М.С.**

создание научной статьи – **Тевкин С.И., Шишиморова М.С., Джусубалиева Т.М.**

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование исследования:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

УДК: 618.11.177  
DOI: 10.37800/RM.3.2022.34-40

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА И ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ОБРАЗА ЖИЗНИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ БЕСПЛОДИИ

Г.К. Тойчиева<sup>2</sup>, Ж. Оралхан<sup>1</sup>, А.А. Аленова<sup>2</sup>,  
С.С. Калиуллаевна<sup>3</sup>, А.К.Бердалинова<sup>3</sup>, Г.А. Журабекова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>ТОО «Нурай» ЭКО клиник, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Бесплодие женщин является актуальной проблемой современного здравоохранения. По оценке экспертов ВОЗ за 2020 г., бесплодием страдают около 186 миллионов человек в мире.

**Цель исследования** – исследование показателей овариального резерва женщин страдающих первичным бесплодием и валидация опросника по изучению роли факторов образа жизни в генезе бесплодия.

**Материалы и методы:** Было проведено поперечное исследование с участием 285 женщин, в том числе 76 – с первичным бесплодием, 80 – контроль (здоровые). Проведено УЗИ исследование овариального резерва, уровней АМГ и ФСГ. Разработан опросник и проведены этапы валидации по определению влияния факторов риска на развитие бесплодия.

**Результаты:** Было проведено поперечное исследование с участием женщин в возрасте 21-35 лет с первичным бесплодием. В фолликулиновую фазу уровни АМГ (4,3±3,2) и ФСГ (9,00±6,66) сохранялись в пределах нормы, однако были отмечены морфофункциональные показатели ослабления овариального резерва: резко снизилось количество антральных фолликулов (до 6,2±2,2), объем правого (9,8±5,0) и левого (7,8±3,6) яичников. На первом этапе валидации опросника по исследованию влияния факторов образа жизни получено, что преобладающим фактором является уровень образования женщины и ее физическая подготовленность. 76,7% женщин с первичным бесплодием имеют высшее образование, 23,3% – среднее. У 47% женщин с первичным бесплодием в жизни отсутствует спорт, только 28% женщин регулярно занимаются спортом. Трудоустроенность и ранний сексуальный опыт также вносят вклад в формирование проблемы зачатия.

**Заключение:** В исследовании гормональные маркеры в обеих группах имели тенденцию к снижению, оставаясь при этом в пределах допустимой нормы. Показатель КАФ дал очень низкий показатель резерва, как и объем правого и левого яичника. Результаты первого этапа валидации показывают, что основными возможными факторами бесплодия среди женщин выступают уровень образования и физическое состояние женского организма, т.е. уровень вовлеченности в занятия спортом. Для выявления корреляционной зависимости будут проведены дальнейшие этапы валидации.

**Ключевые слова:** бесплодие, овариальный резерв, антимюллеров гормон (АМГ), ФСГ, факторы бесплодия.

**Введение:** Современная медицина рассматривает бесплодие как жизненный кризис, который приносит

человеку большое эмоциональное потрясение, является источником депрессии и беспокойства [1]. Исследования показали, что в мире бесплодием страдают около 186 млн. человек, при этом проблема бесплодия более актуальна для развивающихся стран [2]. Приблизительно 85% бесплодных пар имеют идентифицируемую причину бесплодия. Изучение всего спектра возможных этиологических условий показало, что возраст женщины – наиболее важный и негативно прогностический фактор бесплодия [3]. По рангу причин исследователи выделяют овulatory дисфункцию, мужское бесплодие и заболевания маточных труб. В остальных 15% случаях бесплодные пары имеют «необъяснимое бесплодие». Эти оставшиеся проценты исследователи пытаются объяснить воздействием других факторов, таких как образ жизни и влияние окружающей среды, вносящих определенную лепту в развитие процесса бесплодия.

**Цель исследования** – исследование показателей овариального резерва женщин страдающих первичным бесплодием и валидация опросника по изучению роли факторов образа жизни в генезе бесплодия.

**Материалы и методы:** Были проведены разработки и этапы валидации анкеты роли факторов риска на развитие бесплодия и наблюдательное поперечное исследование.

На этапе валидации анкеты был разработан опросник и проведено анкетирование жительниц г. Алматы в возрасте 21-46 лет, обратившихся за медицинской помощью по поводу бесплодия (n=238). Опросник составлялся на основе включения факторов изученных различными учеными, в первичном варианте содержал семь вопросов. На первом этапе в исследовании участвовали 157 пациенток. На втором этапе произведена коррекция опросника, и к участию согласились 81 женщина. Женщины были разделены на две группы: первая – женщины с первичным бесплодием, вторая – контроль (здоровые женщины).

**Наблюдательное поперечное исследование** было проведено на базе ТОО «Нурай», ЭКО клиник г. Алматы, Алматинской области и г. Актобе и включало женщин в возрасте 21-46 лет.

В основную группу (n=76) вошли женщины с клинически подтвержденным диагнозом первичного бесплодия. **Критерии исключения:** Женщины, перенесшие гинекологические операции на матке, яичниках и фаллопиевых трубах; имеющие пороки развития половых органов, с неэндокринными формами бесплодия; с онкологическими заболеваниями; с аутоиммунными заболеваниями: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анемия, хроническая почечная и печеночная недостаточность, заболевания сердца, туберкулез и т.д.; ВИЧ инфицирован-

ные; индекс массы тела (ИМТ) <19 или >26кг/м<sup>2</sup>.

**Контрольную группу** (n=80) составили рожавшие и имеющие детей женщины с адекватной картиной УЗИ яичников.

Женщины в обеих группах были распределены по возрасту на две подгруппы: 21-35 лет и 35-46 лет.

Для более детального исследования влияния факторов образа жизни на развитие первичного бесплодия была проведена оценка относительного риска первичного бесплодия и основных показателей овариального резерва из медицинских карт женщин: вид бесплодия, возраст менархе, менструальный цикл, характер менструального цикла, возраст начала половой жизни, продолжительность бесплодия, инфекционное заболевание, индекс массы тела (ИМТ), МРТ заключение, данные УЗИ

заключения, биологические маркеры, генетический анализ. Учитывались следующие факторы образа жизни: трудовая деятельность, образование, социальный достаток (уровень обеспеченности), вовлеченность в спорт, наличие вредных привычек, в частности, курение, особенности питания. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics.

**Результаты:** В первом этапе анкетирования участвовали 157 респондентов, из них 43 женщины с первичным бесплодием. Результаты анализа ответов по различным категориям представлены на рисунке 1.

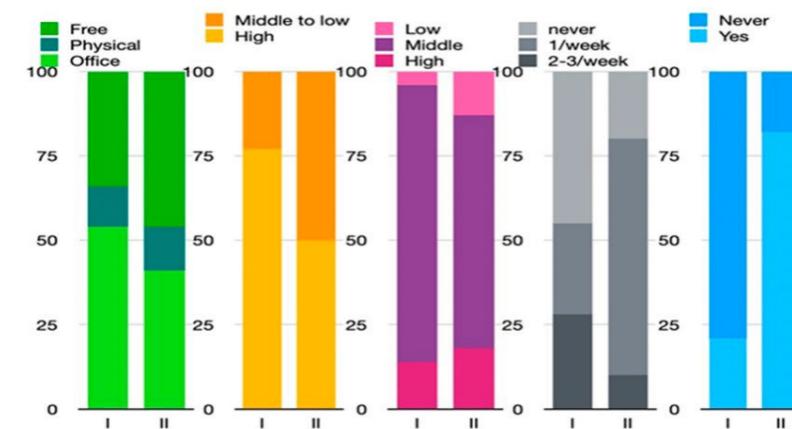


Рисунок 1 – Показатели первого этапа анкетирования

Так, по результатам первого этапа анкетирования высшее образование имели 76,7% женщин с первичным бесплодием, среднее образование – 23,3%. Наши данные согласуются с результатами исследований, в которых более высокий уровень образования ассоциируется с более острой проблемой женской фертильности. Вторым показателем оказался фактор роли спорта в жизни женщины и развитии ее репродуктивной способности. Выявлено, что у 47% женщин с первичным бесплодием в жизни отсутствовал спорт, т.е. они не были увлечены никаким видом физической активности. 28% из них занимались спортом 2-3 раза в неделю. Показатели социального статуса и курения не продемонстрировали статистически значимого влияния на бесплодие. Мы связываем это с недостаточным количеством выборки женщин и необходимостью включения в исследование контрольной группы, поэтому этот вопрос остается недостаточно исследованным.

После первого этапа анкета была скорректирована. Второй этап анкетирования с участием 81 респондентки показал отсутствие достоверных различий по виду занятости. Среди женщин с первичным бесплодием вновь была выявлена зависимость от уровня образования. Так, среди женщин с первичным бесплодием 63% имели высшее образование, а в контроле, наоборот, преобладали женщины со средним образованием (37%) (рисунок 2).

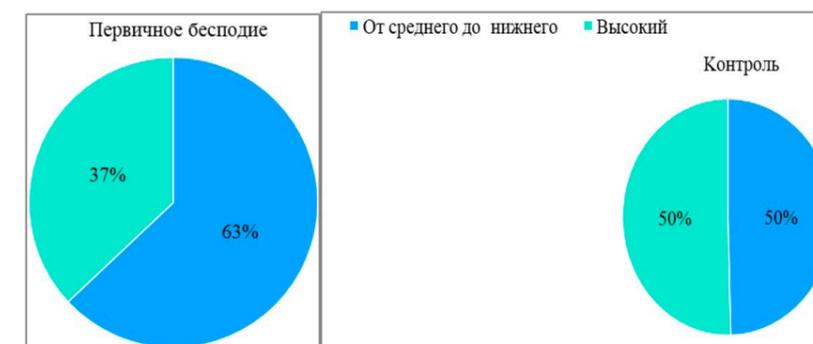


Рисунок 2 – Распределение женщин, страдающих бесплодием, по уровню образования



Определение социально-экономического статуса женщин показало, что большее количество женщин имело средний уровень образования, но достоверных различий по данному показателю не выявлено.

В группе с первичным бесплодием 43% женщин не занимались спортом, 27% занимались спортом один раз в неделю, 30% – 2-3 раза в неделю.

Анализ питания респонденток показал, что женщины с первичным бесплодием уделяют большое внимание здоровому питанию. Влияние фактора курения не показало достоверной разницы.

Исследование относительного риска факторов образа жизни женщин при первичном бесплодии дало следующие результаты, представленные в таблице 1.

	B	S. E	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%CI for EXP(B)	
							низкий	высокий
Работа	-0,066	0,101	0,428	1	0,513	0,936	0,768	1,141
Образование	-0,574	0,294	3,185	1	0,051	0,563	0,317	1,002
Социальный достаток	0,187	0,273	0,466	1	0,495	1,205	0,705	2,060
Спорт	0,056	0,195	0,082	1	0,775	1,057	0,722	1,549
Курение	-2,70	0,305	0,783	1	0,376	0,764	0,420	1,387
Питание	-,554	0,290	3,651	1	0,056	0,575	0,325	1,014

Результаты проспективного исследования в двух группах

Проведено изучение медицинских карт 285 жительниц г. Алматы, Алматинской области и г. Актобе в возрасте от 21 до 46 лет, из них 76 – с первичным бесплодием, 80 – контроль (здоровые) и 129 – со вторичным бесплодием.

Проведен сравнительный анализ показателей в возрастных группах 21-35 лет и 35-46 лет среди исследуемых женщин с первичным бесплодием и здоровых женщин (контрольной группы).

**1 группа:** Средний возраст женщин в группе от 21 до 35 лет с первичным бесплодием составил 30-31 год, а в контроле – 32-34 года. Отмечается общая тенденция: женщины с первичным бесплодием впервые обращаются в более позднем возрасте, старше 30 лет. В исследование включены показатели двух основных гормональных маркеров, индикаторы функциональной способности яичников: уровень ФСГ и АМГ. Наблюдается незначительное снижение уровня ФСГ в исследуемой группе в сравнении с контролем, но результаты гормона находились в пределах нормы. Не выявлена также статистическая достоверность. Уровень АМГ в двух группах сохранен в пределах нормы. По показателям ультразвуковых исследований отмечается уменьшение объема левого яичника ниже допустимой нормы, справа объем сохраняется в пределах нормы. Подсчет количества антральных фолликулов показал выраженное снижение как в исследуемой, так и в контрольной группах.

**2 группа:** Средний возраст женщин во второй возрастной группе (35-46 лет) с первичным бесплодием составил 39 лет. Среди пациенток обеих групп показатель индекса массы тела сохранялся в пределах нормы. Уровень ФСГ при первичном бесплодии - в пределах нормы. При этом уровень АМГ, наоборот, несколько снижен в сравнении с контролем. По показателям ультразвуковых исследований отмечается значительное уменьшение объема правого и левого яичников – в 2 раза в сравнении с более молодой группой участниц. Количество антральных фолликулов также было в 1,5 раза ниже в сравнении с группой 21-35 лет (таблица 2).

Таблица 2 – Взаимосвязь между уровнем антимюллера гормона (АМГ и количеством антральных фолликулов (КАФ))

	B	S. E	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%CI for EXP(B)	
							Lower	Upper
АМГ	.069	.064	1.155	1	.283	1.071	.945	1.214
КАФ	-0.47	.050	.886	1	.347	.954	.866	1.052
Правый яичник	-0.02	.026	.008	1	.928	.998	.948	1.050
Левый яичник	.034	.027	1.505	1	.220	1.034	.980	1.092



По данным таблицы 2, у пациенток в возрасте 21-35 лет уровень АМГ был незначительно снижен, но оставался в пределах нормы, а показатель КАФ был снижен несмотря на то, что АМГ оставался в пределах нормы.

**Обсуждение:** Результаты проведенного начального этапа анкетирования показал, что основными факторами, преобладающими в группе женщин с первичным бесплодием, выступают уровень образования женщины, приверженность ее к физической активности и качество питания [4].

Женщины с высшим образованием чаще страдают первичным бесплодием, что мы связываем с трудовой деятельностью женщин: стремлением к построению карьеры, высокой подверженностью стрессовым влияниям на работе, высокой ответственностью, плотным графиком работы и низкой возможностью организации отдыха, постоянным нервным напряжением и др. Аналогичные данные представляет К.М. Schwartz [5] в своем исследовании. По данным автора большинство женщин откладывали планирование беременности по карьерно-образовательным причинам. Данные о вовлеченности женщин в занятия спортом подтверждают выводы других авторов о положительном воздействии спорта на функциональную активность репродуктивной системы женщины [6]. В нашем исследовании получены аналогичные результаты: чем чаще пациентка занимается спортом, тем ниже частота первичного бесплодия. Исследование роли фактора питания показало, что женщины с бесплодием имеют особенности нарушения питания, предпочитают фастфуды и жирную пищу; получена достоверность неблагоприятного воздействия нездоровой пищи. А.М. Eskew в своем исследовании показал, что женщины репродуктивного возраста без бесплодия в анамнезе подтверждают связь между режимом питания и маркерами овариального резерва, но только у женщин с избыточным весом и ожирением этой связи с достаточным овариальным резервом не найдено [7].

В поперечном наблюдательном исследовании выявлено, что основной возрастной контингент женщин, обратившихся за медицинской помощью по поводу первичного бесплодия, в первой группе составил 21-35 год и во

второй группе 35-46 лет. Возраст и фертильность тесно связаны. Женщины до 30 лет имеют высокую и однородную фертильность с вероятностью зачатия в каждом четвертом цикле. После этого естественная фертильность неуклонно снижается, особенно с 35 лет. В 40 лет успешен только каждый 10-й цикл, а к 45-47 годам естественная фертильность практически исчерпывается. Основной причиной этого является фактор ооцитов с его возрастным снижением внутреннего потенциала оплодотворения и развития [1].

М. Laqqan и соавт. использовали в качестве гормональных предикторов реакции яичников следующие параметры: возраст, АМГ и ФСГ [8]. В нашем исследовании в первой группе отмечается незначительное снижение уровня ФСГ в исследуемой группе в сравнении с контролем, уровень АМГ в двух группах сохранен в пределах нормы. Среди женщин до 35 лет уровень ФСГ был в пределах нормы, при этом уровень АМГ был, наоборот, несколько снижен в сравнении с контролем.

Результаты представленного исследования показали уменьшение объема левого яичника, справа объем сохранялся в пределах нормы. Количество антральных фолликулов было выражено снижено как в исследуемой, так и в контрольной группах у пациенток в возрасте 21-35 лет. В группе 35-46 лет отмечалось значительное (в 2 раза) уменьшение объема правого и левого яичников, а также количества антральных фолликулов (в 1,5 раза). Поскольку истощение пула примордиальных фолликулов совпадает с возрастом наступления менопаузы, АМГ также может служить маркером менопаузального возраста.

**Заключение:** Таким образом, первичное бесплодие чаще встречается среди женщин с высшим образованием (OR=0,6; 95% CI=0,317-1,002). Хотя по результатам анкетирования распространенность бесплодия значительно увеличивалась с ростом уровня образования и снижением вовлеченности в спорт. Для выявления корреляционной зависимости между факторами приводящими к бесплодию и показателями овариального резерва, необходимо проведение дальнейших этапов валидации анкеты.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borghot M.V., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology // Clin. Biochem. – 2018. – Vol. 62. – P. 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
2. Bongaarts J. Global fertility and population trends // Semin. Reprod. Med. – 2015. – Vol. 33(1). – P. 5-10. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395272>
3. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Desai J., Garner F.C., Aguirre M., Hudson C. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF // RBMO. – 2016. – Vol. 33 (1). – P. 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.04.008>
4. Архангельский В.Н., Шульгин С.Г., Зинькина Ю.В. Репродуктивное поведение российских женщин в зависимости от образовательного статуса // РУДН. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 546-559 [Arxangel'skij V.N., Shul'gin S.G., Zin'kina Yu.V. Reproductivnoe povedenie rossijskix zhenshhin v zavisimosti ot obrazovatel'nogo statusa // RUDN. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 546-559 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.22363/2313-2272-2020-20-3-546-559>
5. Schwartz K.M., Martin C.E., Hipp H.S., Kawwass J.F. Pregnancy and Fertility Concerns: A Survey of United States Obstetrics and Gynecology Residents // Matern. Child. Health. J. – 2021. – Vol. 25(1). – P. 172-179. <https://doi.org/10.1007/s10995-020-03027-w>
6. Pedro J., Brandão T., Schmidt L., Costa M.E, Martins M.V, What do people know about fertility? A systematic review on fertility awareness and its associated factors // Ups. J. Med. Sci. – 2018. – Vol. 123(2). – P. 71-81. <https://doi.org/10.1080/03009734.2018.1480186>
7. Eskew A.M., Bedrick B.S., Chavarro J.E., Riley J.K., Jungheim E.S. Dietary patterns are associated with improved ovarian reserve in overweight and obese women: a cross-sectional study of the Lifestyle and Ovarian Reserve (LORe) cohort // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2022. – Vol. 20. – Art. No. 33. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00907-4>
8. Laqqan M.M., Yassin M.M. Predictive factors of ovarian response to GnRH antagonist stimulation protocol: AMH and age are potential candidates // Middle East Fertil. Soc. J. – 2021. – Vol. 26. – Art. No. 16. <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00062-7>



## БІРІНШІЛІК БЕДЕУЛІКТЕ АНАЛЫҚ БЕЗ РЕЗЕРВІНІҢ КӨРСЕТКІШТЕРІ МЕН ӨМІР САЛТЫ ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ӘСЕРІ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫСТЫ ЗЕРТТЕУ

Г.К. Тойчиева<sup>2</sup>, Ж. Оралхан<sup>1</sup>, А.А. Аленова<sup>2</sup>,  
С.С. Калиуллаевна<sup>3</sup>, А.К. Бердалинова<sup>3</sup>, Г.А. Журабекова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>ТОО «Нурай» ЭКО клиник, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, Ақтобе қ., Қазақстан Республикасы

## Андатпа

**Өзектілігі:** Әйелдердің бедеулігі қазіргі заманғы денсаулық сақтаудың өзекті мәселесі болып табылады. Дүние жүзілік денсаулық сақтау ұйымының сарапшыларының 2020 жылға болжамы бойынша әлемде 186 миллионға жуық адам бедеуліктен зардап шегеді.

**Зерттеудің мақсаты** - біріншілік бедеуліктен зардап шегетін әйелдердің аналық безі резервінің көрсеткіштерін зерттеу және бедеулік генезисінде өмір салты факторларының рөлін зерттеу үшін сауалнаманы растау болды.

**Әдістері:** 285 әйелмен көлденең зерттеу жүргізілді, оның ішінде 76 біріншілік бедеулігі бар, 80 бақылау (дені сау). Аналық бездердің резервін, АМН және FSH деңгейін ультрадыбыстық зерттеу жүргізілді. Бедеуліктің дамуына қауіп факторларының әсерін анықтау үшін сауалнама әзірленді және валидация кезеңдері жүргізілді.

**Нәтижелері:** Біріншілік бедеулігі бар 21-35 жас аралығындағы әйелдерге көлденең зерттеу жүргізілді. Фолликулярлық фазада АМН (4,3±3,2) және FSH (9,00±6,66) деңгейлері қалыпты диапазонда сақталды, алайда аналық без резервінің әлсіреуінің морфологиялық және функционалдық көрсеткіштері атап өтілді: антральды фолликулалардың саны күрт төмендеді. (6,2±2,2 дейін), оң (9,8±5,0) және сол (7,8±3,6) аналық бездердің көлемі.

Өмір салты факторларының әсерін зерттеуге арналған сауалнаманы тексерудің бірінші кезеңінде әйелдің білім деңгейі мен оның физикалық дайындығы басым фактор екені анықталды. Бастапқы бедеулігі бар әйелдердің 76,7%-ы жоғары, 23,3%-ы орта білімді. Алғашқы бедеулігі бар әйелдердің 47% өмірінде спортпен айналыспайды, әйелдердің 28% ғана спортпен тұрақты айналысады. Жұмысқа қабілеттілік және ерте жыныстық тәжірибе де тұжырымдама мәселесіне ықпал етеді.

**Қорытынды:** Зерттеуде екі топтағы гормоналды маркерлер қолайлы диапазонда қалған кезде төмендеу үрдісі болды. САФ индексі оң және сол аналық бездердің көлемі сияқты өте төмен резервтік индексті берді. Валидацияның бірінші кезеңінің нәтижелері көрсеткендей, әйелдер арасындағы бедеуліктің негізгі ықтимал факторлары білім деңгейі мен әйел денесінің физикалық жағдайы, т. спортпен шұғылдану деңгейі. Корреляциялық тәуелділікті анықтау үшін одан әрі валидация қадамдары орындалады.

**Кілтті сөздер:** бедеулік, аналық без резерві, антимюллерлік гормон (АМГ), FSH, бедеулік факторлары.

## INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE OVARIAN RESERVE INDICATORS AND THE INFLUENCE OF LIFESTYLE FACTORS IN PRIMARY INFERTILITY

G. Toichieva<sup>2</sup>, J. Oralkhan<sup>1</sup>, A. Alenova<sup>2</sup>, S. Sakhanova<sup>3</sup>, A. Berdalina<sup>3</sup>, G. Zhurabekova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>“Nurai” IVF clinic LLP, Almaty, Kazakhstan;

<sup>3</sup>“Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University” NAO, Aktobe, Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** Infertility in women is an urgent problem of modern health care. According to WHO experts for 2020, about 186 million people in the world suffer from infertility.

**The purpose of the study** was to study the indicators of ovarian reserve in women suffering from primary infertility and to validate a questionnaire to study the role of lifestyle factors in the genesis of infertility.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted with the participation of 285 women, including 76 with primary infertility, 80 controls (healthy). An ultrasound study of the ovarian reserve, levels of AMH and FSH was performed. A questionnaire was developed and validation stages were carried out to determine the influence of risk factors on the development of infertility.

**Results:** A cross-sectional study was conducted in women aged 21-35 years with primary infertility. In the follicular phase, the levels of AMH (4.3±3.2) and FSH (9.00±6.66) remained within the normal range, however, morphological and functional indicators of the weakening of the ovarian reserve were noted: the number of antral follicles sharply decreased (to 6.2±2.2), the volume of the right (9.8±5.0) and left (7.8±3.6) ovaries. At the first stage of the questionnaire validation to study the influence of lifestyle factors, it was found that the prevailing factor is the level of a woman's education and her physical fitness. 76.7% of women with primary infertility have higher education, 23.3% - secondary education. 47% of women with primary infertility do not have sports in their lives, only 28% of women regularly go in for sports. Employability and early sexual experience also contribute to the problem of conception.

**Conclusion:** In the study, hormonal markers in both groups tended to decrease, while remaining within the acceptable range. The CAF index gave a very low reserve index, as did the volume of the right and left ovaries. The results of the first stage of validation show that the main possible factors of infertility among women are the level of education and the physical condition of the female body, i.e. the level of involvement in sports. Further validation steps will be carried out to identify the correlation dependence.

**Keywords:** *infertility, ovarian reserve, anti-Mullerian hormone (AMH), FSH, infertility factors.*

### Данные авторов:

**Тойчиева Гулия Куанышбековна** (корреспондирующий автор) – магистр здравоохранения, заведующая клинико-диагностической лабораторией ТОО «Нурай» ЭКО клиник, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77074661250, e-mail: toychievag@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0350-4450>

**Оралхан Жибек** – преподаватель, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан тел. +77476206110, e-mail: September\_becca@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8884-6523>

**Аленова Асия Аленовна** – магистр медицины, репродуктолог-гинеколог, ТОО «Нурай» ЭКО клиник, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77015774991, e-mail: asya-78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4277-3517>

**Саханова Светлана Калиуллаевна** – д.м.н., доцент, руководитель, НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел. +77014568268, e-mail: SSK1968@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9786-6326>

**Бердалинова Акженис Кримгереевна** – старший преподаватель кафедры гистологии, НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел. +77015247856, e-mail: berdalina77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5735-9538>

**Журабекова Гульмира Атагулловна** – к.м.н., ассоциированный профессор, кафедра Фундаментальной медицины, Факультет медицины и здравоохранения, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 87021578318, e-mail: gzhurabekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

**Адрес для корреспонденции:** Тойчиева Г.К., ТОО «Нурай» ЭКО клиник, ул. Абдуллиных 56, Алматы 050000, Республика Казахстан.

### Вклады авторов:

Вклад в концепцию – **Тойчиева Г.К., Журабекова Г.А.**

Научный дизайн – **Тойчиева Г.К., Оралхан Ж.**

Исполнение заявленного научного исследования – **Тойчиева Г.К., Саханова С.К.**

Интерпретация заявленного научного исследования – **Тойчиева Г.К., Бердалинова А.К., Аленова А.А.**

Создание научной статьи – **Тойчиева Г.К., Журабекова Г.А.**

**Финансирование:** Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант №АР14972889 Исследование генно-инфекционного взаимодействия в генезе спонтанных преждевременных родов)

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 616-002.2

DOI: 10.37800/RM.3.2022.41-49

## ПОВТОРНЫЕ НЕУДАЧИ ИМПЛАНТАЦИИ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ

И.О. Боровиков<sup>1</sup>, В.П. Булгакова<sup>1</sup>, О.И. Боровикова<sup>1</sup>, А.С. Магай<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность:** В статье рассмотрен опыт предимплантационной подготовки пациенток с повторными неудачами имплантации (recurrent implantation failure, RIF) на фоне хронического эндометрита (ХЭ). Представлен вариант подготовки к проведению экстракорпорального оплодотворения размороженным эмбрионом (ЭКО-РЭ) с применением, на фоне деконтаминационной и контаминационной терапии, кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2), вводимого в полость матки, с оценкой клинической, сонографической и иммуногистохимической эффективности.

**Цель исследования** – оценка эффективности предимплантационной подготовки пациенток с повторными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита с применением кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2.

**Методы:** В исследовании сравнивались результаты подготовки к ЭКО-РЭ 52 женщин с повторными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита. Участницы были разделены на 2 группы. В комплексе подготовки к ЭКО-РЭ женщины в группе I (n=28) получали классическую деконтаминационную и контаминационную терапию – перорально доксицилин, метронидазол и миконазол; в качестве контаминационной терапии – пробиотик с культурой *L. casei rhamnosus Doderleini*. Группа II (n=24) получала аналогичную Группе I деконтаминационную и контаминационную терапию с дополнительной внутриматочной ультразвуковой кавитацией раствора rIL-2. Основным критерием эффективности терапии было наступление биохимической и клинической беременности.

**Результаты:** Комплексный подход к терапии RIF и ХЭ, использованный в представленном исследовании, способствовал нормализации эндометриального микробиома у наших пациенток, изменил реакции иммунокомпетентных клеток с нивелированием аутоиммунной воспалительной реакции и эффективнее, чем в группе сравнения, подготовил эндометрий к проведению протокола экстракорпорального оплодотворения.

**Заключение:** Предложенная методика внутриматочного орошения кавитированным раствором rIL-2 при подготовке пациенток с повторными неудачами имплантации и хроническим эндометритом к проведению ЭКО-РЭ показала более высокую эффективность ЭКО-РЭ: в 1,8 раза - предимплантационный рост эндометрия, в 3,1 раза - наступление клинической беременности и в 3,5 раза - живорождение.

**Ключевые слова:** *бесплодие, повторные неудачи имплантации, хронический эндометрит, экстракорпораль-*

*ное оплодотворение, предимплантационная подготовка, рекомбинантный интерлейкин-2, внутриматочная кавитация.*

**Введение:** Проблема ведения пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ) имеет как медицинское, так и социальное значение, являясь причиной бесплодия (по мнению авторов в 3–46%), неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности, развития плацентарной недостаточности, осложненных родов и пуэрперии [1, 2]. До недавнего времени идея о несомненной связи ХЭ и бесплодия имела лишь теоретическую значимость, но при широком развитии вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые, казалось бы, должны были решить основные проблемы infertility, сообщество репродуктологов столкнулось с пока еще недостаточно разрешимой проблемой, а именно – повторными неудачами имплантации (recurrent implantation failure, RIF), которые в 55-80% определяют неудачи ВРТ, учитывая, что при использовании ЭКО результативность в настоящее время достигает лишь 20–50% [1, 3]. Актуальна проблема ХЭ и в РФ, что обусловлено высокой частотой прерываний беременности с использованием кюретажа, распространением инвазивных внутриматочных манипуляций, высоким процентом неразвивающихся беременностей, генитальных инфекционных процессов, самолечением [1, 3, 4].

Патогенез нарушения рецептивности эндометрия, как фактора, оказывающего наиважнейшее влияние на имплантацию эмбриона, в первую очередь определяется аномальной микросредой эндометрия, характеризующей ХЭ [4, 5]. Пациентки с повторными неудачами имплантации на фоне ХЭ имеют наиболее низкие показатели успеха в циклах ЭКО, притом, что у таких пациенток время имеет существенное значение [1, 2, 5]. При этом на сегодняшний день не существует реально действующей терапии, направленной на восстановление рецептивности эндометрия и способной реально увеличить эффективность циклов ЭКО [3, 4, 6]. Лечение ХЭ основывается на проведении антибактериальной терапии, которая подбирается в зависимости от выявленного штамма или проводится антибиотиками широкого спектра действия; ожидается, что после деконтаминационной терапии рецептивность эндометрия улучшится [5, 7]. Тем не менее, в литературе склоняются к консенсусу о том, что антибактериальная терапия практически не способствует улучшению исходов ЭКО – не было отмечено значимой корреляции между терапевтическим подходом к антибиотикам и положительными результатами [1, 4, 6]. При этом локальные иммунные девиации, являющиеся непосредственным патогенетическим механизмом нарушения рецептивности при ХЭ, практически не поддаются существующей терапии, что предполагает поиск новых терапевтиче-



ских воздействий, позволяющих улучшить рецепторную функцию эндометрия и, в последующем, осуществить реализацию пациенткам их репродуктивной функции [7].

**Цель исследования** – оценка эффективности предимплантационной подготовки пациенток с повторными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита с применением кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2.

**Материалы и методы:** Открытое проспективное рандомизированное исследование с участием женщин с повторными неудачами имплантации (RIF) на фоне ХЭ, включенными в протокол ЭКО-РЭ. Обследование пациенток проводили согласно приказу Министерства здравоохранения РФ №803н от 31.07.2020 г. [8].

**Критерии включения:** наличие диагностированного ХЭ с бесплодием и с двумя и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе; возраст ≤35 лет на момент включения в исследование; наличие не менее 2 замороженных эмбрионов хорошего качества на стадии бластоцисты; отсутствие противопоказаний для проведения программы ЭКО (Приказ МЗ РФ №803н); способность, по мнению исследователя, выполнять требования протокола; информированное добровольное согласие на проведение исследования.

**Критерии исключения:** ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup>; наличие других гинекологических заболеваний, влияющих на репродуктивную функцию (миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз, синдром Ашермана, пороки развития, эндокринный генез бесплодия; генитальный туберкулез); экстрагенитальные или гинекологические заболевания в стадии обострения; гиперчувствительность к используемым лекарственным средствам.

В исследовании участвовали 52 женщины с диагностированным ХЭ и RIF, включенные в протокол ЭКО-РЭ (средний возраст – 32,1±2,6 лет; 95% ДИ 24–35).

Пациенток рандомизировали для получения терапии с целью подготовки к циклу ЭКО методом слепой выборки на 2 репрезентативные группы. Длительность бесплодия в группах в среднем составила 4,7±2,9 года (95% ДИ 1,5–9,0). Первичное бесплодие отмечалось у 34,6% (18/52) пациенток: наиболее частыми причинами infertility были из исследования намеренно исключены маточные и цервикальные факторы бесплодия, связанные с синдромом Ашермана, аденомиозом, аномалиями развития и др.) считались трубный (12/52; 23,1%) и мужской (15/52; 28,8%) факторы; также довольно частой причиной бесплодия являлись яичниковые формы (особенно синдром поликистозных яичников) – 15,4% (8/52). У всех женщин, включенных в исследование, были две и более неудачные попытки ВРТ (у большинства три – 63,5%; 33/52) в анамнезе.

В группе I (n=28) в комплексе подготовки к ЭКО-РЭ пациентки получали классическую деконтаминационную и контаминационную терапию: перорально доксициклин (100 мг 2 раза в день, метронидазол 500 мг 2 раза в день (в течение 12 дней) и миконазол (микронизированный) 200 мг интравагинально 1 раз в день на ночь (в течение 7 дней); контаминация - пробиотик, с лиофилизированной культурой *Lactobacillus casei ghamnosus Doderleini* (интравагинально 14 дней).

В группе II (n=24) проводили терапию, аналогичную группе I, с дополнительной внутриматочной ультразвуковой кавитацией раствора рекомбинантного ин-

терлейкина-2. Орошение полости матки rIL-2 (I фаза менструального цикла) проводилось с использованием ультразвукового кавитационного аппарата «ФОТЕК АК101»: разбавленный 1:10 со стерильным физраствором исходный препарат rIL-2 в дозировке 0,05 мг/мл (50000 МЕ/мл) вносили в количестве 20,0 мл в распылительную камеру небулайзера с преобразованием в мелкодисперсную аэрозольную взвесь с последующим орошением полости матки 3 раза через день. Стабильность препарата rIL-2 в физрастворе под воздействием УЗ-колебаний при кавитации и распылении посредством небулайзера определяли на базе медицинского центра «МедЛаб» (г. Санкт-Петербург, РФ) и клиники «Екатерининская» (г. Краснодар, РФ).

В обеих группах в качестве гестагенной поддержки в пролиферативную фазу стимулированного цикла назначались препараты натурального микронизированного прогестерона вагинально со дня переноса эмбриона до 12 недель клинически подтвержденной беременности, в качестве эстрогенной поддержки назначался препарат 17β-эстрадиола (со 2-3-го дня МЦ до регистрации сердцебиения плода).

Пайпель-биопсию с оценкой субпопуляционного состава лимфоидных клеток проводили под УЗ-контролем и цветным доплеровским картированием (ЦДК) сосудов маточных артерий в «окно имплантации» (ЛГ+7) (аспирационная кюретка Pipellede Cornier, France). Идентификация кластерной принадлежности субпопуляционного состава лимфоидных клеток эндометрия проводилась с помощью реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции с мечеными флуоресцином изотиоцианатом с использованием мышиных моноклональных антител («R@D Systems», USA). По результатам, полученным на проточном цитофлуориметре, определяли процент клеток и рассчитывали абсолютную концентрацию CD8+ (Т-лимфоциты цитотоксические), CD20+ (В-лимфоциты) и CD138+ (плазмоциты).

Контроль эффективности терапии проводился через 1 менструальный цикл. Основным критерием эффективности терапии было наступление биохимической (определение β-ХГЧ в сыворотке крови через 14 дней после переноса) и клинической (УЗ-детекция сердцебиения плода) беременности. Также критериями считались:

- восстановление эхографической структуры и васкуляризации эндометрия. Прайминг начинался со 2–3 дня МЦ. Толщину эндометрия оценивали через один МЦ после цитокинотерапии – М-эхо для участия в переносе РЭ должна быть не менее 7 мм;
- элиминация или снижение концентрации инфекционного агента – отсутствие или минимальные количества (≤104) микрофлоры;
- количества клеток CD8+ (до 10 в поле зрения), CD20+ (до 3 в поле зрения) и CD138+ (abs.).

Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Пирсона (χ<sup>2</sup>) для сопоставления нескольких эмпирических распределений одного и того же признака. Также вычислялось среднее квадратичное отклонение (SD) для абсолютных (n) и относительных (%) величин с вычислением средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (s). Анализ проводился с использованием программы «STATISTICA» 6.0.

**Результаты:** Исследование микрофлоры эндометрия



(ПЦР-РВ) выявило исходное клинически значимое снижение содержания лактофлоры у 56,9% пациенток с RIF и ХЭ. В метроаспирате обнаруживались Enterobacteriaceae (60,8%), Streptococcus spp. (56,9%), Staphylococcus spp. (30,4%) и Atopobium vag. (37,2%), Г+ и Г- кокки совместно с Gardnerella vag., Prevotella bivia, Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp. (28,4%). После лечения отсутствие ДНК микрофлоры отмечено в 73,1% (38/52) образцов метроаспирата: в группе I – 57,1% (16/28) в Группе II – 91,7% (22/24). Доминирование облигатных анаэробов в эндометрии, которое было выявлено

у 67,3% пациенток, уменьшилось в среднем в 7,2 раза (10,8±3,1 ГЭ/мл до лечения vs. 1,6±1,1 ГЭ/мл после лечения), факультативных анаэробов – в среднем в 4,3 раза (6,0±1,3 ГЭ/мл до лечения vs. 1,6±0,5 ГЭ/мл после лечения). Зафиксированы статистически значимые различия между пациентками двух групп: так, в Группе I факультативные и облигатные анаэробы после проведенного лечения фиксировались в среднем в диапазоне 2,5±0,6 и 2,4±0,5 ГЭ/мл, в группе II – 1,3±0,9 и 1,3±0,7 ГЭ/мл, то есть почти в 2 раза меньше (таблица 1).

Таблица 1 – Среднеколичественный состав микробиоценоза эндометрия в процессе терапии

Группы		ГЭ/мл; M±s				
		Факультативные анаэробы	Облигатные анаэробы	Mycoplasma spp.	Candida	Вирусы
до лечения	Группа I (n=28)	7,1±1,4	10,3±3,1	4,3±1,6	5,4±1,1	9,4±2,1
	Группа II (n=24)	6,7±1,2	12,3±3,7	5,1±1,6	6,1±1,2	9,2±1,9
после лечения	Группа I (n=28)	2,5±0,6	2,4±0,5	2,0±0,7	1,3±0,5	8,6±1,4
	Группа II (n=24)	1,1±1,4	1,1±0,5	2,2±0,4	0,7±0,4	5,7±1,4

Средняя микробиологическая эффективность терапии у пациенток с RIF на фоне ХЭ составила 74,5±13,15% по отсутствию ДНК-детекции патогенной и условно патогенной микрофлоры, и 86,7±6,9% – по ее нормализации. Статистически достоверная разница эффективности лечения детектирована между Группами I и II – разброс 46,1±2,9%. Факт более высокой микробиологической эффективности в лечении ХЭ подтверждает необходимость применения, кроме традиционной современной деконтаминационной терапии, новых терапевтических воздействий, влияющих на локальный гомеостаз эндометрия с потенцированием антибактериального эффекта препаратов, коррекцией иммунных дисфункций.

Динамика нивелирования иммунокомпетентных клеток показала, что в Группе I количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) уменьшилось в 2 раза (с 23,9±3,2 до

12,6±0,6 в поле зрения; χ<sup>2</sup>=2,906; p>0,05), но не достигло нормы. В Группе II CD8+ снизился до нормы – с 24,8±4,0 до 8,5±0,4 (χ<sup>2</sup>=7,03; p<0,01). В отношении В-лимфоцитов (CD20+) и плазматических клеток (CD138+) выявлена та же динамика: до лечения CD20+ в 2-3 раза превышали значения нормы, после лечения количества CD20+ снизились с 8,7±1,15 до 5,3±0,3 (χ<sup>2</sup>=0,412; p>0,05) в Группе I и с 8,8±2,1 до 3,3±0,4 (χ<sup>2</sup>= 1,764; p>0,05) в Группе II. Количество CD138+ снизились в Группе I в 2,5 раза – с 6,3±1,3 до 2,6±0,2 (p>0,05), но все же присутствовали у большинства пациенток; в Группе II среднее количество плазмоцитов CD138+ снизилось с 6,4±1,3 до 0,8±0,3 и стало менее 1 в поле зрения (p>0,05) (таблица 2).

Таблица 2 – Количество иммунокомпетентных клеток в эндометрии (в поле зрения)

Количество клеток в поле зрения	Группа I (n=28)		Группа II (n=24)	
	M	s	M	s
до лечения				
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты)	23,9	3,2	24,8	4,0
CD20+ (В-лимфоциты)	8,7	1,15	8,8	2,1
CD138+ (плазмоциты)	6,3	1,3	6,4	1,3
после лечения				
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты)	12,6**	0,6	8,5*	0,4
CD20+ (В-лимфоциты)	5,3**	0,3	3,3*	0,4
CD138+ (плазмоциты)	2,6**	0,2	0,8*	0,3

Примечание: - значимость различий (p<0,05) показателя по отношению к исходному; \*\* - значимость различий (p<0,05) показателя пациенток I группы по отношению ко Группе II.

У 76,9% (40/52) пациенток с RIF и ХЭ, включенных в исследование, М-эхо в период предполагаемого «имплантационного окна» составляло  $\leq 7$  мм (средняя толщина М-эхо в группах –  $6,3 \pm 1,5$  мм). В последующем цикле, контролируемом до 15-го дня, после комплексной терапии в группах, среднее количество пациенток с возможностью включения в протокол ЭКО-РЭ (М-эхо  $\geq 7$  мм) составило  $63,5 \pm 18,4\%$  (33/52): 46,4% (13/28) в Группе I и 83,4% (20/24) в Группе II, соответственно. Среднее увеличение толщины эндометрия составило в Группе I  $0,8 \pm 1,5$  мм (95% ДИ 0,0-2,1), в Группе II –  $1,6 \pm 1,5$  мм (95% ДИ 0,4-2,6) ( $\chi^2=26,004$ ;  $p<0,01$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Толщина эндометрия после лечения в цикл переноса эмбриона

Группы	М-эхо					
	$\geq 7$ мм		6–7 мм (ПЭ не производится)		$< 6$ мм (ПЭ не производится)	
	n	%	n	%	n	%
Группа I (n=28)	13	46,4	9	32,1	6	21,4
Группа II (n=24)	20	83,4	2	8,3	2	8,3

Субэндометриальный кровоток статистически значимо изменился после проведенного лечения у 84,6% (44/52) пациенток с RIF на фоне ХЭ. Исходно повышенный у большинства женщин индекс резистентности (RI) радиальных артерий (AR) ( $0,62 \pm 0,08$ ) в Группе I после терапии улучшился у 28,6% (8/28) пациенток (Rиср. AR –  $0,60 \pm 0,06$ ), в Группе II прослеживается более эффективная тенденция: нормализация RI радиальных артерий составила 75,0% (18/24) (Rиср. AR  $0,51 \pm 0,04$ ;  $U=1$ ;  $p \leq 0,05$ ). Изначально высокий RI базальных артерий (AB) ( $0,90 \pm 0,14$ ) после лечения снизился в Группе I в среднем в 1,8 раза – до  $0,53 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ) у 39,3% (11/28) женщин, в Группе II он нормализовался у 79,2% (19/24) пациенток (Rиср. AB –  $0,44 \pm 0,06$  и  $0,43 \pm 0,06$ ). У 80,8% (42/52) женщин с РИН и ХЭ спиральные артерии (AA) не лоцировались, у остальных наблюдался повышенный RI AA. После лечения УЗ-визуализация сосудов наблюдалась у 32,1% (9/28) пациенток I группы (Rиср. AA снизился с  $0,93 \pm 0,13$  до  $0,62 \pm 0,02$ ) и 87,5% (21/24) в Группе II (Rиср. AA – с  $0,94 \pm 0,11$  до  $0,38 \pm 0,03$ ) ( $p=0,048$ ) (таблица 4).

Таблица 4 – Параметры кровотока в сосудах маточных артерий

Индекс резистентности (RI)	Группа I (n=28)		Группа II (n=24)	
	M	s	M	s
до лечения				
RI радиальных артерий (AR)	0,62	0,08	0,68	0,10
RI базальных артерий (AB)	0,89	0,15	0,88	0,15
RI спиральных артерий (AA)	0,93	0,13	0,94	0,11
после лечения				
RI радиальных артерий (AR)	0,60*	0,06	0,51**	0,04
RI базальных артерий (AB)	0,53*	0,03	0,43**	0,06
RI спиральных артерий (AA)	0,62*	0,02	0,38**	0,03

Примечание \* – значимость различий ( $p < 0,05$ ) показателя пациенток I группы по отношению ко Группе II; \*\* – значимость различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к исходному.

Таким образом, сравнительная сонографическая оценка результатов лечения пациенток с RIF и ХЭ показала следующие результаты: среднее количество женщин с нормализацией кровотока в сосудах маточных артерий составило в Группе I –  $34,6 \pm 3,85\%$ , в Группе II –  $90,9 \pm 7,7\%$ . Учитывая, что основным критерием эффективности проводимой терапии являлась способность эндометрия к имплантации эмбриона с последующим развитием клинической беременности и успешным родоразрешением, то основным ультразвуковым параметром на данном этапе оценки было определение величины М-эхо: нормализация имплантационной способности эндометрия (М-эхо  $\geq 7$  мм) в Группе I составила 46,4%, в Группе II – 83,4%. То есть 33 женщины из 52, принявших участие в данном исследовании ( $63,5\%$ ), оказались готовы к переносу размороженного эмбриона: 11-ти пациенткам были перенесены эмбрионы 3-го дня, а у 22-х – две бластоцисты на 5-й день.

У 45,4% (15/33) пациенток была зарегистрирована беременность: у 33,3% (11/33) – клиническая с визуализацией сердечной деятельности на 6-й неделе, у 12,1% (4/33) – биохимическая. У 9,1% (3/33) пациенток произошел самопроизвольный выкидыш в первом триместре, у 6,1% (2/33) – преждевременные роды (22–36 недель гестации – 95% ДИ 25,5–36,4), 29,7% (6/33) родоразрешены в доношенном сроке гестации (95% ДИ 37,2–40,6). Распределение репродуктивной эффективности проведенной терапии в группах показало в Группе II – 50,0% зарегистрированных беременностей, из них 40,0% клинических, в 75,0% завершившихся живорождением; в Группе I положительных  $\beta$ ХГЧ-тестов было 38,5%, клинических беременностей – 23,1%, живорождений – 15,4% (таблица 5, рисунок 1).

Таблица 5 – Исходы беременности в группах (n=33)

Исходы	Группа I гр. (n=13)		Группа II гр. (n=20)	
	n	%	n	%
биохимическая беременность	2	15,4	2	10,0
клиническая беременность	3	23,1	8	40,0
самопроизвольный выкидыш	1	7,7	2	10,0
преждевременные роды	-	-	2	10,0
срочные роды	2	15,4	4	20,0
живорождение	2	15,4	6	30,0

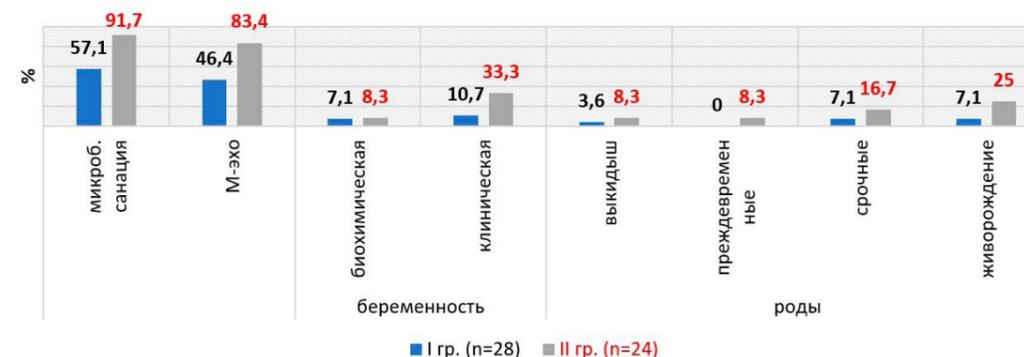


Рисунок 1 – Эффективность подготовки к ЭКО-РЭ в группах (n=52)

**Обсуждение:** Изменение рецептивности эндометрия при ХЭ имеет сложный патогенез с длительным персистенцированием патогенной, чаще условно-патогенной, микрофлоры, являющейся пусковым механизмом изменения иммунных реакций с Th2-девиацией иммунного ответа, что отражается на изменении реакции эндометрия на половые стероиды и, в итоге, способности эмбриона к имплантации [4-6]. Одной из основных проблем в лечении пациенток с RIF является неэффективность мер воздействия на интактный эндометрий, что определяется отсутствием точки приложения [5, 6, 9]. Системные иммуномодуляторы, нередко применяющиеся в комплексе лечения ХЭ, практически не оказывают локального влияния на слизистую полости матки, что, возможно, объясняется изменением экспрессии рецепторных белков этой зоны, а также поражением терминальных артериол эндометрия, затрудняющим доставку действующих веществ, что и определило поиск иных методов воздействия на интактный эндометрий, а также технологий доставки этих веществ в ткани-мишени [9, 10].

Исследования эффективности внутриматочной ультразвуковой кавитации антисептических препаратов показали, хотя и неоднозначные, но довольно оптимистичные результаты. Утверждается, что местная инфузия, с одной стороны, связана с низкими уровнями системной абсорбции препарата, что может позволить вводить более высокие концентрации препаратов с меньшими побочными эффектами, с другой – говорится об отсутствии абсорбции этих препаратов в эпителий. В большей мере эту проблему способно решить ультразвуковое кавитированное орошение растворами антибактериальных препаратов стенок полости матки с большей их биодоступностью [9, 10].

Особое место в лечении ХЭ занимает цитокиноотерапия, и в этом плане рекомбинантный интерлейкин-2 является одним из самых плурипотентных, действуя на различные звенья патологического процесса и обладая плеiotропной иммуномодулирующей активностью [11-13]. На фоне лечения  $\text{rIL-2}$  восстанавливается пул лимфоцитов с увеличением численности субпопуляций Т-хелперов и функциональной активности НК-клеток и CD25-лимфоцитов, формируется Th-1-девиация функционирования ответа [12, 13]. При этом одной из сложностей в применении препаратов  $\text{rIL-2}$  является их homing-эффект, заключающийся в плеiotропности его воздействия с быстрой инактивацией в кровяном русле, что ограничивает его применение. В связи с вышеперечисленным, авторами было решено оценить эффективность внутриматочного орошения кавитированным раствором препарата  $\text{rIL-2}$  на фоне проведения деконтаминационной/



контаминационной терапии пациенток с RIF на фоне ХЭ (стабильность препарата при ультразвуковой кавитации подтверждена исследованиями лаборатории медицинского центра «МедЛаб»).

Несмотря на пока еще малую выборку пациенток, использованный в представленном исследовании комплексный подход к терапии RIF и ХЭ улучшил эндометриальный микробиом наших пациенток, изменил реакции иммунокомпетентных клеток с нивелированием аутоиммунной воспалительной реакции и, в большей степени, чем в группе сравнения, подготовил эндометрий к имплантации. Будущая проверка полученных результатов в более крупных когортах пациенток может закрепить этот терапевтический подход как эффективный и, возможно, способствовать дальнейшему развитию медицинских знаний в данной области. Особенно это актуально в тех случаях, когда обычные схемы антибиотиков приводят к тщетным попыткам неэффективного менеджмента RIF с ХЭ, ставя под угрозу репродуктивные возможности пациенток.

**Заключение:** В рассмотренной методике для подготовки к проведению ЭКО-РЭ пациенток с повторными неудачами имплантации и хроническим эндометритом, кроме комплексной деконтаминационной/контаминационной терапии, применялось внутриматочное орошение путем ультразвуковой кавитации раствора rIL-2. Данная методика показала более высокую эффективность по параметрам преимплантационного роста эндометрия (в 1,8 раза), наступления клинической беременности (в 3,1 раза) и живорождения (в 3,5 раза) за счет возможного синергизма с антибактериальной терапией в подавлении роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры, а также комплексного положительного воздействия на очаг хронического воспаления с улучшением микроциркуляции и нормализацией трофики маточного эпителия, устранением отека и уменьшением инфильтрации эндометрия, нормализацией локального иммунного ответа.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Боровков И.М. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы // Гинекология. – 2019. – № 21 (15). – С. 49–52 [Dobrokhotova I.E., Borovkova E.I., Skal'naya V.S., Borovkov I.M. Chronicheskii endometrit: the sostojanie izuchennosti problemy // Gynecologia. – 2019. – № 21 (15). – S. 49–52 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190735>
2. Cicinelli E., Vitagliano A., Kumar A., Lasmar R.B., Bettocchi S., Haimovich S. International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 112. – P. 162–173. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>
3. Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики // РМЖ. – 2021. – № 4 (3). – С. 243–249 [Shamilova A.M., Ilyina I.Yu., Borovkova E.I., Dobrokhotova Yu.E. Chronicheskii endometrit. Puti uluchsheniya metodov diagnostiki. Russkiy Medicinskiy Jurnal. – 2021. – № 4 (3). – S. 243–249 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>
4. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Рубинина Э.Р., Горринг Х.И., Воронов В.А. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки // Медицинский Совет. – 2020. – №3. – С. 115–121 [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Rubinina E.R., Gorrinng H.I., Voronov V.A. Besplodiye na fone chronicheskogo endometrita i vaginalnogo dysbiosa: opyt predimplantationnoi podgotovki // Meditsinskiy sovet. – 2020. – №3. – S. 115–121 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>
5. Murtinger M., Wirleitner B., Spitzer D., Bralo H., Miglar S., Schuff M. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify // Hum. Reprod. Open. – 2022. – Vol. 3. – Art. ID hoac023. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac023>
6. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 121. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>
7. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии // Акушерство и Гинекология. – 2019. – № 9. – С. 139–146 [Dicke G.B., Ostromensky V.V. Narusheniye immunogo statusa pri chronicheskome endometrite I opit ego correccii posredstvom localnoi cytokinoterapii // Akusherstvo i Gynecologyja. – 2019. – № 9. – S. 139–146 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.139-146>
8. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020, №803н [O porjadke ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij, protivopokazaniyax i ogranicheniyax k ix primeneniyu: Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 31.07.2020, №803n (in Russ.)]. [http://perinatcentr.ru/files/N\\_1130.pdf?ysclid=17it23axnb115325275](http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf?ysclid=17it23axnb115325275)
9. Мелкозёрова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Есарева А.В., Барлит О.Г., Гиниятова А.А. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия // Проблемы репродукции. – 2017. – Том 23. – № 5. – С. 73–83 [Melkozzerova O.A., Bashmakova N.V., Chistiakova G.N., Esareva A.V., Barlit O.G., Giniyatova A.A. Tkaneviye i molekularniye effecty kavitatirovannykh rastvorov v vosstanovlenii pokazateley receptivnosti endometriya u pacientok s matichnoy formoy besplodiya // Problemy Reproduccii. – 2017. – Volume 23. – No. 5. – P. 73–83 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro201723573-83>
10. Хабаров С.В., Горская О.С., Русанова Г.П. Опыт применения ультразвуковой кавитации у пациенток с хроническим эндометритом перед проведением программы ЭКО // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 11. – С. 197–204. [Khabarov S.V., Gorskaya O.S., Rusanova G.P. Opyt primeneniya ultrazvukovoy cavitacii u pacientok s chronicheskime endometritom pered provedeniyem programy EKO // Akusherstvo i ginekologiya. – 2020. – № 11. – S. 197–204 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.197-204>
11. Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 66 (4). – С. 46–50. [Lysenko O.V., Rozhdzestvenskaya T.A. Problema «tonkogo» endometriya v reproductivnoy medicine: opyt primeneniya recombinantnogo interleukina-2 dlya podgotovki patientjk k programmam vspomogatelnykh reproductivnykh tekhnologiy. Jurnal Akusherstva i Jenskich Bolezney. – 2017. – № 66 (4). – S. 46–50 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/JOWD66>
12. Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. Цитокинотерапия в гинекологии. Клинический опыт. – Краснодар: Изд. КубГМУ Минздрава России, 2020. – 216 с. [Kucenko I.I., Borovikov I.O., Kravcova E.I. Citokinoterapiya v ginekologii. Klinicheskij opyt. – Krasnodar: Izd. FGBOU VO KubGMU Minzdrava Rossii, 2020. – 216 s. (in Russ.)]. ISBN 978-5-903253-023-7. <https://biotech.spb.ru/wp-content/uploads/books/1712.pdf>
13. Чобанян А.Г., Егорова В.Н., Гизингер О.А. Рекомбинантный интерлейкин-2 в лечении бесплодия: обзор литературы // Репродуктивная медицина. – 2021. – № 4 (49). – С. 7–15 [Chobanyan A.G., Egorova V.N., Gisinger O.A. Recombinantnyi interleukin-2 v lechenii besplodiya: obzor literatury // Reproductivnaja medicina. – 2021. – № 4 (49). – S. 7–15 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2021.9-17>

## RECURRENT IMPLANTATION FAILURE AND CHRONIC ENDOMETRITIS: POSSIBILITIES OF LOCAL CYTOKINE THERAPY

I.O. Borovikov<sup>1</sup>, V.P. Bulgakova<sup>1</sup>, O.I. Borovikova<sup>1</sup>, A.S. Magay<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

### Abstract

**Relevance:** The article discusses the experience of preimplantation preparation of patients with recurrent implantation failure (RIF) against the background of chronic endometritis (CE). The authors describe a variant of preparation for in vitro fertilization with a thawed embryo (IVF-TE) using a cavitated solution of recombinant interleukin-2 (rIL-2), injected into the uterine cavity, against the background of decontamination and contamination therapy, and assess the clinical, sonographic, and immunohistochemical efficacy.

**The study aimed to** assess the effectiveness of using a cavitated solution of recombinant interleukin-2 for preimplantation preparation in patients with repeated implantation failures against the background of chronic endometritis.

**Methods:** The study compared the results of preparation for IVF-TE of 52 women with repeated implantation failures against the background of chronic endometritis. During preparation for IVF-TE, the women in Group I (n=28) received classical decontamination and contamination therapy –doxycycline, metronidazole, and miconazole orally; as a contamination therapy – a probiotic with a culture of *L. casei rhamnosus Doderleini*. Group II (n=24) received decontamination and contamination therapy similar to Group I, with intrauterine ultrasound cavitation of the rIL-2 solution. The onset of biochemical and clinical pregnancy was the main criterion for the effectiveness.

**Results:** The integrated approach to RIF and CE therapy used in the present study has contributed to the normalization of the endometrial microbiome in our patients, changed the reactions of immunocompetent cells with the leveling of the autoimmune inflammatory response, and prepared the endometrium for the in vitro fertilization protocol in a more efficient way than in the comparison group.

**Conclusion:** The proposed method of adding the intrauterine irrigation with the cavitated rIL-2 solution into the preparation of patients with repeated implantation failures and chronic endometritis resulted in higher IVF-TE efficiency: 1.8 times (preimplantation growth of the endometrium), 3.1 times (onset of clinical pregnancy), and 3.5 times (live birth).

**Keywords:** *infertility, recurrent implantation failure, chronic endometritis, in vitro fertilization, preimplantation preparation, recombinant interleukin-2, intrauterine cavitation.*

## ИМПЛАНТАЦИЯНЫҢ ҚАЙТАЛАНҒАН СӘТСІЗДІКТЕРІ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ЭНДОМЕТРИТ: ЖЕРГІЛІКТІ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ

И.О. Боровиков<sup>1</sup>, В.П. Булгакова<sup>1</sup>, О.И. Боровикова<sup>1</sup>, А.С. Магай<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Кубан мемлекеттік медицина университеті, Краснодар қ., Ресей Федерациясы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Мақалада созылмалы эндометрит (СЭ) аясында имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері (recurrent implantation failure, RIF) бар емделушілерді имплантациялау алдындағы дайындау тәжірибесі қарастырылған. Жатыр қуысына енгізілетін деконтаминациялық және контаминациялық ем аясында рекомбинантты интерлейкин-2 (rIL-2) кавитирленген ерітіндісін қолдана отырып, ерітілген эмбрионмен экстракорпоралдық ұрықтандыруды (ЭКҰ–ЕЭ) жүргізуге клиникалық, сонографиялық және иммуногистохимиялық тиімділікті бағалай отырып, дайындық нұсқасы ұсынылған.

**Зерттеу мақсаты** – рекомбинантты интерлейкин-2 кавитирленген ерітіндісін қолдана отырып, созылмалы эндометрит аясында имплантация сәтсіз болған емделушілердің имплантация алдындағы дайындығының тиімділігін бағалау.

**Әдістер:** Зерттеу созылмалы эндометрит аясында имплантация сәтсіз болған 52 әйелдің ЭКҰ–ЕЭ дайындық нәтижелерін салыстырды. Қатысушылар 2 топқа бөлінді. I (n=28) тобындағы әйелдер ЭКҰ–ЕЭға дайындық кешенінде классикалық деконтаминация және контаминация терапиясын алды – ауыз арқылы доксициклин, метронидазол және миконазол; контаминация терапиясы ретінде – *L. casei rhamnosus Doderleini* өсіндісімен пробиотик. II топ (n=24) rIL-2 ерітіндісінің қосымша ішілік ультрадыбыстық кавитациясымен I тобына ұқсас деконтаминация және контаминация терапиясын алды. Терапия тиімділігінің негізгі критерийі биохимиялық және клиникалық жүктіліктің басталуы болды.

**Нәтижесі:** Ұсынылған зерттеуде пайдаланылған RIF және СЭ терапиясына кешенді тәсіл біздің емделушілерімізде эндометриялық микробиоманың калыпқа келуіне ықпал етті, аутоиммундық қабыну реакциясының нивелирлеуімен иммунокомпетентті жасушалардың реакциясын өзгертті және салыстыру тобына қарағанда эндометрияны экстракорпоралдық ұрықтандыру хаттамасын жүргізуге дайындады.

**Қортынды:** Имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері және созылмалы эндометриті бар емделушілерді ЭКҰ жүргізуге дайындау кезінде rIL-2 кавитирленген ерітіндісімен жатыр ішілік шаюдың ұсынылған әдістемесі ЭКҰ–ЕЭ жоғары тиімділігін көрсетті: эндометрияның имплантация алдындағы өсуі–1,8 есе, клиникалық жүктіліктің басталуы – 3,1 есе және тірі туылу – 3,5 есе.

**Түйінді сөздер:** *бедеулік, имплантацияның қайталанған сәтсіздігі, созылмалы эндометрит, экстракорпоральды ұрықтандыру, имплантацияға дейінгі дайындық, рекомбинантты интерлейкин-2, жатыр ішілік кавитация.*

### Данные авторов:

**Боровиков Игорь Олегович** - доцент, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация, тел. +79094437766, e-mail: bio2302@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

**Булгакова Вера Павловна** - аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация, тел. +79189829301, e-mail: bvp1082@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

**Боровикова Ольга Игоревна** - аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация, тел. +79384228941, e-mail: borovikovaoi@oxy-center.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

**Магай Антон Сергеевич** - аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Российская Федерация, тел. +79384228941, e-mail: anton.magai@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-8798>

**Адрес для корреспонденции:** Боровиков И.О., Кубанский государственный медицинский университет, 350021, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.

### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Боровиков И.О., Булгакова В.П.**

научный дизайн – **Боровиков И.О., Булгакова В.П.**

исполнение заявленного научного исследования – **Боровиков И.О., Магай А.С., Боровикова О.И., Булгакова В.П.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Боровиков И.О., Булгакова В.П.**

создание научной статьи – **Боровиков И.О., Булгакова В.П., Боровикова О.И., Магай А.С.**

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.177-089.888.11  
DOI: 10.37800/RM.3.2022.50-56

## ASSOCIATION OF PREGESTATIONAL OBESITY WITH ANEMIA DURING PREGNANCY: A LITERATURE REVIEW

Zh. Rustembekkyzy<sup>1</sup>, D.Zh. Taizhanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** Obese pregnant women have a mild inflammatory response associated with hepcidin overexpression. Inflammation affects iron metabolism by increasing hepcidin levels. Obesity and anemia are serious problems worldwide; expectant mothers often suffer from these conditions. Gravidas with obesity tend to gain more weight during pregnancy than gravidas with normal body mass index. Obesity before pregnancy is associated with a high risk in pregnancy, including hypoferrremia and anemia due to iron deficiency, which are already common between expectant mother and their neonates.

This review considers obesity-associated inflammatory mediator activation as a potential primary cause of iron deficiency (ID) or iron deficiency anemia (IDA) in obese pregnant women.

**The review aimed** to summarize the current studies reporting the measurement of molecular markers of iron metabolism and inflammatory mediators in pregnant women with pregestational obesity.

**Methods:** This review included all types of publications in English and Russian on anemia and obesity in pregnancy, published from March 2012 to March 2022. The literature search was performed in Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, and CyberLeninka databases by the following keywords: “pregnancy,” “iron deficiency,” “anemia,” “overweight,” “obesity,” “inflammation,” and “body mass index.”

**Results:** This review assesses whether obesity-induced inflammation may contribute to the increased incidence of ID/IDA in pregnant women. Despite numerous studies, the effect of maternal weight on the risk of ID/IDA during pregnancy remains unclear. Iron status metabolism markers against inflammation are considered. PR-pregnancy obesity carries a greater risk of developing ID/IDA during pregnancy and the postnatal period for the mother and the baby.

**Conclusions:** Thus, a more careful study of iron levels by trimester is required. The introduction of clearly defined procedures for trimester valuation of iron and inflammatory status in antenatal and postpartum consultations is necessary.

**Keywords:** pregnancy, iron deficiency (ID), iron deficiency anemia (IDA), overweight, obesity, inflammation, body mass index (BMI).

**Introduction:** Anemia is an ailment caused by an increased or decreased number of erythrocytes leading to insufficient oxygen tolerance to fulfill physiological needs [1]. The most common reason for anemia is insufficient iron, referring to hemoglobin as the main component of blood protein. Other abnormalities associated with anemia include

vitamin A & B12 deficiency, parasitic infections, chronic inflammation, and hereditary diseases [2]. Pregnant women and children are among the most vulnerable groups, and pregnancy is most related to anemia.

Anemia affects about 1.62 billion people, 24.8% of the global population. It mostly prevails among preschool children [3]. WHO (2011) estimates that 32 million pregnant women, or more than 40%, suffer from anemia worldwide. Anemia represents increased perinatal risks for the mother and newborns. Anemia causes 20% of maternal mortality in Africa and Asia. It was also reported that these women were already anemic at faction, with estimates of 43% and 12% among non-pregnant women in developing and advanced countries, respectively. In this population, the frequency of anemia reaches 80-90%, given the WHO-recommended hemoglobin level of 120 g/L [3].

Another interesting observation is that iron deficiency is related to sedentary lifestyles contributing to obesity. Moreover, obesity and iron deficiency are common in groups with low socioeconomic status who consume inexpensive, fast foods that are lower in nutrients and rich in sugars and preservatives [4]. This trend is alarming and requires the attention of governments and international organizations to implement effective nutrition policies and practices to halt disadvantages. The importance of public health programs was highlighted at the Global International Forum on Micronutrients (2014).

This review considers obesity-associated inflammatory mediator activation as a potential primary cause of iron deficiency (ID) or iron deficiency anemia (IDA) in obese pregnant women.

**The review aimed** to summarize the current studies reporting the measurement of molecular markers of iron metabolism and inflammatory mediators in pregnant women with pregestational obesity.

**Materials and methods:** This review included all types of publications in English and Russian on anemia and obesity in pregnancy, published from March 2012 to March 2022. Duplicates and articles not related to pregnancy, anemia, and obesity were excluded from the search results; a total of 31 studies were included in the review. Literature searches were done in Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and PubMed databases. All were searched using the keywords: “pregnancy,” “iron deficiency,” “anemia,” “overweight,” “obesity,” “inflammation,” and “body mass index.”

**Results:** R. Kawata et al. showed a significant association between malnutrition and anemia and overweight/obesity in pregnant Nepalese women, indicating an urgent need for improved nutrition. In this regard, nutrition programs shall focus on the reproductive generation and families with low

health literacy [5].

The United States Preventive Services Task Force has concluded that recommending standard iron increases during pregnancy to improve maternal or neonatal outcomes is not yet well established. It is unclear whether iron supplementation affects perinatal outcomes in well-nourished women with pregnancy who do not have iron deficiency anemia (IDA) because of insufficient evidence. At the same time, the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Obstetricians and Gynecologists recommend that all pregnant patients take low-dose (27mg) iron from the beginning of pregnancy to improve maternal hematological outcomes [6-8]. Thus, finding the most effective approach to predicting and managing the risks of identifying IDA throughout pregnancy is an important topic for future research.

Anemia during pregnancy leads to adverse pregnancy outcomes for both mother and fetus, including reduced physical capacity, susceptibility to infections, susceptibility to depression, premature rupture of membranes, intrauterine delayed fetal growth, fetal hypoxia, premature birth, low birth weight, antenatal fetal death, poor quality interaction with children in the postnatal period [9].

In developing countries, 12% of low birth weight, 19% of preterm births, and 18% of perinatal deaths are related to anemia during pregnancy. One of the risk factors for iron deficiency/iron deficiency anemia (ID/IDA) in pregnant women is nutritional status before pregnancy. Body mass index (BMI) before pregnancy represents the metabolic and nutritional status of the mother during pregnancy. Women who had a normal BMI before pregnancy may have more iron stores; conversely, if pre-pregnancy BMI is lower than normal, they may experience ID during pregnancy. On the other hand, being overweight, especially obesity is associated with systemic inflammation, which causes an increase in hepcidin and ferritin. Increased hepcidin and ferritin diminished iron assimilation and impaired hemoglobin synthesis [10]. Obesity increases adipose tissue deposition, which enhances proinflammatory cell manifestation [11]. IL-6 induces a transducer and activator of transcription (STAT3) binding signal to the hepcidin promoter, ultimately increasing hepcidin expression.

Hepcidin is a hormone that regulates systemic iron. This hepcidin boost causes hypoferrremia, defined by a rise in solvable transferrin receptor (sTfr) and a reduction in serum iron (Fe), while ferritin is also increased [12]. Hepcidin is mainly produced in the liver and controls the mobilization of iron stores in the body through post-translational regulation of Fpn-1. However, hepcidin is also produced in the heart, adipose tissue, placenta, and kidneys. However, it remains unclear whether the hepcidin produced by these peripheral tissues has a local and/or systemic effect.

Several studies have examined hepcidin concentrations during pregnancy. During physiologic pregnancy, hepcidin decreases significantly from an almost undetectable level before the end of the third trimester [13, 14]. Endogenous estrogen, which increases dramatically during pregnancy, probably plays a significant role in suppressing hepcidin levels [15]. Suppression of maternal hepcidin ensures active expression of Fpn-1 at major sites of iron flow, including

maternal intestinal enterocytes, liver stores, and the placenta. The fetus also produces hepcidin, but the role of fetal hepcidin in regulating iron flow through the placenta remains unknown [16]. There is evidence that maternal hepcidin is overexpressed in the 3rd trimester, maternal iron is utilized with food, and iron transfer through the placenta is reduced [17].

Low iron intake is one of the main causes of IDA, and most preventive measures, such as taking supplements and food fortification with iron, are aimed at changing it. However, other factors affecting this public health problem miss the attention, such as obesity, though it affects 20% of the broad population and 48% of women.

Pregnancy and obesity have opposite effects on hepcidin and thus on iron homeostasis and nutritional status. On the one hand, the maternal body needs more iron for the fetal and placental formation and growth. On the other hand, elevated iron levels in the body cause suppression of hepcidin activity, which in turn promotes the absorption of dietary iron by enterocytes of the duodenum. Changes in pregnancy-related iron homeostasis are reflected in the concentration of a wide range of dietary iron biomarkers. Serum iron and serum transferrin receptor (sTfr) either remain unchanged or are regulated to decrease or increase, respectively, reflecting available iron; ferritin decreases over time as iron stores are mobilized. Meanwhile, functional iron, reflected by hemoglobin, decreases in the end of the first trimester due to increased plasma volume and gradually increases after that [18].

Obesity alters iron homeostasis due to excess adipose tissue, which causes mild chronic inflammation involving cytokines: interleukin 6 (IL-6) and leptin. This mechanism increases hepcidin production, leading to obesity-related hypoferrremia, manifested by increased sTfr and decreased serum iron; ferritin values increase or remain unchanged [19].

However, the relationship between obesity and maternal iron condition within pregnancy remains unclear. The few studies comparing women with and without obesity report conflicting results [20-25]. An important limitation of the comparisons made between the studies of their findings was the failure to account for important variables such as diet and supplemental iron intake or iron condition in early pregnancy. C. Cao et al. failed to demonstrate an effect of obesity on hepcidin and iron biomarkers in pregnant women. This negative result could be explained by the fact that the participants in this study were adolescent girls at known risk for ID regardless of obesity [22].

M.D. Koenig et al. could find no differences in iron levels in the ending trimester of pregnancy in pregestational women with and without obesity. Despite a higher incidence of anemia, women with pregestational obesity had less depleted iron stores, demonstrating some degree of iron sequestration [26].

Surveys on the impact of obesity on iron homeostasis during pregnancy often show conflicting results. The reason could be that important nutritional status variables, such as pre-pregnancy iron status, supplements, or their simultaneous effects, are not always considered [20-22]. M.E. Flores-Quijano et al. considered those modifying factors of available or circulating iron, iron stores, and available iron, as well

as other markers in the form of higher sTfR and reduced serum iron levels in the pregnant group. sTfR concentration is known to increase in a greater need for iron due to ID or increased erythropoiesis, as in pregnancy. During pregnancy, the concentration of this soluble receptor remains constant or increases as iron stores are depleted [18, 25, 27].

Several studies have found lower levels of available iron in pregestational obese women, which has not been confirmed in the results of other authors [20-23]. A study involving adolescent women showed that serum iron levels were lower in the obese group in the second trimester but did not differ during delivery, while sTfR levels did not vary between those periods and remained stable at any specific time. Another study involving adult women showed that as the pregnancy progressed, women in the obese group had lower increases in sTfR concentrations, suggesting that obesity protects against developing iron deficiency. However, both studies included a significant proportion of women with anemia and iron deficiency. The authors argued that, in this context, the effect of obesity on iron homeostasis is null [22]. Also, some studies have reported no difference in ferritin content between obese and non-obese women [21, 24, 25], except when comparing the highest categories of obesity (pre-pregnancy BMI  $\geq 35$ ). This fact suggests that a high degree of obesity may cause changes in iron homeostasis reflected in ferritin concentrations [22]. In contrast, the longitudinal analysis showed that a decrease in ferritin during pregnancy occurred in groups of normal-weight and obese women, but during delivery, ferritin was restored only in women with a normal BMI [15]. The authors suggested a relationship between this phenomenon and higher hepcidin levels in the obese group.

**Discussion:** L. Tussing-Humphreys et al. reported that hepcidin increases moderately in obesity compared with inflammatory diseases. This “moderate” increase in hepcidin does not completely suppress iron absorption or mobilization of iron stores. Available iron is sufficient to maintain adequate erythropoiesis without affecting hemoglobin concentration but may not be sufficient to maintain iron stores [19]. The most important stimuli associated with changes in hepcidin concentration during pregnancy are increased maternal erythropoiesis and the demands of the growing fetus and placenta. As pregnancy progresses, this increased need for available iron is reflected in a decrease in hepcidin levels, reaching its lowest level in the third trimester when the fetal need for iron is greatest. This has been observed in longitudinal studies [25, 28, 29].

Notable is the degree to which hepcidin has decreased among different studied populations. Thus, some studies reported the lowest concentrations of about 5 ng/ml, while others stated indeterminate levels. Such changes can be explained by the counterbalancing or reinforcing effects of hepcidin-regulating factors such as nutritional status, iron before pregnancy, and the benefit of iron supplements. In the study by M.E. Flores-Quijano et al., obesity stimulated the hepcidin concentration [29]. This is consistent with the observations in non-pregnant adults, adolescents, children [30], and pregnant obese women [20, 23]. However, two studies revealed no differences between normal-weight and obese pregnant women, except for obesity [4, 22]. This could be interpreted as a dose-dependent effect the degree of obesity

has on hepcidin production. When considering the results of other studies, two important observations can be made: first, hepcidin concentrations may be higher in obese women, even though statistical models control for inflammatory biomarker concentrations; second, inflammatory markers are many times higher in the obese women group in comparative studies but are not directly related to hepcidin.

On the contrary, two other studies reported an association between hepcidin and CRP or IL-6 during labor [22, 23]. However, the hepcidin concentration increase during labor is inflammatory-induced, especially in the case of natural delivery. This could be because hepcidin is an acute-stage protein that responds to a proinflammatory environment usually present during labor and not associated with obesity [28]. However, these observations do not contradict the hypothesis that obesity-associated inflammation may increase hepcidin concentrations and modify iron homeostasis during pregnancy.

**Conclusions:** Thus, pre-pregnancy obesity and obese pregnancy are evidently associated with an increased risk of ID/IDA for the mother and child. Available studies report high CRP, hepcidin, sTfR, and IL-6, warning that the inflammatory profile is present in obese pregnant women and thus may play a role in the progress of ID/IDA in obese women in pregnancy [23, 30, 31]. Studies have also shown that inflammation plays no role in controlling iron metabolism during pregnancy and that children born to young obese mothers had significantly higher levels of iron and hemoglobin in the body compared with children of lean mothers [22]. Trimester evaluation of iron and inflammatory status in antenatal and postnatal consultations is necessary. Despite numerous reliable studies, the relationship between obesity and IDA is not fully understood, requiring more careful monitoring of iron metabolism markers by trimester. Therefore, further research is required.

## REFERENCES:

1. Marks P.W. Anemia: Clinical approach // In: Lazarus, H., Schmaier, A. (eds). Concise Guide to Hematology. – Springer, Cham, 2019. – P. 21-27. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-97873-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-97873-4_4)
2. Premkumar S., Ramanan P.V. Weekly Iron and Folic Acid Therapy in the Treatment of Anemia in Adolescents // JEMDS. – 2019. – Vol. 7 (45). – P. 4884-4887. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.02788.8>
3. WHO. The Global Prevalence of Anemia in 2011. – Geneva: World Health Organization, 2015. – P. 1-48. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177094/9789241564960>
4. Benotti P. N., Wood G. C., Still C. D., Gerhard G. S., Rolston D. D., Bistrian B. R. Metabolic surgery and iron homeostasis // Obesity Reviews. – 2019. – Vol. 20 (4). – P. 612-620. <https://doi.org/10.1111/obr.128119>
5. Michael F., Michael K.G. Guidelines for iron deficiency in pregnancy: hope abounds: Commentary to accompany: UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy // British Journal of Haematology. – 2020. – Vol.188 (6). – P. 814-816. <https://doi.org/10.1111/bjh.16220>
6. American College of Obstetrics & Gynecology. Anemia in pregnancy. ACOG Practice Bulletin, No. 233 // Obstet. Gynecol. – 2021. – Vol. 138 (2). – P. E55-e64. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004477>
7. Siu A.L. Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. – 2015. – Vol.163 (7). – P. 529-536. <https://doi.org/10.7326/M15-1707>
8. Pavord S., Daru J., Prasannan N., Robinson S., Stanworth S., Girling J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy // Brit. J. Haematol. – 2020. – Vol.188 (6). – P. 819-830. <https://doi.org/10.1111/bjh.16221>
9. Perez E.M., Hendricks M.K., Beard J.L., Murray-Kolb L.E., Berg A., Tomlinson M., Irlam J., Isaacs W., Njengele T., Sive A. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia // J. Nutrition. – 2005. – Vol.135 (4). – P. 850-855. <https://doi.org/10.1093/jn/135.4.850>
10. Tan J., He G., Qi Y., Yang H.Y., Xiong Y., Liu C. Prevalence of anemia and iron deficiency anemia in Chinese pregnant women (iron women): a national cross-sectional survey // Res. Square. – 2020. – Vol. 70 (1). – Art. ID 670. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03359-z>
11. Tatsuo K., Michael V. A., Rosario S. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2021. – Vol. 320 (3). – P. 375-391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
12. Rahma R., Lumbanraja S.N., Lubis Z. Hepcidin and Ferritin Levels in Obese Pregnant Nonnormal Body Weight before Pregnancy // IJM. – 2018. – Vol. 3 (3). – P. 22-26. <https://doi.org/10.26911/theijmed.2018.03.01.03>
13. Finkstedt A., Widschwendter A., Brasse-Lagnel C.Q. Hepcidin is correlated to soluble hemojuvelin but not to increased GDF15 during pregnancy // Blood Cells Molec. Dis. – 2012. – Vol. 48 (4). – P. 233-237. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2012.02.001>
14. Van Santen S., Kroot J.J.C., Zijderveld G., Wiegerinck E.T., Spaanderman M.E.A., Swinkels D.W. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: A prospective longitudinal study // Clin. Chem. Lab. Med. – 2013. – Vol. 51 (7). – P. 1395-1401. <https://doi.org/10.1515/ccm-2012-0576>
15. Lehtihet M., Bonde Y., Beckman L., Pantopoulos K. Circulating hepcidin-25 is reduced by endogenous estrogen in humans // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (2). – Art. ID e0148802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148802>
16. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy // Am. J. Clin. Nutrition. – 2017. – Vol. 106 (6). – P.1567-1574. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>
17. Young M.F., Griffin I., Pressman E. Maternal Hepcidin Is Associated with Placental Transfer of Iron Derived from Dietary Heme and Nonheme Sources // J. Nutr. – 2012. – Vol.142 (1). – P. 33-39. <https://doi.org/10.3945/jn.111.145961>
18. Miller E.M. The reproductive ecology of iron in women // Am. J. Anthropol. – 2016. – Vol. 159 (61). – P. 172-195. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22907>
19. Tussing-Humphreys L., Pusatcioglu C., Nemeth E., Braunschweig C. J. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: Introducing hepcidin // Acad. Nutr. Diet. – 2012. – Vol. 112 (3). – P. 391-400. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.038>
20. Dao M.C., Sen S., Iyer C., Klebenov D., Meydani S.N. Obesity during pregnancy and fetal iron status: Is hepcidin the link? // J. Perinatol. – 2013. – Vol. 33 (3). – P.177-181. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.81>
21. Flynn A.C., Begum S., White S.L., Dalrymple K., Gill C., Alwan N.A., Kiely M., Latunde-Dada G., Bell R., Briley A.L. Relationships between Maternal Obesity and Maternal and Neonatal Iron Status // Nutrients. – 2018. – Vol. 10 (8). – Art. ID 1000. <https://doi.org/10.3390/nu10081000>
22. Cao C., Pressman E.K., Cooper E.M., Guillet R., Westerman M., O'Brien K.O. Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain Have No Negative Impact on Maternal or Neonatal Iron Status // Reprod. Sci. – 2016. – Vol. 39 (10). – P. 613-622. <https://doi.org/10.1096/fj.201600069R>
23. Garcia-Valdes L., Campoy C., Hayes H., Florido J., Rusanova I., Miranda M.T., McArdle H.J. The impact of maternal obesity on iron status, placental transferrin receptor expression and hepcidin expression in human pregnancy // J. Int. Obes. – 2015. – Vol. 39 (4). – P. 571-578. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.3>
24. Jones A.D., Zhao G., Jiang Y.P., Zhou M., Xu G., Kaciroti N., Zhang Z., Lozoff B. Maternal obesity during pregnancy is negatively associated with maternal and neonatal iron status // Eur. J. Clin. Nutr. – 2016. – Vol. 70 (8). – P. 918-924. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.103>

- doi.org/10.1038/ejcn.2015.229
25. Flores-Quijano M.E., Montalvo-Velarde I., Vital-Reyes V.S., Rodríguez-Cruz M., Rendón-Macías M.E., López-Alarcón M. Longitudinal Analysis of the Interaction Between Obesity and Pregnancy on Iron Homeostasis: Role of Hcpidin // Arch. Med. Res. – 2016. – Vol. 47 (7). – P. 550-556. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.11.011>
26. Koenig M.D., Klikuszowian T., O'Brien K.O., Pauls H., Steffen A., DeMartelly V., Ruchob R., Welke L., Hemphill N., LaBomascus B. Prepregnancy Obesity Is Not Associated with Iron Utilization during the Third Trimester // J. Nutrition. – 2020. – Vol. 150 (6). – P. 1397-1404. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa065>
27. Rawal S., Hinkle S.N., Bao W., Zhu Y., Grewal J., Albert P.S., Weir N.L., Tsai M.Y., Zhang C.A. Longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: Findings from a prospective, multiracial cohort // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60 (2). – P. 249-257. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4149-3>
28. Hedengran K.K., Nelson D., Andersen M.R., Stender S., Szecsi P.B., Matern J. Hcpidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency – A prospective cohort study // Fetal. Neonatal Med. – 2016. – Vol. 26 (29). – P. 1506-1508. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1052396>
29. Flores-Quijano M.E., Vega-Sánchez R., Tolentino-Dolores M.C., López-Alarcón M.G., Flores-Urrutia M.C., López-Olvera F.D., Talavera J.O. Obesity Is Associated with Changes in Iron Nutrition Status and Its Homeostatic Regulation in Pregnancy // Nutrients. – 2019. – Vol. 11 (3). – P. 693. <https://doi.org/10.3390/nu11030693>
30. Pendelowski K.P.T., Ono E., Torloni E., Mattar R., Daher S. Reprod Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association // Am. J. Immunol. – 2017. – Vol. 77. – P. 1-8. <https://doi.org/10.1111/aji.12674>
31. Dosch N.C., Guslits E.F., Weber M.B., Murray S.E., Ha B., Coe C.L., Auger A.P., Kling P.J. Maternal Obesity Affects Inflammatory and Iron Indices в Umbilical Cord Blood // Physiol. Behav. – 2016. – Vol. 172. – P. 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.023>

## АССОЦИАЦИЯ ПРЕГЕСТАЦИОННОГО ОЖИРЕНИЯ С РАЗВИТИЕМ АНЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ж. Рустембеккызы<sup>1</sup>, Д.Ж. Тайжанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Карагандинский медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан

### Андатпа

#### Аннотация

**Актуальность:** Беременные женщины с ожирением имеют легкую воспалительную реакцию, связанную с высокой экспрессией гепсидина. Воспаление может повлиять на метаболизм железа за счет повышения уровня гепсидина. Ожирение и анемия являются серьезными проблемами во всем мире, и беременные женщины часто страдают от этих состояний. Беременные женщины с ожирением, как правило, прибавляют в весе во время беременности больше, чем женщины с нормальным индексом массы тела. Прегестационное ожирение связано с повышенным риском беременности, включая дефицит железа (ЖД) и железодефицитную анемию (ЖДА), которые уже широко распространены среди беременных женщин и их новорожденных.

В этом обзоре ожирение, связанное с активацией медиатором воспаления, рассматривается как потенциальная пер-вопричина ЖД или ЖДА у беременных женщин с ожирением.

**Цель обзора** – обобщение результатов современных исследований, в которых сообщается об измерении уровня молекулярных маркеров обмена железа и медиаторов воспаления у беременных женщин с прегестационным ожирением.

**Методы:** Настоящий обзор включает анализ опубликованных на сегодняшний день данных о беременных с анемией и ожирением. Поиск литературы проводился в таких базах данных, как Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar и PubMed. Поиск проводился по всем типам публикаций на английском и русском языках по ключевым словам, «беременность», «железодефицит», «анемия», «избыточная масса тела», «ожирение», «воспаление» и «ИМТ».

**Результаты:** В нашем обзоре анализируется вероятность повышения заболеваемости ЖД/ЖДА, вызванной ожирением, у беременных женщин. Несмотря на многочисленные исследования, влияние массы тела матери на риск ЖД/ЖДА во время беременности остается неясным. Рассмотрены уровни маркеров метаболизма железа при наличии воспаления. Ожирение до беременности несет в себе больший риск развития ЖД/ЖДА для матери во время беременности и в послеродовом периоде, а также для ребенка.

**Заключение:** Таким образом, предлагается более внимательно изучить уровень железа по триместрам. Необходимо ввести в практику антенатальных и послеродовых консультаций четко определенные процедуры триместровой оценки железа и воспалительного статуса.

**Ключевые слова:** беременность, анемия, дефицит железа, избыточная масса тела, ожирение, воспаление, ИМТ.

## ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ АНЕМИЯНЫҢ ДАМУЫМЕН ПРЕГЕСТАЦИЯЛЫҚ СЕМІЗДІКТІҢ БАЙЛАНЫСЫ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Рустембекқызы Ж.<sup>1</sup>, Тайжанова Д.Ж.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Қарағанды медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан

### Аннотация

**Өзектілігі:** Семіздігі бар жүкті әйелдердің ағзасында гепсидиннің шамадан тыс экспрессиясымен байланысты жеңіл қабыну реакциясы болады. Қабыну гепсидин деңгейін жоғарылату арқылы темір алмасуына әсер етуі мүмкін. Семіздік пен анемия бүкіл әлемде күрделі мәселелер болып табылады және жүкті әйелдер жиі осындай жағдайлардан зардап шегеді. Семіздігі бар жүкті әйелдер қалыпты дене салмағының индексі бар әйелдерге қарағанда жүктілік кезінде көбірек салмақ қосады. Жүктілікке дейінгі семіздік жүкті әйелдер мен олардың жаңа туған нәрестелерінде жиі кездесетін темір тапшылығы (ТТ) және темір тапшылығы анемиясын (ТТА) қоса алғанда, жүктілік қаупінің жоғарылауымен байланысты.

Бұл шолу семіз жүкті әйелдердегі темір тапшылығының (ID) немесе темір тапшылығы анемиясының (IDA) ықтимал негізгі себебі ретінде қабыну медиаторының белсендірілуімен байланысты семіздікті зерттейді.

**Зерттеудің мақсаты:** Бұл шолудың мақсаты жүкті әйелдердегі жүкті әйелдердегі темір алмасуының молекулалық маркерлері мен қабыну медиаторларының деңгейін өлшеу туралы есеп беретін ағымдағы зерттеулердің нәтижелерін қорытындылау болып табылады.

**Әдістер:** Бұл шолуда жарияланған мақалалардың талдауы және анемия және семіздікпен ауыратын жүкті әйелдер туралы қазіргі уақытта қолда бар деректер кіреді. Әдебиеттерді іздеу Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar және PubMed сияқты деректер қорларында жүргізілді. Іздеу ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған зерттеулердің барлық түрлері бойынша «жүктілік», «темір тапшылығы», «анемия», «артық салмақ», «семіздік», «қабыну» және «ВМІ» түйінді сөздері бойынша жүргізілді.

**Нәтижелері:** Бұл шолу семіздіктің салдарынан болған қабынудың жүкті әйелдерде ТТ/ТТА жиілігінің артуына ықпал ете алатынын бағалайды. Көптеген зерттеулерге қарамастан, ана салмағының жүктілік кезіндегі ТТ/ТТА қаупіне әсері әлі толықтай анық емес. Біз бұл шолуда қабыну кезінде темір алмасуының маркерлерінің деңгейін талқылаймыз. Жүктілікке дейінгі семіздік ана үшін жүктілік кезінде және босанғаннан кейінгі кезеңде, сондай-ақ бала үшін ТТ/ТТА даму қаупі жоғары деп болжаймыз.

**Қорытынды:** Осылайша, біз триместр бойынша темір деңгейін мұқият қарауды ұсынамыз. Антенатальды және босанғаннан кейінгі консультацияларда темір мен қабыну жағдайын триместрлік бағалаудың нақты анықталған процедураларын енгізу қажет.

**Кілт сөздер:** жүктілік, анемия, темір тапшылығы, артық салмақ, семіздік, қабыну, ДМІ.

### Information about authors:

**Rustembekkyzy Zh. (corresponding author)** – 3rd year Ph.D. student, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan; tel. 8 771 259 61 33, e-mail: jansaya-92-kz@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1027-2766;

**Taizhanova D.Zh.** – Doctor of Medical Sciences, professor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan, yel. 8 701 743 56 60, e-mail: taizhanova\_kgma@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6971-8764

**Address for correspondence:** Zh. Rustembekkyzy, Karaganda Medical University, Gogol 40, Karaganda 100008, the Republic of Kazakhstan.

### Authors' inputs:

contribution to the study concept – Rustembekkyzy Zh.

study design – Taizhanova D.Zh.

execution of the study – Rustembekkyzy Zh, Taizhanova D.Zh.

interpretation of the study – Rustembekkyzy Zh, Taizhanova D.Zh.

preparation of the manuscript – Rustembekkyzy Zh, Taizhanova D.Zh.

**Financing:** Authors declare no financing of the study.

**Conflict of interests:** Authors declare no conflict of interest.

УДК: 616.9-036.22-06-092- 084  
 DOI: 10.37800/RM.3.2022.57-67

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО ЭНДОТЕЛИИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

### Аннотация

**Актуальность:** Чаще всего отставание роста ребенка на внутриутробном этапе возникает на фоне недостаточного поступления или усвоения питательных веществ и кислорода. Основными причинами таких нарушений являются патологические изменения в фетоплацентарной системе, организмах матери и плода, плодных оболочках. Задержка роста плода (ЗРП) может возникать под влиянием разных факторов. Риск ЗРП повышается под влиянием острых инфекций, гинекологических патологий, эндокринных заболеваний и недостаточного питания женщин. Частота ЗРП в популяции очень вариабельна: от 3-5% у практически здоровых беременных до 10-25% при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе.

Морфофункциональные нарушения в хорионе/плаценте у беременных на фоне постковидного эндотелиита являются основным патогенетическим фактором развития преэклампсии, ЗРП, антенатальной гибели плода и нарушенного состояния плода и новорожденных.

**Цель исследования** – повысить клиническую информированность врачебного сообщества о проблеме задержки роста плода на фоне коронавирусной болезни во время беременности.

**Методы:** Был проведен анализ специальной литературы по патогенезу, диагностике, влиянию на жизнь и здоровье новорожденного, имеющего ЗРП, у женщин после перенесенного COVID-19, а также возможностям медикаментозной коррекции плацентарной дисфункции во время беременности.

**Результаты:** В статье приведены современные литературные данные о влиянии COVID-19 (SARS-CoV-2) на течение беременности и перинатальные последствия, в частности влияние на эндотелий сосудов и развитие плацентарной дисфункции и ЗРП. Отражены современные взгляды на потенциальные пути медикаментозной профилактики сосудистых и метаболических нарушений у беременных на фоне перенесенной коронавирусной болезни. Обоснована целесообразность использования с этой целью препарата на основе L-аргинина в комбинации с улучшением микроциркуляции с помощью гипертонического кристаллоидного раствора на основе сорбитола.

**Заключение:** Формирование плацентарной дисфункции и ЗРП после перенесенной во время беременности коронавирусной инфекции часто угрожают дальнейшему развитию ребенка. Достаточное насыщение организма беременной донатором оксида азота L-аргинином наряду с улучшением микроциркуляции и коррекцией гиповолемических нарушений в фетоплацентарном кровотоке можно считать одним из реальных путей профилактики ЗРП у женщин в постковидном периоде.

**Ключевые слова:** беременность, коронавирусная болезнь, постковидные осложнения, задержка роста плода (ЗРП), плацентарная дисфункция, эндотелиит, профилактика ЗРП.

**Введение:** Чаще всего отставание роста ребенка на внутриутробном этапе возникает на фоне недостаточного поступления или усвоения питательных веществ и кислорода. Основными причинами таких нарушений являются патологические изменения в фетоплацентарной системе, организмах матери и плода, плодных оболочках. Задержка роста плода (ЗРП) может возникать под влиянием разных факторов: материнских, плодовых, плацентарных, нутритивных и т.п. Риск ЗРП повышен у женщин, перенесших острые инфекции, а также у беременных с гинекологической патологией и эндокринными заболеваниями.

Свой отрицательный вклад в развитие ЗРП вносит и недостаточное питание женщины. У женщин, которые соблюдают низкокалорийную диету, отмечается дефицит белка, сложных углеводов, микро- и макроэлементов, что сопровождается снижением уровня питательных веществ в крови и приводит к замедлению пластических процессов в тканях и органах плода, а, следовательно, и ЗРП. Частота ЗРП в популяции очень вариабельна и зависит от ряда причин. Так, у практически здоровых беременных ЗРП плода регистрируют в 3-5% случаев, при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе и осложненной беременности – в 10-25%.

По данным ВОЗ, число новорожденных с ЗРП колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. Частота ЗРП увеличивается с уменьшением гестационного возраста при рождении и может достигать 60% среди рожденных недоношенными.

Морфофункциональные нарушения в хорионе/плаценте у беременных на фоне постковидного эндотелиита являются основным патогенетическим фактором развития преэклампсии, ЗРП, антенатальной гибели плода и нарушенного состояния плода и новорожденных. Достаточное насыщение организма беременной донатором оксида азота L-аргинином наряду с улучшением микроциркуляции и коррекцией гиповолемических нарушений в фетоплацентарном кровотоке (ФПК) можно считать одним из реальных путей профилактики ЗРП у женщин в постковидном периоде.

**Цель исследования** – повысить клиническую информированность врачебного сообщества о проблеме задержки роста плода на фоне коронавирусной болезни во время беременности.

**Материалы и методы:** Был проведен анализ специальной литературы по патогенезу, диагностике, влиянию

на жизнь и здоровье новорожденного, имеющего ЗРП, у женщин после перенесенного COVID-19, а также возможностям медикаментозной коррекции плацентарной дисфункции во время беременности. Для анализа были взяты рецензируемые публикации из открытых поисковых систем за последние 10 лет по ключевым словам «беременность», «коронавирусная болезнь», «постковидные осложнения», «задержка роста плода (ЗРП)», «плацентарная дисфункция».

**Результаты:** Перинатальный период является решающим для формирования дальнейшего здоровья индивида. Внутритрубный плод приспосабливается к ограниченному поставкам нутриентов, что, в свою очередь, приводит к его структурным функциональным и метаболическим изменениям. Эти «запрограммированные» изменения могут быть причиной ряда заболеваний в будущем, таких как гипертензия, инсульты, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Предположение, что внутритрубный период развития влияет на здоровье во взрослом возрасте, существует уже более 150 лет, и находит все больше научных подтверждений в наше время.

ЗРП является одной из важнейших медицинских проблем, связанных с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, инвалидизацией детей и развитием у них хронической патологии. Основанием для ЗРП является дисбаланс между требованиями плода к определенным условиям развития и несоответствием тех возможностей, которые предоставляет материнский организм. В соответствии с МКБ -10 (код – P05) и Приказом МОЗ Украины № 782 от 29.12.2005 г., ЗРП считается осложнением беременности, развивающимся вследствие плацентарной недостаточности и приводящим к рождению младенца с массо-ростовыми параметрами ниже 10-й перцентилей для данного срока гестации [1-3].

ЗРП является осложнением перинатального периода и результатом влияния многих факторов. Патологические механизмы, приводящие к этому, ассоциируются с ишемическими плацентарными изменениями и имеют общие закономерности с развитием преэклампсии и отслойки плаценты, что позволило объединить эти состояния в понятие «Большие акушерские синдромы» (БАС) [4]. БАС – это название нескольких осложнений гестации, наблюдаемых в течение около 15% беременностей. Они могут вызывать тяжелые осложнения гестационного периода и приводить к фетальной и материнской смертности, поэтому эти синдромы требуют чрезвычайного внимания, постоянного мониторинга и лечения.

Основными характеристиками этих синдромов являются:

1. Мультиэтиологичность
2. Длительная доклиническая стадия
3. Высокая частота нарушения состояния плода
4. Адаптивный характер клинических проявлений.

Развитие данных синдромов является результатом сложных взаимосвязей между материнским и фетальным геномами и окружающей средой. Установлено, что влияние на плод и осложнения неонатального периода – это следствие метаболизма, проектируемого на плод через плацентарный интерфейс.

БАС характеризуются системным воспалением, дис-

функцией эндотелия, повышенной выработкой тромбина, преобладанием антиангиогенных факторов и часто приводят к повреждению многих органов и систем [5, 6].

В основе БАС лежит патология т.н. глубокой плацентации, нарушения которой характеризуются степенью ограничения физиологической спиральной трансформации артерий и наличием артериальных поражений зоны соединения плацентарной площадки миометрия. Дефективная глубокая плацентация характеризуется значительным повышением числа спиральных артерий миометрия зоны соединения с отсутствующей или частичной трансформацией. Объективную оценку степени изменений можно провести путем вычисления пропорции трансформированных артерий [5].

Нарушение плацентации («дефективная плацентация») с ранней раскупоркой, вместе с ограниченной инвазией спиральных артерий вневорсинчатым трофобластом, приводит к нарушению ремоделирования и может повлечь за собой раннее развитие преэклампсии, которая часто сочетается с ЗРП или ЗРП без преэклампсии [4, 7].

По данным ВОЗ, частота ЗРП колеблется от 6,5% в странах Европы до 31,1% в странах Центральной Азии. Этот показатель диагностируется у плодов, имеющих недостаточную массу тела по отношению к гестационному возрасту (отставание на 2 недели и более).

В среднем каждый десятый ребенок рождается преждевременно или с ЗРП. Среди мертворожденных плодов 20-50% имеют ЗРП. Перинатальная смертность при ЗРП в 3-10 раз выше, а заболеваемость на 1-му году жизни в 2-8 раз превышает среднестатистические показатели, что может привести к повышению показателей перинатальной смертности и неблагоприятным прогнозом в будущем (нарушениям физического, соматического и нервно-психического развития) [8].

У всех детей, родившихся с ЗРП, наблюдаются проявления неврологического и интеллектуального дефицита. Они имеют более низкие показатели умственно-психического развития, проблемы с обучением и поведением. У этих детей чаще выявляются задержка умственного развития, церебральный паралич, эпилепсия, развитие артериальной гипертензии. В 1-3% случаев детей с ЗРП встречается синдром внезапной детской смерти [9].

Констатируя высокую частоту ЗРП в Украине (по разным регионам от 12 до 36% среди доношенных новорожденных и от 16 до 47% среди недоношенных), возникают серьезные основания необходимости прогнозирования дальнейшего роста данного синдрома в последующих поколениях [8]. С одной стороны, в условиях современных экологических проблем, социальной напряженности, высокой степени урбанизации быстрыми темпами ухудшается репродуктивное здоровье населения. Во-вторых, усовершенствование медицинских и организационных аспектов, специализированной помощи женщинами с разными видами акушерской и экстрагенитальной патологии способствуют сохранению беременности и вынашиванию жизнеспособного ребенка при значительно большем, чем раньше, количестве беременностей. В сегодняшних условиях военной агрессии против Украины ситуация усугубляется ухудшением питания и условий жизни женского населения, непомерной

стрессовой нагрузкой, разрушением значительной части медицинской инфраструктуры в пострадавших и временно оккупированных регионах, что позволяет ожидать увеличение случаев патологического течения беременности, в том числе и развитие ЗРП.

Таким образом, есть все основания полагать, что в системе мер антенатальной охраны плода при беременности высокого риска профилактике, диагностике и лечению состояний, приводящих к ЗРП, должно быть отведено одно из важнейших мест. Однако в результате анализа современной медицинской литературы можно заключить, что при ЗРП лечебные мероприятия начинают применять главным образом уже после формирования устойчивой плацентарной недостаточности. Традиционная терапия направлена главным образом на компенсацию плацентарной дисфункции и содержит немало компонентов, но в то же время эффективность многих подходов не доказана.

Современные акценты в предупреждении развития ЗРП должны быть направлены не на лечение, а на предупреждение плацентарной недостаточности и дисфункции плаценты.

Различают симметричную (гипотрофический вариант), более раннюю, и асимметричную (гипопластический и диспластический варианты), более позднюю, формы ЗРП, которые встречаются в соотношении 1:4 и различаются между собой по этиологическому фактору, времени возникновения, степени нарушения состояния плода и прогнозу его жизнеспособности [2].

Однако в соответствии с современными данными необходимо заметить, что принципиально важно не только определение форм ЗРП, но и тщательное исследование анатомических параметров плода, маточного, плацентарного и плодового кровообращения. При развивающейся симметричной форме с ранних сроков беременности все органы плода равномерно уменьшены. Этиологическими факторами могут быть внутритрубные инфекции, хромосомные аномалии, нерациональное питание матери, курение, злоупотребление алкоголем, психоэмоциональный стресс.

Асимметричной форме присуще непропорциональное развитие различных органов плода. В меньшей степени отстают в развитии головной мозг и скелет плода, в большей – страдают паренхиматозные органы, прежде всего печень. Эта форма чаще всего возникает в III триместре беременности на фоне плацентарной дисфункции, вызванной различными экстрагенитальными заболеваниями и осложнениями беременности. Следует заметить, что реже возникающая симметричная форма является более опасной в прогностическом плане для дальнейшего развития и рождения ребенка [2, 3].

Особое место в этиологии ЗРП принадлежит острым и хроническим инфекциям. Частота ретардационного синдрома у пациенток с вирусной и бактериальной инфекцией достигает 50-60%. Этот феномен в значительной степени обусловлен тропизмом возбудителей к определенным эмбриональным тканям, которые характеризуются усиленным метаболизмом и являются идеальной средой для размножения микроорганизмов. По данным разных авторов, примерно 10-15% случаев ЗРП связаны с хронической внутритрубной инфекцией (вирус крас-

нухи, цитомегаловирус, токсоплазмоз, сифилис) [2, 3].

Возбудителем, который в этой ситуации чаще всего идентифицируется, является цитомегаловирус, вызывающий цитолитиз, вторичное воспаление, фиброз и образование кальцификатов в фетоплацентарном комплексе. Врожденная краснуха также повышает вероятность формирования ЗРП. Другими вирусами, способными привести к ЗРП, являются вирусы герпеса, ветряной оспы, гриппа, полиомиелита, возбудители хламидийной инфекции. Сегодня к дискутабельным вопросам влияния на рост и развитие плода добавились и проблемы, связанные с перенесенной во время беременности коронавирусной болезни, в частности, влияние постковидного эндотелиита на маточно-плацентарный кровоток.

Многоплодная беременность также в 20-30% случаев сопровождается ЗРП вследствие плацентарной недостаточности, синдрома фето-фетальной трансфузии, врожденных аномалий развития [2].

Чем раньше выявляется ЗРП, тем чаще у плода можно обнаружить хромосомную патологию и пороки развития [10].

К развитию ЗРП могут приводить экстрагенитальные заболевания матери (метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хронические заболевания мочевыделительной системы, аутоиммунный тиреоидит и др.). ЗРП возникает в результате нарушения снабжения плода питательными веществами и кислородом, а также их усвоения [2, 3, 5]. Появились убедительные данные о роли таких заболеваний и состояний у матери, как избыточная масса тела/ожирение, анемия и преэклампсия в анамнезе, привычное невынашивание, преждевременные роды и ЗРП в прошлых беременностях [2, 11, 12]. Среди других материнских факторов, приводящих к развитию ЗРП, можно выделить низкую массу тела и рост женщины, юный возраст, наличие большого количества родов с маленьким интергенетическим интервалом в анамнезе [10].

Артериальная гипертензия является наиболее частым фактором возникновения ЗРП. При повышении АД ухудшается кровоток в спиральных артериях, отвечающих за процессы перфузии в плаценте. Эти изменения приводят к уменьшению количества кислорода и питательных веществ, поступающих к плоду. Кроме того, на фоне артериальной гипертензии могут возникать инфаркты плаценты [4].

Ожирение матери, как одно из проявлений метаболического синдрома, может способствовать ЗРП, что обусловлено нарушениями гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции, снижением фибринолитической активности крови, нарушением инвазии трофобласта и плацентарной дисфункции [12]. Отрицательно влияют на рост плода несбалансированное питание матери, курение, злоупотребление алкоголем, некоторые медикаменты. Так, практически у всех новорожденных с фетальным алкогольным синдромом выявляются признаки ЗРП [3].

Доказано, что в основе патогенеза ЗРП лежит плацентарная недостаточность. В течение последнего десятилетия фокус внимания в акушерстве меняется от исследований плода и плаценты на раскрытие закономерностей формирования эмбриофетальной системы и ее функцио-

нирования в ранние сроки беременности. Люди, рожденные с малым весом, болеют больше, умирают раньше и живут меньше, чем рожденные с нормальной массой тела [13, 14].

При этом проблема маловесных детей заложена не в отставании от физического развития, а в склонности к соматическим заболеваниям на протяжении жизни и частому снижению интеллектуальных способностей.

Оплодотворение – это не просто сочетание ядерного материала яйцеклетки и сперматозоида, но и сложный комплекс биологических процессов. Имплантация бластоцисты в эндометрий является успешной, когда своевременно происходят изменения в дифференциации клеток эндометрия с формированием «окна имплантации», достижением бластоцистой стадии «зрелости» и полной синхронизацией этих процессов [3].

Морфологическая полноценность эндометрия в значительной степени обусловлена полноценностью пиноподий в период имплантационного окна. Для интенсификации маточно-плацентарного кровообращения, скорость которого в ранние сроки беременности увеличивается в пять раз, происходит гестационная перестройка маточных артерий. 50% поверхности эндометрия с пиноподиями – благоприятный признак для имплантации и развития беременности. Важно, что эстрогены тормозят образование пиноподий, поэтому при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий и в процессе стимуляции овуляции следует тщательно вычислять дозы используемых эстрогенов.

Уменьшение темпов неоваскуляризации в плаценте и рост сосудистого сопротивления в матке могут быть одними из основных причин ранних эмбриональных потерь, а в более поздние сроки гестации – преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии и внутриутробной ЗРП. Снижение плацентарного кровотока активизирует синтез вазопрессорных веществ плацентой, что усугубляет дисфункцию эндотелия со всеми негативными последствиями как для матери (преэклампсия, повышение артериального давления), так и для плода (дистресс, ЗРП, антенатальная гибель) [4, 15].

К причинам первичной плацентарной недостаточности (ППН) следует отнести оксидативный стресс в органах репродуктивной системы за счет дефицита основных нутриентов – фолатов, железа, магния, вит. Д; гормональный дисбаланс (недостаточность лютеиновой фазы, синдром поликистоза яичников, гиперандрогения и т.п.); экстрагенитальную патологию у матери (ожирение, сахарный диабет, гипертензивные расстройства); голодание, стресс и, как следствие, – нарушение формирования спиральных маточных артерий и их эндотелия.

В норме при физиологическом течении беременности происходит 2 волны инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии:

- 1 волна (инвазия в эндометриальные сегменты спиральных артерий) - 6 - 8 недель

- 2 волна (инвазия в миометриальные сегменты спиральных артерий) – 14 - 16 недель.

Происходит гестационная перестройка сосудов беременной как главная составляющая физиологического формирования плода: при нормальном течении бере-

менности ворсины хориона начинают вращаться в децидуальную оболочку, клетки трофобласта погружаются в эндометрий, срастаясь со спиральными артериями, а вот насколько интенсивно будет погружаться трофобласт, зависит от количества оксида азота. В этот период эндотелиальные клетки (внутренний слой сосудов) спиральных артерий замещаются клетками трофобласта, в этом участке атрофируется гладкая мускулатура спиральных артерий. Таким образом, образуются маточно-плацентарные сосуды, имеющие вид широко раскрытой трубы. Поскольку у них нет эндотелия и мышц, эти сосуды не могут сокращаться [4].

Одним из основных модуляторов основных функций эндотелия считается оксид азота. Оксид азота является самым сильным среди всех известных вазодилаторов, главным субстратом для синтеза которого в организме выступает аргинин. Участки маточных сосудов сохраняют расширенное состояние благодаря физиологической интенсификации системы L-аргинин/оксид азота. При недостаточной инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии в них сохраняется гладкомышечная структура, адренергическая иннервация и, соответственно, способность реагировать на действие вазоактивных медиаторов. Это обуславливает необходимость достаточного уровня оксида азота в организме женщины еще в преддверии зачатия [4, 16].

Развитие плацентарной недостаточности в условиях патологического состояния спиральных артерий (на фоне недостаточности уровня NO) происходит в несколько этапов: сначала развивается гиперэластический артериосклероз спиральных артерий миометрия в участке плацентарной площадки. В дальнейшем нарушается процесс инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, что является импульсом к формированию аномального маточно-плацентарного кровотока. При этом кардинально меняются реологические свойства крови, гемостаз, микроциркуляция, в результате чего нарушаются метаболическая и транспортная функции плаценты, ухудшается газообмен и снабжение плода питательными и пластическими веществами. Торможение кровотока в артериях пуповины, ухудшение интраплацентарной оксигенации вследствие нарушения транспортировки кислорода из межворсинчатого пространства в сосуды пуповины считают главными факторами развития ЗРП и дистресса плода. В случае неблагоприятной акушерской ситуации плацентарная дисфункция сопровождается нарушением дыхательной функции плаценты и вызывает дистресс плода [16].

ЗРП может привести к целому спектру перинатальных осложнений, включая внутриутробную гибель плода, асфиксию, аспирацию околоплодных вод, содержащих меконий, повышение частоты операций кесарева сечения. Долгое время считалось, что стресс, который переживает плод с задержкой роста, приводит к раннему созреванию, что снижает перинатальную заболеваемость у недоношенных с ЗРП по сравнению с новорожденными с нормальным физическим развитием при рождении [17-19].

Степень проявления перинатальных осложнений и заболеваний зависит от варианта и степени тяжести ЗРП. При ЗРП I степени дети, не имевшие тяжелых ослож-

нений в ante- и неонатальном периодах, как правило, догоняют своих ровесников (соответствующих гестационному возрасту при рождении и не имевших ЗРП) в физическом развитии до 6 месяцев жизни, реже – во втором полугодии. Они могут отставать в психомоторном развитии. Инфекционная заболеваемость не превышает заболеваемость ровесников без ЗРП. При ЗРП II степени большинство детей догоняют своих ровесников по физическому развитию до 1 года, однако у некоторых из них повышена инфекционная заболеваемость и отмечается отставание в психомоторном развитии в первые 2 года жизни.

У таких детей могут рано развиваться железодефицитная анемия, рахит, а в дальнейшем наблюдаться признаки легкой мозговой дисфункции (невропатические нарушения, инфантилизм психики, невротические реакции и др.). У детей с III степенью ЗРП, а также с его диспластическим вариантом, прогноз всегда следует делать с осторожностью. Отставание физического и психомоторного развития у них может быть длительным (до 3-4 лет и более), у 10-15% из них в дальнейшем развиваются признаки органического поражения ЦНС (детский церебральный паралич, эпилепсия, прогрессирующая гидроцефалия, отставание в психическом развитии и даже олигофрения и др.). При III степени ЗРП очень высока инфекционная заболеваемость уже в неонатальном периоде, каждый 3-4 ребенок переносит сепсис. В конце 80-х – начале 90-х годов появились труды, в которых была доказана связь СЗРП с развитием во взрослом возрасте гипертонической болезни, сахарного диабета. Генез этой связи не установлен, но гипертоническую болезнь связывают с усиленным синтезом в перинатальном периоде ангиотензина II (ангиотрофический фактор для гладкой мускулатуры сосудов, фактор роста сосудов во время внутриутробного периода) при хронической внутриутробной гипоксии [2, 10, 14, 20].

Отдельную группу детей составляют недоношенные новорожденные с ЗРП. Известно, что у них отмечается вначале меньшая доля жира в организме и быстрое увеличение объема жировой массы в неонатальном периоде, что может являться неблагоприятным признаком дальнейшего развития и состояния здоровья.

Дети, родившиеся с ЗРП, находятся в группе повышенного риска развития таких неонатальных осложнений, как гипотермия (выражена меньше, чем у недоношенных детей, возникает из-за относительно большой поверхности тела относительно его массы), гипогликемия (недостаточность запасов гликогена в печени и мышце сердца ограничивает способность к глюконеогенезу), гипокальциемия (сопровождает гипоксические изменения у детей с ЗРП, но не проявляется в чистом виде), высокая вязкость крови (полицитемия – является общей проблемой, особенно у новорожденных, перенесших пролонгированную внутриутробную гипоксию вследствие повышенного уровня эритропоэтина), желтуха, некротический энтероколит (НЭК), тромбоцитопения и почечная недостаточность [20].

Именно для НЭК доказана прямая корреляционная связь с гестационным возрастом, малой массой при рождении, длительным нахождением в отделении интен-

сивной терапии, измененным биоценозом кишечника [21].

У маловесных недоношенных повышен риск формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии. Также у них больше распространены неврологические осложнения: легкая степень составляет 10%-45%, тяжелая – 7-9%. В дальнейшем у этой группы детей сохраняется отставание в психомоторном развитии, прогрессирующие нарушения зрения и слуха, а в структуре заболеваемости доминирующее положение занимают болезни органов дыхания, второе же и третье места занимают болезни нервной системы и крови [3, 20].

Современные реалии создают новые вызовы: период пандемии COVID-19 выявил существенное повышение частоты акушерских и перинатальных осложнений, в том числе и развития ЗРП, именно в когорте женщин, перенесших это заболевание в период гестации. Так, отмечен повышенный риск преждевременных родов среди беременных с COVID-19: в исследовании, которое включало женщин с инфекцией COVID-19 во II триместре, выявлены более высокие показатели преждевременных родов, мертворождения и дистресса плода. Частота преждевременных родов была значительно увеличена у симптоматических больных по сравнению с бессимптомными матерями [22].

Плацентарные ткани во время беременности COVID-19 показали повышенную распространенность децидуальной артериопатии и другие признаки гипоперфузии сосудов у матери, что приводит к аномалии оксигенации и неблагоприятным перинатальным последствиям. Эти изменения могут свидетельствовать об осложнениях, связанных с плацентарной вирусной инфекцией, системным воспалением (цитокиновый шторм), гипоксией матери или состоянием гиперкоагуляции [23].

Это мнение подтверждают и последние исследования по влиянию разных штаммов COVID-19 на сосудистую систему плаценты. Определено, что инфекция SARS-CoV-2 в период беременности тесно связана с признаками мальперфузии сосудов матери (МСМ), особенно децидуальной артериопатией. Эта связь более выражена в периоды высокой циркуляции вариантов Альфа/Гамма, Дельта и Омикрон. Ускоренное созревание ворсинок плаценты/хориона было резко и значительно повышено при COVID-19 от средней до тяжелой степени, в то же время частота МСМ и децидуальной артериопатии увеличивалась при более тяжелом течении COVID-19.

МСМ представляет собой совокупность находок, связанных с гипертоническими расстройствами во время беременности, включая преэклампсию, а децидуальная артериопатия является совокупностью поражений, связанных с неудачной адаптацией сосудов матки во время беременности, и считается причиной преэклампсии.

Взаимодействие инфекции SARS-CoV-2, тяжести COVID-19 и сопутствующих заболеваний, включая гипертонию во время беременности, диабет во время беременности и ожирение до беременности, является достаточно сложным. Однако доказано, что более тяжелый COVID-19 во время беременности был связан именно с сопутствующими заболеваниями. Так, при заражении штаммом Омикрон на фоне ожирения были более выра-

жены изменения сосудов плаценты. Все исследователи сходятся во мнении, что заражение SARS-CoV-2 во время беременности достоверно связано с развитием преэклампсии [24]. Частота неблагоприятных результатов беременности, включая мертворождение, увеличилась с появлением новых штаммов, включая Дельта-вариант и Омикрон.

Морфофункциональные нарушения в хорионе/плаценте у беременных с COVID-19 являются основным патогенетическим фактором развития преэклампсии, ЗРП, антенатальной гибели плода, нарушенного состояния плода и новорожденных.

В случаях беременности с подтвержденной COVID-19 инфекцией наиболее частыми осложнениями течения беременности, состоянием плода и новорожденного являются: фетальный и респираторный дистресс (10,7%), преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды (17,3-39%), ЗРП (10%); высшая вероятность антенатальных кровотечений, приводящих к антенатальной гибели плода (преждевременное отслоение/инфаркт плаценты; предлежание плаценты).

Популяционное исследование, проведенное в Великобритании, включившее >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 1000 и 13,4 на 1000), ОР 2,21 (95% ДИ, 1.58-3.11; P<0,001) [25].

В то же время частота преждевременных родов на фоне коронавирусной болезни выросла до 17,28%, 94% из которых – ятрогенные (в среднем, 47% – по показаниям со стороны матери, около 15% – со стороны плода), а риск самовольных аборт в острый период болезни составляет до 2% [26].

Рост частоты преждевременных родов на фоне COVID-19 приводит, соответственно, и к росту количества недоношенных новорожденных, часто в сочетании с ЗРП. Это требует тщательной профилактики нарушений состояния здоровья таких детей еще внутриутробно, целью которых является создание запаса времени (до 3 суток) для профилактики РДС у новорожденного (нифедипин, атосибан) и снижение риска внутримозговых кровоизлияний у новорожденного (магния сульфат).

Учитывая все вышеупомянутые факторы риска и влияние эндогенных и экзогенных факторов, возникает актуальный вопрос о возможностях определенных медицинских вмешательств в профилактике и коррекции ЗРП именно у женщин, перенесших коронавирусную болезнь во время беременности.

Как уже было отмечено выше, участки маточных сосудов сохраняют расширенное состояние благодаря физиологической интенсификации системы L-аргинин/оксид азота, что, в свою очередь, обеспечивает полноценный активный кровоток между маткой и хорионом/плацентой и способствует правильному формированию плода и его роста в соответствии с гестационным сроком.

Инфицирование  $\beta$ -коронавирусом SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавирус-2) изменяет гомеостаз эндотелия сосудов, способствуя воспалительному процессу, что наносит вред и способствует

протромботическому состоянию. Прямая вирусная цитотоксичность, вызванная SARS-CoV-2, приводит к гибели эндотелиальных клеток, таким образом изменяя функции сосудов. Кроме того, инфекция SARS-CoV вызывает эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и снижает уровень оксида азота (NO), таким образом усиливая сосудистые повреждения, что способствует тромбозу из-за изменения гомеостаза. Оксид азота представляет собой плейотропную молекулу, которая вызывает вазодилатацию, регулирует иммунный ответ, подавляет агрегацию тромбоцитов и уменьшает адгезию клеток к эндотелию сосудов. Кроме того, NO действует непосредственно против инвазивных агентов, проявляя антибактериальную, противовирусную и противогрибковую активность. Поддержка гомеостатического уровня NO может быть полезна в качестве профилактики ЭД, вызванной коронавирусом [27].

Так, многие современные руководства и международные рекомендации отмечают важную роль раннего применения L-аргинина, который является субстратом для NO, что дает возможность профилировать как нарушение трансформации маточных артерий на ранних этапах гестации, так и нарушение их эндотелиальной функции, и, соответственно, предупредить развитие преэклампсии, плацентарной дисфункции и ЗРП [28, 29].

Именно незаменимый донатор оксида азота L-аргинин является единственным субстратом для его синтеза. Превращение L-аргинина в NO – это физиологический процесс, направленный на поддержание нормального функционирования эндотелия. При патологии беременности благодаря эндотелий-протективному действию NO уменьшается нарушенную проницаемость и тромборезистентность сосудов, предотвращает гиперкоагуляцию, снижает чувствительность сосудов к сосудосуживающим агентам (эндотелину, ангиотензину, тромбоксану), вызывающим генерализованный вазоспазм. Аргинин после предварительной биотрансформации в оксид азота оказывает сосудорасширяющее действие, положительно влияет на свертываемость крови и функциональные свойства циркулирующих элементов крови [4].

Появились новые убедительные данные о роли L-аргинина в активации Т-звена иммунитета при коронавирусной инфекции и соответственно блокировании определенных звеньев развития «цитокинового шторма». Истощение же запасов L-аргинина ингибирует передачу сигналов рецептора Т-клеток, что в итоге приводит к дисфункции Т-клеток и к увеличению генерации активных форм кислорода, тем самым обостряя воспаление [30]. Следовательно, снижение биодоступности L-аргинина вызывает снижение ответа и функции Т-клеток, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям. Двенадцать недель непрерывного приема L-аргинина значительно снизили уровень IL-21 [31], в то время как NO, как было показано, подавляет пролиферацию и функцию человеческих клеток Th17, что играет важную роль в патогенезе «цитокинового шторма» и гипервоспалительных явлений, которые наблюдаются у пациентов с COVID-19 [32].

В то же время одним из факторов, способствующих углублению гормонального и иммунологического дисбаланса у беременных в постковидный период, является за-

болевание гепатобилиарной системы, ведь именно печень играет ведущую роль в процессах метаболизма и инактивации гормонов, синтезированных надпочечниками, яичниками, а со второй половины беременности — плацентой. Печень превращает жирорастворимые сочетания в водорастворимые, которые затем элиминируются из организма. При этом E2 и его производные превращаются в эстрон и эстриол, а ПГ – в прегнандиол. Именно в печени синтезируются протеины, транспортирующие половые гормоны в органы-мишени. То есть печень поддерживает физиологическое равновесие между половыми гормонами, что обеспечивает физиологическое течение беременности. Нарушение инактивации гормонов в печени приводит к абсолютной или относительной гиперэстрогении, что запускает механизм нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов и вызывает развитие невынашивания беременности. Исходя из того, что у каждой второй женщины беременность протекает на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы, а во время лечения коронавирусной болезни нагрузка на нее в разы возрастает, также пригодится L-аргинин за счет его гепатопротекторных, антиоксидантных, антигипоксических и мембраностабилизирующих свойств, что положительно влияет на энергообеспечение гепатоцитов [33].

Все эти свойства аргинина становятся крайне важными для беременных во время и после перенесенной коронавирусной болезни как с точки зрения профилактики сосудистых нарушений в системе плацента-плод, так и с целью снижения рисков тромбозов.

Современным и многофункциональным, на наш взгляд, является препарат L-аргинина аспаргат в виде 4,2% раствора для инфузий по 100 мл, который влияет на сосудистые и метаболические факторы развития постковидных осложнений, в том числе и ЗРП.

На фоне постковидного эндотелиита нарушаются процессы микроциркуляции и усугубляются гиповолемические изменения в ФПК, что может стать основой развития преэклампсии, плацентарной дисфункции и ЗРП. Использование гиперосмолярных кристаллоидных растворов на основе сорбитола в дозе 10 мл/кг/сут приводит к стабилизации гемодинамики, способствует восстановлению объема циркулирующей крови (ОЦК), улучшению перфузии тканей, характеризуется осмодиуретическим эффектом. Сорбитол, согласно данным FDA, в целом является безопасным веществом (Generally recognized as safe) и может применяться по показаниям практически без ограничений. К тому же, 1 литр препарата содержит: Na+ – 272,20 ммоль; K+ – 4,02 ммоль, Ca++ – 0,90 ммоль, Mg++ – 2,10 ммоль, Cl- – 112,69 ммоль, Lac- – 169,55 ммоль, что также способствует улучшению метаболических процессов в организме и профилактике сосудистых нарушений в разных органах и системах.

**Обсуждение:** Таким образом, существуют пути улучшения медикаментозных возможностей стабилизации постковидных изменений в ФПК при ЗРП и ПД: инфузионный раствор на основе сорбитола, характеризующийся высокой осмолярностью (900 мОсм/л), приводит к дилатации пре- и посткапиллярных сфинктеров, улучшает реологические свойства крови. При ПД и ЗРП на фоне постковида рекомендуемая суточная доза данного пре-

парата составляет 3 мл/кг (200 мл/сут). Для улучшения перинатальных эффектов после его инфузии в объеме 200 мл рекомендуется продолжить инфузию 100 мл 4,2% раствора L-аргинина. Курс лечения – 10 дней с последующим УЗ контролем состояния плода и ФПК. После завершения курса инфузионной терапии рекомендовано продлить пероральный прием L-аргинина аспартата в течение 20 дней.

Все вышеизложенное приводит к необходимости проведения прекоцепционной и гестационной коррекции эндотелиальной дисфункции донаторами NO пациенткам группы риска.

В группах высокого риска развития плацентарной дисфункции, ЗРП, преэклампсии (особенно после перенесенного SARS-CoV-2) показано внутривенное применение L-аргинина 4,2% 100 мл один раз в сутки в течение 10 дней в сочетании гиперосмолярным кристаллоидным раствором на основе сорбитола 200 мл.

L-аргинина аспаргат по 5 мл 4 раза в день (завтрак, обед, ужин и перед сном) в течение 20 дней на этапе прегравидарной подготовки и беременности на амбулаторном этапе. Средняя продолжительность курса терапии L-аргинином составляет 38 суток (от 14 до 180 дней) [4].

**Заключение:** Проведенный анализ доступной литературы и собственный клинический опыт позволяет констатировать, что формирование плацентарной дисфункции и ЗРП после перенесенной во время беременности коронавирусной инфекции часто угрожают дальнейшему развитию ребенка. Одним из путей профилактики этих состояний является насыщение организма женщины донатором оксида азота L-аргинином еще с этапа прегравидарной подготовки, что обеспечит формирование адекватного ангиогенеза и развития эмбриона/плода.

В случае возникновения дополнительных факторов риска, таких как коронавирусная болезнь, может быть полезной комплексная терапия с применением препаратов, улучшающих микроциркуляцию и реологические свойства крови, в комбинации с донатором оксида азота в качестве эндотелий-протективного средства: на первом этапе – внутривенные последовательные инфузии в течение 10 дней 4,2% раствора L-аргинина и гиперосмолярного кристаллоидного инфузионного раствора на основе сорбитола, на втором этапе – прием L-аргинина аспартата в пероральной форме в течение 20 дней под контролем УЗИ состояния плода и ФПК.



### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ України Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Затримка росту плода» №782 29.12.2005р. [Nakaz MOZ Ukrainy Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu z akusherskoi dopomohy «Zatrymka rostu ploda» №782 29.12.2005 (in Ukr.)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0782282-05#Text>.
2. Запорожан В.М., Чайка В.К., Маркін Л.Б., Медвідь В.І., Авраменко Т.В. Акушерство та гінекологія. Національний підручник. – ВСВ «Медицина», 2013. – 1032 с. [Zaporozhan V.M., Chaika V.K., Markin L.B., Medvid' V.I., Avramenko T.V. Akusherstvo ta hinekologhiia. Natsionalnyi pidruchnyk. – VSV «Medytsyna», 2013. – 1032 s. (in Ukr.)]. <http://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2108>.
3. Вдовиченко Ю.П., Танько О.П., Самойлова М.В., Шарашидзе К.Е. Затримка росту плода: клініко-патогенетичні складові та засоби попередження. Адаптація до міжнародних клінічних установ. – Київ, 2017. – 44 с. [Vdovychenko Yu.P., Tanko O.P., Samoiloova M.V., Sharashydzhe K.E. Zatrymka rostu ploda: kliniko-patohenetychni skladovi ta zasoby poperedzhennia. Adaptatsiia do mizhnarodnykh klinichnykh ustanov. – Kiiv, 2017. – 43 s. (in Ukr.)]. [http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/17918/1/2017\\_ZATRIMKA%20ROSTU%20PLODA\\_Sharaшидзе\\_%20ВДОВИЧЕНКО\\_Танько\\_Самойлова.pdf](http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/17918/1/2017_ZATRIMKA%20ROSTU%20PLODA_Sharaшидзе_%20ВДОВИЧЕНКО_Танько_Самойлова.pdf)
4. Бисага Н.Ю. Современные подходы к родоразрешению женщин с задержкой внутриутробного роста плода на фоне преэклампсии // Здоровье женщины. – 2019. – №1(137). – С. 92-95 [Bisaha N.Iu. Sovremennyye podkhody k rodorazresheniuyu zhenshiin s zaderzhkoy vnutritrobnogo rosta ploda na fone pree'klampsiy // Zdorove zhenshchyny. – 2019. – №1(137). – S. 92-95 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.137.92>.
5. Романенко Т.Г., Міцода Р.М., Бобик Ю.Ю., Леміш Н.Ю. Современный взгляд на большие акушерские синдромы (Обзор иностранной литературы) // Здоровье женщины. – 2019. – №2(138). – С. 96-103 [Romanenko T.H., Mitsoda R.M., Bobyk Yu.Iu., Lemish N.Iu. Sovremennyj vzglyad na bol'shie akusherskie sindromy (Obzor inostrannoj literatury) // Zdorove zhenshchyny. – 2019. – №2(138). – S. 96-103 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.138.96>.
6. Soto E., Romero R., Kusano J.P., Oge G., Hussein Y., Yeo L., Hassan S.S., Kim C.J., Chaiworapongsa T. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2012. – Vol. 25. – P. 498-507. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.591461>.
7. Anuk A.T., Tanacan A., Erol S.A., Alkan M., Altinboga O., Celen S., Keskin H.L., Sahin D. Value of shear-wave elastography and cerebral-placental-uterine ratio in women diagnosed with preeclampsia and fetal growth restriction in prediction of adverse perinatal outcomes // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2022. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2081804>.
8. Звягінцев А.С. Проблеми виникнення затримки росту плода у жінок Сумського регіону. Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра; спец.: 14.01.01 - акушерство і гінекологія. – Суми, 2018. – 55 с. [Zviaghintsev A.S. Problemy vynyknennia zatrymky rozvytku ploda u zhinok Sumskoho rehionu. Robota na zdobuttia kvalifikatsiinoho stupenia mahistra; spets.: 14.01.01 - akusherstvo i hinekologhiia. – Sumy, 2018. – 55 s. (in Ukr.)]. <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/68089>.
9. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive (HSE/RCPI). Fetal Growth Restriction – Recognition, Diagnosis & Management: Clinical Practice Guideline. – Ireland, 2014. <https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2021/12/fetal-growth-restriction-recognition-diagnosis-and-management.pdf>.
10. Затримка росту внутрішньоутробного плода. Методичні вказівки для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів / упор. Тучкіна І.О., Вигівська Л.А., Мальцев Г.В., Є.В. Благовещенський, О.Д. Деміденко, Н.Ш. Рогачова, С.В. Покришко, М.М. Шишляков. – Харків: ХНМУ, 2014. – 40 с. [Zatrymka rostu vnutryshn'outrobnogo ploda. Metodichni vkazivki dlya likariv-interniv, likariv akusheriv-ginekologiv, dityachix ginekologiv, pediatrix, simejnih likariv / upor. Tuckkina I.O., Vigiv's'ka L.A., Mal'cev G.V., E.V. Blagoveshchens'kij, O.D. Demidenko, N.Sh. Rogachova, S.V. Pokrishko, M.M. Shishlakov. – Kharkiv: XNMU, 2014. – 40 s. (in Ukr.)]. <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/7951/1/Тучкина%20Затримка%20росту%20внутришгьоутроб.%20плода№20у-кр%20№14-3214.pdf>.
11. German Society for Gynecology and Obstetrics eV (DGGG). Intrauterine growth restriction: Guidelines // Geburtsh Frauenheilk. – 2017. – Vol. 77. – P. 1157-1173. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-080.html>.
12. Alirzayeva Kh. Assessment of risk factors for fetal growth retardation // Health of Woman. – 2020. – Vol. 9-10(155-156). – P. 50-53. <https://doi.org/10.15574/HW.2020.155-156.50>.
13. [http://ukr.ibis-birthdefects.org/iugr/Fetal Growth Restriction. ACOG Practice bulletin no. 227. – February 2021. https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/02/fetal-growth-restriction. 12.09.2022](http://ukr.ibis-birthdefects.org/iugr/Fetal%20Growth%20Restriction.%20ACOG%20Practice%20bulletin%20no.%20227.%20-%20February%202021.%20https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/02/fetal-growth-restriction.12.09.2022).
14. Barker E.D., McAuliffe F.M., Alderdice F., Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., O'Donoghue K., Hunter A., Morrison J.J., Burke G., Dicker P., Tully E.C., Malone F.D. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction // Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 122 (2Pt.1). – P. 248-254. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829ca9a7>.
15. Voskamp B.J., Kazemier B.M., Ravelly A.C., Mol B.W., Pajkert E. Recurrence of small-for gestational-age pregnancy: analysis of the first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands // AJOG. – 2013. – Vol. 208(5). – P. 374.e1-374.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.045>.



16. Живецкая-Денисова А.А., Воробьева И.И., Ткаченко В.Б., Подольский Вол.В., Тиха В.Г. Плацента как зеркало вагитности (огляд літератури) // Здоровье женщины. – 2019. – №3(139). – С. 101-106 [Zhiveckaya-Denisova A.A., Vorob'eva I.I., Tkachenko V.B., Podol's'kij Vol.V., Tixa V.G. Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (ohliad literatury) // Zdorove zhenshchyny. – 2019. – №3(139). – S. 101-106 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.101>.
17. Lausman A., Kingdom J., Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2013. – Vol. 35(8). – P. 741-748. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30865-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30865-3).
18. Trudell A.S., Cahill A.G., Tuuli M.G., Macones G.A., Odibo A.O. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age-fetuses // AJOG. – 2013. – Vol. 208(5). – P. 376.e1-376.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.030>.
19. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O'Donoghue K., Hunter A., Morrison J.J., Burke G., Dicker P., Tully E.C., Malone F.D. Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction – Results of the Multicenter Prospective PORTO Study // AJOG. – 2013. – Vol. 208(4). – P. 290.e1-290.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007>.
20. Неонатологія: навчальний посібник / за ред. Знаменської Т.К. – Київ: Асоціація неонатологів України, Макарів: Софія, 2012. – 980 с. [Neonatology: navchal'nij posibnik / za red. Znamens'koi T.K. – Kiiv: Asociaciya neonatologov Ukraini, Makariv: Sofiya, 2012. – 980 s. (in Ukr.)].
21. Македонський І.О., Знаменська Т.К., Мавропуло Т.К., Горбатюк О.М., Воробйова О.В. Некротизуючий ентероколіт у новонароджених. – Житомир: Видавель О.О. Євенко, 2019. – 208 с. [Makedonskyi I.O., Znamenska T.K., Mavropulo T.K., Horbatiuk O.M., Vorobiova O.V. Nekrotyzuiuchy enterokolit u novonarodzhenykh. – Zhytomir: Vydavets O.O. Yevenok, 2019. – 208 s. (in Ukr.)].
22. Verma S., Bradshaw C., Auyeung N.S., Lumba R., Farkas J.S., Sweeney N.B., Wachtel E.V., Bailey S.M., Noor A., Kunjumon B., Cicalese E., Hate R., Lighter J.L., Alessi S., Schweizer W.E., Hanna N., Roman A.S., Dreyer B., Mally P.V. Outcome of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2 // Pediatrics. – 2020. – Vol. 146(4). – Art. ID. e2020005637. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-005637>.
23. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Golstein J.A. Placental pathology in COVID-19 // Am. J. Clin. Pathol. – 2020. – Vol. 154(1). – P. 23-32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
24. Shanes E.D., Miller E.S., Otero S., Ebbott R., Aggarwal R., Willnow A.S., Ozer E.A., Mithal L.B., Goldstein J.A. Placental Pathology After SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Variant of Concern, Alpha / Gamma, Delta, or Omicron Eras // Int. J. Surg. Pathol. – 2022. <https://doi.org/10.1177/10668969221102534>.
25. 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., Van Der 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>.
26. RCOG. Coronavirus (COVID-19), infection in pregnancy. Guidance. <https://www.rcog.org.uk/media/xsubnsma/2022-03-07-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v15.pdf>. 24.08.2022.
27. Terroni B., Lopes J.R., Chin C.M., Santos J. L. Pleiotropic effects of nitric oxide on SARS-CoV-2 infections // Coronaviruses. – 2021. – Vol. 2(9). – Art. ID. e030821189638 <https://doi.org/10.2174/2666796701999201230121515>.
28. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension / eds. L.A. Magee, P. von Dadelszen, W. Stones, M. Mathai. – 2016. – 434 p. – ISBN: 978-0-9927545-5-6. <https://www.glowm.com/resource-type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource-doc/2768>.
29. Khalil A.A., Tsikas D., Akolekar R., Jordan J., Nicolaides K. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homoarginine at 11-13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study // J. Hum. Hypertens. – 2013. – Vol. 27. – P. 38-43. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.109>.
30. Dean M.J., Ochoa J.B., Sanchez-Pino M.D., Zabaleta J., Garai J., Del Valle L., Wyczechowska D., Baiamonte L.B., Philbrook Ph., Majumder R., Vander Heide R.S., Dunkenberg L., Thylur R.P., Nossaman B., Roberts W.M., Chapple A.G., Wu J., Hicks Ch., Collins J., Luke B., Johnson R., Koul H.K., Rees Ch.A., Morris C.R., Garcia-Diaz J., Ochoa A.C. Severe COVID-19 Is Characterized by an Impaired Type I Interferon Response and Elevated Levels of Arginase Producing Granulocytic Myeloid Derived Suppressor Cells // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – Art. ID 695972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695972>.
31. Liao S.Y., Linderholm A., Showalter M.R., Chen Ch.H., Fiehn O., Kenyon N.J. L-Arginine as a potential GLP-1-mediated immunomodulator of Th17-related cytokines in people with obesity and asthma. // Obes. Sci. Pract. – 2021. – Vol. 7(3). – P. 339-345. <https://doi.org/10.1002/osp4.500>.
32. Бондар М.В., Пилипенко М.М., Лоскутов О.А. Ендотелій — головна мішень коронавірусної інфекції // Медицина неотложных состояний. – 2022. – №18(2). – С. 32-39 [Bondar M.V., Pylypenko M.M., Loskutov O.A. Endotelii — holovna mishen koronavirusnoi infektsii // Medytsyna neotlozhnykh sostoianiy. – 2022. – №18(2). – S. 32-39 (in Ukr.)]. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1467>
33. Олешко В.Ф. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з недостатністю обтураційної функції шийки матки: Дис...канд.мед.наук, 14.01.01: 2017, Київ. 236 с. [Oleshko V.F. Prophylakyya akusherskikh ta perinatalnikh uskladnen u vahitnikh z nedoststnistyuu obturatsiynoyi func-kcii shiyki matki: Dis...kand.med.n. 14.01.01: 2017, 236 s. (in Ukr.)].

## MODERN VIEWS ON THE PROBLEM OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AS A COVID-19 COMPLICATION

I.A. Zhabchenko<sup>1</sup>, I.S. Lishchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "IPAG named after Academician OM Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, Ukraine

**Relevance:** Child growth retardation in utero most often occurs against insufficient intake or absorption of nutrients and oxygen. Such disorders are mainly caused by pathological changes in the fetoplacental system, maternal and fetal organisms, and fetal membranes. Various factors can lead to fetal growth retardation (FGR). Acute infections, gynecological pathologies, endocrine diseases, and malnutrition in women increase the risk of FGR. FGR frequency varies in the population from 3-5% in practically healthy pregnant women to 10-25% with a burdened obstetric-gynecological diagnosis.

Morphological and functional disorders in the chorion/placenta in pregnant women against post-covid endotheliitis are the main pathogenetic factors in the development of preeclampsia, FGR, antenatal fetal death, and impaired state of the fetus and newborns.

**The study aimed to** increase the clinical awareness of the medical community regarding the problem of fetal growth retardation against the background of the coronavirus disease transmitted during pregnancy.

**Methods:** Special literature on the pathogenesis, diagnosis, impact on the life and health of a newborn UGR fetus in women after COVID-19, and the possibilities of medical correction of placental dysfunction during pregnancy were analyzed.

**Results:** The article presents current literature data on the impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on the course of pregnancy and perinatal consequences, particularly on the vascular endothelium and the development of placental dysfunction and FGR; it reflects modern views on potential ways for drug prevention of vascular and metabolic disorders in pregnant women against the backdrop of a coronavirus disease; substantiates using an L-arginine-based drug and a sorbitol-based hyperosmolar crystalloid solution to improve microcirculation.

**Conclusion:** Placental dysfunction and FGR after a coronavirus infection during pregnancy often threaten the child's further development. Sufficient saturation of the gravida's body with L-arginine as a nitric oxide donor, along with microcirculation improvement and the correction of hypovolemic disorders in the fetoplacental blood flow, can prevent FGR in post-COVID women.

**Keywords:** pregnancy, coronavirus disease, post-covid complications, fetal growth retardation (FGR), placental dysfunction, endotheliitis, FGR prevention.

## КОВИДТАН КЕЙІНГІ ЭНДОТЕЛИИТТИҢ АСҚЫНУЫ РЕТІНДЕ ҰРЫҚТЫҢ ӨСУІНІҢ ТЕЖЕЛУІ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСТАР: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

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

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

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** көбінесе жатыршілік кезінде баланың өсуінің артта қалуы қоректік заттар мен оттегінің жеткіліксіз түсуі немесе сіңуі аясында пайда болады. Мұндай бұзылулардың негізгі себептері фетоплацентарлы жүйеде, ана мен ұрық ағзаларында, ұрық қабықтарында патологиялық өзгерістер болып табылады. Ұрықтың өсуінің тежелуі (ҰӨТ) әртүрлі факторлардың әсерінен болуы мүмкін. ҰӨТ қауіпін жедел инфекциялардың, гинекологиялық патологиялардың, эндокриндік аурулардың және әйелдердің жеткіліксіз тамақтануының әсерінен артады. Популяциядағы ҰӨТ жиілігі өте өзгермелі: іс жүзінде сау жүкті әйелдерде 3-5%-дан ауыр акушерлік-гинекологиялық диагнозбен 10-25% - ға дейін.

Ковидтен кейінгі эндотелиит фондында жүкті әйелдердегі хорион/ бала жолдасындағы морфофункционалды бұзылулар преэклампсияның, ҰӨТ, ұрықтың антенатальды өлімінің және ұрық пен жаңа туған нәрестелердің бұзылған күйінің дамуының негізгі патогенетикалық факторы болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты** – жүктілік кезіндегі коронавирустық ауру аясында ұрықтың өсуінің тежелу проблемасы туралы медициналық қауымдастықтың клиникалық хабардарлығын арттыру.

**Әдістері:** COVID-19-дан кейінгі әйелдерде ҰӨТ бар жаңа туған нәрестенің өмірі мен денсаулығына әсері, патогенез, диагностика, сондай-ақ жүктілік кезінде бала жолдасының дисфункциясын дәрі-дәрмекпен түзету мүмкіндіктері туралы арнайы әдебиеттерге талдау жасалды.

**Нәтижелер:** Мақалада COVID-19 (SARS-CoV-2) жүктілік ағымына және перинаталдық салдарға әсері, атап айтқанда қан тамырларының эндотелийіне әсері және бала жолдасының дисфункциясы мен ҰӨТ дамуы туралы заманауи әдеби деректер берілген. Коронавирустық аурудың фондында жүкті әйелдердегі тамырлы және метаболикалық бұзылулардың дәрі-дәрмекпен алдын алудың ықтимал жолдары туралы заманауи көзқарастар көрсетілген. Осы мақсатта сорбитол негізіндегі гиперосмолярлы кристаллоидты ерітіндінің көмегімен микроциркуляцияны жақсартумен бірге L-аргинин негізіндегі препаратты қолданудың орындылығы негізделген.

**Қорытынды:** жүктілік кезінде коронавирустық инфекциядан кейін бала жолдасының дисфункциясы мен ҰӨТ пайда болуы көбінесе баланың одан әрі дамуына қауіп төндіреді. Жүкті әйелдің денесін азот оксиді донаторы L-аргининмен жеткілікті қанықтыру микроциркуляцияны жақсартумен және фетоплацентарлы қан ағымындағы гиповолемиялық бұзылуларды түзетумен қатар, ковидтен кейінгі кезеңдегі әйелдерде ҰӨТ алдын алудың нақты жолдарының бірі деп санауға болады.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, коронавирустық ауру, ковидтен кейінгі асқынулар, ұрықтың өсуінің тежелуі (ҰӨТ), бала жолдасының дисфункциясы, эндотелиит, ҰӨТ алдын алу.

### Данные авторов:

**Жабченко И.А.** – док. мед. наук, профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина, тел. +380675043518, e-mail: izhab@ukr.net, ORCID: 0000-0001-5622-5813

**Лищенко И.С.** – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина ORCID: 0000-0002-0124-765X

**Адрес для корреспонденции:** Жабченко И.А., ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», отделение патологии беременности и родов, 04050, Киев, П. Майбороды, 8

### Вклад авторов:

вклад в концепцию – Жабченко И.А. – 90%, Лищенко И.С. – 10 %

научный дизайн – Жабченко И.А. – 75%, Лищенко И.С. – 25 %

исполнение заявленного научного исследования – Жабченко И.А. – 70%, Лищенко И.С. – 30%

интерпретация заявленного научного исследования – Жабченко И.А. – 70%, Лищенко И.С. – 30%

создание научной статьи - Жабченко И.А. – 75%, Лищенко И.С. – 25%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.



УДК: 618.5-089.888.14-7  
DOI: 10.37800/RM.3.2022.68-73

## ТОЛЫҚ ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ МЕМБРАНАЛАРДЫҢ ПРЕНАТАЛЬДЫ ЖЫРТЫЛУЫНА ИНФЕКЦИЈАЛЫҚ ЭКСТРАГЕНИТАЛДЫ ПАТОЛОГИЯНЫҢ ӘСЕРІНІҢ БОЛЖАМДЫҚ МОДЕЛІ

В. Грушевский<sup>1</sup>, А. Миреева<sup>1</sup>, Г. Грушевская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КЕАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ», Алматы, Қазақстан Республикасы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Қабықшалардың пренатальды жыртылуы толық мерзімді жүктіліктің ең жиі кездесетін асқынуларының бірі болып табылады. Босану болмаған кезде судың ағуы операциялық босанудың санының артуы, ұрықтың азапталуына және ана мен ұрықтың инфекциялық асқынуларына әкеледі.

Қазіргі уақытта қабықшалардың пренатальды жыртылуы этиологиясында жұқпалы фактордың әсер ету теориясы басым, алайда, басылымдардың көпшілігі не-сеп-жыныс инфекцияларын зерттеуге бағытталған, мысалы, бета-гемолитикалық стрептококкты тасымалдау. Сонымен қатар, амниотикалық сұйықтықтың жарылуының болжаушылары ретінде экстрагениталды патологияның болуы және құрылымы туралы қолда бар ғылыми деректер бұл мәселені өзекті және пікірталас тудырады.

Зерттеу мақсаты – толық мерзімді жалғыз жүктілік кезіндегі мембраналардың пренатальды жыртылуының жиілігіне инфекциялық экстрагениталды патологияның әсерін бағалау.

Әдістері: жүкті әйелдер 2 топқа бөлінді: пренатальды қабықшалары жарылған жүкті әйелдер және амниотикалық сұйықтығы бұзылмағандар. Зерттеу барысында 99 жүкті әйелде мембраналардың пренатальды жыртылуының ықтимал себептерін анықтау мақсатында анамнез жүргізілді.

**Нәтижелер:** анамнезді талдау соматикалық анамнезді ауыратын факторлардың жиілігінде айтарлықтай айырмашылықтарды көрсетті, мысалы, созылмалы инфекция ошақтарының болуы ( $p=0,024$ ) және ағымдағы жүктілік кезінде өткен жұқпалы аурулар ( $p=0,0001$ ).

Құрылған модель жұқпалы аурулармен ауырған әйелдерде жүктілік кезінде мембраналардың пренатальды жыртылуын болжауға мүмкіндік береді, оң нәтиженің болжамдық мәні 51,6%, теріс нәтиже 85,3% құрайды. Салыстырмалы тәуекел – 3,5.

**Қорытынды:** Бұл зерттеудің нәтижелері жүктілікке дейін және жүктілік кезінде инфекциялық патологияны уақтылы анықтау және емдеуде толық мерзімді жүктілікте мембраналардың пренатальды жыртылуын азайту мүмкіндігін анықтады.

Салыстырмалы түрде төмен диагностикалық сезімталдық (61,5%) амниотикалық сұйықтықтың пренатальды жыртылуының жиілігіне әсер ететін қосымша шатастыратын факторлардың болуын көрсетеді, бұл әрі қарай зерттеу қажеттілігін көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** мембраналардың пренатальды жыртылуы, инфекциялық аурулар, экстрагенитальды патология.

**Кіріспе:** Ұрық қабықшасының босанғанға дейінгі жыртылуы (ҰҚБЖ) амниотикалыққабықшалардың тұрақты босану әрекеті басталғанға дейін жыртылуы деп аталады. Әр түрлі көздер бойынша бұл асқынудың жиілігі барлық босанудың 17% құрайды [1, 2]. Босану әрекеті болмаған кезде судың кетуі кесарь, ұрықтың дистрессі және жұқпалы асқынулардың (хориоамнионит, эндомиотрит, неонатальды және аналық сепсис) жиілігінің жоғарылауына әкеледі [1].

Қағанақтың тұтастығын бұзудың бастапқыда ұсынылған механикалық теориясы расталмады. Қабықшалардың құрылымымен және олардың жыртылу жиілігімен байланыс табылған жоқ [1]. Бүгінгі күні ҰҚБЖ этиопатогенезіндегі инфекциялық фактордың әсері туралы теория басым болып келеді. Алайда, жарияланымдардың көп бөлігі Бета-гемолитикалық стрептококкты тасымалдау сияқты урогенитальды инфекцияларды зерттеуге бағытталған, ал қағанақ суының ағып кетуіне әсер ететін экстрагенитальды патологияның болуы мен құрылымы туралы мәліметтер қосымша зерттеуді қажет етеді [3, 4].

**Зерттеу мақсаты** - бір ұрықты жүктіліктің толық мерзімінде ұрық қабықшаларының босанғанға дейінгі жыртылу жиілігіне инфекциялық экстрагениталдық патологияның әсерін бағалау.

Зерттеу міндеттері:

1. ҰҚБЖ кезінде экстрагенитальды патологияның жиілігі мен құрылымын анықтау.
2. ҰҚБЖ пайда болуына байланысты анамнезде жұқпалы аурулардың болуының болжамды маңыздылығын зерттеу.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеу Қазақстан Республикасы, Алматы қаласындағы №1 перзентханада 2019 жылдың 25 қыркүйегінен 2020 жылдың 25 қыркүйегіне дейінгі аралықта жүргізілді.

**Қосу көрсеткіштері:** КТГ мәліметтері бойынша жүктілік мерзімі 37 аптадан + 0 күннен 40 аптаға дейін + 6 күн, ұрықтың баспен жатуы, бір ұрықты жүктілік, ұрықтың азапталуының болмауы.

**Алып тастау көрсеткіштері:** көп ұрықты жүктілік, ұрықтың жамбас және дұрыс жатпауы, жатырдағы тыртық, жатыр миомасы, жатыр дамуының ауытқулары, темекі шегу, жалғағыш тіннің дифференциаланбаған дисплазиясының болуы (аяқ-қолдардың варикозды ауруы, митральды қақпақшаның пролапсы, анамнездегі ОНМК, сколиоз және буындардың гипермобилділік синдромы).

Зерттеуге жүктілігі 37 аптадан + 0 күнге дейін 40 аптаға дейін + 6 күн ұрықтың бас жатқан бір ұрықты жүктілігі бар 99 жүкті әйел қатысты. Жүкті әйелдер 2 топқа бөлінді: ҰҚБЖ бар жүкті әйелдер ( $n=31$ ) - зерттеу тобы



және тұтас қағанақ суымен ( $n=68$ ) – бақылау тобы.

Перзентханаға түскен кезде барлық пациенттерде анамнез алынды, сондай-ақ жүкті әйелдердің алмасу карталарының деректерін зерттеу жүргізілді.

Келесі параметрлер талданды: ананың жасы, жүктілік және босану паритеті, гестациялық кезең, жүктіліктің асқынуы, экстрагенитальды патологияның болуы.

Материалды өңдеу IBM SPSS Statistics Build 1.0.0.1447 бағдарламасында жүргізілді. Параметрлік көрсеткіштер қолданылды.

Зерттелетін топтардың деректерін салыстыру үшін Стьюденттің  $t$  көрсеткіші есептелді.

Екі байланыссыз топтағы номиналды және реттік деректерді бағалау үшін Пирсонның Хи-квадрат өлшемдері ( $\chi^2$ ) және Фишердің нақты көрсеткіші ( $F$ ) қолданылды.

Зерттеулер қолданыстағы этикалық қағидаларды сақтай отырып жүргізілді.

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің жергілікті этикалық комиссиясының рұқсаты алынды (IRB00003734 Kazakh National Medical University – Kazakhstan Ethical Committee #1): тіркелген өтінім №608, отырыстың 2018 жылғы 11.06. №7 (71) және 2019 жылғы 25.09. №8 (87) хаттамалары.

Зерттеуге қатысқан пациенттер зерттеуге қағысуға ақпараттандырылған келісімдерін берді.

**Нәтижелер:** Орташа жас пен жүктілік мерзімін зерттеу кезінде топтар арасында нақты айырмашылықтар табылған жоқ (1-кесте).

1-кесте-Зерттеу шеңберіндегі босану паритеті ( $n=99$ )

Параметр	Зерттеу тобы ( $n=31$ )		Бақылау тобы ( $n=68$ )		p
	M±SD		M±SD		
Орташа жасы	26,55±0,76		28,13±0,57		0,098
Жүктілік мерзімі	39,29±0,21		39,06±0,14		0,354

Жүктілік пен босанудың тепе-теңдігін талдау кезінде нақты айырмашылықтар анықталған жоқ (2 және 3-кестелер).

2-кесте-Зерттеу шеңберіндегі жүктілік паритеті ( $n=99$ )

Жүктілік паритеті	Зерттеу тобы ( $n=31$ )		Бақылау тобы ( $n=68$ )		Пирсонның Хи-квадраты p	Фишердің нақты көрсеткіші мәні
	n	M±SD, %	n	M±SD, %		
Бірінші жүктілік	21	67,74±8,40	44	64,71±5,80	0,09	0,77
Қайта жүктілік	00	32,26±8,40	24	35,29±5,80		

3-кесте-Зерттеу шеңберіндегі босану паритеті ( $n=99$ )

Босану паритеті	Зерттеу тобы ( $n=31$ )		Бақылау тобы ( $n=68$ )		Пирсонның Хи-квадраты p	Фишердің нақты көрсеткіші мәні
	n	M±SD, %	n	M±SD, %		
Бірінші жүктілік	23	74,19±7,86	48	70,59±5,53	0,02	0,897
Қайта жүктілік	8	25,81±7,86	20	29,41±5,53		

Экстрагенитальды патология осы зерттеуге енгізілген 99 әйелдің 65-інде ( $65,66±4,77%$ ) байқалды. Қалған 34 ( $34,34±4,77%$ ) қатысушылардың дені сау болып шықты. Экстрагенитальды аурулардың болуы бақылау тобымен салыстырғанда зерттеу тобында анық жиірек байқалды (4-кесте).

4-кесте-Зерттеу шеңберінде экстрагенитальды аурулардың болуы ( $n=99$ )

Параметр	Зерттеу тобы ( $n=31$ )		Бақылау тобы ( $n=68$ )		Пирсонның Хи-квадраты p	Фишердің нақты көрсеткіші мәні
	n	M±SD, %	n	M±SD, %		
ЭГА бар	25	80,65±7,21	40	58,82±5,97	4,45	0,035
ЭГА жоқ	66	19,35±7,21	28	41,18±5,97		

Ескертпе: ЭГЗ – экстрагенитальды аурулар



5-кестеде келтірілген экстрагенитальды патологияның құрылымын талдау зерттеу тобында созылмалы пиелонефриттің (p=0,024) жиі кездесетінін анықтады.

Нозология	Зерттеу тобы (n=31)		Бақылау тобы (n=68)		p
	n	M±SD, %	n	M±SD, %	
Соз.пиелонефрит	11	35,48±8,74	9	13,24±4,14	0,024
Миопия	7	22,58±7,63	10	14,71±4,33	0,372
Семіздік	6	19,35±7,21	9	13,24±4,14	0,464
Соз. гастрит	5	16,13±6,72	7	10,29±3,71	0,449
Эндокринопатия	1	3,23±3,23	4	5,88±2,87	0,540
Соз. бронхит	3	9,68±5,40	4	5,88±2,87	0,536
Басқа	3	3,23±3,23	3	1,47±1,47	0,622

Зерттеу аясында жүктіліктің патологиялық жағдайларын зерттеу кезінде зерттеу тобында жұқпалы аурулар жиі кездесетіні анықталды (p=0,0001). Жұқпалы патологияның құрылымын талдау жедел респираторлық аурулардың C тобында сенімді таралуын анықтады (p=0,031). Деректер 6-кестеде көрсетілген.

6-кесте-Зерттеу шеңберіндегі жүктіліктің асқынулары (n=99)

Нозология	Зерттеу тобы (n=31)		Бақылау тобы (n=68)		p
	n	M±SD, %	n	M±SD, %	
ОРЗ	6	19,35±7,21	2	2,94±2,05	0,031
Симптомсыз бактериурия	4	12,90±6,12	2	2,94±2,05	0,126
Жіті пиелонефрит	5	16,13±6,72	2	2,94±2,05	0,063
Жіті синусит	1	3,23±3,23	2	2,94±2,05	0,941
Анемия	2	6,45±4,49	9	13,24±4,11	0,268
Жүкті әйелдердің құсуы	1	3,23±3,23	0	0	-
Жүктілікті тоқтату қаупі	1	3,23±3,23	2	2,94±2,05	0,941
Барлық жұқпалы аурулар	16	48,39±9,12	8	11,76±3,91	0,0001
Барлық асқынулар	20	64,52±8,74	19	27,94±5,44	0,001

Ағымдағы жүктілік кезінде бастан өткерген инфекциялық аурулардың ҰҚБЖ туындауына әсерін айқындау мақсатында болжам нәтижелері нақты нәтижемен салыстырылды (7-кесте).

Алынған мәліметтер негізінде біз болжау үлгісінің операциялық сипаттамаларын есептедік:

- диагностикалық сезімталдылық – 61,5%;
- диагностикалық ерекшелік – 79,5%;
- оң нәтиженің болжамдық мәні – 51,6%;
- теріс нәтиженің болжамдық мәні – 85,3%;
- абсолюттік тәуекел – 14,7%;
- абсолюттік тәуекелді төмендету – 36,9%;
- салыстырмалы тәуекел – 3,5.

7-кесте-Диагностиканың ұсынылып отырған әдісін зерттеу нәтижелерін бағалау көрсеткіштері (n=99)

Көрсеткіштер	«Анық стандарт» (шынайы)	
	Ұрық қабықшаларының босанғанға дейінгі жыртылуы	Тұтас қағанак суы
Жүктілік кезінде жұқпалы ауруларға шалдыққан	Ұрық қабықшаларының жыртылу болжамы туралы қорытындының сәйкес келуі (шынайы-оң нәтиже) 16 (16,16±3,72)	Жұқпалы аурумен ауырған кезде қағанактың зақымдалмайды(жалған оң нәтиже) 15 (15,15±3,62)
Жүктілік кезінде жұқпалы ауруларға шалдықпаған	Жұқпалы ауру болмаған кезде ұрық қабықшаларының жыртылуы анықталды (жалған теріс нәтиже) 10 (10,10±3,04)	Ұрық қабықшаларының жыртылмауы туралы қорытындының сәйкес келуі (шын-теріс нәтиже) 58 (58,59±4,98)



**Талқылау:** Бұл зерттеумен жас, жүктілік пен босанудың паритеті, жүктілік кезеңі ҰҚБЖ жиілігіне әсер етпейтінін анықталды. Бұл деректер әлемдік зерттеулердің нәтижелеріне сәйкес келеді [4] және пациенттердің белгілі бір санаттарына, мысалы, жасқа байланысты туа біткен адамдарға шамадан тыс назар аудармауға мүмкіндік береді, бұл өз кезегінде ятрогенді асқынулардың санын азайтуға мүмкіндік береді.

Жұқпалы аурулар бақылау тобымен салыстырғанда (p=0,0001) ҰҚБЖ бар пациенттерде жүктіліктің жетекші патологиясы ретінде анықталған. Зерттеу тобында жиі созылмалы пиелонефрит (35,48±8,74) кездеседі, бұл репродуктивті жастағы әйелдерде зәр шығару жүйесінің ауруларын уақтылы анықтау және емдеу шараларын күшейту қажеттілігін көрсетеді.

Бізбен алынған деректер инфекциялық патологияның болуына байланысты қағанак суының босанғанға дейін ағып кетуінің болжамдық үлгісін құруға мүмкіндік берді, ол жүкті әйелдерде жұқпалы аурулардың алдын алу 85,3% ықтималдығымен қағанак суының босанғанға дейінгі ағып кету жиілігін 3,5 есеге төмендетуі мүмкін екенін анықтады.

**Қорытынды:** Жүктілікке дейін және жүктілік кезінде инфекциялық патологияны уақтылы анықтау және емдеу ұрық қабықшаларының босанғанға дейінгі жыртылу жиілігін төмендетуі мүмкін.

Салыстырмалы түрде төмен диагностикалық сезімталдық қағанак суының босанғанға дейінгі ағып кету жиілігіне әсер ететін қосымша араласатын факторлардың болуын көрсетеді, бұл алдағы уақытта зерттеулер жүргізу қажеттілігін білдіреді.

### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Menon R., Richardson L.S. Preterm pre-labor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes // Semin. Perinatol. – 2017. – Vol. 41(7). – P. 409-419. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012>.
2. Zutshi V., Bachani S., Goel S., Arora R., Tiwari S. Pre labour rupture of membranes at term prospective study of expectant management versus induction of labour // International Journal of Basic and Clinical Pharmacology. – 2016. – Vol. 5(4). – P. 1408-1412. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20162443>.
3. Tsakiridis I., Mamopoulos A., Chalkia-Prapa E.M., Athanasiadis A., Dagklis T. Preterm Premature Rupture of Membranes: A Review of 3 National Guidelines // Obstet. Gynecol. Surv. – 2018. – Vol. 73(6). – P. 368-375. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000567>.
4. Middleton P., Shepherd E., Flenady V., McBain R.D., Crowther C.A. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol. 1. – Art. ID CD005302. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005302.pub3>.

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ДОРОДОВЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В ДОНОШЕННОМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В. Грушевский<sup>1</sup>, А. Миреева<sup>1</sup>, Г. Грушевская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Дородовый разрыв плодных оболочек (ДРПО) является одним из наиболее частых осложнений доношенной беременности. Отхождение вод при отсутствии родовой деятельности приводит к увеличению оперативных родов, страданию плода и инфекционных осложнений со стороны матери и плода.

В этиологии ДРПО на сегодняшний день доминирует теория о влиянии инфекционного фактора, однако большинство публикаций сфокусировано на изучении мочеполовых инфекций, например, носительство Бета-гемолитического стрептококка. При этом доступные научные данные о наличии и структуре экстрагенитальной патологии как предикторов излития околоплодных вод не дают полноценной картины, оставляя данный вопрос актуальным и дискуссионным.

**Цель исследования** – оценка влияния инфекционной экстрагенитальной патологии на частоту дородового разрыва плодных оболочек в доношенном сроке одноплодной беременности.

**Материалы и методы:** Беременные были поделены на 2 группы: беременные с ДРПО и с целыми околоплодными водами. В ходе исследования у 99 беременных было проведено исследование анамнеза с целью выявления возможных причин ДРПО.

**Результаты:** Анализ анамнеза показал достоверные различия в частоте факторов, отягощающих соматический анамнез, таких как наличие хронических очагов инфекции ( $p=0,024$ ) и перенесенные инфекционные заболевания во время настоящей беременности ( $p=0,0001$ ).

Созданная модель позволяет прогнозировать ДРПО у беременных, перенесших инфекционные заболевания во время беременности, прогностическая ценность положительного результата составляет 51,6%, отрицательного результата – 85,3%. Относительный риск – 3,5.

**Заключение:** Своевременное выявление и лечение инфекционной патологии до и во время беременности может снизить частоту ДРПО.

Относительно низкая диагностическая чувствительность (61,5%) указывает на наличие дополнительных вмешивающихся факторов, влияющих на частоту возникновения дородового излития околоплодных вод, что говорит о необходимости проведения последующих исследований.

**Ключевые слова:** дородовый разрыв плодных оболочек (ДРПО), инфекционные заболевания, экстрагенитальная патология.

## A PROGNOSTIC MODEL OF THE INFLUENCE OF INFECTIOUS EXTRAGENITAL PATHOLOGY ON THE PRENATAL RUPTURE OF MEMBRANES

V. Grushevskiy<sup>1</sup>, A. Mireeva<sup>1</sup>, G. Grushevskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University NJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** Prenatal rupture of membranes (PROM) is one of the most common complications of term pregnancy. Water breaking in the absence of labor increases operative labor, fetal suffering, and the risk of infectious complications for the mother and fetus.

The etiology of PROM is currently dominated by the theory of the influence of an infectious factor. However, most publications focus on genitourinary infections, for example, carriage of Beta-hemolytic streptococcus. The available scientific data on the presence and structure of extragenital pathology as predictors of amniotic fluid rupture do not give a complete picture, leaving this issue relevant and debatable.

**The study aimed** to assess the impact of infectious extragenital pathology on the frequency of prenatal rupture of membranes in term singleton pregnancy.

**Methods:** Pregnant women were divided into two groups: with PROM or with intact amniotic fluid. In the study, the anamnesis of 99 pregnant women was collected to identify possible causes for PROM.

**Results:** Anamnesis analysis showed significant differences in the frequency of factors aggravating the somatic history, such as the presence of chronic foci of infection ( $p=0.024$ ) and past infectious diseases during the current pregnancy ( $p=0.0001$ ).

The proposed model allowed for predicting PROM in pregnant women with infectious diseases: the positive predictive value was 51.6%, the negative result was 85.3%, and the relative risk was 3.5.

**Conclusion:** Timely detection and treatment of infectious pathology before and during pregnancy can reduce the PROM frequency.

The relatively low diagnostic sensitivity (61.5%) indicates the presence of additional confounding factors that influence the incidence of prenatal water breaking. This suggests the need for further research.

**Keywords:** prelabour rupture of membranes (PROM), infectious diseases, extragenital pathology.

### Данные авторов:

**Грушевский В.Е. (хат жазушы автор)** – ассистент кафедры общей врачебной практики №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77077864940, e-mail: Greny1987@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6490-5800>.

**Миреева А.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013214008, e-mail: Evelio7@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9607-0537>.

**Грушевская Г.М.** – ассистент кафедры общей врачебной практики №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77021999787, e-mail: gulirano.87@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-3044>.

**Хат-хабарларға арналған мекен-жай:** Грушевский В.Е., Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Жарокова 20, кв. 30.

### Авторлардың қосқан үлесі:

концепцияға қосқан үлесі – **Миреева А., Грушевский В.**

ғылыми дизайн – **Миреева А., Грушевский В.**

мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – **Грушевский В., Грушевская Г.**

мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – **Миреева А., Грушевский В.**

ғылыми мақаланың құрылуы – **Грушевский В., Грушевская Г.**

**Қаржыландыру:** Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

**Мүдделер қақтығысы:** Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

**Зерттеудің ашықтығы:** Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

УДК: УДК:616.69-008.6  
DOI: 10.37800/RM.3.2022.74-80

## МАР-ТЕСТ И ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

К.А. Владыченко<sup>1</sup>, А.С. Федорук<sup>1</sup>, В.А. Юзько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина;

<sup>2</sup>Медицинский центр лечения бесплодия, г. Черновцы, Украина

### Аннотация

**Актуальность:** Антиспермальные антитела обнаруживаются у 3-25% мужчин и женщин с диагнозом «бесплодие». Также они могут быть диагностированы у 1-10% здоровых фертильных мужчин. Наличие высокого титра антиспермальных антител – один из факторов мужского бесплодия, который может протекать «скрыто», то есть не вызывать симптомов и ухудшения общих показателей спермограммы.

**Цель исследования** – выявить влияние антиспермальных антител на результаты спермиологического исследования.

**Методы:** В ретроспективный анализ включены результаты обследования 555 мужчин на базе Медицинского центра лечения бесплодия г. Черновцы, Украина. Спермограммы исследовались согласно Руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, 5е изд., с помощью инвертированного микроскопа Olympus CKX41 в камере Маклера. Определение процента сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, проводили с помощью МАР-теста (MAR-test, MAR – mixed antiglobulin reaction).

**Результаты:** Только у 48,3% пациентов можно предположить связь наличия антиспермальных антител с перенесенными оперативными вмешательствами, инфекциями половой системы и отягощенным аллергологическим анамнезом. Большинство изменений в показателях спермограмм коррелировали с процентом сперматозоидов, покрытых IgG.

Выявлена негативная корреляционная связь средней силы между процентом сперматозоидов категории А и процентом сперматозоидов, покрытых IgG. Персистенция IgG в сперме сопровождалась достоверным снижением морфологического качества сперматозоидов. При регрессионном анализе линия тренда демонстрировала, что при наличии 30% сперматозоидов, покрытых IgG, у пациента в эякуляте 100% сперматозоидов будут иметь патологические формы. У 52% пациентов не удалось установить этиологический фактор наличия Ig в эякуляте.

**Заключение:** Выяснено, что наибольшее влияние на показатели спермограмм оказывает наличие IgG. Определено, что повышение уровня антиспермальных антител в сперме приводит к достоверному увеличению процентов патологических форм и уменьшению подвижности сперматозоидов. Прогностически, наличие согласно МАР-тесту 30% и более сперматозоидов, покрытых IgG, с вероятностью 95% будет сопровождаться нарушением морфологии сперматозоидов.

**Ключевые слова:** МАР-тест, мужское бесплодие, диагностика, спермограмма.

**Введение:** В норме клетки, участвующие в сперматогенезе, отделены от иммунокомпетентных клеток с помощью гемато-тестикулярного барьера. Продукция сперматозоидов начинается в 11-13 лет, когда уже сформирована иммунная система, поэтому повреждение гемато-тестикулярного барьера может вызвать иммунный ответ на клетки герминогенного эпителия и сперматозоиды с выработкой антиспермальных антител. Такая ситуация возможна из-за отсутствия антигенов HLA-комплекса на мембране сперматогенных клеток и зрелых сперматозоидов [1].

Антиспермальные антитела (АСАТ) выявляются у 3-25% мужчин и женщин с диагнозом «бесплодие». Также они могут быть диагностированы у 1-10% здоровых фертильных мужчин [2]. Наличие высокого титра АСАТ – один из факторов мужского бесплодия, который может протекать «скрыто», то есть не вызывать симптомов и ухудшения общих показателей спермограммы. Установлена этиологическая связь выработки АСАТ с воспалительными заболеваниями половой системы, травмами яичек, перенесенной двусторонней вазорезекцией, системными заболеваниями, варикоцеле [3]. Патогенетическое действие АСАТ проявляется нарушением акросомальной реакции и созревания сперматозоидов, агглютинацией, увеличением вязкости спермы, ростом уровня оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов. Наличие IgA и IgG на поверхности сперматозоидов может инициировать лейкоцитоспермию и активацию фагоцитоза этих сперматозоидов. В норме фагоцитоз – это естественный механизм для уничтожения «старых» сперматозоидов или их избыточного количества, но при патологии и чрезмерной активации он может приводить к значительному снижению фертильного потенциала мужчины [4-5].

В литературе приведены данные о негативном влиянии АСАТ на эмбриогенез, имплантацию эмбриона, течение беременности и возможность оплодотворения яйцеклетки как *in vivo*, так и *in vitro* [6]. Авторы предполагают, что реакция на антигены сперматозоидов нацеливает иммунную систему матери на антигены мужчины, содержащиеся в эмбрионе [7].

В то же время организм имеет несколько звеньев, которые в норме обеспечивают иммуносупрессивный эффект и предупреждают аутоиммунное повреждение сперматозоидов. Клетки Сертоли производят белок CD-95, вызывающий апоптоз лейкоцитов в паренхиме яичка. Известно, что андрогенные стероидные гормоны обладают способностью уменьшать силу иммунного ответа как местного, так и общего. В семенной плазме имеются компоненты, которые проявляют иммуносупрессивный эффект: простагландины, трансформирующий фактор роста –  $\beta$  [4].

К иммунологическим причинам развития патологии репродуктивной системы мужчин можно отнести выработку антител к гормонам и нейротрансмиттерам, регулирующих функции половой системы. Исследования указывают на возможность выработки аутоантител к фолликулостимулирующему гормону, лютеинизирующему гормону, эстрадиолу, прогестерону, хорионическому человеческому гонадотропину, эндорфинам и серотонину [5]. Поэтому иммунологический контроль за половой системой играет немаловажную роль как в норме, так и при развитии патологических процессов. Данные обо всех звеньях регуляции иммунологического контроля окончательно не выяснены, поэтому эти процессы нуждаются в дальнейшем изучении.

**Цель исследования** – выявить влияние антиспермальных антител на результаты спермиологического исследования.

**Материалы и методы:** В ретроспективный анализ включены результаты обследования 555 мужчин на базе Медицинского центра лечения бесплодия г. Черновцы, Украина. Критериями исключения пациентов из исследования были азооспермия или отсутствие достаточного количества подвижных сперматозоидов, что делало невозможным проведение теста на наличие антиспермальных антител.

Спермограммы исследовались в соответствии Руководством ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, 5е изд. [8] с помощью инвертированного микроскопа Olympus CKX41 в камере Маклера. Определение процента сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, проводили с помощью МАР-теста (MAR-test, MAR-mixed antiglobulin reaction) и набора для определения антиспермальных антител IgG и IgA "SpermMarIgGTest",

"FertiProN.V" (производства Бельгии).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы "STATISTICA" v.10.0 (StatSoft Inc., США).

**Результаты:** Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составлял 32,48±7,96 года. Средний возраст планирования первой беременности показывает тенденцию роста во всем мире. У всех пациентов результаты лабораторного обследования на наличие инфекций половой системы были отрицательными, но в анамнезе у 198 мужчин (35,7%) имелись положительные тесты на хламидиоз (31 пациент – 15,7%), микоплазмоз (67 пациентов – 33,8%), трихомониаз (34 пациента – 17,2%), уреоплазмоз (66 пациентов – 33,3%). Перенесенные инфекции половой системы у этой группы пациентов расценены как вероятный этиологический фактор продукции АСАТ. При этом отмечена тенденция к преобладанию показателей IgA над IgG.

Аллергологический анамнез был отягощен у 23 пациентов (4,1%): бронхиальная астма – 7 мужчин, поллиноз – 16 пациентов.

Оперативные вмешательства в органах репродуктивной системы в анамнезе имели 47 мужчин (8,5%), а именно: односторонняя орхипексия – 4, операция Иванисевича слева – 36, операция Мармара слева – 2, по поводу гидроцеле – 5.

Если подсчитать процент пациентов, у которых можно предположить связь наличия АСАТ по вышеперечисленным причинам, то мы получим только 48,3% случаев.

Для выявления влияния АСАТ на показатели спермиологического исследования применен корреляционный анализ (таблица 1).

Таблица 1 – Корреляционная связь между показателями спермограмм (n = 555)

Пары корреляционной связи		Коэффициент корреляции, r	Достоверность корреляционной связи, p
Процент сперматозоидов категории А	Процент сперматозоидов, покрытых IgG	-0,45	p<0,05
Процент сперматозоидов категории D	Процент сперматозоидов, покрытых IgG	0,43	p<0,05
Количество лейкоцитов	Процент сперматозоидов, покрытых IgA	0,49	p<0,05
Количество лейкоцитов	Процент сперматозоидов, покрытых IgG	0,49	p<0,05
Процент морфологически нормальных сперматозоидов	Процент сперматозоидов, покрытых IgG	-0,46	p<0,05
Процент морфологически патологических сперматозоидов	Процент сперматозоидов, покрытых IgG	0,51	p<0,05

Большинство изменений показателей спермограмм коррелировали с процентом сперматозоидов, покрытых IgG. Эти данные указывают на то, что увеличение уровня IgG играет немаловажную роль в развитии патоспермии.

Выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между процентом сперматозоидов категории А и процентом сперматозоидов, покрытых IgG (рисунок 1).

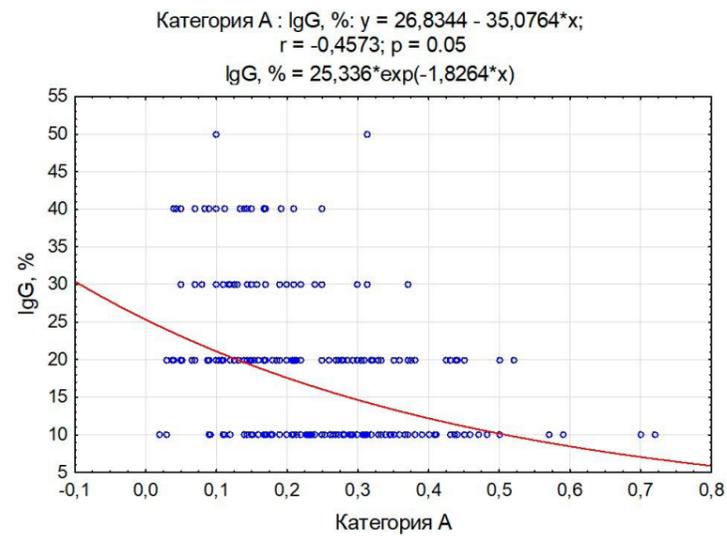


Рисунок 1 – Регрессионный анализ между процентом сперматозоидов категории A и процентом сперматозоидов, покрытых IgG (n=555)

Корреляционный анализ демонстрирует вероятную связь средней силы между процентом сперматозоидов, покрытых IgG, и показателями подвижности сперматозоидов категорий A, D (таблица 1).

Прямая корреляционная связь средней силы установлена между количеством лейкоцитов и процентом сперматозоидов, покрытых IgA (рисунок 2).

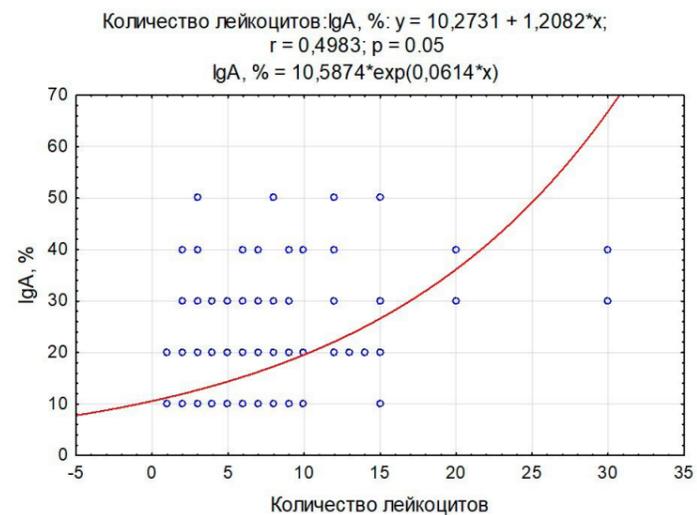


Рисунок 2 – Регрессионный анализ между количеством лейкоцитов и процентом сперматозоидов, покрытых IgA (n=555)

При росте процента сперматозоидов, покрытых IgA, отмечается не только прямая корреляция с количеством лейкоцитов, но и снижение процента сперматозоидов категории A (рисунок 3).

Персистенция IgG в сперме сопровождается возможным снижением морфологического качества сперматозоидов (таблица 1). Линия тренда демонстрирует прогноз: при наличии 30% сперматозоидов, покрытых IgG, у пациентов в эякуляте 100% сперматозоидов будут иметь патологические формы (рисунок 4).

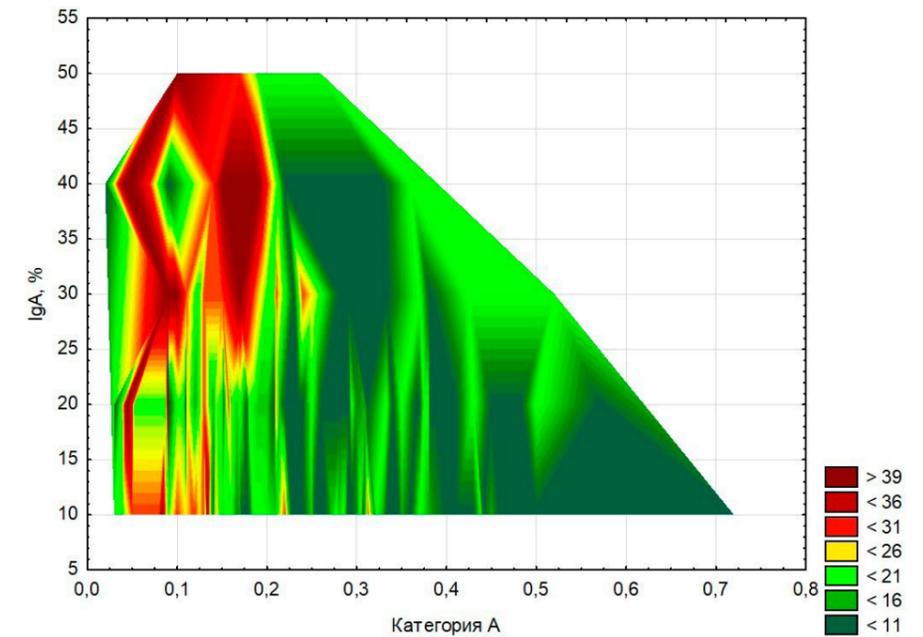


Рисунок 3 – Корреляционный анализ между процентом сперматозоидов категории A и процентом сперматозоидов, покрытых IgA (n=555)

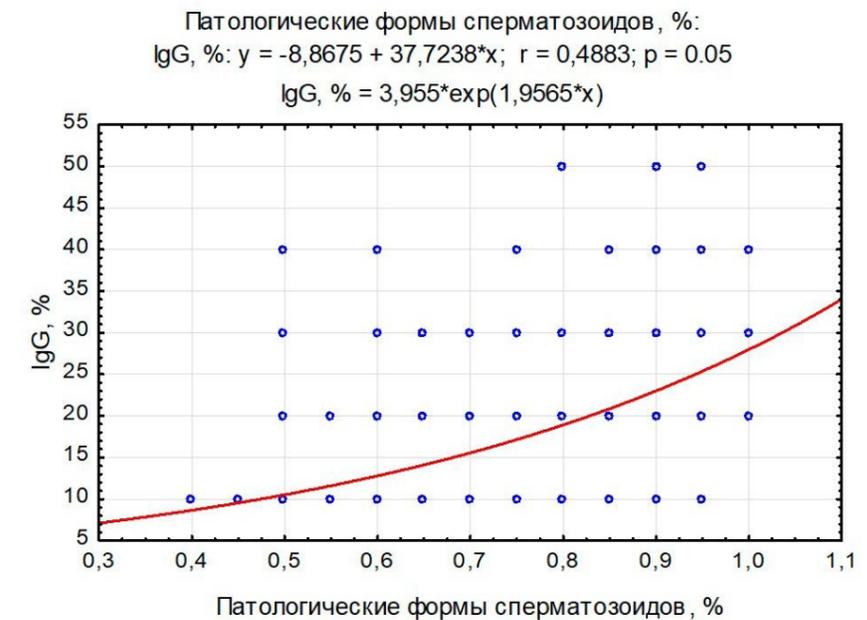


Рисунок 4 –Регрессионный анализ между процентом патологических форм и процентом сперматозоидов, покрытых IgG (n=555)

**Обсуждение:** В настоящее время референтные нормы Ig в спермиологическом исследовании остаются дискуссионными. Этиологический фактор наличия антиспермальных антител более чем в половине случаев не удаётся установить. Наиболее выраженные изменения в показателях спермограмм связаны с персистенцией IgG. Несмотря на рекомендованный производителем тест-системы референсный показатель до 40%, мы считаем, что следует рассматривать более низкий порог этого значения. Роль иммунологических процессов в мужском репродуктивном здоровье окончательно не выяснена, поэтому требуются дальнейшие исследования.

**Заключение:** У 52% пациентов не удалось установить этиологический фактор наличия Ig в эякуляте. Определено, что увеличение количества сперматозоидов, покрытых IgA и IgG, приводит к достоверному увеличению процента патологических форм и уменьшению подвижности сперматозоидов. С помощью регрессионного анализа установлено, что наличие согласно МАР-тесту 30% и более сперматозоидов, покрытых IgG, с вероятностью 95% будет сопровождаться нарушением морфологии сперматозоидов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А. Актуальные вопросы оказания помощи парам с мужским фактором бездетного брака: клинические и организационно-методические аспекты // Андрол. и генит. хирургия. – 2013. – № 4. – С. 7-16 [Bozhedomov V.A., Roxlikov I.M., Tret'yakov A.A. Aktual'nye voprosy okazaniya pomoshhi param s muzhskim faktorom bezdetnogo braka: klinicheskie i organizacionno-metodicheskie aspekty // Androl. i genit. xirurgiya. – 2013. – № 4. – S. 7-16 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-okazaniya-pomoschi-param-s-muzhskim-faktorom-bezdetnogo-braka-klinicheskie-i-organizatsionno-metodicheskie-aspekty>
2. Божедомов В.А., Гузов И.И., Теодорович О.В. Иммунологические причины бездетного брака (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2004. – № 6. – С. 57–62 [Bozhedomov V.A., Guzov I.I., Teodorovich O.V. Immunologicheskie prichiny bezdetnogo braka (obzor literatury) // Problemy reprodukcii. – 2004. – № 6. – S. 57–62 (in Russ.)]. [http://rusmedserv.com/files/jprobrep/Re\\_04\\_06.pdf#page=57](http://rusmedserv.com/files/jprobrep/Re_04_06.pdf#page=57)
3. Khan G-A.N., Agarwal D.K., Rabbani T. Antisperm antibody as a cause of immunological infertility in males // J. Adv. Res. Biol. Sciences. – 2012. – Vol. 4 (1. – P. 1-4. [https://www.researchgate.net/profile/Gouri-Bhoite/publication/317561386\\_Study\\_Of\\_Lipid\\_Profile\\_In\\_Patients\\_With\\_Major\\_Depressive\\_Disorder/links/5954b988aca2729e74bbe9cd/Study-Of-Lipid-Profile-In-Patients-With-Major-Depressive-Disorder.pdf#page=9](https://www.researchgate.net/profile/Gouri-Bhoite/publication/317561386_Study_Of_Lipid_Profile_In_Patients_With_Major_Depressive_Disorder/links/5954b988aca2729e74bbe9cd/Study-Of-Lipid-Profile-In-Patients-With-Major-Depressive-Disorder.pdf#page=9)
4. Cui D., Han G., Shang Y., Liu C., Xia L., Li L., Yi S. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis // Clin. Chim. Acta. – 2015. – Vol. 444. – P. 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.033>
5. Vickram A.S., Dhama K., Chakraborty S. Role of Antisperm Antibodies in Infertility, Pregnancy, and Potential for Contraceptive and Antifertility Vaccine Designs: Research Progress and Pioneering Vision // Vaccines. – 2019. – Vol. 7. – P. 116-148. <https://doi.org/10.3390/vaccines7030116>
6. Lombardo F., Gandini L., Lenzi A., Dondero F. Antisperm immunity in assisted reproduction // J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 62 (1-2). – P. 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2003.08.005>
7. Почерников Д.Г., Герасимов А.М., Гусейнова С.Г., Наумов Н.П. Повышенное содержание антиспермальных антигенов как предиктор неблагоприятного исхода беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий // Андрол. и генит. хирургия. – 2019. – № 1. – С. 69–74 [Pochernnikov D.G., Gerasimov A.M., Guseynova S.G., Naumov N.P. Povyshennoe sodержanie antispermal'nykh antitel kak prediktor neblagopriyatnogo isxoda beremennosti posle primeneniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tehnolo// Androl. igenit. xirurgiya. – 2019. – № 1. – S. 69–74 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-1-69-74>
8. Всемирная организация здравоохранения, Медико-генетический научный центр РАМН. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. – 5 изд. – Издательство "КАПИТАЛ ПРИНТ" ЗАО, 2012. – 291 стр. [Vsemirnaya organizaciya zdravooxraneniya, Mediko-geneticheskij nauchnyj centr RAMN. Rukovodstvo VOZ po issledovaniyu i obrabotke e'yakulyata cheloveka. – 5 izd. – Izdatel'stvo "KAPITAL PRINT" ZAO, 2012. – 291 str. (in Russ.)]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112544>

## MAR-TEST AND SPERMIOLOGICAL INDICATORS

K.A. Vladychenko<sup>1</sup>, O.S. Fedoruk<sup>1</sup>, V.O. Yuzko<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;  
<sup>2</sup>Medical center for the treatment of infertility, Chernivtsi, Ukraine

## Abstract

**Relevance:** Antisperm antibodies are detected in 3-25% of cases in men and women diagnosed with infertility. They can also be diagnosed in 1-10% of healthy fertile men. A high titer of AST is one of the factors of male infertility, which can be "hidden," i. e. not causing symptoms or deterioration of the overall spermogram.

**This study aimed to** identify the effect of antisperm antibodies on spermiological indicators.

**Methods:** The retrospective analysis included the test results of 555 men examined at the Medical Center for Infertility Treatment in Chernivtsi, Ukraine. Spermograms were analyzed following the WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed., using an inverted microscope Olympus CKX41 in the Makler chamber. The percentage of spermatozoa coated with antisperm antibodies was determined using MAR-test (MAR – mixed antiglobulin reaction).

**Results:** Only 48.3% of patients could have a suspected relationship between the presence of antisperm antibodies and undertaken surgery, genital infections, and allergy history. Most changes in sperm counts correlated with the percentage of IgG-coated spermatozoa.

A negative medium-strength correlation was found between the percentage of Category A spermatozoa and the percentage of IgG-coated spermatozoa. The persistence of IgG in semen was accompanied by a reliable decrease in the morphological quality of sperm. In regression analysis, the trend line showed that the presence of 30% IgG-coated spermatozoa resulted in 100% of pathological spermatozoa in the ejaculate. In 52% of patients, Ig in the ejaculate as an etiological factor could not be established.

**Conclusion:** The presence of IgG was found to have the greatest impact on spermogram indices. An increase in antisperm antibodies in the semen was found to lead to a significant increase in the percentage of pathological forms and a decrease in sperm motility. Prognostically, 30% or more of IgG-coated spermatozoa will be accompanied by a violation of the morphology of spermatozoa with a probability of 95%.

**Keywords:** MAR test, male infertility, diagnosis, spermogram.

## СПЕРМИОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУДІҢ МАР-ТЕСТІ МЕН КӨРСЕТКІШТЕРІ

К.А. Владыченко<sup>1</sup>, А.С. Федорук<sup>1</sup>, В.А. Юзько<sup>2</sup><sup>1</sup>Буковинск мемлекеттік медициналық университеті, Черновцы қ., Украина;<sup>2</sup>Бедеулікті емдеу медициналық орталығы, Черновцы қ., Украина

## Аңдатпа

**Өзектілігі:** «Бедеулік» диагнозы бар ерлер мен әйелдердің 3-25% антиспермальды антиденелер анықталуда. Сонымен қатар дені сау фертильді ерлердің 1-10% байқалады.

Антиспермальды антиденелердің жоғары титрінің болуы – «жасырын» түрде болатын, яғни спермограмманың жалпы көрсеткіштерін төмендетпейтін және белгілерін тудырмайтын ерлердегі бедеуліктің бір факторы болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты** – спермиологиялық зерттеулердің нәтижелеріне антиспермальды антиденелердің әсерін анықтау.

**Әдістер:** Ретроспективті талдауға Украина, Черновцы қ. Бедеулікті емдеу медициналық орталығының базасында өткен 555 ерлердің тексеру нәтижелері қосылған. Спермограммалар Маклер камерасындағы Olympus CKX41 инверттелген микроскоптың көмегімен, ДДҰ-ның адамның эякулятын зерттеу және өңдеу бойынша нұсқаулығына, 5-ші басылым, сәйкес зерттелді. Антиспермальды антиденелермен қапталған сперматозоидтардың пайызын анықтау МАР-тесті арқылы жүргізілді (MAR-test, MAR – mixed antiglobulin reaction).

**Нәтижелері:** Пациенттердің тек 48,3% антиспермальды антиденелердің болуын хирургиялық араласулармен, жыныс жүйесінің инфекцияларымен және ауыр аллергиялық тарихпен байланыстыруға болады. Спермограмма көрсеткіштеріндегі өзгерістердің көпшілігі IgG жабылған сперматозоидтардың пайызымен байланысты болды.

А санатындағы сперматозоидтардың пайызы мен IgG жабылған сперматозоидтардың пайызы арасындағы орташа күштің теріс корреляциялық байланысы анықталды. Шәулеттегі IgG тұрақтылығы сперматозоидтардың морфологиялық сапасының сенімді төмендеуімен қатар жүрді. Регрессиялық талдау кезінде тренд сызығы IgG жабылған сперматозоидтардың 30% болған кезде эякуляциядағы пациентте сперматозоидтардың 100% патологиялық формаларға ие болатынын көрсетті. Пациенттердің 52% эякулятта Ig болуының этиологиялық факторын анықтай алмады.

**Қорытынды:** Спермограмма көрсеткіштеріне ең үлкен әсер IgG бар екендігі анықталды. Сперматозоидтардағы антиспермальды антиденелер деңгейінің жоғарылауы патологиялық формалардың пайызының сенімді өсуіне және сперматозоидтардың қозғалғыштығының төмендеуіне әкелетіні анықталды. Болжам бойынша, IgG-мен қапталған сперматозоидтардың 30% немесе одан да көп МАР-тестіне сәйкес болуы 95% ықтималдықпен сперматозоидтардың морфологиясының бұзылуымен бірге жүреді.

*Негізгі сөздер:* МАР-тест, ерлер бедеулігі, диагностика, спермограмма.

## Данные авторов:

**Владыченко Константин Анатольевич** (корреспондирующий автор) – к.м.н., ассистент кафедры урологии и нейрохирургии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина, e-mail: vladychenko@meta.ua, тел.: 8(050)6643166, <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

**Федорук Александр Степанович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нейрохирургии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина, e-mail: fedoruk.oleksandr@bsmu.edu.ua, тел. +380 372 553 754, <https://orcid.org/0000-0002-9433-2430>

**Юзько Виктория Александровна** – врач акушер-гинеколог, Медицинский центр лечения бесплодия г. Черновцы, Украина, e-mail: reprod.cv@gmail.com, тел. 8 (775) 007 0700, <https://orcid.org/0000-0003-2793-8851>

**Адрес для корреспонденции:** Владыченко К.А., Буковинский государственный медицинский университет, Украина 58000, г. Черновцы, пл. Театральная, 2.

## Вклады авторов:

вклад в концепцию – Владыченко К.А.

научный дизайн – Федорук А.С.

исполнение заявленного научного исследования – Владыченко К.А.

интерпретация заявленного научного исследования – Федорук А.С., Владыченко К.А.

создание научной статьи – Владыченко К.А., Юзько В.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: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.3.2022.81-86

## РОЖДЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ СОБСТВЕННОГО РЕБЕНКА У СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ С НАЛИЧИЕМ РЕЦИПРОКНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ У МУЖА В КАРИОТИПЕ

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

<sup>1</sup>ТОО «Геном-Астана» центр репродукции человека, Астана, Республика Казахстан;<sup>2</sup>Центр Репродукции и Генетики «Фертимед», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность:** В статье, на примере клинического случая, описана тактика лечения, позволившая добиться рождения генетически собственного ребенка у супружеской пары со сложным анамнезом.

**Цель публикации** – представить клинический случай беременности и рождения генетически собственного ребенка у супружеской пары с наличием реципрокной транслокации у мужа в кариотипе.

**Методы:** В статье описана модификация тактики лечения, проведенная в последних двух протоколах. В частности, пациентке был назначен рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и рекомбинантный лютеинизирующий гормон (ЛГ) для стимуляции супероовуляции. Каждая программа сопровождалась проведением преимплантационного генетического тестирования анеуплоидий (ПГТ-А). В общей сложности, 10 бластоцист были направлены на генетическое тестирование.

**Результаты:** Описанный клинический случай демонстрирует успешное завершение программы ЭКО рождением генетически собственного ребенка у супружеской пары после применения рекомбинантного ФСГ в сочетании с рекомбинантным ЛГ в ЭКО протоколах.

У мужчины-партнера в кариотипе выявлена реципрокная транслокация между 6 и 11 хромосомами. В трех программах получено 10 бластоцист, пригодных для биопсии и генетического тестирования. ПГТ-А выдало 2 рекомендованных эмбриона в протоколах с применением ФСГ и ЛГ для стимуляции супероовуляции. Второй криоперенос завершился рождением ребенка.

**Заключение:** Для некоторых нормогонадотропных пациенток стимуляция не только ФСГ, но ФСГ и ЛГ в совокупности является оптимальной стратегией для получения генетически здоровых эмбрионов.

**Ключевые слова:** ЭКО, преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий (ПГТ-А), рекомбинантный лютеинизирующий гормон (ЛГ), рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

**Введение:** Известно, что с возрастом у женщины снижается качество яйцеклеток. Это также обуславливается снижающейся активностью лютеинизирующего гормона (ЛГ) и выработкой андрогенов [1]. ЛГ играет важную роль в созревании фолликула, оплодотворении и качестве эмбрионов. Более того, ЛГ влияет на эндометрий, стимулируя децидуализацию и имплантацию эмбриона [2]. Проведено немало рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, которые демонстрируют, что использование рекомбинантного ЛГ совместно с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) улучшает клиническую эффективность у гипогонадотропных женщин любого возраста и нормогонадотропных женщин старше 35 лет [2-4].

В данном клиническом случае мы демонстрируем, что применение ЛГ совместно с ФСГ в программе ВРТ позволило получить генетически здоровые эмбрионы у супружеской пары при наличии реципрокной транслокации в кариотипе мужа.

**Цель публикации** – представить клинический случай беременности и рождения генетически собственного ребенка у супружеской пары с наличием реципрокной транслокации у мужа в кариотипе.

## Описание клинического случая

*Анамнез супружеской пары и предыдущие попытки*

У пациентки – кариотип в норме. У партнера (мужчины) в кариотипе обнаружена реципрокная транслокация между 6 и 11 хромосомами. До обращения в ТОО «Геном-Астана» в январе 2019 года супружеская пара имела три безрезультатные попытки ЭКО с генетическим тестированием в силу отсутствия рекомендованных к переносу эмбрионов или отрицательного результата. Две программы были проведены в клиниках Стамбула и Москвы и представляли собой короткие протоколы с использованием только рекомбинантного ФСГ в качестве стимуляции супероовуляции. Третья попытка с применением рекомбинантного ЛГ в суммарной дозе 300 МЕ была проведена в одной из клиник Республики Казахстан. На момент проведения ЭКО-программ возрастной диапазон женщины составлял 33-36 лет, мужчины – 29-32.

Временная шкала предыдущих попыток ЭКО в описываемом случае представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала предыдущих (неудачных) попыток ЭКО

Дата	Событие
Октябрь-Ноябрь 2015 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А (Применение рекомбинантного ФСГ)
Апрель-Май 2017 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А (Применение рекомбинантного ФСГ)
Февраль 2018 г.	Стимуляция суперовуляции, программа классическое ЭКО+ИКСИ+ FISH диагностика (Применение рекомбинантного ФСГ+ЛГ)

Примечания: ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ПГТ-А – преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Контролируемая овариальная стимуляция (опыт ТОО «Геном-Астана») в клинике ТОО «Геном-Астана» супружеская пара суммарно провела три программы ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием анеуплоидий (ПГТ-А) с 2019 по 2021 год включительно. На момент вступления в программу показатели гормонов у пациентки были следующие: ФСГ = 5.1 мМЕ/мл, ЛГ = 7.6 мМЕ/мл, тестостерон = 1.06 нмоль/л, эстрадиол = 54.2 пг/мл, АМГ = 13.31 нг/мл; менструальный цикл – регулярный, яичники мультифолликулярные, диагноз «поликистоз» не выставлялся.

Во всех программах были проведены интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) и ПГТ-А. Процедуры ИКСИ и биопсия в целях ПГТ-А детально описаны в работе Фирсовой и др. [5].

Первую программу в клинике ТОО «Геном-Астана» пара провела в 2019 году. Был назначен короткий протокол, суммарная доза ФСГ составила 1350 МЕ. На 6 день стимуляции был добавлен антагонист 0,25 мг. Триггером служил агонист 0,2 мг. Через 36-37 часов от триггера проводилась трансвагинальная пункция с забором ооцитов. Первая стимуляция в нашей клинике повторила опыт зарубежных коллег, так как был назначен только рекомбинантный ФСГ. Были получены 4 бластоцисты, генетическое тестирование методом секвенирования нового поколения (NGS) выдало отсутствие эмбрионов, рекомендованных к переносу.

В следующую программу супружеская пара вступила в январе 2020 года. Было принято решение изменить тактику. Для стимуляции суперовуляции пациентке были назначены рекомбинантные ФСГ и ЛГ. Суммарные дозы ФСГ и ЛГ составили 1350 МЕ и 675 МЕ, соответственно. На 7 день стимуляции был подключен антагонист 0,25 мг. Триггером назначили агонист 0,2 мг. Через 36-37 часов от триггера провели трансвагинальную пункцию с забором ооцитов. Были получены 3 бластоцисты, заключение ПГТ-А методом NGS продемонстрировало наличие одного эмбриона, рекомендованного к переносу. Криоперенос состоялся 1 июля 2020 года, результат – отрицательный.

В финальную программу супружеская пара вступила в мае 2020 года. Опыт решили повторить, так как именно с дополнительным назначением рекомбинантного ЛГ, удалось получить один здоровый эмбрион. Для стимуляции суперовуляции пациентке был назначен рекомби-

нантные ФСГ и ЛГ, суммарные дозы ФСГ и ЛГ составили 1350 МЕ и 675 МЕ соответственно. На 7 день стимуляции был подключен антагонист 0,25 мг. Триггером был назначен агонист в дозе 0,2 мг. Через 36-37 часов от триггера провели трансвагинальную пункцию с забором ооцитов. Были получены 3 бластоцисты. В связи с коронавирусной пандемией в 2020 году, выслать биоптаты в генетическую лабораторию мы смогли только в октябре 2020 года. Путем генетического тестирования методом NGS был получен рекомендованный к переносу эмбрион.

*Клинический исход* Криоперенос состоялся 10 марта 2021 года. Подготовка эндометрия подробно описана в публикации N.P. Nigmatova et al. [6]. Беременность наступила и протекала без осложнений. У пары 3 декабря 2021 года родился фенотипически здоровый ребенок. Генетический анализ (кариотип) ребенку родители планирует провести в ближайшем будущем.

*Временная шкала* описанного клинического случая представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Временная шкала клинического случая ЭКО

Дата	Событие
Январь 2019 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А (Применение рекомбинантного ФСГ)
Январь 2020 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А (Применение рекомбинантных ФСГ и ЛГ)
Апрель-Май 2020 г.	Стимуляция суперовуляции, программа ИКСИ+ ПГТ-А ((Применение рекомбинантных ФСГ и ЛГ)
Март 2021 г.	Криоперенос
Декабрь 2021 г.	Рождение фенотипически здорового ребенка

Примечания: ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ПГТ-А – преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

**Обсуждение:** Данный клинический случай представляет собой интерес тем, что мы добились рождения здорового ребенка, не прибегая к использованию донорского биоматериала. Возможно, у ребенка обнаружится такая же проблема в кариотипе, как и у его отца, но она совместима с жизнью и не вызывает умственных или физических отклонений.

Первые две попытки ЭКО с ПГТ-А методом NGS были проведены в зарубежных клиниках в 2017 году, когда пациентке было 35 лет, а ее супругу – 31 год. Мы предполагаем, что ЛГ как добавка сыграла положительную роль, учитывая опыт наших зарубежных коллег, где был назначен только рекомбинантный ФСГ в качестве стимулирующего препарата, однако среди 13 исследованных эмбрионов не было найдено ни одного здорового эмбриона.

В 2018 году, когда паре был проведен 3-й курс лечения, в схему был включен рекомбинантный ЛГ. Суммарные дозы ФСГ и ЛГ составили 1275 МЕ и 300 МЕ, соответственно. Среди 20 эмбрионов был получен один здоровый эмбрион, однако результат криопереноса был отрицательным. Генетическое исследование проводилось методом FISH на 3 сутки. Учитывая, что генетический метод FISH не анализирует все 46 хромосом, нет оснований утверждать, что рекомендованный к переносу эмбрион, был генетически здоровым.

В 2019 году супружеская пара обратилась в нашу клинику. Первоначально нами не был учтен предыдущий опыт зарубежных коллег, поскольку показатели эндогенного уровня ЛГ и эстрогена у пациентки были в норме. Поэтому в качестве стимуляции суперовуляции был назначен только рекомбинантный ФСГ, эмбрионов, рекомендованных к переносу, получено не было. В общей сложности, учитывая все программы в анамнезе пациентки, где был проведен скрининг 46 хромосом, среди 23 эмбрионов только два были пригодны к переносу, и они были получены при использовании рекомбинантного ЛГ совместно с рекомбинантным ФСГ в протоколе стимуляции. Стоит отметить, что генетические отклонения в эмбрионах носили разный характер, включая трисомии, тетрасомии, моносомии, мозаичную моносомию/трисомию и т.д., а не только патологию, характерную в муж-

ском кариотипе.

Для большинства пациентов для фолликулярного развития достаточно только назначения ФСГ, но некоторым пациентам необходимо дополнительно назначение ЛГ, чтобы достигнуть адекватного фолликулярного стероидогенеза и созревания яйцеклеток [7].

По менделеевскому типу наследования шанс на получение здорового эмбриона составляет 25%. Исходя из анамнеза пациентов и менделеевского типа наследования, мы предположили, что, возможно, страдает биологическая активность эндогенного ЛГ или снижается количество функциональных рецепторов ЛГ. В результате страдает компетентность самих яйцеклеток женщины и стимуляции яичников рекомбинантным ФСГ оказывается недостаточно для полноценного адекватного созревания и завершения процесса мейоза в женских половых клетках.

Существует ряд научных работ по использованию рекомбинантного ЛГ совместно с ФСГ для стимуляции суперовуляции в протоколах с агонистами и антагонистами. Публикации демонстрируют положительное влияние данной комбинации препаратов на частоту имплантации, качество клеток и эмбрионов у нормогонадотропных женщин старше 35 лет [1, 2, 7].

**Заключение:** Для некоторых нормогонадотропных пациенток стимуляция не только ФСГ, но ФСГ и ЛГ в совокупности является оптимальной стратегией для достижения генетически здоровых эмбрионов. Мы не можем утверждать, что именно добавка рекомбинантного ЛГ в стимуляции позволила получить здоровые эмбрионы. В нашей практике это был первый подобный клинический случай. Не были найдены публикации с описанием влияния экзогенного ЛГ на генетический статус эмбрионов. Поэтому для более утвердительных выводов о том, что комплексное лечение с применением ЛГ позволяет добиться генетически здоровых эмбрионов, следует продолжить контролируемое исследование с проведением анализа ПГТ-А, в том числе описание других аналогичных клинических случаев.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Couzinet B., Lestrat N., Brailly S., Forest M., Schaison G. Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1988 – Vol. 66. – P. 552–556. <https://doi.org/10.1210/jcem-66-3-552>.
2. The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: A dose-finding study // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1998. – Vol. 83(5). – P. 1507-1514. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4770>.
3. Humaidan P., Bungum M., Bungum L., Yding Andersen C. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study // Reproducive BioMedicine online. – 2004. – Vol. 8(6). – P. 635-643. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61643-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61643-4).
4. Bosch E., Labarta E., Crespo J., Remohi J., Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis // Fertility and Sterility. – 2011. – Vol. 95(3). – P. 1031-1036. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.021>.
5. Фирсова Н.В., Нигматова Н.П., Сафронова К.А., Гарцман А.А., Канбекова О.Р., Балыбердина М.А., Гордеева И.В., Щиголев В.Н. Эффективность проведения преимплантационного генетического тестирования в программах экстракорпорального оплодотворения: опыт сети клиник // Проблемы репродукции. – 2021. – Vol. 27(6). – P. 115-124. <https://doi.org/10.17116/repro202127061115>.
6. Nigmatova N.P., Abdilamnova B.Zh., Schigolev V.N. The reported successful baby delivery in Kazakhstan after preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) by means of next generation sequencing (NGS) // Reproductive Medicine. – 2020. – Vol. 2(43). – P. 13-16. <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/51/41>.
7. Conforti A., Esteves S.C., Humaidan P., Longobardi S., D'Hooghe T., Orvieto R., Vaiarelli A., Cimadomo D., Rienzi L., Maria Ubaldi F., Zullo F., Alviggi C. Recombinant human luteinizing hormone co-treatment in ovarian stimulation for assisted reproductive technology in women of advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2021. – Vol. 19(1). – P. 91. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00759-4>



## LIVE BIRTH OF A GENETICALLY OWN CHILD IN A COUPLE, WHERE THE MALE PARTNER IS DIAGNOSED WITH RECIPROCAL TRANSLOCATION

B.Zh. Abdilmanova<sup>1</sup>, N.P. Nigmatova<sup>1</sup>, V.N. Shchigolev<sup>2</sup><sup>1</sup>«Genom-Astana» human reproduction center, Astana, the Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup>“Fertimed” Fertility and Genetics Center, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Relevance:** The presented clinical case describes treatment tactics that enabled the birth of a genetically own child in a married couple with complex anamnesis.

**The purpose was to** demonstrate successful pregnancy and live birth of genetically own and healthy child in a couple, where the male partner was diagnosed with reciprocal translocation in the karyotype.

**Methods:** The paper describes a modification of the treatment used in the two previous stimulation protocols. In particular, the superovulation was stimulated by recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Each IVF program included preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). In total, ten blastocysts were sent for genetic testing.

**Results:** This clinical case demonstrates a successful pregnancy and live birth of a genetically own child in the stimulation protocols with recombinant FSH and LH. Through karyotyping, the male partner was diagnosed with reciprocal translocation between 6 and 11 chromosomes. Over three IVF attempts, we received ten blastocysts eligible for biopsy and genetic testing. PGT-A approved two blastocysts for the transfer in controlled ovarian stimulations with FSH and LH. The 2nd frozen embryo replacement was successful.

**Conclusion:** For some normogonadotropic women, combining the recombinant FSH with recombinant LH is an optimal strategy to obtain euploid embryos.

**Keywords:** IVF, PGT-A, recombinant luteinizing hormone (LH), recombinant follicle-stimulating hormone (FSH).

## КҮЙЕУІНІҢ КАРИОТИПІНДЕ РЕЦИПРОКТЫ ТРАНСЛОКАЦИЯСЫ БАР ЕРЛІ ЗАЙЫПТЫЛАРДА ӨЗДЕРІНІҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ БАЛАСЫНЫҢ ТУЫЛУЫ.

Б.Ж. Абдильманова<sup>1</sup>, Н.П. Нигматова<sup>1</sup>, В.Н. ЩигOLEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Геном-Астана» Адам ұрпағын өрбіту Клиникасы, Астана, Қазақстан;

<sup>2</sup>«Фертимед» Адам ұрпағын өрбіту және Генетика Клиникасы, Мәскеу, Ресей.

### Аннотация

**Өзектілігі:** Мақалада клиникалық жағдайды мысалға ала отырып, күрделі ауру тарихы бар ерлі-зайыптылардың генетикалық жеке баланың туылуына қол жеткізуге мүмкіндік берген емдеу тактикасы сипатталған.

**Зерттеудің мақсаты** – Клиникалық жағдайдағы ЭКУ бағдарламаларында рекомбинантты лютеиндеуші гормон (ЛГ) мен фолликул стимулдеуші гормондарды (ФСГ) қолдану арқылы ерлі-зайыптыларда сау және өздерінің генетикалық балаларының тууылуы.

**Әдістері:** Мақала да соңғы екі хаттамада жүргізілген модификациялық емдеу тәсілі сипатталған. Атап айтқанда науқасқа суперовуляцияны стимулдеу үшін рекомбинантты ЛГ және ФСГ тағайындалды. Өр бір ЭКУ бағдарламасы анеуплоидияға имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеуді (ПГТ-А) жүргізумен қатар өтті. Жалпы алғанда генетикалық тестілеуге 10 бластоцист жіберілді.

**Нәтижелері:** Рекомбинантты ФСГ мен рекомбинантты ЛГ-ны біріктіріп қолданғаннан кейін ерлі-зайыптыларда өздерінің генетикалық баласының туылуымен сәтті аяқталған ЭКО бағдарламасының бірегей клиникалық жағдайы. Ерінің кариотипінде 6 және 11 хромосомалар арасында реципрокты транслокацияны анықталды. Үш ЭКУ бағдарламасында биопсия мен генетикалық тестілеуге жарамды 10 бластоцистаға қол жеткізілді. ПГТ-А 2 жатыр ішіне тасмалдауға ұсынылған эмбрионды анықтады. Екінші крио перенос баланың дүниеге келуімен аяқталды.

**Қорытынды:** Кейбір жағдайда нормогонадотропты науқастарға ФСГ ғана емес, сонымен қатар ФСГ және ЛГ тәсілдерімен ынталандыру барысында генетикалық сау эмбриондарға қол жеткізуге болады.

**Кілтті сөздер:** ЭКУ, анеуплоидияға имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеу (ПГТ-А), рекомбинантты лютеиндеуші гормон (ЛГ), рекомбинантты фолликул стимулдеуші гормон (ФСГ).

### Данные авторов

**Абдильманова Б.Ж.** – MD, главный врач клиники «Геном-Астана», Астана, Казахстан, тел. +7 701 739 68 36, BZAbdilmanova.ast@genom-eko.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3128-9356>

**Нигматова Н.П.** – магистр медицинских наук, руководитель эмбриологической службы сети «Геном», заведующая лабораторией эмбриологии клиники «Геном-Астана», Астана, Казахстан, +7 701 808 93 33, noira.nigmat@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0036-9513>

**В.Н. ЩигOLEV** – д.м.н., MD, PhD, медицинский директор сети Геном, клиника «Фертимед», Москва, РФ, тел. +7 916 232 19 14, VNShchigolev@genom-eko.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3640-9145>.

**Адрес для корреспонденции:** Нигматова Н.П., «Геном-Астана», ул Валиханова 3/1, Астана 010000, Республика Казахстан.

### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Нигматова Н.П.**

научный дизайн – **Нигматова Н.П.**

исполнение заявленного научного исследования – **Нигматова Н.П., Абдильманова Б.Ж., ЩигOLEV В.Н.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Нигматова Н.П., Абдильманова Б.Ж., ЩигOLEV В.Н.**

создание научной статьи – **Абдильманова Б.Ж., Нигматова Н.П.**

**Финансирование:** Данное исследование не имеет грантов или спонсорской помощи от коммерческих компаний, лиц или некоммерческих организаций.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.3.2022.87-95

## РАННИЙ ГЕСТОЗ КАК ПРИЧИНА ТЯЖЕЛЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

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

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

### Аннотация

**Актуальность:** Несмотря на существенные успехи современной медицинской науки, в практической работе врачей случаются достаточно сложные для диагностики и лечения случаи, которые требуют большой осведомленности в различных областях медицины. К таким состояниям относят и рвоту беременных (МКБ-10 – O21; лат. hyperemesis gravidarum) – патологическое состояние в первой половине беременности, относящееся к раннему гестозу (РГ). Это осложнение относят к часто встречающимся симптомам беременности, однако в ряде случаев возникает необходимость в стационарном лечении, причем, как правило, более раннее начало рвоты у беременных предопределяет и более тяжелое ее течение. Энцефалопатия Вернике (ЭВ) – редкий неврологический синдром с тяжелым течением – может выступать осложнением чрезмерной рвоты беременных. Невнимательное и непрофессиональное отношение врачей первичного звена к данным симптомам может привести к трагическим последствиям для женщины и ребенка.

**Цель исследования** – повысить клиническую информированность врачебного сообщества относительно энцефалопатии Вернике, критериях постановки диагноза и направлении лечения данной патологии.

**Методы:** Проведен анализ специальной литературы по патогенезу, диагностике и лечению ЭВ за период 2010-2019 гг. Представлен анализ медицинской документации по клиническому случаю тяжелого раннего гестоза, осложнившегося ЭВ.

**Результаты:** ЭВ проявляется триадой симптомов: офтальмоплегия, атаксия, корсаковский синдром. Весомыми осложнениями ЭВ являются возможные патологии плода, а именно врожденные пороки развития. Прогноз ЭВ зависит от своевременности постановки диагноза и начала лечения.

Высокая заболеваемость (80%) и смертность беременных (более 20%) и плода (50%) побуждает к детальному изучению данной патологии.

Парентеральное введение витаминов (тиамина) на ранних стадиях заболевания способствует почти полноценному восстановлению организма беременной. Показана эффективность длительного введения тиамина в больших дозах в виде монопрепарата на фоне интенсивной терапии.

**Заключение:** Своевременное использование тиамина в комплексе с другими средствами интенсивной терапии позволяет безопасно предотвратить повреждение подкорковых структур мозга, инвалидизацию пациенток и их детей.

**Ключевые слова:** беременность, ранний гестоз (РГ), рвота беременных (РБ), осложнения, энцефалопатия Вернике (ЭВ), лечение, витамин В1 (тиамин).

**Введение:** Несмотря на существенные успехи современной медицинской науки, в практической работе врачей случаются достаточно сложные для диагностики и лечения случаи, которые требуют большой осведомленности в различных областях медицины.

К таким состояниям относят и рвоту беременных (РБ) (МКБ-10 - O2121; лат. hyperemesis gravidarum) – патологическое состояние в первой половине беременности, относящееся к раннему гестозу (РГ). Это осложнение относят к часто встречающимся симптомам беременности, однако в ряде случаев возникает необходимость в стационарном лечении, причем, как правило, более раннее начало РБ предопределяет и более тяжелое ее течение [1]. Всемирная организация здравоохранения относит рвоту и тошноту к распространенным физиологическим симптомам беременности [2].

**Классификация РБ:**

- легкая форма РБ (РБ до 5 раз в сутки, без нарушения общего состояния и лабораторных показателей, без существенной потери веса);
- РБ средней тяжести (РБ 6-10 раз в сутки на фоне ухудшения общего состояния, появление ацетона в анализе мочи (+), потеря веса более 3 кг в течение 10 дней);
- чрезмерная (тяжелая) РБ (РБ до 20-25 раз и более в сутки, потеря массы тела более 10 кг, резкое ухудшение общего состояния на фоне обезвоживания и невозможности принятия пищи, повышение температуры тела, тахикардия до 120 уд/мин, снижение АД и диуреза, в анализе мочи ацетон (+++ или ++++), белок и цилиндры, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия).

Тяжелая степень РБ встречается сегодня достаточно редко, однако о ней следует помнить. Этой патологии и ее осложнениям посвящен представленный клинический случай течения беременности на фоне РГ тяжелой степени. Именно невнимательное и непрофессиональное отношение врачей первичного звена едва не привело к трагическим последствиям для женщины и ее ребенка.

**Цель исследования** – повысить клиническую информированность врачебного сообщества относительно энцефалопатии Вернике, критериях постановки диагноза и направлении лечения данной патологии.

**Материалы и методы:** Проведен анализ специальной литературы по патогенезу, диагностике и лечению энцефалопатии Вернике (ЭВ), в том числе и во время беременности на фоне тяжелого РГ. Были взяты литературные источники из открытых поисковых систем, посвященные данной проблеме, за период 2010-2019 гг. За последние 3 года публикаций по данной проблеме в открытых источниках не выявлено.

**Критерии включения:** эметический синдром, рвота беременных, влияние на организм женщины и плода, энцефалопатия Вернике у беременных. **Критерии исключения:** источники, датированные ранее 2012 года, энцефалопатия Вернике при соматической и неврологической патологии не у беременных.

Представлены материалы и анализ медицинской документации по ведению клинического случая тяжелого РГ, осложнившегося ЭВ (истории беременности и родов на разных этапах госпитализации, обменная карта беременной, история болезни новорожденного).

#### Результаты:

#### Данные обзора литературы по рвоте беременных и раннему гестозу

Эметический синдром (от англ. emesis – рвота) – это комплекс симптомов, включающих тошноту, позывы к рвоте и собственно рвоту [3]. Рвота является сложным рефлекторным актом, в результате которого содержимое желудка и начальных отделов кишечника выходит через полость рта наружу [4]. Безусловно, тошнота и рвота защищают человеческий организм от попадания токсинов с пищевыми массами. Это так называемый физиологический эметический синдром. Так же он может являться признаком самых разных патологических состояний и заболеваний [3].

К причинам патологического эметического синдрома можно отнести аномалии развития и заболевания органов брюшной полости; сердечно-сосудистые заболевания; инфекции; воспалительные и органические заболевания центральной нервной системы; поражения лабиринта проявляющиеся головокружением; онкологические заболевания различной локализации; эндокринные заболевания; РБ; токсические влияния лекарственных препаратов и других веществ [5].

РБ довольно часто встречается в клинической практике – данное осложнение развивается у 50-90% первобеременных женщин [6]. Однако лишь у 0,2-3,6% развивается чрезмерная, или тяжелая РБ, которая определяется как «состояние выраженной тошноты и рвоты, ведущей к дегидратации, электролитным, кислотно-щелочным нарушениям, и сопровождается снижением массы тела более чем на 5%» [7]. Присоединение в этих случаях гипокалиемического алкалоза, гипомagneмии и гиперферментии часто требует стационарного лечения, интенсивной терапии при неудовлетворительных перинатальных результатах [5, 6].

Согласно современным воззрениям, при легкой степени РБ показано амбулаторное наблюдение (контроль анализа мочи на наличие ацетона, взвешивание пациентки при каждом визите); при средней и тяжелой сте-

пени беременные нуждаются в госпитализации с целью контроля основных показателей микроэлементного и водно-электролитного баланса и соответствующей медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

В рекомендациях Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG, 2015), заново продемонстрирована безопасность и эффективность комбинации доксиламина (H1-антигистаминного средства, снотворного) с витамином B6 при тошноте и рвоте у беременных как препаратов первой фармакотерапевтической линии (в 1983 г. ACOG исключила указанную комбинацию из рекомендуемого перечня препаратов). Напротив, ондансетрон (противорвотный препарат центрального действия, блокирующий серотониновые рецепторы) отнесли к препаратам, которых следует избегать в период беременности из-за повышения риска врожденных пороков развития у детей матерей, применявших препарат на ранних сроках беременности [7].

В этих же рекомендациях приведены данные об опасности недооценки таких распространенных симптомов при беременности, как рвота и тошнота, т.к. всего 25% женщин с этими симптомами не испытывают ухудшения состояния здоровья. Поскольку тошноту и рвоту отмечают у большинства беременных, на это не обращают внимания, игнорируя терапевтические возможности устранения этих симптомов. Некоторые беременные сознательно скрывают от врача эти симптомы, опасаясь лекарственных воздействий на плод. Авторы рекомендаций подчеркивают: своевременное лечение при тошноте и рвоте у беременных до момента их прогрессирования может предотвратить более серьезные осложнения, требующие госпитализации [7].

При ведении беременности важно обращать внимание на сроки появления указанных симптомов: при дебюте РБ позже 9-й недели необходимо задуматься о более серьезных причинах. Рекомендации также содержат информацию о достоверном уменьшении выраженности тошноты и рвоты у женщин, применявших поливитаминные комплексы в течение прегравидарной подготовки не менее 3 мес. (уровень доказательности А) [7].

Возможно применение препаратов на основе корня имбиря в качестве эффективного средства от тошноты и рвоты (уровень доказательности В) [7].

Применение метилпреднизолона у беременных с указанной целью следует использовать только в качестве последней инстанции при его достаточной эффективности [7].

Уменьшение выраженности симптомов однозначно помогает улучшить качество жизни пациентки, снизить расходы, а также сократить продолжительность больничного листа [5].

В то же время, при осложненном течении беременности именно на ранних этапах возникают и серьезные перинатальные риски у данного контингента женщин, в частности риск развития преэклампсии и плацентарной дисфункции.

Нарушения инвазии трофобласта и формирования маточно-плацентарного кровообращения на фоне нарушений гормонального статуса беременной и метаболических изменений в ее организме также повышают риск ранних и поздних репродуктивных потерь. В качестве медикаментозной поддержки в данной ситуации показа-

но применение донаторов оксида азота и препаратов прогестерона, начиная с этапа прегравидарной подготовки, чтобы зачатие и nidация плодного яйца происходила при достаточном запасе в организме указанных веществ [8].

Достаточно значимой в патогенезе РГ является роль пиридоксина и магния, что обуславливает их присутствие в большинстве клинических протоколов лечения, где первой линией терапии при тошноте и рвоте у беременных являются препараты витамина B6 отдельно или в комплексе с антигистаминным препаратом доксиламином.

Признаки недостаточности витамина B6 более выражены при дефиците Mg в организме, поскольку этот микроэлемент нужен для активации пиридоксин-зависимых ферментативных систем. Доказана прямая корреляционная зависимость концентрации прогестерона и Mg в сыворотке крови беременных, что свидетельствует в пользу совместного использования этих веществ в группах риска развития угрозы прерывания беременности [8-10].

В условиях пониженной концентрации Mg происходит патологическая активация кальций-зависимых контрактных реакций в миометрии. Наш опыт изучения обмена магния, кальция и прогестерона в организме беременных с истмико-цервикальной недостаточностью показал, что при относительной или абсолютной гипомagneмии повышается сократительная функция матки, активизируются процессы дегградации соединительной ткани, в том числе и в области внутреннего зева шейки матки, что приводит к прерыванию беременности [8-11].

#### Данные обзора литературы по энцефалопатии Вернике

ЭВ является редким неврологическим синдромом с тяжелым течением, причиной которого является дефицит витамина B1 (тиамина) и может выступать частым осложнением чрезмерной РБ [12].

Впервые ее описал немецкий врач Карл Вернике в 1881 г. и назвал "верхний геморагический энцефалит" [5]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что ЭВ часто развивается вместе с корсаковским психозом, проявляющимся как состояние хронической ретроградной и антероградной амнезии с конфабуляциями. Заболевание классифицируют как острое (17%), подострое (17%) и хроническое (66%). Установлено, что ЭВ может быть прогрессирующим расстройством, при котором множественные острые и/или субклинические эпизоды недостаточности тиамин вызывают кумулятивное поражение. Эти субклинические состояния часто не связаны с классической симптоматикой. ЭВ ассоциируется с уровнем смертности 10-20%, преимущественно вследствие сепсиса, респираторных инфекций и печеночной декомпенсации.

Причинами этой патологии могут быть хронический алкоголизм, нервная анорексия, нерациональная диета, рвота беременных, длительные внутривенные инфузии глюкозы, недостаточность магния, диарея, а также генетическая предрасположенность и последствия оперативных вмешательств на органах ЖКТ [12-14].

Заболеваемость ЭВ составляет около 80%, а смертность – 10-20%. Смерть плода или новорожденного при развитии данного осложнения составляет около 50%. Спонтанное прерывание беременности отмечается в 34,5% случаев, медицинский аборт – в 9% и антенатальная гибель плода – в 3,6% случаев [15].

В основе патогенеза заболевания лежит дефицит витамина B1 - тиамин, являющегося кофактором нескольких ферментов пентозного цикла фосфата и цикла трикарбоновых кислот, ответственных за гликолиз и, соответственно, энергообеспеченность нейронов. При гиповитаминозе и авитаминозе B1 снижается утилизация глюкозы нейронами и наблюдается повреждение митохондрий. Клинические признаки дефицита тиамин появляются при понижении его уровня в крови от 20% ниже нормы [14, 16].

Дефицит тиамин, длящийся более 4 дней, приводит к нейротоксическому отеку головного мозга вследствие недостаточного обмена веществ и окислительного стресса. Этот процесс развивается на субклеточном уровне, и, если дефицит тиамин своевременно не восполнен, то может развиться некроз нейронов с нарушением функции гематоэнцефалического барьера. Гистологически отмечают некроз, сосудистую пролиферацию и петехиальные геморагии в тканях головного мозга. Постепенно, но в меньшей степени, в патологический процесс вовлекаются ядра глазодвигательного и вестибулярного нервов [16].

Клиническую картину ЭВ и, главное, последовательность проявлений симптомов, составляет классическая триада: офтальмоплегия, атаксия, корсаковский синдром, встречающийся только в 10-46,9% случаев [14]. Избирательность поражения глазодвигательного и вестибулярного нервов до конца не изучена. Это, очевидно, связано с высоким уровнем гликолиза в этих участках головного мозга и, соответственно, особой чувствительностью к дефициту витамина B1. Офтальмоплегия является ранним признаком заболевания и включает горизонтальный нистагм при взгляде в сторону, обычно двусторонний паралич наружной прямой мышцы глаза, нарушение движения глаз.

Внутривенное введение витаминов на ранних стадиях болезни способствует восстановлению глазодвигательных нарушений, хотя нистагм обычно сохраняется [13, 14]. Атаксия носит мозжечковый и вестибулярный характер, а также обусловлена периферической нейропатией. Она проявляется прежде всего при стоянии и ходьбе. С самого начала она может быть настолько выражена, что пациент не может стоять и передвигаться без опоры [13-15].

Проявления так называемого синдрома Корсакова включают снижение запоминания новой информации и даже разного вида амнезии (при этом энцефалопатию часто называют Вернике-Корсакова) [5]. Расстройству психики наблюдаются почти у 90% больных. Состояние глобальной дезориентации и индифферентности характеризуется вялостью, рассеянностью, безразличием к окружающим и дезориентацией во времени и пространстве. Потеря сознания и глубокая степень наблюдаются довольно редко, но часто встречается небольшая сонливость. Спонтанная речь минимальна, ответы на вопросы затруднены или вообще отсутствуют. Больной плохо идентифицирует находящихся рядом лиц, не способен оценить свое состояние, место нахождения, дату и т.д. [5, 13, 14].

К поздним симптомам ЭВ относятся гипертермия, спастические парезы, хорееформные гиперкинезы, развитие коматозного состояния [14, 16].

У пациентов с ЭВ при рентген-компьютерном исследова-

довании выявляют симметрично расположенные очаги поражения в паравентрикулярных отделах таламуса и гипоталамуса, в сосцевидных телах, дне IV желудочка и передневерхнем отделе мозжечка, особенно в черве, и других отделах головного мозга. Поражения этих областей типичны для ЭВ, поскольку эти структуры отличаются высоким уровнем окислительного метаболизма и, следовательно, наиболее чувствительны к дефициту тиамин [5, 14]. Методом выбора является МРТ, при котором обнаруживаются гиперинтенсивные зоны на T2-взвешенном изображении, взвешенные по протонной плотности. Пораженные структуры могут накапливать контрастное вещество, в них могут возникать петехиальные кровоизлияния (гиперинтенсивные структуры на нативных T1-взвешенных изображениях) В то же время, на компьютерной томографии патологических изменений обычно не фиксируют [6].

Своевременная терапия ЭВ приводит к быстрой редукции симптомов (особенно со стороны глазодвигательных нервов) и позволяет предотвратить развитие корсаковского синдрома, однако атаксические явления исчезают крайне медленно [14]. Суточная потребность для женщин в тиамине составляет 1,1 мг, возрастная во время беременности и кормления грудью до 1,5 мг и более при нарушении его абсорбции у пациенток с выраженной РБ [16].

Для лечения ЭВ тиамин является препаратом первой линии (уровень доказательств А) [14-17]. Поскольку тиамин является препаратом, проникающим через ГЭБ путем активного и пассивного транспорта, корректировать его дефицит можно путем увеличения концентрации в сыворотке крови, что достигается парентеральным введением высоких доз. Однако поскольку парентерально введенный тиамин имеет короткий период полураспада (около 96 мин.), то для достижения максимальной концентрации необходимо многократное введение дозы, начатое в течение 48-72 часов от начала заболевания [14, 17]. Эксперты Европейского общества неврологов рекомендуют назначать тиамин в дозировке 200 мг 3 р/д. до исчезновения симптомов [14-16].

**Описание клинического случая:** В ГУ «ИПАГ им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины» в мае 2021 года в отделение акушерской реанимации и интенсивной терапии экстренно поступила женщина И., 37 лет, с жалобами на головокружение, общую слабость, тошноту, рвоту до 10 раз в сутки. Пациентка была направлена из городской больницы областного центра одного из областных центров Украины с диагнозом: «Беременность II, 16-17 недель. РБ тяжелой степени. Угроза самопроизвольного выкидыша. Гестационный диабет. ИЦН (акушерский пессарий). Энцефалопатия смешанного генеза I ст., вестибулярные нарушения».

По месту жительства женщина не была обследована должным образом (не было контроля уровня электролитов в крови на фоне рвоты тяжелой степени и обезвоживания, не проведены консультации смежных специалистов) и, соответственно, не проведена коррекция ее гомеостаза. Лечение было проведено с неэффективной динамикой, что привело к потере массы тела более 20 кг и существенному ухудшению общего состояния и психических функций. Также в медицинской документации

данного случая нет данных об ультразвуковом исследовании плода, сроке беременности, биохимическом скрининге первого триместра.

Осмотр пациентки при поступлении: общее состояние стабильное, средней степени тяжести, сознание нарушено, дезориентирована во времени и пространстве, наблюдаются явления ретроградной амнезии, горизонтальный нистагм, движения глазных яблок сохранены в полном объеме, сухожильно-периостальные рефлексы оживленные, D=S. Пациентка не может сидеть и стоять из-за мышечной слабости и головокружения. Гемодинамика стабильная, АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 76 уд/мин. Кожа серо-желтоватого оттенка, слизистые полости рта и губы сухие, имеется запах ацетона.

Из анамнеза известно, что у пациентки с 7-8 недели беременности наблюдалась рвота до 15-20 раз в сутки и тянущие боли внизу живота. За период беременности потеряла более 20 кг. По словам родных, за период беременности АД пациентки повышалось до 150/100 мм рт. ст. В апреле-мае 2021 находилась в гинекологическом отделении по месту жительства и была выписана с улучшением состояния с диагнозом: «Беременность II, 12-13 недель, РБ умеренной степени».

В ГУ «ИПАГ им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины» при поступлении невропатологом и эндокринологом были уточнены данные анамнеза и установлен предварительный диагноз: «Беременность II, 16-17 недель. РГ тяжелой степени. Угроза самопроизвольного выкидыша. Энцефалопатия смешанного генеза I ст., вестибуло-атактические нарушения. Гестационный диабет, кетоацидотический синдром. ИЦН (акушерский пессарий с 21.05.2021г.). Анемия легкой степени. ОАГА (в 2013 г. – самопроизвольный аборт в 5 недель, бесплодие вторичное – 8 лет)».

*Лабораторные и инструментальные обследования:*

Лабораторные показатели, май 2021: гемоглобин – 105 г/л, гематокрит – 29,1%, повышение АЛТ – 96 г/л, АСТ – 110 г/л, ацетон в моче (+++).

Лабораторные показатели, май 2021, повторно: Билирубин прямой – 6,3 мкмоль/л, АЛТ – 242 Ед./л, АСТ – 319 Ед./л, гамма-глутамилтранспептидаза – 99 Ед./л, общий белок – 54 г/л, альбумин – 32 г/л, ферритин – 361 нг/мл, кальций общий – 2,07 ммоль/л, 25-гидроксивитамин Д – 41,0 ммоль/л, калий – 3,31 ммоль/л, натрий – 141,1 ммоль/л.

По данным лабораторных обследований показатели функции щитовидной железы, Ig к вирусу Эпштейна-Барр, TORCH-инфекциям, гепатитам В, С, ВИЧ, гликолизированный гемоглобин находились в пределах референтных значений.

МРТ головного мозга, май 2021 г.: объемно-очаговой патологии не выявлено.

УЗИ органов малого таза, май 2021 г.: беременность маточная, прогрессирующая в сроке 15-16 недель, ИЦН (акушерский пессарий).

УЗИ органов брюшной полости, май 2021 г.: УЗ признаки выраженного холестаза, гемангиомы печени, хронического панкреатита. УЗИ щитовидной железы: вариант нормы.

По данным лабораторных и инструментальных обследований повторный консилиум в составе смежных специалистов установил диагноз: «Беременность II, 16-

17 недель. Вертебробазилярный синдром. Интоксикационная ЭВ. Цитолитический и холестатический синдром вследствие перенесенного длительного РГ. Первичная артериальная гипертензия, I стадия, 2 степень. ИЦН (акушерский пессарий). Анемия легкой степени. ОАГА (в 2013 г. – самопроизвольный аборт в 5 недель, бесплодие вторичное – 8 лет)».

*Лечение:* Пациентке были назначены следующие препараты: дексаметазон натрия фосфат 8 мг в/в, эноксапартин натрия 0,2 п/к, ксилат 400,0 мл в/в, стерофундин 500 мл 3 г/д. в/в, 7,5% раствор хлорида калия 50,0 мл 3 р/д. в/в, фуросемид 1% 2,0 мл в/в, ондансетрон гидрохлорид 8 мг 2 г/д. в/в, раствор глюкозы 10% 200 мл в/в, буферный раствор соды 100 мл в/в, 0,9% раствор хлорида натрия 20 мл в/в.

После консультации невропатолога в реанимационном отделении лечения было изменено: цитиколин натрия 1000 мг в/в, меглюмина натрия сукцинат 400,0 мл в/в, гидрохлорид аргинина 200,0 мл в/в, EPL- субстанция 2 капс. 3 г/д, 0,9% раствор хлорида натрия 200 мл в/в, тиамин гидрохлорид (витамин В1) 100,0 мг 3 р/д в/м (особое внимание было обращено на введение именно моно препарата витамина В1, а не в составе комплексных витаминных растворов!), раствор сульфата магния 25% 10,0 мл в/в, метилдопа 1 таб. 3 р/д, нифедипин 10 мг 3 р/д, аргинина цитрат + бетаин 10 мг 3 р/д, вертигохель 15 кап. 4 р/д, мельдония дигидрат 500 мг 1 р/д, пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) 100 мг в/м через день, цианкобаламин (витамин В12) 500 мг в/м. Массаж воротниковой зоны – в течение 10 дней.

*Результаты:* Через 2 недели активного лечения общее состояние пациентки стало относительно удовлетворительным, память частично восстановилась. Почти исчез нистагм, появилась большая мышечная сила в руках. Ориентация во времени и пространстве возобновилась. Сохранялась замедленная реакция на вопросы.

Показатели печеночных ферментов значительно снизились по сравнению с предыдущими результатами (АЛТ – 99 Ед./л, АСТ – 64 Ед./л, g-глутамилтранспептидаза – 77 Ед./л).

Беременная была переведена в отделение патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины», где лечение было скорректировано: ксилат 400,0 мл в/в, адemetионин 1,4-бутандисульфат 500 мг 2 р/д, цитиколин натрия 1,0 мг 2 р/д, ферменты поджелудочной железы свиной 1 г 3г/д, омега-20 мг 2 р/д, урсодезоксихолевая кислота 500 мг.

УЗИ органов брюшной полости, июнь 2021 г.: присутствует положительная динамика.

Пациентка была выписана в относительно удовлетворительном состоянии по месту жительства с диагнозом: «Беременность 19-20 недель. ИЦН (акушерский пессарий). Вертебробазилярный синдром, цитолитический и холестатический синдром, интоксикационная энцефалопатия. Первичная артериальная гипертензия I стадия, 2 степень. ОАГА (в 2013 г. – самопроизвольный аборт в 5 недель, бесплодие вторичное – 8 лет)».

*Рекомендовано:* 1) быть под амбулаторным наблюдением, осмотр акушера-гинеколога каждые 2 недели; 2) контроль лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ, калий, натрий, общий белок, общий анализ крови, общий анализ мочи в динамике); 3) самоконтроль АД 2 р/д; 4)

невибалола гидрохлорид 2, 5 мг 1 р/д, урсодезоксихолевая кислота 250 мг утром, 500 мг вечером, адemetионин 1,4-бутандисульфат 500 мг, панкреатин 10000 Ед. 3 р/д, магния цитрат (350 мг) с вит. В6 (30 мг) 1 саше в день, деквалиния хлорид 1 суппозиторий вагинально на ночь; 5) Соблюдение диеты и здорового образа жизни.

В октябре 2021 г. женщина повторно поступила в сроке 35 недель в ГУ «ИПАГ им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины» с преждевременным излитием околоплодных вод и началом родовой деятельности. Извлечен акушерский цервикальный пессарий. Состоялись преждевременные, патологические роды в 35 недель в головном предлежании. Родившийся живым недоношенный мальчик массой 2240 г, ростом 45 см, 6 баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. III период родов осложнился интимным прикреплением плаценты. Было проведено ручное отделение плаценты и выделение последа под внутривенным наркозом. Общая кровопотеря – 250 мл. Послеродовой период у женщины – в пределах нормы, лактация сохранена, без особенностей.

Состояние ребенка после рождения стабильное. Ребенок был выписан на 48 сутки с диагнозом: «Врожденные пороки развития центральной нервной системы: гипоплазия левого полушария мозжечка (обнаружена пренатально в сроке 33-34 недели), арахноидальная киста левого полушария мозжечка, вентрикулодилатация. Гипоксически ишемическая энцефалопатия, восстановительный период, синдром угнетения. Поздняя анемия недоношенного смешанного генеза, средней степени. Двухсторонняя пневмония (реконвалесцент). Геморрагический синдром: желудочковое и легочное кровотечение (в анамнезе). Преждевременно рожденный ребенок с малым весом тела при рождении. Умеренная асфиксия при рождении».

Через 6 месяцев при катamnестическом наблюдении состояние женщины удовлетворительное, лабораторные показатели в пределах нормы. По словам мужа, наблюдается определенная заторможенность реакций на окружающую ситуацию.

Ребенок развивается в соответствии с возрастными нормативами, не болен.

*Временная шкала* клинического случая представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая энцефалопатии Вернике у беременной

Сроки	Событие
Май 2021 г.	Направлена в акушерский стационар III уровня аккредитации с диагнозом: Беременность II, 16-17 недель. РБ тяжелой степени. Угроза самопроизвольного выкидыша. Гестационный диабет. ИЦН (акушерский пессарий). Энцефалопатия смешанного генеза I ст., вестибулярные нарушения
Май 2021 г.	По данным лабораторных и инструментальных обследований повторный консилиум в составе смежных специалистов установил диагноз: Беременность II, 16-17 недель. Вертебробазилярный синдром. Интоксикационная ЭВ. Цитолитический и холестатический синдром вследствие перенесенного длительного РГ. Первичная артериальная гипертензия, I стадия, 2 степень. ИЦН (акушерский пессарий). Анемия легкой степени. ОАГА (в 2013 г. – самопроизвольный аборт в 5 недель, бесплодие вторичное – 8 лет)
Июнь 2021 г.	Через 2 недели активного лечения общее состояние пациентки – относительно удовлетворительное. Беременная переведена в отделение патологии беременности и родов, где было скорректировано лечение
Июнь 2021 г.	Пациентка была выписана в относительно удовлетворительном состоянии по месту жительства с диагнозом: Беременность 19-20 недель. ИЦН (акушерский пессарий). Вертебробазилярный синдром, цитолитический и холестатический синдром, интоксикационная энцефалопатия. Первичная артериальная гипертензия I стадия, 2 степень. ОАГА (в 2013 г. – самопроизвольный аборт в 5 недель, бесплодие вторичное – 8 лет). Даны рекомендации.
Октябрь 2021 г.	Состоялись преждевременные, патологические роды в 35 недель в головном предлежании. Послеродовой период у женщины – в пределах нормы, лактация сохранена, без особенностей.
Ноябрь 2021 г.	Выписана с ребенком на 48 сутки в удовлетворительном состоянии
Май 2022 г.	Через 6 месяцев состояние женщины удовлетворительное, лабораторные показатели в пределах нормы. Ребенок развивается в соответствии с возрастными нормами

**Обсуждение:** Тяжелое течение РГ со значительными метаболическими нарушениями могло стать причиной врожденных пороков развития ЦНС у плода, поскольку происходило на фоне выраженных метаболических нарушений в организме матери на этапе его органогенеза.

**Заключение:** Анализ современной литературы и представленный клинический случай свидетельствуют, что ЭВ является нередким заболеванием, а беременные, страдающие тяжелой рвотой, должны входить в группу высокого риска по развитию этого осложнения и требуют привлечения смежных специалистов для установления степени поражения и разработки лечебной стратегии.

Прогноз при своевременном адекватном лечении вполне благоприятен как для матери, так и для плода. Однако неспецифичность клинических проявлений дефицита витамина В1 осложняет раннюю диагностику и откладывает начало своевременного этиопатогенетического лечения.

Своевременное использование тиамин в комплексе с другими средствами интенсивной терапии является безопасным лечением, направленным на предотвращение повреждения подкорковых структур мозга, инвалидизации пациентов и их детей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запорожан В.М., Чайка В.К., Маркін Л.Б., Медвідь В.І., Авраменко Т.В. Акушерство та гінекологія. Національний підручник. – ВСВ «Медицина», 2013. – 1032 с. [Zaporozhan V.M., Chaika V.K., Markin L.B., Medvid' V.I., Avramenko T.V. Akusherstvo ta hinekologhiia. Natsionalnyi pidruchnyk. – VSV «Medytsyna», 2013. – 1032 s. (in Ukr.)]. <http://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2108>.
2. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241549912>. 28.11.2016.
3. Drossman D.A., Hasler W.L., Rome I.V. Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150(6). – P. 1257-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
4. Flynn A., Macaluso M., D'Empaire I., Troutman M.M. Wernicke's encephalopathy: Increasing clinician awareness of this serious, enigmatic, yet treatable disease // *Prim. Care Companion. CNS Disord*. <https://doi.org/10.4088/PCC.14r01738.21.05.2015>.
5. Матвієнко Ю. Енцефалопатія Верніке // *Медицина світу* [Matviienko Yu. Entsefalopatiia Vernike // *Medytsyna svitu* (in Ukr.)]. <http://msvitu.com/archive/2011/october/article-3.php>. 01.10.2011.
6. Борисенко О.А., Зайцева Т.А., Шапошникова А.В., Кудинова С.Г. Энцефалопатия Вернике у беременной // *Психоневрология та нейропсихіатрія*. – 2018. – №6 (98). – С. 50-52 [Borysenko O.A., Zaitseva T.A., Shaposhnykova A.V., Kudynova S.H. Entsefalopatiya Vernike u beremennoi // *Psykhonevrolohiia ta neiropsykhiatriia*. – 2018. – №6 (98). – S. 50-52 (in Russ.)]. <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2018/6%2898%29/pages-50-52/encefalopatiya-vernike-u-beremennoy-gsc.tab=0>.
7. Practice Bulletin Summary No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 126 (3). – P. 687-688 <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000471177.80067.19>.
8. Жабченко І.А., Олешко В.Ф. Роль гормонального та обмінного дисбалансу в розвитку порушень обтураційної функції шийки матки та способи його корекції // *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2017. – №2(107). – С. 1-11 [Zhabchenko I.A., Oleshko V.F. Rol hormonalnogo ta obminnogo dysbalansu v rozvytku porushen obturatsiinoi funktsii shyiky matky ta sposoby yoho korektsii // *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. – 2017. – №2(107). – S. 1-11 (in Ukr.)]. <https://mazg.com.ua/ua/archive/2017/2%28107%29/pages-5-14/rol-gormonalnogo-ta-obminnogo-dysbalansu-v-rozvytku-porushen-obturatsiynoyi-funktsiyi-shyiky-matki-ta-sposoby-yogo-korektsiyi>
9. Жабченко І.А. Магній в акушерській практиці: відомі факти та нові можливості // *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2019. – №1-2(122-123). – С. 32-38 [Zhabchenko I.A. Mahnii v akusherskii praktitsi: vidomi fakty ta novi mozhlyvosti // *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. – 2019. – №1-2(122-123). – S. 32-38 (in Ukr.)]. <https://mazg.com.ua/ua/archive/2019/1-2%28122-123%29/pages-32-38/magniy-v-akusherskiy-praktici-vidomi-fakti-ta-novi-mozhlyvosti>
10. Жабченко І.А., Олешко В.Ф., Магомедов О.М. Роль сполучної тканини та деяких мікроелементів у розвитку істміко-цервікальної недостатності // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2016. – №2 (38). – С. 188-193 [Zhabchenko I.A., Oleshko V.F., Mahomedov O.M. Rol spoluchnoi tkanyny ta deiakykh mikroelementiv u rozvytku istmiko-tservikalnoi nedostatnosti // *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy*. – 2016. – №2 (38). – S. 188-193 (in Ukr.)]. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/8714/ZAKHARENKO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Жабченко І.А., Корнієць Н.Г., Тертична-Телюк С.В. Вплив мікронутрієнтного статусу на перебіг вагітності у жінок-переміщених осіб // *Здоров'я жінки*. – 2018. – №10(136). – С. 56-60 [Zhabchenko I.A., Korniets N.H., Tertychna-Teliuk S.V. Vplyv mikronutriientnogo statusu na perebih vahitnosti u zhynok-peremishchenykh osib // *Zdorov'e zhenshyny*. – 2018. – №10(136). – S. 56-60 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2018.136.56>.
12. Schabelman E., Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review // *J. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 42. – P. 488-494. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.076>.
13. Zhang S.Q., Guan Y.T. Acute bilateral deafness as the first symptom of Wernicke encephalopathy // *AJNR*. – 2012. – Vol. 33. – P. E44-E45. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3040>.
14. Kattah J.C. The Spectrum of vestibular and ocular motor abnormalities in thiamine deficiency // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2017. – Vol. 17. – P. 40. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0747-9>.
15. Herrell H.E. Nausea and vomiting of pregnancy // *Am. Fam. Physician*. – 2014. – Vol. 89. – P. 965-970. <https://www.aafp.org/afp/2014/0615/p965.html>.
16. Galvin R., Bräthen G., Ivashynka A., Hillbom M., Tanasescu R., Leone M.A. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1408-1418. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>.

## EARLY GESTOSIS AS A CAUSE OF SEVERE NEUROLOGICAL DISORDERS IN PREGNANT WOMEN (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE)

I.A. Zhabchenko<sup>1</sup>, I.S. Lishchenko<sup>1</sup>, T.M. Kovalenko<sup>1</sup>, A.A. Vinska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### Abstract

**Relevance:** Despite the significant advances in modern medical science, some practical cases are still difficult to diagnose and treat since they require awareness in various fields of medicine. Such conditions include vomiting in pregnancy, ICD-10 code O21 (lat. hyperemesis gravidarum) - an early gestosis-related pathological condition of the first half of pregnancy. This complication is a common symptom in pregnancy; however, some cases require inpatient care. Generally, an earlier onset of vomiting in pregnancy predetermines its more severe course. Wernicke's encephalopathy (WE), a rare neurological syndrome with a severe course, can be a complication of excessive vomiting in pregnancy. An inattentive and unprofessional attitude to these symptoms at the PHC level can have tragic consequences for the woman and the child.

**The study aimed to** increase the clinical awareness of the medical community regarding Wernicke's encephalopathy, its diagnosis criteria and treatment direction.

**Methods:** The study included the analysis of special literature on WE pathogenesis, diagnosis and treatment, and the analysis of medical documentation on a clinical case of severe early gestosis complicated by WE.

**Results:** WE is manifested by a triad of symptoms: ophthalmoplegia, ataxia, and Korsakov's syndrome. WE can result in significant complications, including fetal pathologies, namely congenital malformations. WE prognosis depends on timely diagnosis and initiation of treatment.

High morbidity (80%) and mortality in pregnant women (10-20%) and fetus (50%) prompts a detailed study of this pathology.

Parenteral administration of vitamins (thiamine) in the early stages of the disease contributes to an almost complete recovery of the gravida. Long-term administration of thiamine in large doses is efficient as monotherapy during intensive therapy.

**Conclusion:** Timely administration of thiamine in combination with other means of intensive therapy can safely prevent damage to the subcortical structures of the brain and the disability of mothers and their children.

**Keywords:** pregnancy, early preeclampsia, vomiting in pregnancy, complications, Wernicke's encephalopathy, treatment, vitamin B1 (thiamine).

## ЕРТЕ ГЕСТОЗ ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ АУЫР НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАРДЫҢ СЕБЕБІ РЕТІНДЕ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

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

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

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** қазіргі заманғы медицина ғылымының елеулі жетістіктеріне қарамастан, дәрігерлердің практикалық жұмысында диагностика мен емдеу үшін жеткілікті күрделі жағдайлар орын алады, бұл медицинаның әртүрлі салаларында үлкен хабардарлықты қажет етеді. Мұндай жағдайларға жүкті әйелдердің құсуы жатады (АХЖ-10 - O21; лат. hyperemesis gravidarum) - жүктіліктің бірінші жартысындағы ерте гестозға (ЕГ) жататын патологиялық жағдай. Бұл асқыну жүктіліктің жиі кездесетін белгілеріне жатады, бірақ кейбір жағдайларда стационарлық емдеу қажет, және, әдетте, жүкті әйелдерде құсудың ертерек басталуы оның неғұрлым ауыр ағымын анықтайды. Вернике энцефалопатиясы (ВЭ) – сирек кездесетін ауыр неврологиялық синдром – жүкті әйелдердің шамадан тыс құсуының асқынуы болуы мүмкін. Бастапқы буын дәрігерлердің осы белгілерге немқұрайлы және кәсіби емес көзқарасы әйел мен бала үшін қайғылы салдарға әкелуі мүмкін.

**Зерттеудің мақсаты** – Вернике энцефалопатиясына, диагноз қою критерийлеріне және осы патологияны емдеу бағытына қатысты медициналық қауымдастықтың клиникалық хабардарлығын арттыру.

**Әдістері:** 2010-2019 жылдар кезеңінде ВЭ патогенезі, диагностикасы және емдеу бойынша арнайы әдебиеттерге талдау жүргізілді. ВЭ асқынған ауыр ерте гестоздың клиникалық жағдайы бойынша медициналық құжаттамаға талдау ұсынылған.

**Нәтижелер:** ВЭ симптомдардың үштігімен көрінеді: офтальмоплегия, атаксия, Корсаков синдромы. ВЭ-нің елеулі асқынулары ұрықтың мүмкін патологиялары, атап айтқанда туа біткен даму кемістігі болып табылады. ВЭ болжамы диагноздың уақтылығына және емдеудің басталуына байланысты.

Жүкті әйелдердің (20% -дан астам) және ұрықтың (50%) жоғары аурушандығы (80%) және өлім-жітімі осы патологияны егжей-тегжейлі зерттеуге итермелейді.

Аурудың ерте кезеңдерінде дәрумендерді (тиаминді) парентеральды енгізу жүкті әйелдің ағзасын толық қалпына келтіруге ықпал етеді. Қарқынды терапия аясында монопрепарат түрінде үлкен дозаларда тиаминді ұзақ уақыт қолданудың тиімділігі көрсетілген.

**Қорытынды:** Тиаминді басқа қарқынды терапия құралдарымен бірге уақтылы қолдану ми қабы асты құрылымдарының зақымдануын, пациенттер мен олардың балаларының мүгедектігін қауіпсіз болдырмауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, ерте гестоз (ЕГ), жүкті әйелдердің құсуы (ЖҚ), асқынулар, Вернике энцефалопатиясы (ВЭ), емдеу, В1 дәрумені (тиамин).

### Данные авторов:

**Жабченко И.А.** (корреспондирующий автор) – док. мед. наук, профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина; тел.: +38067 5043518; email: izhab@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>

**Лищенко И.С.** – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина; тел.: +38044 4836216; email: ipag@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0124-765X>

**Коваленко Т.М.** – канд. физ. восп. и спорта, старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина; тел.: +38044 4836216; email: ipag@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7999-7066>

**Винская А.А.** – врач отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина; тел.: +38044 4836216; email: ipag@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6415-3343>

**Адрес для корреспонденции:** Жабченко И.А., ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Отделение патологии беременности и родов, 04050, Киев, П. Майборода, 8

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Дорогой Виктор Евсеевич!

От имени Казахской Ассоциации Репродуктивной Медицины и от себя лично сердечно поздравляю Вас с Юбилеем! Вы – один из самых известных акушеров-гинекологов России, блестящий ученый, педагог и клиницист, внесший колоссальный вклад в развитие современного акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины. Вас высоко ценят все акушеры-гинекологи, работающие в странах постсоветского пространства и далеко за его пределами как блестящего спикера, организатора лучших научно-практических форумов России, организатора здравоохранения и высшего медицинского образования, руководителя одной из лучших клинических кафедр страны. Ваши великолепные выступления и лекции на многочисленных форумах акушеров-гинекологов всегда собирают полные залы специалистов. Мы искренне благодарны Вам за поддержку практических и образовательных проектов в числе которых – Республика Казахстан. Вами создана большая школа акушеров-гинекологов, среди которых представители многих стран ближнего и дальнего зарубежья.

Ваши великолепные учебники, монографии, научные статьи и лучший практический журнал "StatusPraesens", клинические разборы стали настоящей энциклопедией современного акушерства и гинекологии. Узлы доброй многолетней дружбы связывают Вас с казахстанскими акушерами-гинекологами. Вы всегда долгожданный гость на всех конгрессах Казахской Ассоциации репродуктивной медицины и других форумах в нашей стране. Наше дружеское общение во время душевных встреч незабываемо. Мы искренне ценим Вас как профессионала, настоящего интеллигента, человека большой души, доброго заботливого друга, многогранного талантливого человека. Мы восхищаемся Вашей замечательной семьей и искренне дорожим личным общением.

В день Вашего рождения желаем Вам крепкого здоровья, большого счастья, благополучия, новых творческих свершений, процветания Вашим проектам и удачи, а также больше добрых, незабываемых встреч!

С искренним уважением,  
От имени казахстанских акушеров-гинекологов и репродуктологов  
**В.Локшин**, президент Казахской Ассоциации репродуктивной медицины, академик НАН РК, профессор.

8 сентября 2022 года  
Алматы





**Виктор Евсеевич Радзинский** (род. 1947, Киев) — советский врач акушер-гинеколог, учёный, преподаватель, несколько лет работавший в Туркменской ССР.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, почётный работник высшего профессионального образования, действительный член МАН ВШ и Национальной академии наук Украины; доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии. Российского университета дружбы народов; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС), научный руководитель цикла информационных проектов, адресованных врачам акушерам-гинекологам.

Ученик члена-корреспондента РАН профессора Н.С. Бакшеева и заслуженного врача Украины доктора М.В. Веринной.

В.Е. Радзинский родился в 1947 году в Киеве в семье врачей. Окончил Киевское медицинское училище №1 по специальности «фельдшер-лаборант» (1964), Киевский медицинский институт (1970) и стал работать врачом акушером-гинекологом, заведующим родильным отделением в Киевской городской клинической больнице №22 (1970-1985).

В 1975 году защитил кандидатскую диссертацию «Дыхательная функция митохондрий плаценты в зависимости от различных методов родостимуляции», а в 1985 году — докторскую диссертацию «Особенности развития плацентарной недостаточности при акушерской и экстрагенитальной патологии».

Директор Научно-исследовательского института охраны здоровья матери и ребёнка Министерства здравоохранения Туркменской ССР (1985-1994), заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Туркменского ордена Дружбы народов Государственного медицинского института (1985-1994).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов (с 1997 по н.в.).

Основные направления научной деятельности: молекулярная биология и генетика репродукции, перинатология, реконструктивно-пластическая хирургия в гинекологии.

Автор 38 монографий, шести учебников и двух руководств по специальности для акушеров-гинекологов страны. Всего им опубликовано более 350 научных работ. В.Е. Радзинский был научным руководителем по 146 кандидатским диссертациям и консультантом по 43 докторским диссертациям.

30 лет преподавательской деятельности: сначала в Туркменском ордена Дружбы народов государственном медицинском институте, затем в Российском университете дружбы народов.

**ЧЛЕНСТВО:** FIGO (1994), EAGO (1995), вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС), член координационного совета Минздрава России по проблемам материнской и детской смертности. Главный редактор журнала «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак». Учредитель ООО «Медиабюро Статус презенс». Член редакционных коллегий журналов «Акушерство и гинекология», «Вестник РУДН», «Журнал акушерства и женских болезней», «Вестник гинекологии, акушерства и перинатологии», «Гинекология». Член Редакционного совета журнала "Репродуктивная медицина". Член экспертного совета ВАК по хирургическим дисциплинам, зам. председателя диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Урология».

Мы чрезвычайно благодарны проф. Радзинскому за участие в работе нашего журнала в качестве члена Редакционного совета.