

REPRODUCTIVE  
MEDICINE

scientific  
and practical  
journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ  
МЕДИЦИНА

научно-  
практический  
журнал



- **Evaluation of the efficiency of preimplantation genetic testing in art programs: a retrospective study**  
O.V. Shurygina, S.Z. Yuldasheva, M.T. Tugushev,  
T.V. Minaeva, A.A. Petrova, L.A. Belyaeva,  
S.Yu. Mironov, S.A. Shurygin, D.Yu. Kutikhin

**Оценка эффективности применения  
преимплантационного генетического тестирования  
в программах вспомогательных репродуктивных  
технологий: ретроспективное исследование**  
О.В. Шурыгина, С.З. Юлдашева, М.Т. Тугушев,  
Т.В. Минаева, А.А. Петрова, Л.А. Беляева,  
С.Ю. Миронов, С.А. Шурыгин, Д.Ю. Кутихин

- **Medical and social factors of infertility and their impact on the effectiveness of infertility treatment using high-tech treatment methods**  
S.M. Yessenamanova, A.Zh. Zhalgasova

**Влияние факторов бесплодия на эффективность  
лечения с применением высокотехнологичных  
медицинских услуг**  
С.М. Есенаманова, А.Ж. Жалгасова

- **Extended embryo culture in natural and modified cycles in assisted reproductive technology programs**  
A.O. Polumiskova, M.S. Shishimorova, S.I. Tevkin,  
T.M. Jussubaliyeva

**Продленное культивирование эмбрионов в  
естественных и модифицированных циклах  
программ вспомогательных репродуктивных  
технологий**  
А.О. Полумискова, М.С. Шишиморова, С.И. Тевкин,  
Т.М. Джусубалиева

ISSN 2303-9949

4 (53) 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 (Кыргызстан), 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, А.А. Попов (Россия), Г.С. Святова, А.Е. Тажиева, Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова, Б.В. Шалекенов, М.С. Шишиморова, О.В. Шурыгина (Россия)

**Ответственный секретарь**

А.Н. 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), В.Е. Радзинский (Россия), Е.Б. Рудакова (Россия), D. Feldberg (Израиль), R. Frydman (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. Сатпаева, 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.

4 (53) 2022



# РЕПРОДУКТИВТИ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал  
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



**Бас редактор**

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

**Бас редактордың  
орынбасарлары**

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

**Редакциялық алқа**

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

**Жауапты хатшы**

А.Н. Рыбина

**Редакциялық кеңес**

А.А. Ахметова (Қазақстан), М.Б. Аншина (Ресей), М. Dirnfeld (Израиль), М.Т. Джусубалиева (Қазақстан),  
Е.Т. Длимбетов (Қазақстан), А. Ellenbogen (Израиль), В.М. Здановский (Ресей), В.Д. Зукин (Украина),  
Е.А. Калинина (Ресей), Н.А. Каюпова (Қазақстан), Р.С. Кузденбаева (Қазақстан), В. Lunenfeld (Израиль),  
И.О. Маринкин (Ресей), Т.А. Назаренко (Ресей), А.И. Никитин (Ресей), В.Е. Полумисков (Қазақстан),  
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](mailto: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 кәуәлігі  
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 Geona» 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 (Kyrgyzstan), 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. Mamedalieva, D. D. Myrzakhmetova, T.S. Nurgozhin, G.K. Omarova, A.A. Popov (Russia), 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.N. Rybina

**Editorial Council**

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

**Founder**

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

**Publisher / editorial office**

MedMedia Kazakhstan LLP, Zhandosova Ave. 1, floor 2, Almaty,  
the Republic of Kazakhstan  
tel.: +7 (727) 350 99 88  
e-mail: [repromed@medmedia.kz](mailto:repromed@medmedia.kz)  
Electronic version of the magazine on sites: [www.repromed.kz](http://www.repromed.kz)



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*

## *Women's Health*

### **Current aspects of international experience in introducing human papillomavirus vaccination**

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

### **A modern view on the study of risk factors leading to endometrial hyperplasia malignization: a literature review**

*B.I. Imasheva, M.A. Kamaliev, V.N. Lokshin, M.A. Baimuratova, A.D. Turekhanova*

## *Assisted reproductive technology*

### **Evaluation of the efficiency of preimplantation genetic testing in ART programs: A retrospective study**

*O.V. Shurygina, S.Z. Yuldasheva, M.T. Tugushev, T.V. Minaeva, A.A. Petrova, L.A. Belyaeva, S.Yu. Mironov, S.A. Shurygin, D.Yu. Kutikhin*

### **Medical and social factors of infertility and their impact on the effectiveness of infertility treatment using high-tech treatment methods**

*S.M. Yessenamanova, A.Zh. Zhalgasova*

## *Pregnancy Pathology*

### **Premature labor and group B Streptococcus – is there a link? (A literature review)**

*S.Sh. Issenova, A.B. Assemov, G.M. Isina, G.N. Baimussanova, N.S. Bozhanbaeva, A.S. Kazybayeva, B.K. Kabil*

### **The informative value of coagulation parameter screening examination to predict early miscarriage: A literature review**

*D.V. Zubkov, D.Zh. Taizhanova, Zh.T. Amirbekova, G.S. Turdunova, N.V. Bespalova*

# Содержание

*От главного редактора*

## *Женское здоровье*

### **Актуальные аспекты международного опыта внедрения вакцинации против вируса папилломы человека**

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

### **Современный взгляд на изучение факторов риска, приводящих к малигнизации гиперпластических процессов эндометрия: Обзор литературы**

*Б.И. Имашева, М.А. Камалиев, В.Н. Локин, М.А. Баймуратова, А.Д. Туреханова*

## *Вспомогательные репродуктивные технологии*

### **Оценка эффективности применения преимплантационного генетического тестирования в программах вспомогательных репродуктивных технологий: ретроспективное исследование**

*О.В. Шурыгина, С.З. Юлдашева, М.Т. Тугушев, Т.В. Минаева, А.А. Петрова, Л.А. Беляева, С.Ю. Миронов, С.А. Шурыгин, Д.Ю. Кутихин*

### **Влияние факторов бесплодия на эффективность лечения с применением высокотехнологичных медицинских услуг**

*С.М. Есенаманова, А.Ж. Жалгасова*

## *Патология беременности*

### **Преждевременные роды и Streptococcus группы В - есть ли связь? (обзор литературы)**

*С.Ш. Исенова, А.Б. Асемов, Г.М. Исина, Г.Н. Баймусанова, Н.С. Божбанбаева, А.С. Казыбаева, Б.К. Кабыл*

### **Информативность скринингового обследования параметров коагуляции для прогнозирования раннего выкидыша: обзор литературы**

*Д.В. Зубков, Д.Ж. Тайжанова, Ж.Т. Амирбекова, Г.С. Турдунова, Н.В. Беспалова*

# Мазмұны

*Бас редактордан*

## *Әйелдер денсаулығы*

### **Адам папилломавирусына қарсы вакцинацияны енгізудің халықаралық тәжірибесінің өзекті аспектілері**

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

### **Эндометриялық гиперпластикалық процестердің қатерлі ісікке әкелетін қауіп факторларын зерттеудің заманауи көзқарасы: Әдебиет шолуы**

*Б.И. Имашева, М.А. Камалиев, В.Н. Локин, М.А. Баймуратова, А.Д. Туреханова*

## *Көмекші репродуктивті технологиялар*

### **Көмекші репродуктивті технологиялар бағдарламаларында имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеуді қолданудың тиімділігін бағалау: ретроспективті зерттеу**

*О.В. Шурыгина, С.З. Юлдашева, М.Т. Тугушев, Т.В. Минаева, А.А. Петрова, Л.А. Беляева, С.Ю. Миронов, С.А. Шурыгин, Д.Ю. Кутихин*

### **Бедеуліктің медициналық-әлеуметтік факторлары және олардың жоғары технологиялық емдеу әдістерін қолдана отырып, бедеулікті емдеудің тиімділігіне әсері**

*С.М. Есенаманова, А.Ж. Жалгасова*

## *Жүктілік патологиясы*

### **Мерзімінен бұрын босану және В топты Streptococcus – байланыс бар ма? (әдеби шолу)**

*С.Ш. Исенова, А.Б. Асемов, Г.М. Исина, Г.Н. Баймусанова, Н.С. Божбанбаева, А.С. Казыбаева, Б.Қ. Қабыл*

### **Ерте түсік түсіруді болжау үшін коагуляция параметрлерін скринингтік тексерудің ақпараттылығы: әдебиеттерге шолу**

*Д.В. Зубков, Д.Ж. Тайжанова, Ж.Т. Амирбекова, Г.С. Турдунова, Н.В. Беспалова*

6

7

22

32

40

47

55

<i>Operative Obstetrics</i>	<i>Оперативное акушерство</i>	<i>Оперативті акушерлік</i>	
<b>Comparative aspects of classical cesarean section and bottom cesarean section in placenta previa with placenta accreta</b>	<b>Сравнительные аспекты классического кесарева сечения и донного кесарева сечения при предлежании с приращением плаценты</b>	<b>Плацентаның өсімшесімен келетін классикалық кесарь тілігі мен түптік кесарь тілігінің салыстырмалы аспектілері</b>	63
<i>S.Sh. Isenova, G.K. Nurlanova, Zh.U. Sultanova, I.N. Ten, B.R. Abilmazhinova, L.R. Dadaeva</i>	<i>С.Ш. Исенова, Г.К. Нурланова, Ж.У. Султанова, И.Н. Тен, Б.Р. Абилмажинова, Л.Р. Дадаева</i>	<i>С.Ш. Исенова, Г.К. Нурланова, Ж.У. Султанова, И.Н. Тен, Б.Р. Абилмажинова, Л.Р. Дадаева</i>	
<b>Factors contributing to the rising frequency of cesarean section: A literature review</b>	<b>Факторы, способствующие увеличению частоты кесарева сечения: обзор литературы</b>	<b>Кесір тілігі жиілігінің өсуіне әсер ететін факторлар: әдеби шолу</b>	68
<i>S. Ullah, A.Zh. Beisenova</i>	<i>С. Уллаһ, А.Ж. Бейсенова</i>	<i>С. Уллаһ, А.Ж. Бейсенова</i>	
<i>Clinical Embryology</i>	<i>Клиническая эмбриология</i>	<i>Клиникалық эмбриология</i>	
<b>Extended embryo culture in natural and modified cycles in assisted reproductive technology programs</b>	<b>Продленное культивирование эмбрионов в естественных и модифицированных циклах программ вспомогательных репродуктивных технологий</b>	<b>Қосалқы репродуктивтік технологиялар бағдарламаларының табиғи және түрлендірілген циклдарында эмбриондарды ұзартып культивациялау</b>	76
<i>A.O. Polumiskova, M.S. Shishimorova, S.I. Tevkin, T.M. Jussubaliyeva</i>	<i>А.О. Полумискова, М.С. Шишиморова, С.И. Тевкин, Т.М. Джусубалиева</i>	<i>А.О. Полумискова, М.С. Шишиморова, С.И. Тевкин, Т.М. Джусубалиева</i>	
<b>Pregnancy and childbirth in patients after correction of the position of pronuclei in oocytes using a calcium ionophore</b>	<b>Наступление беременности и роды у пациенток после коррекции расположения пронуклеусов в ооцитах с использованием ионофора кальция</b>	<b>Кальций ионофорын қолдану арқылы ооциттердегі пронуклеустердің орналасуы түзетілген пациенттердегі жүктілік және босану</b>	87
<i>M. P. Yakhyarova I.A. Zastavskiy, A.V. Kim</i>	<i>М. П. Яхьярова, И.А. Заставский, А.В. Ким</i>	<i>М. П. Яхьярова, И.А. Заставский, А.В. Ким</i>	
<i>A clinical case</i>	<i>Клинический случай</i>	<i>Клиникалық жағдай</i>	
<b>Cervical pregnancy: a clinical case</b>	<b>Шеечная беременность: клинический случай</b>	<b>Жатыр мойны жүктілігі: клиникалық жағдай</b>	93
<i>Z.A. Beknazarova, I.S. Sarkulova, T.N. Dzhubanishbaeva, S.K. Nysantayeva, A.R. Zhumadilova, B.M. Narseddinov</i>	<i>З.А. Бекназарова, И.С. Саркулова, Т.Н. Джубанишбаева, С.К. Нысантаева, А.Р. Жумадилова, Б.М. Нарседдинов</i>	<i>З.А. Бекназарова, И.С. Саркулова, Т.Н. Джубанишбаева, С.К. Нысантаева, А.Р. Жумадилова, Б.М. Нарседдинов</i>	
<i>Post-release of the XIV International Congress KARM - 2022</i>	<i>Пост-релиз XIV Международного конгресса KAPM – 2022</i>	<i>KARM - 2022 XIV халықаралық конгресінің шығарылымы</i>	98



## От Главного редактора



Локшин Вячеслав Нотанович  
редактор, президент  
Казахстанской Ассоциации  
репродуктивной медицины

*Уважаемые коллеги,*

*Немногим более месяца прошло после очередного XIV Международного конгресса «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ». Форум, проведенный после 2 лет пандемии в гибридном режиме (офлайн и онлайн), успешно прошел в Астане. Он стал важным событием для развития репродуктивной медицины, акушерства и гинекологии, клинической эмбриологии и генетики. В работе Конгресса приняли участие специалисты из 24 стран мира: более 600 – в аудиториях и 1856 – в режиме онлайн. Перед участниками выступили известные ученые и практики из 18 стран. Форум стал рекордным по числу выступлений и докладов. Пост-релиз конгресса публикуется в настоящем номере журнала. Тезисы выступлений мы планируем опубликовать в приложении к нашему журналу. Наш*

*традиционный конгресс определил основные направления развития ВРТ в Казахстане, поставил конкретные задачи перед врачами и клиниками, дал оценку большой организационной работе по оптимизации диагностики и лечению пациентов с бесплодием. Президентская программа «Аңсаган сәби» оказалась своевременной и успешно завершённой уже по итогам двух лет. По итогам 2021 года показатель «take home baby» составил 35 %, на свет появились около 2500 детей. Участники конгресса единодушно высказались за подготовку и принятие Этического Кодекса специалистов, работающих в области репродуктивной медицины. Планируется создание проспективного регистра ВРТ, регистра доноров половых клеток, будут пересмотрены протоколы стимуляции овуляции, программ с донорскими ооцитами, суррогатного материнства.*

*Современные IT технологии максимально способствуют политике открытости клиник. Очень важна регулярная отчетность о полученных результатах перед профессиональным сообществом. Организация этого процесса требует законодательной поддержки.*

*Подводя итоги уходящего 2022 года, считаю, что важной вехой развития Журнала «Репродуктивная медицина» является его включение в список журналов, рекомендованных для публикации работ PhD-докторантов и результатов исследований в рамках грантового финансирования. Радует, что в каждом номере журнала есть работы наших зарубежных коллег. Следующая цель – войти в базы цитирования Scopus и Web of Science. Мы работаем над этим.*

*Редколлегия журнала приглашает коллег к дискуссии и обмену опытом по вопросам, имеющим как практическое, так и теоретическое значение для развития репродуктивной медицины, общественного здравоохранения, социологии, неонатологии, генетики, урологии и эмбриологии.*

*Накануне Нового 2023 года желаю Вам, дорогие коллеги, новых творческих успехов, крепкого здоровья, благополучия, большого счастья и Удачи!*

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



УДК: 618.146-006.6-084:616.988:615.37

DOI: 10.37800/RM.4.2022.7-21

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Ф.Д. Касымбекова<sup>1</sup>, И.А. Жетписбаева<sup>1</sup>, Р.С. Дюсенов<sup>2</sup>, Ж.М. Жуманбаева<sup>3</sup>,  
А.С. Крыкпаева<sup>3</sup>, М.Б. Болатова<sup>3</sup>, Р.М. Кисина<sup>3</sup>, Н.Е. Глушкова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ТОО «Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Объединение индивидуальных предпринимателей и юридических лиц «Ассоциация клиник Алматы», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>НАО «Медицинский университет г. Семей», Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup>НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Несмотря на существующие меры профилактики, рак шейки матки (РШМ) остается существенной проблемой общественного здравоохранения в мире. Более 80% случаев РШМ, вызываемого инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ), приходится на страны со средним и низким уровнем дохода (СНСД), где программы скрининга РШМ и вакцинации от вируса папилломы человека малодоступны или неэффективны. Вакцинация от ВПЧ показывает высокую эффективность в снижении уровня инфицированности ВПЧ, предраковых заболеваний и может снизить заболеваемость РШМ на 90%. Для элиминации РШМ в мире Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) определила целью к 2030 году охватить вакцинацией от ВПЧ 90% девочек. Однако к 2022 году только в 120 странах (61%) введены национальные программы вакцинации от ВПЧ, и она доступна лишь 15% девочек в мире.

**Цель исследования** – изучить имеющиеся литературные данные об опыте внедрения вакцинации от ВПЧ в разных странах для их дальнейшего использования с целью эффективного проведения и/или улучшения охвата программы вакцинации.

**Методы:** Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, e-Library и на веб-сайтах ВОЗ, CDC, NHS за 2010-2022 гг. В обзор было включено 39 статей.

**Результаты:** В данном обзоре обобщается опыт и темпы внедрения вакцины от ВПЧ в разных странах, показаны общие принципы определения целевой популяции, стратегии вакцинации, варианты вакцины и режима ее дозирования, особенности коммуникации и финансирования программы. Отчетливо просматривается тенденция роста количества стран, в том числе СНСД, которые вводят ее в свои национальные программы иммунизации, демонстрируя возможность преодоления организационных и финансовых барьеров. Поддержка международных фондов, увеличение доступа к вакцине позволит сократить существующее неравенство в доступности вакцинации от ВПЧ.

**Заключение:** Используя имеющийся опыт, страны имеют возможность успешно внедрять вакцинацию от ВПЧ и достигать необходимых результатов на пути к эли-

минации РШМ в мире. Рекомендуется проведение актуальных локальных исследований для оценки применения различных стратегий. Особенно это касается процесса коммуникации, которая зачастую имеет свои особенности в разных странах.

**Ключевые слова:** рак шейки матки (РШМ), первичная профилактика, вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), внедрение ВПЧ-вакцинации.

**Введение:** Рак шейки матки (РШМ) – четвертое по распространенности и смертности во всем мире онкологическое заболевание у женщин, ежегодно уносящее более 300 000 жизней. Новые случаи РШМ чаще встречаются в развивающихся странах, где существуют ограничения в программах ранней диагностики и профилактики. На долю этих стран приходится 86% новых случаев заболеваемости и более 90% смертей от рака шейки матки [1]. В Республике Казахстан РШМ стоит на втором месте с заболеваемостью 18,39 и смертностью 8,63 на 100 000 женщин. Ежегодно в Казахстане выявляется более 1 800 случаев РШМ, около 600 женщин в год умирают от этой патологии [2].

Вызываемый длительной персистенцией высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), РШМ является единственным практически полностью предотвратимым онкологическим заболеванием. Для этого применяются скрининг РШМ и первичная профилактика в виде вакцинации против ВПЧ высокоонкогенных типов. ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) является возбудителем рака шейки матки в более чем 90% случаев и связан с развитием рака вульвы и влагалища у женщин, полового члена у мужчин и анального канала и ротоглотки у женщин и мужчин [3]. В Казахстане распространённость ВПЧ высокоонкогенных типов в биоптатах шейки матки с РШМ составила 79,3% [4].

По данным за 2018 год стандартизированная по возрасту заболеваемость РШМ в мире колеблется от 75 на 100 000 женщин в странах с высоким риском до менее 10 на 100 000 в странах низкого риска. Если заболеваемость снизится до 4 случаев на 100 000 женщин, РШМ уже не станет угрожающей проблемой общественного здоровья.

Для этой цели Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году представила стратегию по ускорению полной элиминации рака шейки в мире, которая к 2030 году включает: 90% охват вакцинацией девочек 15 лет; 70% охват женщин скринингом к 35 и 45 годам высокоточными тестами; 90% оказание лечебной помощи женщинам с диагнозом заболевания шейки матки [5]. Вакцинация от ВПЧ предъявляет меньше требований к системе здравоохранения по сравнению с лечением РШМ и относится к экономически эффективным мерам профилактики.

Безопасность и эффективность вакцины от ВПЧ неоднократно доказана в многочисленных работах, систематических обзорах с мета-анализами. Эффективность вакцины от ВПЧ достигает 93-97%, а в отношении предотвращения дисплазий шейки матки у молодых девушек - 98,7% [3, 6, 7]. Недавнее исследование из Дании показало снижение заболеваемости РШМ на 86% среди тех, кто был вакцинирован в 16 лет [8]. В публикации журнала *The Lancet* 2021 года было подсчитано, что к июню 2019 года с помощью вакцинации от ВПЧ удалось избежать 488 случаев РШМ и защитить от данного заболевания почти всех девочек, рожденных в Великобритании после 1995 года [9].

В Казахстане вакцинация против ВПЧ была инициирована в рамках пилотного проекта в 2014 году, но была прекращена в 2017 году из-за массовых отказов родителей вследствие широкого распространения сообщений в СМИ страны о побочных эффектах вакцинации. Охват вакцинацией в среднем составил 14,8% [10]. Успешное включение вакцины в национальную программу вакцинации требует решения ряда вопросов. Целью данного обзора было объединить имеющиеся данные, которые помогут странам, в том числе Казахстану, использовать имеющийся опыт для эффективного проведения и/или улучшения охвата программы вакцинации от ВПЧ ради элиминации РШМ.

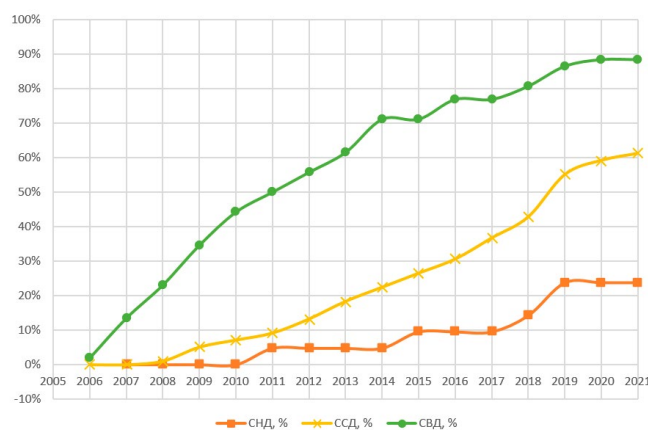
**Материалы и методы:** Поиск литературы для обзора проводился в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, e-Library и на веб-сайтах ВОЗ, Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и Национальной службы здравоохранения Англии (NHS) на английском, казахском и русском языках по ключевым словам и медицинским тематическим заголовкам среди материалов, опубликованных с 2010 по 2022 гг. В результате поиска были найдены 135 статей, из которых 39 соответствовали критериям отбора и были включены в данный обзор. Критериям включения соответствовали полнотекстовые оригинальные статьи, систематические обзоры и сообщения по ключевым словам: «рак шейки матки», «первичная профилактика», «вакцинация против вируса папилломы человека» + «внедрение», «охват», «стратегия», «планирование», «коммуникация». Никаких ограничений по участникам и условиям проведения исследований не вводилось. Также в обзоре были использованы электронные базы данных ВОЗ по состоянию вакцинации от ВПЧ в странах-участницах ВОЗ [11].

#### Результаты:

##### *Внедрение вакцинации в разных странах*

К 2020 году в 120 (61%) из 194 стран-участниц ВОЗ вакцинация против ВПЧ была включена в национальные программы по иммунизации. Наибольшее количе-

ство стран относится к европейскому и американскому региону, где вакцина представлена в 77% и 85% стран, соответственно. Несмотря на то, что вакцинация против ВПЧ внедрена более чем в половине стран-участниц ВОЗ, около 70% девочек в мире проживают в странах, где она не представлена на уровне национальной программы. В странах с низким и средним доходом (ССНД), где доступ к вакцине ограничен, лишь в 2019 году началось более интенсивное внедрение вакцинации против ВПЧ. Так, к 2019 году вакцина была представлена в 88% стран с высоким доходом и лишь в 41% стран ССНД. Динамику внедрения вакцины от ВПЧ в странах с разным уровнем дохода можно оценить по рисунку 1.



**Примечание:** СВД – страны с высоким уровнем дохода, ССД – страны со средним уровнем дохода, СНД – страны с низким уровнем дохода

Рисунок 1 — Динамика внедрения вакцинации от ВПЧ в странах мира, 2021 г. [11]

Охват населения стран ССНД вакцинацией от ВПЧ также более низкий. К 2022 году общий охват в странах, где представлена вакцина, составил 55%, что все еще намного ниже показателей, которых те же самые страны достигают по детским вакцинам. Наибольший охват (66%) отмечается в европейском регионе. Далее следуют Юго-Восточно-Азиатский (57%), Азиатско-Тихоокеанский (50%), Африканский (54%), Американский (46%) и Восточно-Средиземноморский (29%) регионы. Высокий уровень охвата вакцинацией (70% и выше) достигнут только в 23% странах [12].

##### *Вакцины и режим дозирования*

К 2022 году в мире представлено пять препаратов для иммунизации от ВПЧ. Первой одобренной в 2006 году вакциной против ВПЧ была четырехвалентная вакцина «Гардасил» (ВПЧ 6,11,16,18), годом позже была одобрена бивалентная вакцина «Церварикс» (ВПЧ 16 и 18 тип), в 2008 году была зарегистрирована нонавалентная вакцина «Гардасил-9» (ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58) [13]. В 2021 году новая двухвалентная вакцина производства КНР («Cecolin», «Innovax») получила преквалификацию ВОЗ и была лицензирована к применению в Китае. Еще одна двухвалентная вакцина, производимая в КНР компанией Walvax Biotechnology, ожидает преквалификации ВОЗ.

Рекомендации по вакцинации против ВПЧ с использованием трехдозового графика были предложены ВОЗ в 2009 г. и обновлены в 2017 и 2022 гг. (таблица 1) [14, 15]. Решения о смене режима дозирования принимали по мере накопления новых данных. Так, в 2021 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования из Кении (KEN SHE study), согласно которым однократная доза вакцины от ВПЧ обеспечивала 97,5% защиту от инфицирования ВПЧ типов 16 и 18 также, как и при мультидозовом режиме [16]. В связи с этим в обновленном графике режима была предложена одно- или двухкратная вакцинация. Для ВИЧ-инфицированных или иммунокомпрометированных женщин по-прежнему рекомендуется трёхкратное введение вакцины [17]. Однако надо отметить, что в данный момент однодозовый режим не прописан в инструкциях ни к одной имеющейся вакцине. Новый режим дозирования может значительно улучшить эффективность программы вакцинации, так как требует гораздо меньших затрат на социальную мобилизацию и приобретение препаратов для иммунизации.

Таблица 1 — История рекомендаций ВОЗ относительно режима вакцинации от ВПЧ

Год	Рекомендации
2009	3-х дозовый режим для лиц любого возраста
2017	2-х дозовый для девочек в возрасте 9–14 лет 3-х дозовый для лиц старше 15 лет
2022	1 или 2 дозы для девочек 9–14 лет 1 или 2 дозы для девушек 15–20 лет 2-х дозовый для девушек старше 21 года

Наверстывающая вакцинация рекомендована до 26 лет, так как большинством исследований показана высокая эффективность у этой группы пациенток против инфицирования (до 90%) и интраэпителиальных дисплазий шейки матки высокой степени (до 85%) [18]. Однако вакцинация и в более позднем возрасте снижает риск развития тяжелых дисплазий шейки матки (ОР = 0,59–0,74) [4, 19]. Консультативный совет по иммунизации США (ACIP) с 2019 года предлагает проводить наверстывающую вакцинацию женщинам до 45 лет по рекомендации врача [20].

#### Целевая популяция

Согласно рекомендации ВОЗ, основной целевой группой для вакцинации от ВПЧ определена когорта девочек 9–14 лет, которая может быть расширена на больший возраст, а также мужской пол, с учётом возможностей страны. Эксперты подчёркивают, что высокий охват вакцинацией девочек (более 80%) будет способствовать коллективному иммунитету и также защитит от инфицирования мальчиков [21].

Из 115 стран, предоставивших данные в ВОЗ, в 79

(68,7%) вакцинация проводится для подростков женского пола и только в 36 (31,3%) странах преимущественно Европейского, Американского и Тихоокеанского регионов программа вакцинации является гендерно-нейтральной и включает подростков мужского пола. Примером может выступить начатая с 2007 года австралийская программа ВПЧ–вакцинации, которая была ориентирована первоначально на школьниц 12–13 лет, а к 2013 году в неё были добавлены мальчики 12–13 лет, что продолжило гендерно-нейтральную программу ВПЧ–вакцинации [22]. Среди стран с гендерно-нейтральной программой значительную долю занимают страны с высоким уровнем дохода (79%), меньшую – страны со средним уровнем дохода (21%).

Целевая популяция может быть однокогортной, при этом вакцинации подлежат подростки одного возраста или года рождения, либо мультикогортной, включающей пациентов более одного возраста. Чтобы достичь лучшего и более быстрого охвата вакцинацией против ВПЧ, ВОЗ рекомендовала мультикогортный подход [21], который считается эффективным в плане затрат на программу. Большинство стран начали внедрение с одновозрастной или школьной когорты девочек в возрасте от 9 до 12 лет в связи с высокой посещаемостью школы в этом возрасте, а также опасениями начала половой жизни в более старшем возрасте.

#### Стратегия вакцинации против ВПЧ

Вакцинация против ВПЧ проводится в подростковом возрасте, в связи с чем имеет свои особенности. Чаще всего в этом возрасте подростки крайне редко обращаются в медицинские организации, что затрудняет их информирование о необходимости вакцинироваться [23]. Поэтому, начиная с 50-х годов 20-го века, во многих странах именно школы используются в качестве места иммунизации среди детей школьного возраста для лучшего охвата в краткие сроки. Преимуществами вакцинации на базе школ можно выделить больший охват за счет эффективной социальной мобилизации; более эффективная коммуникация, меньше финансовых затрат на проведение кампании, получение вакцины независимо от обстоятельств и доступа к медицинским услугам (сельские регионы, уязвимые группы и т.п.).

Однако школьные программы вакцинации сталкиваются с определенными организационными, политическими и логистическими трудностями, включая обеспечение вакцинами, тренинга школьного медицинского персонала и вовлечение всех стейкхолдеров, коммуникация с родителями, получение информированного согласия, оплату и многие другие [24]. К наиболее ярким представителям стран с успешной школьной вакцинацией можно отнести Австралию, Великобританию и Испанию, где охват первой дозой в разные годы достигал от 81 до 90% [9, 25, 26].

Альтернативой вакцинации на базе школ выступает вакцинация в организациях здравоохранения, однако в этом случае требуется больше усилий и финансовых затрат по проведению кампании социальной мобилизации для информирования и мотивации девочек и их семей к вакцинации. Затраты на подобную кампанию являются одним из самых дорогостоящих элементов программы и составляют в среднем 30% (6–67%) [27]. Среди стран с вакцинацией в медицинских организациях можно отме-



тить Францию, где максимальный охват хотя бы одной дозой у девушек к 20-ти годам достигал 41,6% [28]. В США вакцинация против ВПЧ также в основном проводится на базе медицинских организаций, но впоследствии там стали подключать школы, аптеки и другие места вакцинации, что увеличило охват с менее чем 50% до 65% [29, 30]. В Дании, напротив, проведение вакцинации против ВПЧ на базе медицинских организаций позволило добиться 80%-го охвата первой дозой [31].

Большинство стран для большего охвата выбрали школы в качестве места первичной вакцинации, особенно на начальном этапе. По состоянию на 2022 год, в 68 из 111 (61,3%) стран вакцинация против ВПЧ проводится на базе школ, в 26 (23,4%) – на базе медицинских организаций, в 15 (13,6%) её проводят в смешанном формате [32]. Данные по разнице в охватах при различных стратегиях отражены на рисунке 2.

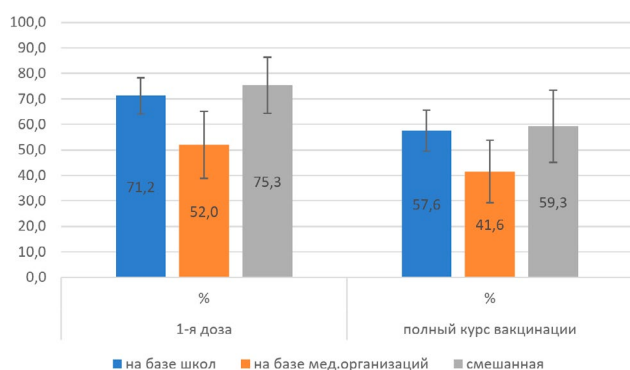


Рисунок 2 – Средние значения охвата вакцинацией в зависимости от стратегии, 2019 г.

### Коммуникации

Стратегическая коммуникация по соответствующим каналам связи является ключевой частью программы вакцинации совместно с предоставлением качественных и доступных медицинских услуг. Процесс информирования занимает определенное время. Например, при введении в программу иммунизации новой вакцины коммуникацию с обществом и социальную мобилизацию необходимо начинать за 1,5 года или не позднее, чем за один месяц до объявления начала программы [33]. Межсекторальная коммуникация с государственными ведомствами (в особенности с Министерством образования), профессиональными, общественными и религиозными ассоциациями способствует широкой осведомленности и поддержке вакцинации. Так, в Танзании, на основании изучения опыта других стран, были проведены сотни встреч с заинтересованными сторонами, ознакомительные сессии и семинары для СМИ с участием широкого круга лиц, что обеспечило успешное проведение вакцинации [34].

ВОЗ рекомендует позиционировать ВПЧ-вакцину как вакцину от рака, так как связь с инфекциями, передающимися половым путем, может вызвать излишнюю стигматизацию со стороны общественности. Ключевые сообщения в коммуникациях включают упор на профилактику рака,

безопасность вакцины, одобрение правительства, четкие объяснения о том, кто подходит для вакцинации, сколько потребуется доз, где и когда будет проходить вакцинация [35]. В исследованиях было показано, что родителям важнее знание о том, что вакцина благоприятна для здоровья, защищает от рака и других болезней, чем конкретные знания о раке шейки матки или ВПЧ [36].

В большинстве стран используется сочетание различных методов коммуникации, таких как персональные (беседы медицинских работников, встречи учителей и родителей), массовые коммуникации с населением, обучение задействованных лиц, межсекторальный подход, печатные материалы (плакаты, баннеры и брошюры), публикации в средствах массовой информации (радио, телевидение) и социальных сетях, рассылки текстовых сообщений по мобильной сети. В систематическом обзоре 2016 года найдены убедительные доказательства эффективности персонального общения с медицинским работником, в особенности для тех родителей, которые выступают против вакцинации [37, 38]. Для эффективности необходимы обучающие тренинги для медицинских работников, учителей и других задействованных в ВПЧ-вакцинации лиц как при инициации программы вакцинации, так и в дальнейшем для её поддержания. Обычно это каскадный метод обучения, когда обучаются сначала специалисты национального уровня, которые затем обучают работников региональных и местных уровней [39].

Улучшить информированность о ВПЧ-вакцинации помогает интеграция с другими мероприятиями, проводимыми службами здравоохранения. Так, в Австралии кампания по вакцинации проводилась совместно со скринингом на РШМ, и главный тезис звучал так: «Девочки, вакцинируйтесь! Женщины, пройдите скрининг!» [40]. В других странах ВПЧ-вакцинация проводится совместно с кампаниями по дегельминтизации (Танзания, Белиз, Руанда), витаминизации витамином А и фолиевой кислотой (Уганда, Белиз), профилактическими медицинскими осмотрами (Малайзия, Фиджи), диагностикой зрения и полости рта (Таиланд, Гватемала) и др. [41].

### Кризисная коммуникация

Будучи относительно новой и затрагивающей тему репродуктивных органов, ВПЧ-вакцинация в разных странах подвергается сомнениям, мифам и слухам. Проводимая на базе школ вакцинация подразумевает введение вакцины определенными периодами, что связано с большим количеством вводимых доз и риском побочных эффектов в небольшой промежуток времени. Так, в Дании посредством социальных сетей стали распространяться слухи о связи ВПЧ-вакцины с постуральной тахикардией, в Колумбии – с массовым психозом, что вызвало недоверие к вакцине [42, 43]. В современном мире любая информация посредством Интернета распространяется с высокой скоростью, и мифы, публикуемые в одной стране, могут быстро достигать других стран.

Так произошло в случае с распространившимися на многие страны массивными негативными сообщениями из Японии, где правительство вынуждено было приостановить активную ВПЧ-вакцинацию в июне 2013 г., в связи с чем охват вакцинацией снизился с 70% до критического 1% [44, 45]. Для предотвращения отрицательного воздей-

ствия таких сообщений реагирование на слухи должно быть максимально оперативным, для чего многие страны создавали службы быстрого реагирования в кризисные моменты кампании. Коммуникации должны быть максимально открытыми, быстрыми и регулярными, с публичными обсуждениями и достоверными доказательствами [46, 47].

#### *Финансирование и обеспечение вакцинами*

Вакцина против ВПЧ остается одной из самых дорогостоящих вакцин, что является одним из значительных препятствий для её доступности. В полную экономическую стоимость вакцины, кроме себестоимости препарата, входят затраты на планирование программы, тренинг и мобилизацию персонала, доставку вакцины, организацию хранения и холодовой цепи. Эти затраты составляют около 47% от общей экономической стоимости [48].

Финансовую поддержку ССНД оказывает Глобальный Альянс по вакцинации и иммунизации (GAVI) и Панамериканская Организация Здравоохранения (ПАНО). К 2019 году финансовую поддержку GAVI получили 19 стран (35% ССНД), что существенно снизило их расходы на вакцинацию (таблица 2.)

Таблица 2 – Стоимость вакцины в разных странах с учетом поддержки GAVI для ССНД на 2022 год [49]

Вид вакцины	Диапазон цены ВПЧ-вакцины, доллары США		
	СНД	ССД	СВД
Двухвалентная	4,5	10,25-14,14	24,9-115,8
Четырехвалентная	9,98	13,18-64,16	-
Нановалентная	-	-	25,7-165,2
«Innovax»	2,90	-	-

Учитывая, что по состоянию на 2021 год лишь 15% девочек в мире защищены от ВПЧ при помощи вакцинации и уже существующую нехватку вакцин, в ближайшие годы для обеспечения имеющегося спроса и ускорения элиминации РШМ необходимо увеличение производства и разработка новых препаратов [49].

**Заключение:** Несмотря на все еще низкое покрытие ВПЧ-вакцинацией девочек в мире, отчетливо просматривается тенденция роста количества стран, которые вводят ее в национальные программы иммунизации. За последние годы ССНД стали активнее внедрять ВПЧ-вакцину, демонстрируя возможность преодоления организационных и финансовых барьеров. Поддержка международных фондов, разработка новых препаратов и увеличение объемов производства вакцины в будущем позволит сократить существующее неравенство в доступности ВПЧ-вакцинации. Недавний опыт разных стран иллюстрирует успешное введение и потенциал расширения охватов с применением различных стратегий вакцинации, которые оказались эффективными в каждом конкретном обществе и могут быть использованы как пример для других. Однако рекомендуется проведение локальных исследований для оценки применимости различных стратегий. Особенно это касается процесса коммуникации, которая зачастую имеет свои особенности в разных странах. Для достижения целевого 90% охвата ВПЧ-вакцинацией к 2030 году и ускорения элиминации РШМ в мире необходима высокая приверженность выбранной стратегии и скоординированные меры со стороны правительств, профессионального и гражданского сообществ, обеспечение доступности вакцины, формирование приверженности к вакцинации с учетом особенностей каждой страны, культурных и ментальных установок местных сообществ.

## АДАМ ПАПИЛЛОМАВИРУСЫНА ҚАРСЫ ВАКЦИНАЦИЯНЫ ЕНГІЗУДІҢ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕСІНІҢ ӨЗЕКТІ АСПЕКТІЛЕРІ

Ф.Д. Касымбекова<sup>1</sup>, И.А. Жетписбаева<sup>1</sup>, Р.С. Дюсенов<sup>2</sup>, Ж.М. Жуманбаева<sup>3</sup>, А.С. Крыкпаева<sup>3</sup>,  
М.Б. Болатова<sup>3</sup>, Р.М. Кисина<sup>3</sup>, Н.Е. Глушкова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>«Қоғамдық денсаулық сақтаудың жоғары мектебі «Қазақстан медициналық университеті»»,  
ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>Қауымдастық нысанындағы жеке кәсіпкерлер мен заңды тұлғалар бірлестігі  
«Алматы клиникаларының қауымдастығы», Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Семей қаласының медицина университеті», КЕАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup>«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

### Андатпа

**Өзектілігі:** Қолданыстағы профилактикалық шараларға қарамастан, жатыр мойны обыры (ЖМО) бүкіл әлемде денсаулық сақтаудың маңызды проблемасы болып табылады. Адам папилломавирусы (АПВ) инфекциясынан туындаған ЖМО-ның 80%-дан астамы, жатыр мойны обырының скринингі мен АПВ –вакцинациялау бағдарламалары кеңінен қолжетімді немесе тиімді емес орташа және төмен кірісі бар елдерде (ОТКЕ) кездеседі. АПВ – вакцинациясы АПВ инфекциясының және ісік алды аурулардың деңгейін төмендетуде жоғары тиімділігін көрсетіп, ЖМО сырқаттануын 90%-ға төмендету мүмкіндігін береді. Әлемде ЖМО жою үшін Дүниежүзілік Денсаулық Сақтау Ұйымы 2030 жылға қарай қыздардың 90%-ын HPV вакцинациясымен қамтамасыз ету міндетін қойды. Дегенмен, 2022 жылға қарай тек 120 ел (61%) ғана АПВ– вакцинациясының ұлттық бағдарламаларын енгізді және әлемдегі қыздардың 15% ғана оған қол жеткізе алады.

**Зерттеудің мақсаты** – Бағдарламаны тиімді жүзеге асыру және/немесе қамтуды жақсарту үшін әртүрлі елдердің HPV вакцинациясын енгізу тәжірибелері туралы әдебиет деректерін зерттеу.

**Әдістері:** PubMed, Scopus, Google Scholar және e-Library дерекқорларында және ұйымдардың веб-сайттарында (WHO, CDC, NHS) 2010-2022 жж аралығында жарияланған дереккөздердің шолуы ағылшын, қазақ және орыс тілдеріндегі түйінді сөздердің қолданысы арқылы өткізілді. Іріктеуден кейін 39 мақала шолуға енгізілді.

**Нәтижелері:** Бұл шолуда әртүрлі елдерде АПВ– вакцинасын енгізу тәжірибесі мен қарқыны жинақталды. Сонымен қатар мақсатты популяцияны анықтаудың жалпы принциптері, вакцинация стратегиясы, вакцина нұсқалары және дозалау коммуникация, мониторинг және бағдарламаны қаржыландыру ерекшеліктері көрсетілген. Ұйымдық және қаржылық кедергілерді еңсеруге болатынын көрсететін ұлттық иммунизация бағдарламаларына оны енгізіп жатқан елдердің, соның ішінде ОТКЕ елдерінің санының өсу тенденциясы айқын байқалады. Халықаралық қорлардың қолдауы, мен болашақта вакцинаға қолжетімділікті арттыру HPV вакцинациясының қолжетімділігіндегі қалыптасқан теңсіздікті азайтады.

**Қорытынды:** Қолданыстағы тәжірибені пайдалана отырып, елдердің АПВ-вакцинациясын табысты енгізу және әлемде ЖМО жою жолында қажетті нәтижелерге қол жеткізу мүмкіндігі бар. Әртүрлі стратегияларды қол-

дануды бағалау үшін, әсіресе елдерде өзіндік ерекшеліктері бар коммуникация процесіне қатысты, тиісті жергілікті зерттеулерді жүргізу ұсынылады.

**Түйінді сөздер:** Жатыр мойны обыры, профилактика, адам папилломавирусына қарсы вакцинациясы, АПВ – вакцинациясын енгізу.

**Кіріспе:** Жатыр мойны обыры (ЖМО) – әлемдегі ең көп таралған және өлім-жітім бойынша төртінші орында, әйелдерде жыл сайын 300 000-нан астам адамның өмірін қиатын онкологиялық ауру. ЖМО жаңа жағдайлары ерте диагностика және алдын алу бағдарламаларында шектелулер бар дамушы елдерде жиі кездеседі. Бұл елдер жаңа жағдайлардың 86% және жатыр мойны обырынан қайтыс болғандардың 90%-дан астамын құрайды [1]. Қазақстан Республикасында ЖМО жасы бойынша стандартталған сырқаттанушылық 100 000 әйелге шаққанда 15,7 және өлім-жітім 7,2 екінші орында тұр. Жыл сайын Қазақстанда жатыр мойны обырының 1800-ден астам жағдайы анықталады, жылына 600-ге жуық әйел осы патологиядан қайтыс болады [2].

Адам папилломавирусының (АПВ) жоғары онкогенді түрлерінің ұзақ мерзімді тұрақтылығынан туындаған ЖМО толығымен дерлік алдын алуға болатын жалғыз қатерлі ісік болып табылады. Ол үшін ЖМО скринингі және жоғары онкогенді типтегі АПВ ге қарсы вакцинация түріндегі алғашқы профилактика қолданылады. Жоғары онкогендік қауіпті АПВ (АПВ-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типті) 90%-дан астам жағдайда жатыр мойны обырының қоздырғышы болып табылады, сондай-ақ әйелдерде вульва және қынап қатерлі ісігінің дамуымен, еркектерде жыныс мүшесінің қатерлі ісігі және әйелдер мен еркектерде анальды канал мен аңқа қатерлі ісігінің дамуымен байланысты [3]. Қазақстанда ЖМО бар жатыр мойны биоптаттарында жоғары онкогенді типті АПВ таралуы 79,3% құрады [4].

2018 жылғы мәліметтерге сәйкес, әлемде жас бойынша стандартталған ЖМО ауруы тәуекелі жоғары елдердегі 100 000 әйелге шаққанда 75 000-нан, тәуекелі төмен елдердегі 100 000 әйелге шаққанда 10-нан аз болады. Егер аурушандық 100 000 әйелге шаққанда 4 жағдайға дейін төмендесе, ЖМО енді қоғамдық денсаулыққа қауіп төндіретін мәселеге айналмайды. Осы мақсатта Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) 2020 жылы әлемде мойын обырын толық жоюды жеделдету стратегиясын енгізді, оған 2030 жылға қарай келесілерді қамтиды: 90% 15 жастағы қыздарды вакцинациялаумен қамту; 70%

әйелдерді 35 және 45 жасқа жоғары дәлдіктегі сынақтармен скринингпен қамту; 90% жатыр мойны ауруы диагнозы қойылған әйелдерге емдік көмек көрсету [5]. АПВ вакцинациясы ЖМО емдеумен салыстырғанда денсаулық сақтау жүйесіне аз талаптар қояды және экономикалық тиімді шараға жатады.

АПВ вакцинасының қауіпсіздігі мен тиімділігі көптеген жұмыстарда, мета-анализдермен жүйелі шолуларда бірнеше рет дәлелденді. АПВ инфекциясына қарсы вакцинаның тиімділігі жас қыздарда жатыр мойны дисплазиясының алдын алуға қатысты 93-97%-ға дейін жетеді [4, 6, 7]. Даниядан жақында жүргізілген зерттеу 16 жасында вакцинацияланғандар арасында жатыр мойны обырының 86% төмендегенін көрсетті [8]. The Lancet журналының 2021 жылғы басылымында 2019 жылдың маусымына дейін АПВ вакцинациясының көмегімен ЖМО-ның 488 жағдайынан құтылуға және 1995 жылдан кейін Ұлыбританияда туылған барлық дерлік қыздарды аурудан қорғауға болады деп есептелген [9].

Қазақстанда АПВ-ға қарсы вакцинация 2014 жылы пилоттық жоба аясында басталды, бірақ 2017 жылы аға-аналардың жаппай бас тартуына байланысты елдегі БАҚ-та вакцинацияның жанама әсерлері туралы хабарламалардың кеңінен таралуына байланысты тоқтатылды. Вакцинациямен қамту орташа есеппен 14,8% құрады [10]. Вакцинаны ұлттық вакцинация бағдарламасына сәтті енгізу бірқатар мәселелерді шешуді талап етеді. Бұл шолудың мақсаты елдерге, соның ішінде Қазақстанға ЖМО жою үшін АПВ-ға қарсы вакцинация бағдарламасын тиімді жүргізу және/немесе қамтуды жақсарту үшін қолда бар тәжірибені пайдалануға көмектесетін қолда бар деректерді біріктіру болды.

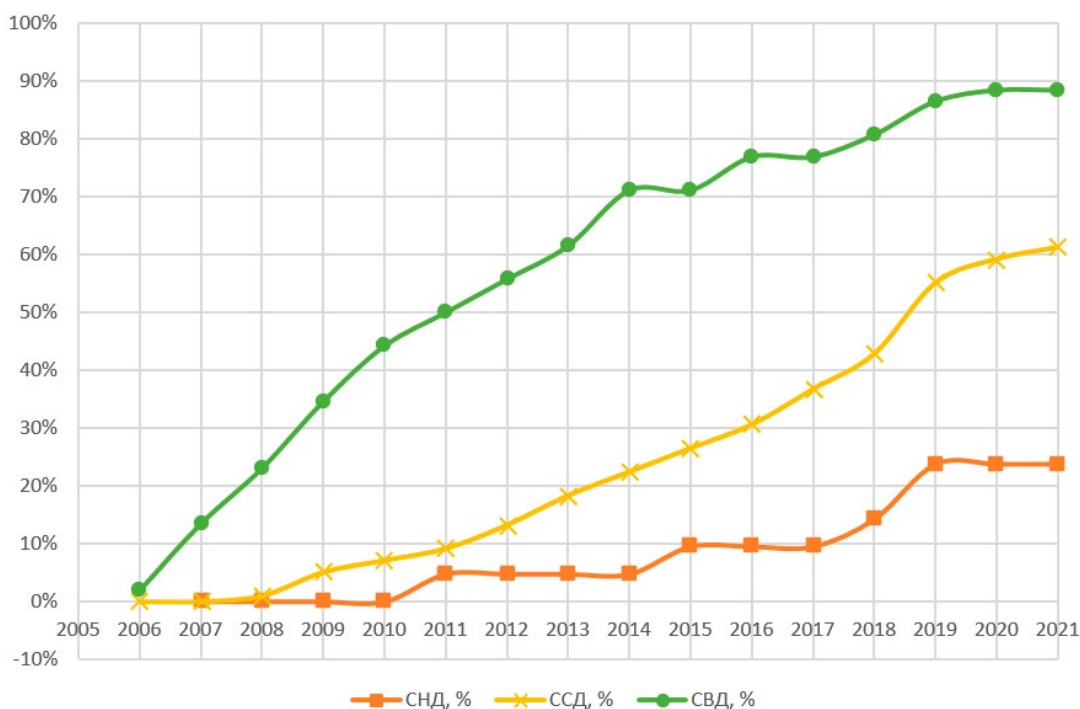
**Материалдар және әдістер:** Шолу үшін әдебиеттерді іздеу PubMed, Scopus, Google Scholar, e-Library дерекқорларында және АҚШ ауруларды бақылау және алдын алу

орталықтарында (CDC) және Англияның Ұлттық денсаулық сақтау қызметінде (NHS) ағылшын, қазақ және орыс тілдерінде тйінді сөздер мен медициналық тақырыптық тақырыптар бойынша 2010 жылдан 2022 жылға дейінгі аралықта жарияланған материалдар арасында жүргізілді іздеу нәтижесінде 135 мақала табылды, оның 39-ы іріктеу критерийлеріне сәйкес келді және осы шолуға енгізілді. Қосу критерийлеріне толық мәтінді түпнұсқа мақалалар, жүйелі шолулар және түйінді сөздер бойынша хабарламалар сәйкес келді: «жатыр мойны обыры», «бастапқы профилактика», «адам папилломавирусына қарсы вакцинация» + «енгізу», «қамту», «стратегия», «жоспарлау», «байланыс». Қатысушыларға шектеулер жоқ және зерттеу шарттары енгізілмеді. Сондай-ақ, шолуда ДДҰ-ға қатысушы елдердегі АПВ вакцинациясының жағдайы бойынша ДДҰ-ның электрондық дерекқорлары пайдаланылды [11].

### Нәтижелері:

#### Әртүрлі елдерде вакцинацияны енгізу

2020 жылға қарай ДДҰ-ға қатысушы 194 елдің 120-сында (61%) АПВ вакцинациясы ұлттық иммундау бағдарламаларына енгізілді. Елдердің ең көп саны еуропалық және американдық аймаққа жатады, онда вакцина тиісінше 77% және 85% елдерден тұрады. ДДҰ-ға қатысушы елдердің жартысынан көбінде АПВ вакцинациясы енгізілгеніне қарамастан, әлемдегі қыздардың шамамен 70%-ы ұлттық бағдарлама деңгейінде ұсынылмаған елдерде тұрады. Орташа табысы төмен елдерде (ОТТЕ) вакцинаға қол жетімділік шектеулі, тек 2019 жылы АПВ вакцинациясын неғұрлым қарқынды енгізу басталды. Мәселен, 2019 жылға қарай вакцина табысы жоғары елдердің 88%, ал ОТТЕ елдердің тек 41% ғана ұсынылды. Табыс деңгейі әртүрлі елдерде АПВ вакциналарын енгізу динамикасын 1-сурет бойынша бағалауға болады.



Ескерту: СВД – табысы жоғары елдер, ССД – табысы орташа елдер, СНД – табысы төмен елдер  
1-сурет — Әлем елдерінде АПВ вакциналарын енгізу динамикасы, 2021 ж. [11]



ТТЕ елдерінің халқын АПВ вакцинациясымен қамту да төмен. 2022 жылға қарай вакцина ұсынылған елдерде жалпы қамту 55% құрады, бұл әлі де сол елдердің балалар вакциналары бойынша қол жеткізген көрсеткіштерінен әлдеқайда төмен. Ең көп қамту (66%) Еуропа аймағында байқалады. Одан кейін Оңтүстік-Шығыс Азия (57%), Азия-Тынық мұхиты (50%), Африка (54%), Американдық (46%) және Шығыс Жерорта теңізі (29%) аймақтар. Вакцинациямен қамтудың жоғары деңгейіне (70% және одан жоғары) тек 23% елдерде қол жеткізілді [12].

#### *Вакциналар және дозалау режимдері*

2022 жылға қарай әлемде АПВ-ға қарсы иммундауға арналған бес дәрі-дәрмек бар. 2006 жылы мақұлданған алғашқы АПВ вакцинасы төрт валентті «Гардасил» вакцинасы (АПВ 6,11,16,18-типті) болды, бір жылдан кейін екі валентті «Церварикс» вакцинасы (АПВ 16 және 18-типті) мақұлданды, 2008 жылы «Гардасил-9» (АПВ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 және 58-типті) вакцинасы тіркелді [13]. 2021 жылы ҚХР өндірген жаңа екі валентті вакцина («Cecolin», «Innovax») ДДҰ біліктілігін алды және Қытайда қолдануға лицензияланды. ҚХР-да Walvax Biotechnology компаниясы шығарған тағы бір екі валентті вакцина ДДҰ-ның біліктілігін күтуде.

1-кесте — ДДҰ-ның АПВ вакцинация режиміне қатысты ұсынысының тарихы

Жыл	Ұсыныстар
2009	Кез келген жастағы адамдарға арналған 3 дозалық режим
2017	9-14 жас аралығындағы қыздарға арналған 2 дозалық 15 жастан асқан адамдарға арналған 3 дозалық
2022	9-14 жастағы қыздарға арналған 1 немесе 2 дозалық 15-20 жастағы қыздарға арналған 1 немесе 2 дозалық 21 жастан асқан қыздарға арналған 2 дозалық

Кешіктірілген вакцинация 26 жасқа дейін ұсынылады, өйткені көптеген зерттеулер науқастардың осы тобында инфекцияға (90% дейін) және жағыр мойнының интраэпителиальды дисплазиясына (85% дейін) қарсы жоғары тиімділікті көрсетеді [18]. Алайда, вакцинация кейінгі өмірде жатыр мойнының ауыр дисплазиясының даму қаупін азайтады (OR = 0,59-0,74) [4, 19]. АҚШ-тың иммундау жөніндегі консультативтік кеңесі (ACIP) 2019 жылдан бастап дәрігердің ұсынысы бойынша 45 жасқа дейінгі әйелдерге вакцинациялауды ұсынады [20].

#### *Мақсатты популяция*

ДДҰ ұсынымына сәйкес, HPV вакцинациясының негізгі жұмыс тобы 9-14 жас аралығындағы қыздардың белгілі бір когорты болып табылады, оны елдің мүмкіндіктерін ескере отырып, үлкен жасқа, сондай-ақ ер адамдарға дейін кеңейтуге болады. Сарапшылар қыздардың вакцинациямен жоғары қамтылуы (80%-дан астам) ұжымдық иммунитетіне ықпал ететінін және ұлдардың инфекциясынан қорғайтынын атап көрсетеді [21].

ДДҰ-да деректерді ұсынған 115 елдің 79 (68,7%) вакцинация әйелдер жасөспірімдеріне және тек еуропалық, американдық және Тынық мұхиты аймақтарының 36 (31,3%) елдерінде вакцинация бағдарламасы гендерлік бейтарап болып табылады және ер жасөспірімдерді қамтиды. Мысал ретінде 2007 жылдан бастап басталған австралиялық АПВ вакцинация бағдарламасын келтіруге болады, ол бастапқыда 12-13 жас аралығындағы мектеп оқушыларына бағытталған, ал 2013 жылға қарай 12-13 жас аралығындағы ұлдар қосылды, бұл АПВ вакцинаци-

Үш базалық кестені қолдана отырып, АПВ-ға қарсы вакцинация бойынша ұсыныстарды ДДҰ 2009 жылы ұсынған және 2017 және 2022 жылдары жаңартылған (1-кесте) [14, 15]. Дозалау режимін өзгерту туралы шешімдер жаңа мәліметтер жинақталғандықтан қабылданды. Сонымен, 2021 жылы Кениядан (KEN SHE study) рандомизацияланған плацебо бақыланатын сынақтың нәтижелері жарияланды, оған сәйкес АПВ вакцинасының бір дозасы 16 және 18-типті АПВ инфекциясынан мультидозалау режиміндегідей 97,5% қорғауды қамтамасыз етті [16]. Осыған байланысты жаңартылған режим кестесінде бір немесе екі рет вакцинация ұсынылды. АИТВ жұқтырған немесе иммунокомпромиріленген әйелдер үшін вакцинацияны үш рет енгізу ұсынылады [17]. Алайда, қазіргі уақытта бір реттік режим кез-келген вакцинаның нұсқаларында белгіленбегенін атап өткен жөн. Жаңа дозалау режимі вакцинация бағдарламасының тиімділігін айтарлықтай жақсарта алады, өйткені ол әлеуметтік жұмылдыру және иммундау дәрі-дәрмектерін сатып алу үшін әлдеқайда аз шығындарды қажет етеді.

ясының гендерлік бейтарап бағдарламасын жалғастырды [22]. Гендерлік бейтарап бағдарламасы бар елдер арасында табысы жоғары елдер жоғары үлесті (79%), табысы орташа елдер (21%) аз үлесті алады.

Мақсатты популяция бір гортты болуы мүмкін, бұл ретте бір жастағы немесе туған жылы бір жасөспірімдер вакцинациялауға жатады немесе бір жастан асқан науқастарды қамтитын мультикогортты болуы мүмкін. АПВ вакцинациясымен жақсырақ және жылдам қамтуға қол жеткізу үшін ДДҰ бағдарлама шығындары тұрғысынан тиімді болып саналатын мультикогорттық тәсілді ұсынды [21]. Көптеген елдер енгізуді 9-12 жас аралығындағы қыздардың бір жастағы немесе мектеп когортасынан бастады, бұл осы жастағы мектепке қатысудың жоғары болуына, сондай-ақ егде жастағы жыныстық өмірдің басталу қаупіне байланысты.

#### *АПВ-ға қарсы вакцинациялау стратегиясы*

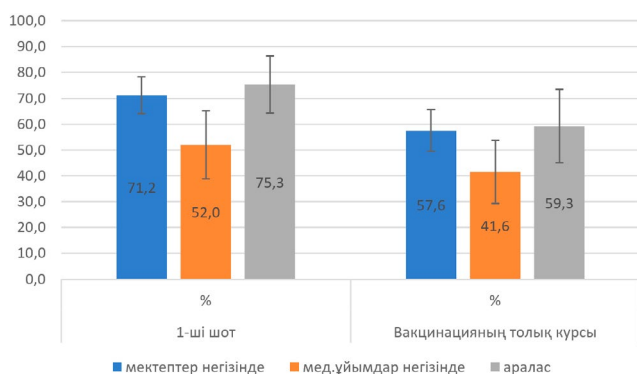
АПВ-ға қарсы вакцинация жасөспірім кезінде жасалады, сондықтан оның өзіндік ерекшеліктері бар. Көбінесе бұл жаста жасөспірімдер медициналық ұйымдарға сирек жүгінеді, бұл оларға вакцинация қажеттілігі туралы хабарлауды қиындатады [23]. Сондықтан, 20 ғасырдың 50-жылдарынан бастап көптеген елдерде қысқа мерзімде жақсы қамту үшін мектеп жасындағы балалар арасында иммундау орны ретінде қолданылатын мектептер болды. Мектептер базасында вакцинациялаудың артықшылықтарын тиімді әлеуметтік жұмылдыру есебінен көбірек қамтуға бөлуге болады; тиімді коммуникация, науқанды өткізуге, жағдайларға және медициналық қызметтерге (ауылдық

аймақтар, осал топтар және т.б.) қол жеткізуге қарамастан вакцинаны алуға аз қаржылық шығындар.

Дегенмен, мектептегі вакцинация бағдарламалары белгілі бір ұйымдастырушылық, саяси және логистикалық қиындықтарға тап болады, соның ішінде вакциналармен қамтамасыз ету, мектептегі медициналық қызметкерлерді оқыту және барлық стейкхолдерлерді тарту, ата-аналармен байланыс, ақпараттандырылған келісім алу, төлем және т.б. [24]. Мектептегі вакцинациясы сәтті болған елдердің ең көрнекті өкілдеріне Аустралия, Ұлыбритания және Испания кіреді, мұнда әр жылдары бірінші дозамен қамту 81-ден 90%-ға дейін жетті [9, 25, 26].

Мектептер базасында вакцинациялаудың баламасы Денсаулық сақтау ұйымдарында вакцинациялау болып табылады, алайда бұл жағдайда қыздар мен олардың отбасыларын вакцинациялауға ынталандыру және ынталандыру үшін әлеуметтік жұмылдыру науқанын жүргізу үшін көп күш пен қаржылық шығындар қажет. Мұндай науқанға жұмсалатын шығындар бағдарламаның ең қымбат элементтерінің бірі болып табылады және орташа есеппен 30% (6-67%) құрайды [27]. Медициналық ұйымдарда вакцинациясы бар елдердің ішінде Францияны атап өтуге болады, онда 20 жасқа дейін қыздарда кем дегенде бір дозамен максималды қамту 41,6%-ға жетті [28]. АҚШ-та АПВ-ға қарсы вакцинация негізінен медициналық ұйымдар негізінде жүзеге асырылады, бірақ кейіннен мектептер, дәріханалар және басқа вакцинация орындары қосыла бастады, бұл қамтуды 50%-дан 65%-ға дейін арттырды [29, 30]. Ғимаратта, керісінше, медициналық ұйымдар базасында АПВ-ға қарсы вакцинация жүргізу бірінші дозамен 80% қамтуға қол жеткізуге мүмкіндік берді [31].

Көптеген елдер көбірек қамту үшін мектептерді бастапқы вакцинация орны ретінде таңдады, әсіресе бастапқы кезеңде. 2022 жылғы жағдай бойынша 111 елдің 68 (61,3%) АПВ-ға қарсы вакцинация мектептер базасында, 26-да (23,4%) медициналық ұйымдар базасында, 15-де (13,6%) аралас форматта жүргізіледі [32]. Әртүрлі стратегиялардағы қамту айырмашылығы туралы мәліметтер 2-суретте көрсетілген.



2-сурет– Стратегияға байланысты вакцинациямен қамтудың орташа мәндері, 2019 ж.

### Коммуникациялар

Тиісті байланыс арналары бойынша стратегиялық коммуникация сапалы және қолжетімді медициналық қызметтерді ұсынумен бірге вакцинация бағдарламасының негізгі бөлігі болып табылады. Хабарлау процесі белгілі бір уақытты алады. Мысалы, иммундау бағдарламасына жаңа вакцинаны енгізген кезде қоғаммен байланыс және әлеуметтік жұмылдыру бағдарлама басталғанға дейін 1,5 жыл немесе бір айдан кешіктірілмей басталуы керек [33]. Мемлекеттік ведомстволармен (әсіресе Білім министрлігімен), кәсіптік, қоғамдық және діни бірлестіктермен сектораралық байланыс вакцинация туралы кеңінен хабардар болуға және қолдауға ықпал етеді. Сонымен, Танзанияда басқа елдердің тәжірибесін зерделеу негізінде мүдделі тараптармен жүздеген кездесулер, көптеген адамдардың қатысуымен БАҚ үшін таныстыру сессиялары мен семинарлар өткізілді, бұл вакцинацияның сәтті жүргізілуін қамтамасыз етті [34].

ДДҰ АПВ вакцинасын қатерлі ісікке қарсы вакцина ретінде орналастыруды ұсынады, өйткені жыныстық жолмен берілетін инфекциялармен байланыс жұртшылықтың шамадан тыс стигматизациясын тудыруы мүмкін. Коммуникациядағы негізгі есептерге қатерлі ісіктің алдын алуға, вакцинаның қауіпсіздігіне, Үкіметтің мақұлдауына, вакцинацияға кім сәйкес келетіні, қанша доза қажет болатыны, вакцинацияның қайда және қашан болатыны туралы нақты түсініктемелер кіреді [35]. Зерттеулерде ата-аналарға вакцинаның денсаулыққа пайдалы, қатерлі ісік пен басқа аурулардан қорғайтынын білу жатыр мойны обыры немесе АПВ туралы нақты білімге қарағанда маңыздырақ екендігі көрсетілген [36].

Көптеген елдер жеке (медицина қызметкерлерінің сұхбаттары, мұғалімдер мен ата-аналардың кездесулері), халықпен бұқаралық коммуникация, қатысушыларды оқыту, сектораралық тәсіл, баспа материалдары (плакаттар, баннерлер мен брошюралар), бұқаралық ақпарат құралдарында (радио, теледидар) және әлеуметтік желілерде жариялау, ақпараттық бюллетеньдер, ұялы желі арқылы мәтіндік хабарламалар сияқты әртүрлі коммуникация әдістерін қолданады. 2016 жылғы жүйелі шолуда медицина қызметкерімен, әсіресе вакцинацияға қарсы ата-аналар үшін жеке қарым-қатынастың тиімділігіне сенімді дәлелдер табылды [37, 38]. Тиімділік үшін медицина қызметкерлеріне, мұғалімдерге және АПВ вакцинациясына қатысатын басқа адамдарға вакцинация бағдарламасын бастағанда да, оны одан әрі қолдау үшін де оқыту тренингтері қажет. Әдетте бұл каскадты оқыту әдісі, онда алдымен ұлттық деңгейдегі мамандар оқытылады, содан кейін олар аймақтық және жергілікті деңгейдегі жұмысшыларды оқытады [39].

Денсаулық сақтау қызметтері жүргізетін басқа іс-шаралармен интеграция АПВ вакцинациясы туралы хабардарлықты жақсартуға көмектеседі. Сонымен, Аустралияда вакцинация науқаны ЖМО скринингімен бірге жүргізілді және негізгі тезис: «Қыздар, вакцинация! Әйелдер, скринингтен өтіңіз!» [40]. Басқа елдерде АПВ вакцинациясы дегельминтизация (Танзания, Белиз, Руанда), А дәрумені мен фолий қышқылдың дәрумендеуі (Уганда, Белиз), профилактикалық медициналық тексерулер (Малайзия, Фиджи), көру және ауыз қуысының диагностикасы (Таиланд, Гватемала) және т.б. [41].

### Кризистік коммуникация

Репродуктивті органдардың салыстырмалы түрде жаңа және тақырыптық тақырыбы бола отырып, әртүрлі елдерде АПВ вакцинациясы күмән, миф және қауесетке

ұшырайды. Мектептер негізінде жүргізілетін вакцинация вакцинаны белгілі бір кезеңдерде енгізуді білдіреді, бұл енгізілетін дозалардың көп болуымен және қысқа уақыт аралығында жанама әсерлердің пайда болу қаупімен байланысты. Сонымен, Данияда элеуметтік желілер арқылы АПВ вакцинасының постуральды тахикардиямен, Колумбияда-жаппай психозбен байланысы туралы қауесеттер тарала бастады, бұл вакцинаға сенімсіздік тудырды [42, 43]. Қазіргі әлемде Интернет арқылы кез-келген ақпарат жоғары жылдамдықпен таралады және бір елде жарияланған мифтер басқа елдерге тез жетуі мүмкін.

Бұл Жапониядан көптеген елдерге тараған жаппай жағымсыз хабарламалар жағдайында орын алды, онда Үкімет 2013 жылдың маусымында белсенді АПВ вакцинациясын тоқтатуға мәжбүр болды, осыған байланысты вакцинациямен қамту 70%-дан 1%-ға дейін төмендеді [44, 45]. Мұндай хабарламалардың теріс әсерін болдырмау үшін қауесеттерге жауап беру мүмкіндігінше жедел болуы керек, ол үшін көптеген елдер науқанның дағдарыс сәттерінде жедел әрекет ету қызметтерін құрды. Коммуникациялар мүмкіндігінше ашық, жылдам және тұрақты, қоғамдық талқылаулармен және сенімді дәлелдермен болуы керек [46, 47].

*Қаржыландыру және вакцинацияны қамтамасыз ету*

АПВ вакцинасы ең қымбат вакциналардың бірі болып қала береді, бұл оның қол жетімділігіне айтарлықтай кедергілердің бірі болып табылады. Вакцинаның толық экономикалық құнына, препараттың өзіндік құнынан басқа, бағдарламаны жоспарлау, қызметкерлерді оқыту және жұмылдыру, вакцинаны жеткізу, сақтау және суық тізбекті ұйымдастыру шығындары кіреді. Бұл шығындар жалпы экономикалық құнның шамамен 47% құрайды [48].

TTE-ге қаржылық қолдауды жаһандық вакцинация және иммундау альянсы (GAVI) және Панамерикалық Денсаулық сақтау ұйымы (РАНО) ұсынады. 2019 жылға қарай GAVI-ге 19 ел (35% TTE) қаржылық қолдау көрсетті, бұл олардың вакцинация шығындарын айтарлықтай азайтты (2-кесте).

2-кесте – 2022 жылға арналған TTE үшін GAVI қолдауын ескере отырып, әртүрлі елдердегі вакцинаның құны [49]

Вакцинаның түрі	АПВ вакцинасының баға диапазоны, АҚШ доллары		
	TTE	OTE	TJE
Екі валентті	4,5	10,25-14,14	24,9-115,8
Төрт валентті	9,98	13,18-64,16	-
Нановалентті	-	-	25,7-165,2
«Innovax»	2,90	-	-

2021 жылғы жағдай бойынша әлемдегі қыздардың тек 15%-ы ғана вакцинация арқылы АПВ-дан және вакциналардың жетіспеушілігінен қорғалғанын ескере отырып, алдағы жылдары қолда бар сұранысты қамтамасыз ету және ЖМО элиминациясын жеделдету үшін өндірісті ұлғайту және жаңа дәрі-дәрмектерді әзірлеу қажет [49].

**Қорытынды:** Әлемдегі қыздарға арналған АПВ вакцинациясының әлі де төмен қамтылуына қарамастан, оны ұлттық иммундау бағдарламаларына енгізетін елдер санының өсу тенденциясы айқын көрінеді. Соңғы жылдары TTE ұйымдық және қаржылық кедергілерді еңсеру мүмкіндігін көрсете отырып, АПВ вакцинасын белсенді түрде енгізе бастады. Халықаралық қорларды қолдау, жаңа дәрі-дәрмектерді әзірлеу және болашақта вакцина өндіру көлемін ұлғайту АПВ-вакцинациялаудың қол жетімділігіндегі бар теңсіздікті қысқартуға мүмкіндік береді. Әртүрлі елдердің соңғы тәжірибесі әр қоғамда тиімді болып шыққан және басқаларға мысал ретінде қолданыла алатын әр түрлі вакцинация стратегияларын қолдана отырып, басып алуды сәтті енгізу мен кеңейту әлеуетін көрсетеді. Дегенмен, әртүрлі стратегиялардың қолданылуын бағалау үшін жергілікті зерттеулер жүргізу ұсынылады. Бұл әсіресе әртүрлі елдерде жиі өзіндік ерекшеліктері бар байланыс процесіне қатысты. 2030 жылға қарай АПВ-вакцинациямен мақсатты 90% қамтуға қол жеткізу және ЖМО-ны әлемде жоюды жеделдету үшін үкіметтер, кәсіби және азаматтық қоғамдастықтар тарапынан таңдалған стратегия мен үйлестірілген шараларды жоғары ұстану, вакцинаның қолжетімділігін қамтамасыз ету, әрбір елдің ерекшеліктерін, жергілікті қоғамдастықтардың мәдени және психикалық көзқарастарын ескере отырып, вакцинацияға бейілділікті қалыптастыру қажет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ ЭДЕБИЕТТЕР:

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA. Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. World Health Organization. International agency for research on cancer. Cancer Today. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>. 11.10.2022.
3. Arbyn M., Xu L., Simoens C., Martin-Hirsch P.P.L.; Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors // *Cochrane database of systematic reviews.* – 2018. – Vol. 2018(5). – Art. No.: CD009069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>.
4. Болатбекова Р.О. Новые подходы к диагностике рака шейки матки в Республике Казахстан: дис. ... д-р философии (PhD): 6D110100. – НАО Медицинский университет Семей. — Семей: 2018. — 100 с. [Bolatbekova R.O. Novy`e podkhody` k diagnostike raka shejki matki v Respublike Kazakhstan: dis. ... d-r filosofii (PhD): 6D110100. – NAO Medicinskij universitet Semej. — Semej: 2018. — 100 s.] <https://www.eruditor.link/file/3278755/>.
5. Simms K.T., Steinberg J., Caruana M., Smith M.A., Lew J.B., Soerjomataram I., Castle P.E., Bray F., Canfell K. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20(3). – P. 394-407. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30836-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30836-2).
6. Villa A., Patton L.L., Giuliano A.R., Estrich C.G., Pahlke S.C., O'Brien K.K., Lipman R.D., Araujo M.W. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2020. – Vol. 151(4). – P. 245-254. <https://doi.org/10.1016/J.ADAJ.2019.10.010>.
7. Drolet M., Bénard E., Pérez N., Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394(10197). – P. 497-509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3).
8. Kjaer S.K., Dehlendorff C., Belmonte F., Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human papillomavirus vaccination against cervical cancer // *JNCI.* – 2021. – Vol. 113(10). – P. 1329-1335. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJAB080>.
9. Falcaro M., Castanon A., Ndlela B., Checchi M., Soldan K., Lopez-Bernal J., Elliss-Brookes L., Sasieni P. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398(10316). – P. 2084-2092. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4).
10. Kaidarova D., Chihissova Z., Bolatbekova R. Implementation of HPV vaccination pilot project in Kazakhstan: Successes and challenges // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – P. e13056-e13056. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.e13056](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13056).
11. World Health Organization. WHO Immunization Data portal. Vaccination coverage globally. <https://immunizationdata.who.int>. 11.10.2022.
12. Bruni L., Saura-Lazaro A., Montoliu A., Brotons M., Alemany L., Diallo M.S., Afsar O.Z., LaMontagne D.S., Mosina L., Contreras M., Velandia-González M., Pastore R., Gacic-Dobo M., Bloem M. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019 // *Prev. Med. (Baltim).* – 2021. – Vol. 144. – Art. No.: 106399. <https://doi.org/10.1016/J.YPMED.2020.106399>.
13. Schulein S., Taylor K.J., Konig J., Claus M., Blettner M., Klug S.J. Factors influencing uptake of HPV vaccination among girls in Germany // *BMC Public Health.* – 2016. – Vol. 16. – Art. No.: 995 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3663-z>.



14. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. – 2009. – Vol. 84 (15). – P. 117-132. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241311>.
15. World Health Organization. Weekly epidemiological record. – 2017. – Vol. 92. – P. 241-268. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. Barnabas R.V., Brown E.R., Onono M.A., Bukusi E.A., Njoroge B., Winer R.L., Galloway D.A., Pinder L.F., Donnell D., Wakhungu I., Congo O., BiwottCh., Kimanthi S., Oluoch L., Heller K.B., Leingang H., Morrison S., Rechkina E., Cherne S., Schaafsma T.T., McClelland R.S., Celum C., Baeten J.M., Mugo N. for the KEN SHE Study Team. Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women // *NEJM Evid.* – 2022. – Vol. 1(5). <https://doi.org/10.1056/EVIDOA2100056>.
17. World Health Organization. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. News Release, 11.04.2022. [//www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](http://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer).
18. Kamolratanakul S., Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer // *Vaccines.* – 2021. – Vol. 9(12). – Art. No.: 1413. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121413>.
19. Eliès A., Bonneau C., Houzard S., Rouzier R., Hequet D. Impact of catch-up human papillomavirus vaccination on cervical conization rate in a real-life population in France // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17(3). – Art. No.: e0264821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264821>.
20. Freedman M., Kroger A., Hunter P., Ault K.A. Recommended adult immunization schedule, United States, 2020 // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 172(5). – P. 337-347. <https://doi.org/10.7326/M20-0046>.
21. Weekly epidemiological record. – 2021. – Vol. 96(22). – P. 197-216. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341623>.
22. Patel C. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: What additional disease burden will a nonvalent vaccine prevent? // *Euro. Surveillance.* – 2018. – Vol. 23(41). – P. 30-40. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737>.
23. Principi N., Esposito S. Adolescents and vaccines in the western world // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31(46). – P. 5366-5374. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2013.08.092>.
24. Perman S., Turner S., Ramsay A.I.G., Baim-Lance A., Utley M., Fulop N.J. School-based vaccination programs: a systematic review of the evidence on organization and delivery in high income countries // *BMC Public Health.* – 2017. – Vol. 17(1). – Art. No.: 252 (2017). <https://doi.org/10.1186/S12889-017-4168-0>.
25. Brotherton J.M.L., Winch K.L., Bicknell L., Chappell G., Saville M. HPV vaccine coverage is increasing in Australia // *Med. J. Aust.* – 2017. – Vol. 206(6). – P. 262-262. <https://doi.org/10.5694/MJA16.00958>.
26. Martín-Merino E., Llorente-García A., Castillo Cano B., Montero Corominas D., Huerta-Álvarez C. The Longitudinal Incidence of Human Papillomavirus Vaccination in Spanish Primary Care in the First 10 Years After Approval // *Pharmaceut. Med.* – 2019. – Vol. 33(6). – P. 519-530. <https://doi.org/10.1007/S40290-019-00309-9>.
27. Botwright S., Holroyd T., Nanda Sh., Bloem P., Griffiths U.K., Sidibe A., Hutubessy R.C.W. Experiences of operational costs of HPV vaccine delivery strategies in Gavi-supported demonstration projects // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(10). – Art. No.: e0182663. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0182663>.
28. Dalon F., Majed L., Belhassen M., Jacoud F., Berard M., Levy-Bachelot L., Pouvourville G., Rouzier R., Raude J., Baldauf J.J. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage rates (VCRs) in France: A French claims data study // *Vaccine.* – 2021. – Vol. 39(36). – P. 5129-5137. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2021.07.054>.
29. Etter D.J., Zimet G.D., Rickert V.I. Human papillomavirus vaccine in adolescent women: A 2012 update // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 24(5). – P. 305-310. <https://doi.org/10.1097/GCO.0B013E3283567005>.
30. Walker T.Y., Eam-Evans L.D., Yankey D., Markowitz L.E., Williams Ch.L., Fredua B., Singleton J.A., Stokley Sh. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2017 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2018. – Vol. 67(33). – P. 909-917. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6733A1>.
31. Widgren K., Simonsen J., Valentiner-Branth P., Molbak K. Uptake of the human papillomavirus-vaccination within the free-of-charge childhood vaccination programme in Denmark // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29(52). – P. 9663-9667. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2011.10.021>.
32. World Health Organization. HPV vaccine, programme coverage in female. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNDIxZTFkZGUtMDQ1Ny00MDZkLThiZDktYWFhYTYtZkOGU2NDcwIiwidCI6ImY2M>

- TBJMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIImMiOjh9. 11.10.2022.
33. Gallagher K.E., Howard N., Kabakama S., Mounier-Jack S., Griffiths U.K., Feletto, Burchett H.E.D., LaMontagne D.S., Watson-Jones D. Lessons learnt from human papillomavirus (HPV) vaccination in 45 low- and middle-income countries // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12(6). – Art. No.: e0177773. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0177773>.
  34. Mphuru A., Li A.J., Kyesi F., Mwengee W., Mazige F., Nshunju R., Shayo B., Giattas M.R., Loharikar A., Lyimo D. National introduction of human papillomavirus (HPV) vaccine in Tanzania: Programmatic decision-making and implementation // *Vaccine*. – 2022. – Vol. 40(1). – P. A2-A9. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2021.04.025>.
  35. Gallagher K.E., LaMontagne D.S., Watson-Jones D. Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake // *Vaccine*. – 2018. – Vol. 36(32). – P. 4761-4767. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2018.02.003>.
  36. LaMontagne D.S., Barge S., Le N.T., Mugisha E., Penny M.E., Gandhi S., Janmohamed A., Kumakech E., Mosqueira N.R., Nguyen N.Q., Pau P., Tang Y., Minh T.H., Uttekar B.P., Jumaan A.O. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries // *Bull. World Health Organ*. – 2011. – Vol. 89(11). – P. 821-830B. <https://doi.org/10.2471/BLT.11.089862>.
  37. World Health Organization. Systematic literature review of the evidence for effective national immunization schedule promotional communications // – Vol. 23. – 2016. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Literature-review-national-immunisation-schedule-promotional-communications.pdf>
  38. Thomas T.L. Cancer Prevention: HPV Vaccination HHS Public Access // *Semin Oncol Nurs*. – 2016. – Vol. 32(3). – P. 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2016.05.007>.
  39. Tsu V.D., LaMontagne D.S., Atuhebwe P., Bloem P.N., Ndiaye C. National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects // *Prev. Med. (Baltim)*. – 2021. – Vol. 144. – Art. No.: 06335. <https://doi.org/10.1016/J.YPMED.2020.106335>.
  40. Mullins R., Coomber K., Broun K., Wakefield M. Promoting cervical screening after introduction of the human papillomavirus vaccine: the effect of repeated mass media campaigns // *J. Med. Screen*. – 2013. – Vol. 20(1). – P. 27-32. <https://doi.org/10.1177/0969141313478588>.
  41. Bonanni P., Drury R., Joura E.A., Faivre P., Varga S., Bergroth T., Lopalco P.L. The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018–2019) // *Expert Rev. Vaccines*. – 2020. – Vol. 19(11). – P. 1073-1083. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1858057>
  42. Simas C., Munoz N., Arregoces L., Larson H.J. HPV vaccine confidence and cases of mass psychogenic illness following immunization in Carmen de Bolivar, Colombia // *Hum Vaccin Immunother*. – 2019. – Vol. 15(1). – P. 163-166. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1511667>.
  43. Larson H. The world must accept that the HPV vaccine is safe // *Nature*. – 2015. – Vol. 528, no. 7580. – P. 9-9. <https://doi.org/10.1038/528009a>.
  44. Cody P., Tobe K., Abe M., Elbasha E.H. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study // *BMC Infect. Dis*. – 2021. – Vol. 21(1). – Art. No.: 11 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05632-0>.
  45. Kunitoki K., Funato M., Mitsunami M., Kinoshita T., Reich M.R. Access to HPV vaccination in Japan: Increasing social trust to regain vaccine confidence // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39(41). – P. 6104-6110. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2021.08.085>.
  46. Vorsters A., Bosch F.X., Bonanni P., Franco E.L., Baay M., Simas C., Waheed D.N., Castro C., Murillo R., Trujillo L., Wiesner C., Munoz N. Prevention and control of HPV infection and HPV-related cancers in Colombia – a meeting report // *BMC Proc*. – 2020. – Vol. 14(Suppl. 9). – Art. No.: 8(2020). <https://doi.org/10.1186/S12919-020-00192-2>.
  47. World Health Organization. HPV vaccine communication: special considerations for a unique vaccine. 2016 update, 2016 update. – 2016. – 84 p. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250279/WHO-IVB-16.02-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
  48. Alonso S., Cambaco O., Maússe Y., Matsinhe G., Macete E., Menéndez C., Sicuri E., Sevene E.,

- Munguambe K. Costs associated with delivering HPV vaccination in the context of the first-year demonstration program in southern Mozambique // BMC Public Health. – 2019. – Vol. 19. – P. 2-9. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7338-4>.
49. World Health Organization. Market information for access to vaccines. Global Market Study HPV. – March, 2022. – P. 1-7. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022.pdf?sfvrsn=6acb4c98\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022.pdf?sfvrsn=6acb4c98_1&download=true).

---

## CURRENT ASPECTS OF INTERNATIONAL EXPERIENCE IN INTRODUCING HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION

F. Kassymbekova<sup>1</sup>, I. Zhetpisbayeva<sup>1</sup>, R. Dyussenov<sup>2</sup>, Zh. Zhumanbayeva<sup>3</sup>, A. Krykpaeva<sup>2</sup>, M. Bolatova<sup>3</sup>, R. Kissina<sup>3</sup>, N. Glushkova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kazakhstan medical university “Higher school of public health” LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Association of individual entrepreneurs and legal entities “Almaty Hospitals Association,” Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Semey medical university NJSC, Semey, the Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup>Al-Farabi Kazakh National University NJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** Despite the existing preventive measures, cervical cancer remains a significant global health problem. More than 80% of cervical cancer cases caused by human papillomavirus (HPV) infection occur in the middle- and low-income countries, where cervical cancer screening and HPV vaccination programs are unavailable or ineffective. HPV vaccination effectively reduces the prevalence of HPV and precancerous lesions and can reduce cervical cancer incidence by 90%. To eliminate cervical cancer worldwide, the World Health Organization has set a goal to vaccinate 90% of girls against HPV by 2030. However, by 2022, only 120 countries (61%) introduced national HPV vaccination programs, and only 15% of the world’s girls had access to HPV vaccination.

**The study aimed** to examine available literature data on the experience of implementing HPV vaccination in different countries, which can be used to effectively implement and/or improve vaccination program coverage.

**Methods:** A literature search was carried out simultaneously in the PubMed, Scopus, Google Scholar, and e-Library databases and WHO, CDC, and NCHS websites and covered 2010-2022 publications. The review included 39 articles.

**Results:** This review summarizes the experience and pace of HPV vaccine introduction in different countries, showing the general principles of determining the target population, vaccination strategy, vaccine and dosing variants, communication, and funding of the program. There is a vivid upward trend in the number of countries, including LMICs, that introduce HPV vaccination into their national immunization programs. This demonstrates the possibility of overcoming organizational and financial barriers to HPV vaccination. The support of international funds and increased access to the vaccine will reduce the current inequality in access to HPV vaccination.

**Conclusion:** Using the available experience, countries can successfully introduce HPV vaccination and achieve the necessary results to eliminate cervical cancer worldwide. It is recommended to conduct topical local studies to assess the application of various strategies. This is especially true of the communication process, which often has peculiarities in different countries.

**Keywords:** cervical cancer, primary prevention, HPV vaccination, HPV vaccination implementation.



**Данные авторов:**

**Касымбекова Фатима Даутовна** (корреспондирующий автор) – докторант, кафедра «Общественного здравоохранения и социальных наук» КМУ ВШОЗ, Алматы, Казахстан, тел. +7 701 7182303, e-mail: f.kassymbekova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6440-5590>

**Жетписбаева Индира Армановна** – докторант, кафедра «Общественного здравоохранения и социальных наук» КМУ ВШОЗ, Алматы, Казахстан, e-mail: Indira\_armanovna@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9528-1196>

**Дюсенов Расул Серикович** – MBA, исполнительный директор, ОИПЮЛ «Ассоциация клиник Алматы», Алматы, Казахстан, e-mail: rdyussenov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4551-7543>,

**Жуманбаева Жанар Махмутовна** – доктор философии (PhD), зав.кафедрой сестринского дела, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан, e-mail: Zhanar.zh\_79@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Крыкпаева Айнур Сериковна** – доктор философии (PhD), ассистент кафедры сестринского дела. НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан, e-mail: k.ainur.85@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

**Болатова Меруерт Болатқызы** – ассистент кафедры сестринского дела. НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан, e-mail: mikosha\_10.91@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0335-2795>

**Кисина Рауан Мырзабекқызы** – ассистент кафедры сестринского дела. НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан, e-mail: Rauashka89.kisina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1849-5596>

**Глушкова Наталья Егоровна** – PhD, ассоциированный профессор кафедры эпидемиологии, доказательной медицины и биostatистики, НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Казахстан, e-mail: glushkovanatalyae@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Адрес для корреспонденции:** Касымбекова Ф.Д., ул. Рахмадиева 12, кв. 43, г. Алматы 050045, Республика Казахстан.

**Вклады авторов:**

вклад в концепцию – **Касымбекова Ф.Д., Глушкова Н.Е., Дюсенов Р.С.**

научный дизайн – **Касымбекова Ф.Д., Глушкова Н.Е., Крыкпаева А.С.**

исполнение заявленного научного исследования – **Касымбекова Ф.Д., Жетписбаева И.А., Болатова М.Б., Жуманбаева Ж.М.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Касымбекова Ф.Д., Жетписбаева И.А., Кисина Р.М.**

создание научной статьи – **Касымбекова Ф.Д., Жетписбаева И.А., Дюсенов Р.С., Глушкова Н.Е.**

**Финансирование:** Данное исследование проводилось на безвозмездной основе.

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

УДК: 618.1-14.5

DOI: 10.37800/RM.3.2022.22-31

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА, ПРИВОДЯЩИХ К МАЛИГНИЗАЦИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Б.И. Имашева<sup>1</sup>, М.А. Камалиев<sup>1</sup>, В.Н. Локишин<sup>2</sup>, М.А. Баймуратова<sup>1</sup>, А.Д. Туреханова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>МКЦР «Persona», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Гиперплазия эндометрия является наиболее актуальной проблемой в структуре гинекологических заболеваний ввиду высокой вероятности рецидивирования, трудностей дифференциальной диагностики, а также риска перерождения в злокачественное новообразование при отсутствии контроля и ведения пациента. В связи с этим, совершенствование диагностики, изучение дополнительных факторов риска и предикторов гиперплазии эндометрия, а также методов профилактики данного заболевания являются важными моментами профилактики онкологических заболеваний.

**Цель исследования** – обобщение и определение значимости основных факторов риска развития рака эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

**Методы:** Был проведен аналитический обзор источников в открытом доступе из баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar глубокой за последние 10 лет (2012-2022 гг.).

**Результаты:** В данной статье подробно описаны факторы риска, приводящие к трансформации гиперплазии эндометрия в рак эндометрия. Отмечено, что частота возникновения патологических процессов эндометрия, особенно их малигнизации, увеличивается с возрастом, а пик приходится на возраст старше 60 лет. Определены ведущие анамнестические факторы риска развития рака эндометрия у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия согласно проанализированным публикациям. Выявлена роль генетических факторов в малигнизации гиперплазии эндометрия. Также рассмотрены данные пациентов группы риска по перерождению гиперплазии эндометрия в злокачественное новообразование, у которых гиперпластические процессы эндометрия выявляются лишь при УЗИ диагностике или гистологическом исследовании.

**Заключение:** Проведенный обзор литературы показал, что расширение знаний о факторах риска перерождения гиперпластических процессов в рак эндометрия имеет практическую значимость для первичного звена здравоохранения в целях улучшения показателей ранней диагностики и своевременного лечения фоновых гинекологических заболеваний.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, факторы риска, предикторы, рецидив гиперплазии эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия, заболеваемость.

**Введение:** В настоящее время гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются известным фоном для развития рака эндометрия. По оценкам заболеваемости и смертности от рака GLOBOCAN, подготовленных Международным агентством по изучению рака, рак эндометрия является шестым наиболее часто диагностируемым видом рака у женщин во всем мире [1, 2]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость гиперплазией эндометрия как минимум в три раза выше, чем рак эндометрия [3]. Не секрет, что существуют сложные моменты в дифференцировке рака эндометрия *in situ* и сложной атипической гиперплазии эндометрия. В такой ситуации судьба пациентки полагается на опыт патоморфолога. Все это только подчеркивает необходимость ранней профилактики и лечения фоновых заболеваний. На сегодняшний день прорывом в выявлении внутриматочной патологии является эндовидеохирургия. Опыт показывает, что благодаря внедрению и усовершенствованию гистероскопического контроля к традиционному выскабливанию полости матки удалось идентифицировать труднодоступные места, такие как устья маточных труб. Утолщение эндометрия в этой области часто не удавалось убрать кюреткой «вслепую», то есть максимально не достигалось снижения риска остатков патологической ткани в полости матки. Вместе с тем, в результате воздействия предрасполагающих факторов вероятность рецидива ГПЭ остаётся высокой. В настоящее время факторы риска широко известны: ожирение, курение, гормональные заболевания, воспалительные заболевания полости матки, сахарный диабет, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Вышеуказанные факторы риска способствуют трансформации нормальных клеток эндометрия в рак. Эти факторы риска можно определить как из выкопировки данных историй болезней, так и при проведении анонимного анкетирования среди пациентов.

Поэтому является актуальным изучение дополнительных факторов риска, способных обуславливать малигнизацию ГПЭ.

**Цель исследования** – обобщение и определение значимости основных факторов риска развития рака эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

**Материалы и методы:** Был проведен аналитический обзор источников в открытом доступе из баз научных публикаций и специализированных поисковых систем PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar глубиной за последние 10 лет (2012–2022 гг.). Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на русском и английском языках. Всего было проанализировано 60 публикаций, из них цели исследования и критериям включения соответствовали 49. Критерии включения: публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. Критерии исключения: отчеты о клинических случаях, мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

**Результаты:** По вопросу распространенности гиперпластических процессов по результатам анализа очевидным оказался тот факт, что данной проблеме не уделялось должного внимания. По данным Американского онкологического сообщества ожидаемое количество новых случаев рака эндометрия в США на 2022 г. составит 65 950, из них 12 550 человек умрут в течение года [4]. В Российской Федерации заболеваемость раком эндометрия в течение последнего десятилетия увеличилась с 119,9 до 175,5 случаев на 100 тыс. женского населения [5]. В Республике Казахстан в 2019 г. заболеваемость раком эндометрия занимала 3 место (8%) среди всех онкологических заболеваний женских репродуктивных органов [6]. В отличие от большинства видов рака, заболеваемость раком эндометрия и связанная с ним смертность увеличились в последние годы и, по прогнозам, будет расти в течение следующих 10 лет [7]. Следует отметить, что риск малигнизации атипичной гиперплазии увеличивается с возрастом, пик приходится на возраст старше 60 лет [8]. Несмотря на существующие современные методы диагностики и лечения, гистологические рецидивы ГПЭ остаются высокими, борьба с ними и выявление предрасполагающих факторов к их возникновению остаются приоритетной проблемой для общественного здравоохранения [9].

I.D. Gallos с соавт. сообщали, что рецидивы гиперплазии эндометрия и дальнейшая трансформация ее в рак у женщин с атипичной сложной гиперплазией (согласно классификации ВОЗ 2014 г. [10]) выявлялась у лиц, получавших прогестины и трактовалась как обычное явление, по сравнению с пациентками, принимавшими внутриматочную систему с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ). В дополнение к сказанному, внимания заслуживает тот факт, что у женщин, получавших пероральные прогестагены, рецидив возникал раньше, в среднем через 13,7 месяцев  $\pm$  IQR 5,7–20,6, а получавшие ВМС-ЛНГ – в среднем через 32,2 месяца  $\pm$  IQR 11,3–57,7 [11]. Очевидны временные различия в сторону увеличения в 2,4 раза при внутриматочном применении препаратов по сравнению с пероральным использованием. Логично сделать вывод о том, что доказанный факт среди обследуемой категории женщин указывает на целесообразность долгосрочного наблюдения после первоначального лечения. Следовательно,

дальнейшие научные исследования могут и должны быть сосредоточены на предикторах рака эндометрия для выявления женщин с высоким риском рецидива.

Многие исследователи указывают на возрастную цензу как один из основных факторов риска. Так, по итогам ретроспективного исследования J. Zhao с соавторами, включавшего 228 больных ГПЭ, было установлено, что среди них частота рака эндометрия составила одну треть, и основной возраст в опытной группе оказался более 50 лет (все  $P < 0,05$ ) [12]. В другом ретроспективном исследовании, включавшем женщин с атипичной гиперплазией и раком эндометрия, проведенном А.М. Rodriguez с соавт., было показано что, вероятность рака эндометрия и атипичной гиперплазии эндометрия (АГЭ) увеличивалась в возрасте 60–64 лет (ОШ 7,95, 95% ДИ 3,26–19,37; ОШ 3,66, 95% 1,01–13,22) [13].

Другим фактором риска, который не всегда принимался во внимание, являлась клиническая классификация, то есть установленная категория ГПЭ. По данным ВОЗ за 2014 г. различают 2 категории гиперплазии эндометрия: гиперплазия без атипии и атипичная гиперплазия/эндометриодная интраэпителиальная неоплазия [14]. В 2020 г. зарубежные исследователи представили убедительные доказательства, что гиперплазия эндометрия должна восприниматься как предшественник рака эндометрия, и, если ее не лечить, она может прогрессировать в рак или сосуществовать с раком. Гиперплазия эндометрия с атипией является наименее распространенным типом гиперплазии, но этот тип с наибольшей вероятностью прогрессирует в карциному эндометрия 1 типа (30–50%) [3]. В метаанализе, включавшем 36 исследований, по оценке текущего и будущего риска развития рака эндометрия у женщин с диагнозом «гиперплазия эндометрия», в 11 исследованиях распространенность атипичной гиперплазии эндометрия (АГЭ) одновременно с раком эндометрия составила 32,6% (95% ДИ: 24,1%, 42,4%), а в 5 исследованиях риск прогрессирования в рак был высоким при атипичной гиперплазии (годовой уровень заболеваемости = 8,2%, 95% ДИ 3,9%, 17,3%). Исключение составило одно исследование, в котором сообщалось о трансформации не атипичной гиперплазии в рак эндометрия (годовой уровень заболеваемости = 2,6%, 95% ДИ: 0,6%, 10,6%) [15].

Проанализированы сведения и о других факторах риска: индекс массы тела, ожирение, сахарный диабет, постменопаузальный статус, и постменопаузальное кровотечение, которые показали высокую вероятность повышения риска малигнизации ткани эндометрия [7, 12, 16–18].

В других источниках более раннего периода, посвященных изучению факторов риска, также упоминался возраст женщин, причем в пременопаузе с аномальными маточными кровотечениями [19]. В исследованиях L. Giannella с соавт. было доказано, что при возникновении пременопаузальных вагинальных кровотечений у женщин с гиперплазией эндометрия (толщина эндометрия > 11 мм) процент предраковой/злокачественной патологии эндометрия увеличивается на 25% [20]. Исследования калифорнийских ученых К. Matsuo с соавт. позволили установить средний индекс массы тела (ИМТ) у 129 пациенток с АГЭ – 35,6 кг/м<sup>2</sup>, однако особый интерес представляли все же три четверти пациенток (75,8%), стра-

давшие ожирением. Выявлено, что возраст и ИМТ имели обратную зависимость (Pearson  $r = -0,24$ ,  $p < 0,001$ ), при этом ИМТ и ожирение следует воспринимать как независимые предикторы рака эндометрия [21]. Однако, несмотря на очевидные доказательства связи рака эндометрия и ожирения, осведомленность общественности об этой взаимосвязи ограничена [22, 23]. Следует напомнить, что исследования проводились в развитых странах.

Долгое время одним из важных патогенетических факторов прогрессирования рака эндометрия считалась резистентность к инсулину и метаболический синдром [22]. Так, в десятилетнем (2010-2019 гг.) ретроспективном исследовании с участием китайских женщин, получавших лечение по восстановлению фертильности, риск рецидива АГЭ и ранней стадии рака эндометрия был выше у женщин, имевших в анамнезе инсулинорезистентность (ОШ = 9,5, 95% ДИ: 3,3–27,0,  $P < 0,001$ ) и метаболический синдром (ОШ = 4,9, 95% ДИ: 1,5–15,5,  $P = 0,008$ ) [24]. А. Raffone с соавт. представили сведения о том, что у женщин с ГПЭ сопутствующим диагнозом «сахарный диабет» повышен риск развития рака эндометрия [25]. Соответственно, у женщин с диагнозом «гиперплазия эндометрия» сахарный диабет может быть включен в прогностический алгоритм стратификации риска развития рака эндометрия, что является основанием для более углубленного изучения категории женщин, получающих консервативное лечение, с вероятностью внесения в протокол лечения гликемического контроля.

Следует отметить, что длительное назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) женщинам в постменопаузе, может привести к хроническому дисбалансу эстрогена и прогестерона, в пользу эстрогена [26], что является еще одним фактором риска развития рака эндометрия. Согласно данным систематического обзора S. Furness с соавт., у женщин в постменопаузе, принимавших терапию эстрогенами (ежедневный прием эстрогенов без добавления прогестогена), регистрировалось увеличение риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Данное исследование показало, что назначение препаратов, содержащих эстроген, требует пристального наблюдения и коррекции дозы лечения от врачей акушеров-гинекологов [27].

Также известны сведения о том, что ятрогенная стимуляция эндометрия, вызванная длительным приемом препарата тамоксифена способны привести к нарушению апоптозной регуляции клеток эндометрия и возникновению гиперпластических процессов и рака эндометрия [28]. Уточним, что тамоксифен в онкологии используется в качестве адьювантной эндокринной терапии в лечении и профилактике рака молочной железы [29, 30]. Но несмотря на это, он имеет достаточно серьезные побочные эффекты, о которых нельзя забывать акушерам-гинекологам и онкологам. Эти побочные эффекты связаны со способностью тамоксифена оказывать частичное антагонистическое действие на влагалище и матку, способствуя развитию доброкачественной и злокачественной патологии матки, особенно у женщин в постменопаузальном возрасте с раком молочной железы [31-33]. Риск рака эндометрия связан не с суточной дозой тамоксифена, а с более длительным (5-10 лет) [32] и накопительным его исполь-

зованием [34].

Известны состояния, связанные с дисбалансом стероидных гормонов, которые вызывают повышенный риск трансформации гиперплазии эндометрия в рак эндометрия. К ним относятся: паритет беременности, раннее менархе/позднее менархе, позднее наступление менопаузы, хроническая ановуляция, СПКЯ, аномальные маточные кровотечения (АМК). Данные состояния следует отнести к акушерско-гинекологическим факторам риска развития рака эндометрия [35]. Показано, что паритет потенциально модулирует риск рака эндометрия, влияя на уровни эстрогена и прогестерона. Во время беременности и живорождения происходит выделение большего количества прогестерона, подавляющего действие эстрогена, что способствует снижению риска рака эндометрия за счет уменьшения пролиферации клеток и стимуляции их дифференцировки. Данное явление происходит при каждой беременности и родах как «доза-реакция», действуя на эндометрий, а также происходит механическое отщепление злокачественных/предраковых клеток эндометрия [36, 37]. В метаанализе Q.J. Wu с соавт., включавшем 69 681 пациентов, показана значительная обратная связь между паритетом и риском рака эндометрия для рожавших по сравнению с нерожавшими (ДИ 0,65–0,74;  $I^2 = 76,9\%$ ). Исследователи пришли к выводу, что число паритетов 1, 2 или 3 продемонстрировало значительную отрицательную связь по сравнению с нерожавшими ( $RR = 0,73$ , 95% ДИ 0,64–0,84,  $I^2 = 88,3\%$ ;  $RR = 0,62$ , 95% ДИ 0,53–0,74,  $I^2 = 92,1\%$  и  $RR = 0,68$ , 95% ДИ 0,65–0,70,  $I^2 = 20,0\%$  соответственно) [37]. Данный метаанализ позволяет сделать вывод, что отсутствие родов увеличивает риск развития рака эндометрия, а значит женщины репродуктивного возраста должны осмысленно относиться к своей главной миссии – стать матерью.

Риск гиперплазии эндометрия и рака эндометрия традиционно повышен у женщин с СПКЯ вследствие хронической ановуляции за счет беспрепятственной эстрогенной активности эндометрия. L.K. Nees с соавт. установили, что у женщин с СПКЯ происходит увеличение толщины эндометрия на протяжении всего менструального цикла по сравнению с женщинами без СПКЯ. Следовательно, повышается риск развития ГПЭ и рака эндометрия [26]. Сведения о распространенности гиперплазии эндометрия у этих женщин, варьирующиеся от 1% до 48,8% [38], свидетельствуют о несомненной актуальности изучаемой проблемы.

Клинически гиперплазия эндометрия часто сочетается с аномальными маточными кровотечениями повышенной частоты или интенсивности у женщин в пременопаузе или любыми маточными кровотечениями у женщин в постменопаузе. Эти неконтролируемые, рецидивирующие кровотечения способны привести к риску развития или прогрессирования рака эндометрия [39]. В исследованиях с участием 568 женщин с постменопаузальным кровотечением и толщиной эндометрия  $> 4$  мм в сочетании с гиперплазией эндометрия без атипии был значительно повышен риск диагностирования рака эндометрия при первом осмотре (стандартизированный коэффициент заболеваемости 17,15, 95% ДИ 1,96-61,93) [40]. На основании вышеизложенного, считаем необходимым в первую



очередь привлечь внимание врачей гинекологов к приведенным сведениям о размерах толщины эндометрия, как способным свидетельствовать о начале перерождения в злокачественное новообразование. Во вторую очередь, следует рекомендовать врачам УЗИ диагностики особо отмечать в заключении размеры эндометрия, поскольку в рутинной практике они зачастую остаются без должного диагностического внимания.

Существует категория женщин в постменопаузальном возрасте без симптомов аномального кровотечения, так называемые «бессимптомные женщины», интерес к которым не менее актуален. На практике они не обращаются за медицинской помощью и ГПЭ выявляется лишь при УЗИ диагностике. Высок риск малигнизации эндометрия у данной группы женщин, что подтверждается гистологическим исследованием биоптата эндометрия. Таким образом, вышеуказанная категория недиагностированных женщин должна привлекать особое внимание акушеров-гинекологов стационаров и ПМСП.

Наши рассуждения коррелируют с данными турецких ученых R. Ozelci с соавт., которые обследовали более двухсот женщин в постменопаузе без вагинальных кровотечений, с толщиной эндометрия более 6 мм. В ходе исследования по данным УЗИ гистологически было диагностировано: в 168 (63,1%) случаях – полипы эндометрия, у 24 (9%) пациенток – простая гиперплазия, у 4 (1%) больных – атипичная гиперплазия и у 8 (3%) – аденокарцинома эндометрия [41]. В другом исследовании, проведенном индийским исследователем S.K. Giri с соавт., предложили считать толщину эндометрия 10,5 мм пороговым значением и трактовать данный показатель как предиктор рака эндометрия. Также было предложено оценивать случаи с менее утолщенным эндометрием при наличии других факторов риска, таких как повышенная васкуляризация, скопление жидкости в матке и неомогенность эндометрия, как предикторов для подозрения на злокачественное новообразование [42]. Систематический обзор, проведенный J.X.L. Li с соавт., в который вошли публикации в период с 2011 по 2021 гг., показал следующие результаты: в семи исследованиях (n = 2986) толщина эндометрия 12 мм оказалась оптимальным диагностическим порогом (0,716, 95% ДИ 0,534–0,897, P = 0,019) для рака эндометрия у бессимптомных женщин в постменопаузе. В двух других исследованиях (n = 488 и n = 4751) размер толщины эндометрия у бессимптомных женщин составлял 11 мм и был определен как оптимальный не только в диагностике рака эндометрия, но и в диагностике атипичной гиперплазии (AUC ROC 0,587, 95% ДИ 0,465–0,708, P = 0,144 и 2,59 относительного риска, 95% ДИ 1,66). –4,05, p < 0,001) [43]. Руководствуясь предложенными критериями, считаем целесообразным проводить динамический мониторинг бессимптомных женщин в постменопаузе с утолщенным эндометрием.

В дополнение к вышеуказанным факторам риска перерождения гиперплазии эндометрия в рак эндометрия, а именно возраст, ожирение, сахарный диабет, отсутствие родов и СПКЯ и т.д., особо следует упомянуть воспалительные процессы. В 30–40% случаев гиперплазия эндометрия способна развиваться при отсутствии гормональных и метаболических нарушений, что предполагает

многофакторный генез гиперпластических процессов. На сегодняшний день опубликованы исследования, посвященные работам, где обсуждался вопрос о роли воспаления эндометрия, способствующего прогрессированию и трансформации ГПЭ в злокачественные новообразования [44, 45]. Воспаление матки приводит к аномальному делению клеток, изменению экспрессии генов – факторов роста и апоптоза, регулирующих статус эндометрия в течение менструального цикла. У женщин с ГПЭ секретируются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины (IL-1 $\beta$  и IL-6), ядерные факторы транскрипции каппа-B (NF- $\kappa$ B), которые участвуют в прогрессировании рака [46].

Также следует привести результаты изучения роли генетических факторов в малигнизации ГПЭ. Наиболее распространенными генетическими изменениями при поражениях эндометрия (АГЭ или эндометриоидный рак эндометрия) являются микросателлитная нестабильность (MSI), мутации PTEN, мутация K-ras, мутация бета-катенина и мутация PIK3CA, полиморфизм CYP1A1 и CYP17 [26]. В публикациях широко дискутируются результаты изучения роли биомаркеров (микроРНК), участвующих во многих клеточных процессах, для ранней диагностики рака. Биомаркеры оказывают влияние на специфические гены-мишени и обладают онкогенным потенциалом, о чем свидетельствует обнаружение при многих типах рака aberrантной экспрессии микроРНК. [47, 48]. В систематическом обзоре, включающем 26 исследований с общим числом 1400 пациентов с раком эндометрия, H. Donkers с соавт. сообщают о 106 дифференциально экспрессируемых микроРНК, среди которых наиболее часто онкогенными являются микроР-205, семейство miР-200, miР-135b, miР-182, miР-183 и miР-223. Перечисленные виды микроРНК склонны к быстрому прогрессированию до рака эндометрия [49]. Указанные результаты позволяют предположить в качестве инновационного подхода широкое изучение профилей биомаркеров, а также идентификацию генетических факторов риска как инструмента скрининга для выявления лиц с повышенным риском гиперплазии и ее прогрессирования в рак эндометрия.

**Обсуждение:** Обобщая представленный выше материал анализа доступной литературы, можно сделать следующие выводы в отношении факторов риска развития рака эндометрия:

1. Опубликованные результаты свидетельствуют о том, что с увеличением возраста женщин с ГПЭ высока вероятность перерождения ГПЭ в рак эндометрия, причем пик приходится на возраст старше 60 лет;
2. Приведенные результаты инструментальных исследований позволяют утверждать, что при возникновении пременопаузальных кровотечений у женщин с ГПЭ (толщина эндометрия > 11 мм) частота предраковой трансформации/злокачественной патологии эндометрия увеличивается на 25%.
3. Опубликованные наблюдения рекомендуют практическим врачам акушерам-гинекологам принять к сведению, что, несмотря на проводимое гормональное лечение пациентов с атипичной ГПЭ,

вероятность рецидивов и дальнейшей трансформации данной патологии в рак остаётся высокой, что требует динамического наблюдения данных пациентов;

4. Ряд исследователей указали, что треть женщин с ожирением и наличием метаболического синдрома (резистентность к инсулину) относятся к группе риска. Данные состояния относятся к факторам риска развития ГПЭ и их следует расценивать как независимые предикторы рака эндометрия;
5. Приведены убедительные данные о том, что длительное назначение заместительной гормональной терапии в постменопаузальном периоде способно привести к ГПЭ и/или раку эндометрия;
6. Акушерско-гинекологические состояния, связанные с дисбалансом стероидных гормонов, способны вызывать повышенный риск трансформации ГПЭ в рак эндометрия;
7. Согласно опубликованным сведениям, ключевое место в обнаружении ГПЭ у женщин в постменопаузальном возрасте без симптомов аномального кровотечения следует отводить УЗИ-диагностике;
8. Другой не менее важный фактор риска развития ГПЭ – воспалительные процессы, которые выявляются в 30-40% случаев многофакторного генеза гиперпластических процессов и способны обеспечить развитие ГПЭ при отсутствии гормональных и метаболических нарушений;
9. В проанализированных публикациях отмечена роль генетических факторов в перерождении гиперплазии эндометрия в злокачественные новообразования.

**Заключение:** На основании проведенного анализа следует отметить практическую ценность расширения знаний и значимость факторов риска для первичного звена здравоохранения в целях обеспечения оказания качественной медицинской помощи с акцентом на раннее выявление факторов риска и своевременное лечение фоновых гинекологических заболеваний. Требуется разработка теоретико-практических обоснований в виде рекомендаций врачам акушерам-гинекологам для привития осторожности при ведении пациентов пери- и постменопаузального возраста. Кроме того, очевидным фактом является необходимость укрепления междисциплинарных связей среди врачей ПМСП в отношении расширения знаний пациентов о «коварности» сахарного диабета, ожирения, отягощенного акушерского анамнеза, генетической детерминанты.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Prip C.M., Stentebjerg M., Bennetsen M.H., Petersen L.K., Bor P. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non-atypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17 (4). – Art. ID: e0266339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266339>
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin. – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Natarajan P., Vinturache A., Hutson R., Nugent D., Broadhead T. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia // World J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 18. – Art. ID: 34 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12957-020-1811-5>
4. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022 // CA Cancer J Clin. – 2022. – Vol. 72 (1). – P. 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
5. Гусейнова Р. Г., Ордиянц И.М., Ямурзина А.А., Саргсян Н.Л., Исмаилзаде С.Я. Злокачественная трансформация гиперплазированного эндометрия: эпидемиология и прогнозирование // Акушерство и Гинекология. – 2020. – Т. 8(29). – С. 100-105 [Gusejnova R. G., Ordianc I.M., Yamurzina A.A., Sargsyan N.L., Ismailzade S.Ya. Zlokachestvennaya transformaciya giperplazirovannogo e'ndometriya: e'pidemiologiya i prognozirovanie // Akusherstvo i Ginekologiya. – 2020. – Т. 8(29). – С. 100-105 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44881494>
6. Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 г\_09.02.2021 [Kajdarova D.R., Baltabekov N.T. Pokazатели onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2019 g\_09.02.2021 (in Russ.)]. <https://onco.kz/o-rake/ponimanie-raka/statistika-raka/>. 07.11.2022
7. Clarke M.A., Long B.J., Del Mar Morillo A., Arbyn M., Bakkum-Gamez J.N., Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women // JAMA Intern. Med. – 2018. – Vol. 178(9). – P. 1210-1222. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2820>
8. Gokula Priya M., Bargavi E., Julega K. S. An overview of endometrial hyperplasia // JMPAS. – 2021. – Vol. 4. – P. 16-21. <https://jmpas.com/doi.org/1621105560>

9. Ørbo A., Arnes M., Vereide A., Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens // *Bjog.* – 2016. – Vol. 123(9). – P. 1512-1519. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13763>
10. Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications // *Przegląd Menopauzalny.* – 2017. – Vol.16(3). – P.107-111. <https://doi.org/10.5114/pm.2017.70589>
11. Gallos I.D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., Gupta J.K. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28(5). – P. 1231-1236. <https://doi.org/10.1093/humrep/det049>
12. Zhao J., Hu Y., Zhao Y., Chen D., Fang T., Ding M. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments // *BMC Womens Health.* – 2021. – Vol. 21. – Art. ID: 312 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01452-9>
13. Rodriguez A.M., Polychronopoulou E., Hsu E., Shah R., Lamiman K., Kuo Y.F. Factors Associated with Endometrial Cancer and Hyperplasia among Middle-Aged and Older Hispanics // *Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 160(1). – P. 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.033>
14. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – Vol. 75(2). – P. 135-136. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396256>
15. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G., Cardwell C.R., McCluggage W.G., Quinn D. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // *PLOS ONE.* – 2020. – Vol. 15(4). – P. 231-232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
16. Cong Q., Luo L., Fu Z., Lu J., Jiang W., Sui L. Histopathology of women with non-uniform endometrial echogenicity and risk factors for atypical endometrial hyperplasia and carcinoma // *Am. J Transl. Res.* – 2021. – Vol. 13(5). – P. 4500-4509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205758/>
17. Staples J.N., Rauh L., Peach M.S., Baker W.D., Modesitt S.C. Endometrial cancer in an increasingly obese population: Exploring alternative options when surgery may not cut it // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2018. – Vol. 25. – P. 30-34. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.04.009>
18. Walsh D.M., Hokenstad A.N., Chen J., Sung J., Jenkins G.D., Chia N. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9(1). – P. 192-213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55720-8>
19. Heller D.S., Mosquera C., Goldsmith L.T., Cracchiolo B. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding // *J. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 56(3-4). – P. 110-122. <https://doi.org/10.2154/s25265-012-55670-7>
20. Giannella L., Cerami L.B., Setti T., Bergamini E., Boselli F. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding // *BioMed Res. Int.* – 2019. – Vol. 18. – P. 85-98. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10070474>
21. Matsuo K., Ramzan A.A., Gualtieri M.R., Mhawech-Fauceglia P., Machida H., Moeini A. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 39(2). – P. 261-267. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.108>
22. Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34(35). – P. 4225-4230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>
23. Beavis A.L., Cheema S., Holschneider C.H., Duffy E.L., Amneus M.W. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 13. – P. 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2015.07.002>
24. Li X., Fan Y., Wang J., Zhou R., Tian L., Wang Y. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Increase the Risk of Relapse For Fertility Preserving Treatment in Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer Patients // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 689-744. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.744689>
25. Raffone A., Travaglino A., Saccone G., D'Alessandro P., Arduino B., Mascolo M. Diabetes Mellitus Is Associated with Occult Cancer in Endometrial Hyperplasia // *Pathol. Oncol. Res.* – 2020. – Vol. 6(3). – P. 1377-1384. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00684-3>



26. Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S., Juhasz-Böss I., Brucker S., Tempfer C.B. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2022. – Vol. 306(2). – P. 407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
27. Furness S., Roberts H., Marjoribanks J., Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 8. – Art. No.: CD000402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000402.pub4>
28. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В., Орлова Ю.И., Шакиров А.А. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток // *Cons. Medicum.* – 2019. – Т. 21(6). – С. 53-58 [Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nuxbala F.R., Valeeva E.V., Orlova Yu.I., Shakirov A.A. Giperplasticheskie processy endometriya: sovremennaya taktika vedeniya pacientok // *Cons. Medicum.* – 2019. – Т. 21(6). – С. 53-58 (in Russ.)]. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96818>
29. Dominick S., Hickey M., Chin J., Su H.I. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol.12. – P. 45-72. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007245.pub3>
30. Lee M., Piao J., Jeon M.J. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen // *Yonsei Med. J.* – 2020. – Vol. 61(4). – P. 317-322. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.317>
31. AlZaabi A., AlAmri H., AlAjmi G., Allawati M., Muhanna F., Alabri R., AlBusaidi F., AlGhafri S., Al-Mirza A.A., Al Balmani K. Endometrial Surveillance in Tamoxifen and Letrozole Treated Breast Cancer Patients // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13(11). – P. 200-230. <https://doi.org/10.7759/cureus.20030>
32. Romero S.A., Young K., Hickey M., Su H.I. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol.12. – Art. ID: CD007245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8092675/>
33. Wright J.D., Desai V.B., Chen L., Burke W.M., Tergas A.I., Hou J.Y. Utilization of Gynecologic Services in Women with Breast Cancer Receiving Hormonal Therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217(1). – P. 59-62. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.011>
34. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review) // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 9(4). – P. 495-501. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2962>
35. Sanderson P.A., Critchley H., Williams A., Arends M.J., Saunders P. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 23(2). – P. 232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
36. Hui L.S., Chin SHM., Goh C., Hui L.X., Mathur M., Kuei T.L.Y., Xian F.C.H. Non-atypical endometrial hyperplasia: risk factors for occult endometrial atypia and malignancy in patients managed with hysterectomy // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2021. – Vol. 64(3). – P. 300-308. <https://doi.org/10.5468/ogs.20294>
37. Wu Q.J., Li Y.Y., Tu C., Zhu J., Qian K.Q., Feng T.B. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Art. ID: 14243 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep14243>
38. Aldarazi K., Omran H., Jassim N.M. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 51(4). – Art. ID: 102337. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102337>
39. Petersdorf K., Groettrup-Wolfers E., Overton P.M., Seitz C., Schulze-Rath R. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2022. – Vol. 1(271). – P. 158-171. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.015>
40. Visser N.C.M., Sparidaens E.M., Van Den Brink J.W., Breijer M.C., Boss E.A., Veersema S. Long-term risk of endometrial cancer following postmenopausal bleeding and reassuring endometrial biopsy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2016. – Vol. 95(12). – P. 1418-1424. <https://doi.org/10.1111/aogs.13022>
41. Ozelci R., Dilbaz B., Akpınar F., Kınay T., Baser E., Aldemir O. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2019. – Vol. 62(4). – P. 273-279. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.4.273>
42. Giri S.K., Nayak B.L., Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to Intervene? A Clinical Conundrum // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 216-225. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01415-4>

43. Li J.X.L., Chan F., Johansson C. Can a higher endometrial thickness threshold exclude endometrial cancer and atypical hyperplasia in asymptomatic postmenopausal women? A systematic review // Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol. – 2022. – Vol. 62(2). – P. 190-197. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.744689>
44. Карапетян О. В. Межклеточные взаимодействия в развитии воспаления, ассоциированного с гиперплазией эндометрия // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10, №3. – С. 125-125 [Karapetyan O. V. Mezkhkletochnye vzaimodeystviya v razvitií vospaleniya, associirovannogo s giperplaziej éndometriya // Krymskij zhurnal éksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. – 2020. – Т. 10, №3. – С. 125-125] <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhkletochnye-vzaimodeystviya-v-razvitií-vospaleniya-assotsiirovannogo-s-giperplaziej-endometriya>
45. Kubyshkin A.V., Aliev L.L., Fomochkina I.I., Kovalenko Ye.P., Litvinova S.V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia // Inflamm. Res. – 2016. – Vol. 65(10). – P. 785-794. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>
46. Binmahfouz L.S., Eid B.G., Bagher A.M. Estradiol-Induced Endometrial Hyperplasia in Rats by Modulation of NF-κB and Nrf2/HO-1 Axes // Nutrients. – 2022. – Vol. 14(9). – P. 1891-1899. <https://doi.org/10.3390/nu14091891>
47. . . . . Генетические и эпигенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2020. – Т.8, №3(29). – С. 67-70 [Ordiyanc I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Gusejnova R., Novginove'pigeneticheskie mexanizmy razvitiya giperplazii éndometriya u zhenshin reproduktivnogo vozrasta // Akusherstvo i ginekologiya. – 2020. – Т.8, №3(29). – С. 67-70 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-i-epigeneticheskie-mehanizmy-razvitiya-giperplazii-endometriya-u-zhenshin-reproduktivnogo-vozrasta>
48. Lin C.Y., Wu R.C., Yang L.Y. et al. MicroRNAs as Predictors of Future Uterine Malignancy in Endometrial Hyperplasia without Atypia // J. Pers. Med. – 2022. – Vol. 12(2). – P. 311. <https://doi.org/10.3390/jpm12020311>
49. Donkers H., Bekkers R., Galaal K. Diagnostic value of microRNA panel in endometrial cancer: A systematic review // Oncotarget. – 2020. – Vol. 11(21). – P. 2010-2023. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27601>

## ЭНДОМЕТРИЯЛЫҚ ГИПЕРПЛАСТИКАЛЫҚ ПРОЦЕСТЕРДІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ӘКЕЛЕТІН ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫН ЗЕРТТЕУДІҢ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСЫ: ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ

Б.И. Имашева<sup>1</sup>, М.А. Камалиев<sup>1</sup>, В.Н. Локшин<sup>2</sup>, М.А. Баймуратова<sup>1</sup>, А.Д. Туреханова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> МКЦР «Persona», Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

### Андатпа

**Өзектілігі:** Эндометриялық гиперплазия гинекологиялық аурулар құрылымындағы ең өзекті мәселе болып табылады. Себебі, бұл аурудың жиі рецидивтерінің және дифференциалдық диагностика жүргізудегі қиындықтардың болуына, сондай-ақ науқастарды ретті түрде емдеуінің болмауына байланысты, оның қатерлі ісікке айналу қаупі жоғары болып келеді. Осыған орай, диагностиканы жетілдіру эндометриялық гиперплазияның қосымша қауіп факторларын және алдын алу әдістерін зерттеу қатерлі ісіктердің дамуын болдырмаудың негізгі шаралары болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты:** эндометриялық гиперпластикалық процестері бар науқастарда эндометрийдің қатерлі ісігіне алып келетін негізгі қауіп факторларының маңыздылығын сипаттау және анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** соңғы 10 жыл (2012-2022жж.) тереңдіктегі ашық қол жетімді ғылыми мақалалар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің келесі дерекқорларын пайдалана отырып: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar, талдамалық шолу жүргізілді.

**Нәтижелер:** бұл мақалада эндометриялық гиперплазияның эндометрийдің қатерлі ісігіне айналуына әкелетін қауіп факторлары толық сипатталған. Эндометрийдің патологиялық процестері, әсіресе олардың қатерлі ісікке айналуы жас ұлғайған сайын артады, ал шыңы 60 жастан асады. Эндометриялық гиперпластикалық процестері бар әйелдерде эндометрийдің қатерлі ісігінің дамуының жетекші анамнездік қауіп факторлары анықталды. Эндометриялық гиперпла-

зияның малигнизациялануына алып келетін генетикалық факторлардың ролі де анықталды. Сондай-ақ эндометриялық гиперплазияның қатерлі ісікке айналуы бойынша қауіп тобындағы науқастар қарастырылды. Бұл әйелдерде эндометрияның гиперпластикалық процестері диагностикалық ультрадыбыспен ғана, ал эндометрийдің қатерлі ісігі гистологиялық зерттеу кезінде ғана анықталады.

**Қорытынды:** Әдебиеттерге жүргізілген шолу гиперпластикалық процестердің эндометриялық қатерлі ісікке айналуының қауіп факторлары туралы білімнің кеңеюі ерте диагностика көрсеткіштерін жақсарту және фондық гинекологиялық ауруларды уақтылы емдеу мақсатында денсаулық сақтаудың бастапқы буыны үшін практикалық маңызы бар екенін көрсетті.

**Түйінді сөздер:** эндометриялық гиперплазия, эндометрийдің қатерлі ісігі, қауіп факторлары, болжаушылар, эндометриялық гиперплазияның рецидивтенуі, эндометриялық атипті гиперплазия, аурушаңдық.

---

## A MODERN VIEW ON THE STUDY OF RISK FACTORS LEADING TO ENDOMETRIAL HYPERPLASIA MALIGNIZATION: A LITERATURE REVIEW

*B.I. Imasheva<sup>1</sup>, M.A. Kamaliev<sup>1</sup>, V.N. Lokshin<sup>2</sup>, M.A. Baimuratova<sup>1</sup>, A.D. Turekhanova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Kazakhstan's medical university «Higher School of Public Health,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;*

<sup>2</sup>*Persona MCCR, Almaty, the Republic of Kazakhstan;*

<sup>3</sup>*Al-Farabi Kazakh National University NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan*

### Abstract

**Relevance:** Endometrial hyperplasia is the most urgent problem in the structure of gynecological diseases due to the high possibility of recurrence, difficulties in differential diagnosis, and the risk of malignancy in the absence of the patient control and management. In this connection, the improvement of diagnostics and the study of additional risk factors and predictors of endometrial hyperplasia, as well as methods of preventing this disease, should be considered important aspects of cancer prevention.

**The study aimed to** generalize and determine the significance of major risk factors for endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia.

**Methods:** The conducted analytical review included open-access sources from scientific databases and specialized search engines PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, and Google Scholar over the past decade (2012-2022).

**Results:** This article describes in detail the risk factors leading to the transformation of endometrial hyperplasia into endometrial cancer. It was noted that endometrial pathologies, especially malignant processes, become more frequent with age, especially after 60 years. The leading anamnestic risk factors for endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia have been identified. The role of genetic factors in endometrial hyperplasia malignization was revealed. The authors reviewed the data of patients at risk for endometrial hyperplasia malignization, in whom endometrial hyperplasia was detected only by ultrasound or histological examination.

**Conclusion:** The literature review showed that expanding knowledge about the risk factors for hyperplasia degeneration into endometrial cancer is of practical importance for primary health care to improve indicators for early detection and timely treatment of background gynecological diseases.

**Keywords:** *endometrial hyperplasia, endometrial cancer, risk factors, predictors, recurrence of endometrial hyperplasia, atypical endometrial hyperplasia, morbidity.*

### Данные авторов:

**Имашева Баян Имашкызы** (корреспондирующий автор) – магистр здравоохранения, докторант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87011333359, e-mail: imasheva\_bayan@inbox.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2261-4428>

**Камалиев Максат Адилханович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Менеджмента здравоохранения» Казахского медицинского университета «Высшей школы общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87773830353, e-mail: mkamaliev@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9947-5417>

**Локшин Вячеслав Нотанович** – академик НАН РК, профессор, главный репродуктолог МЗРК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор МКЦР «Persona», Алматы, Республика Казахстан, тел.87017558209, e-mail: v\_lokshin@persona-ivf.kz  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

**Баймуратова Майраш Аушатовна** - к.м.н., ассоциированный профессор кафедры «Общественного здоровья и социальных наук» Казахстанского медицинского университета «Высшей школы общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87058301007, e-mail: mairash@list.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

**Туреханова Айжан Джамбылбаевна** - магистр медицинских наук, ассистент кафедры Клинических дисциплин, НАО НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87089680232, e-mail: Aizhan\_tt@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6040-4187>

**Адрес для корреспонденции:** Имашева Б.И., Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», ул. Утепова 19а, г. Алматы 050060, Республика Казахстан

**Вклады авторов:**

вклад в концепцию – **Имашева Б.И., Баймуратова М.А., Камалиев М.А., Локшин В.Н.**

научный дизайн – **Камалиев М.А., Локшин В.Н.**

исполнение заявленного научного исследования – **Имашева Б.И.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Туреханова А.Д.**

создание научной статьи – **Имашева Б.И.**

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

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

УДК: 57.088.7

DOI: 10.37800/RM.3.2022.32-39

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.В. Шурыгина<sup>1,2</sup>, С.З. Юлдашева<sup>4</sup>, М.Т. Тугушев<sup>1,2</sup>, Т.В. Минаева<sup>2</sup>, А.А. Петрова<sup>2</sup>, Л.А. Беляева<sup>1</sup>,  
С.Ю. Мионов<sup>1</sup>, С.А. Шурыгин<sup>3</sup>, Д.Ю. Кутихин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, Россия;

<sup>2</sup>АО «Медицинская компания ИДК» (группа компаний «Мать и дитя»), Самара Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ Самарская Областная Клиническая Больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия;

<sup>4</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан.

### Аннотация

**Актуальность:** Эффективность циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), определяемая частотой наступления беременности, в мире не превышает 40-44%. Зоной роста является применение высокотехнологичных методов на эмбриологическом этапе программ ВРТ.

**Цель исследования** – оценка эффективности применения преимплантационного генетического тестирования в программах ВРТ.

**Методы:** Проведен ретроспективный анализ результатов генетического скрининга эмбрионов методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) у пациентов разных возрастных групп с учётом аномалий в кариотипе пациентов.

**Результаты:** В ходе исследования установлено, что у пациенток с нормальным кариотипом вероятность получить эмбрион с эуплоидным набором хромосом снижалась с возрастом. Наибольшая доля эмбрионов с анеуплоидным набором хромосом наблюдалась в самой старшей возрастной группе (старше 40 лет), где она составила 66,7%. В структуре отклонений кариотипов изменения в хромосомном статусе женщин и мужчин не отличались и составили 6,8%. У пар с нормальным кариотипом наблюдались следующие результаты: рекомендовано к переносу было 42,6% (100 эмбрионов), а не рекомендовано 57,5% (135 эмбрионов). Среди пар с отклонениями кариотипа доля рекомендованных эмбрионов к переносу составила 11,4% (4 эмбриона). Это почти в 4 раза меньше, чем у пациентов с нормальным кариотипом. В 88,6% случаев (31 эмбрион) встречались хромосомные аномалии.

**Заключение:** Преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидии методом секвенирования нового поколения (NGS) позволяет достичь беременности с более высокой вероятностью у пациентов старшего репродуктивного возраста, с численными и структурными аномалиями кариотипа.

**Ключевые слова:** эмбрион, преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А), кариотип.

**Введение:** Перенос эмбриона с нормальным набором хромосом в полость матки позволяет с высокой степенью вероятности достичь беременности и повысить шансы на рождение здорового ребенка за счёт снижения вероятности спонтанного прерывания беременности или рождения ребенка с хромосомной патологией [1-4]. Проведение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) направлено на определение хромосомного статуса эмбриона [5, 6].

**Цель исследования** – оценка эффективности применения преимплантационного генетического тестирования в программах ВРТ.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ результатов генетического скрининга эмбрионов методом секвенирования нового поколения Next Generation Sequencing (NGS) у пациентов разных возрастных групп, а также пациентов с хромосомными аномалиями.

Материалом исследования являлись образцы трофобласта эмбрионов 5-6 дня развития, полученных в циклах ЭКО/ИКСИ от 88 супружеских пар, которые проходили лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК Группы компаний ГК «Мать-и-дитя» (Самара, Россия). Возраст женщин, включенных в исследование – до 48 лет (за исключением циклов с использованием донорских ооцитов). Участвовавшие в исследовании пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты:** В рамках данного ретроспективного исследования распределение по возрастным группам было следующее: пациентки до 35 лет составили 39% (34) от общего числа, женщин возрастом 35-37 лет было 20% (18), 38-40 лет – 17% (15), пациенток старше 40 лет – 24% (21) (рисунки 1).



Все пары, включенные в исследование, были поделены на две группы – имеющие численные и структурные аномалии кариотипа у одного или обоих супругов, и

пары с нормальным кариотипом обоих супругов, которым ПГТ-А рекомендовалось по другим причинам.

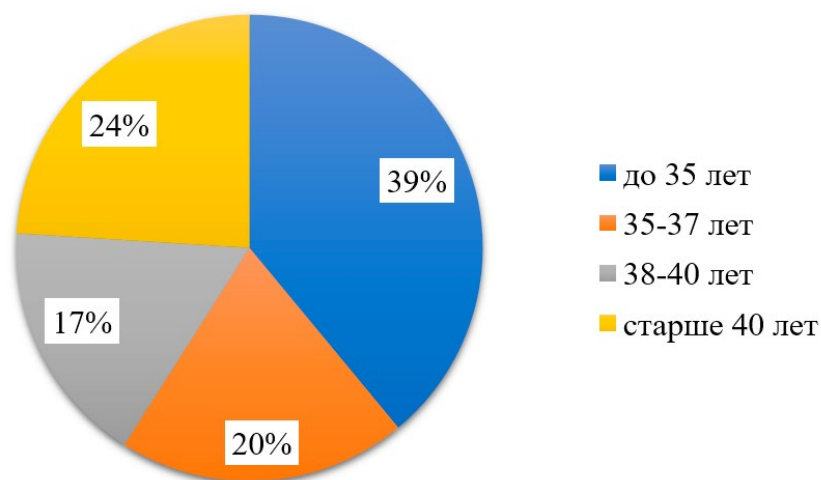


Рисунок 1 – Распределение пациенток по возрасту.

Женщины с нормальным кариотипом составили 93,2% (82 пациентки), с численными и структурными аномалиями – 6,8% (6 пациенток); мужчины с нормальным карио-

типом 93,2% (82 пациента), нарушения в кариотипе встречались в 6,8% (6 пациентов) (таблицы 1, 2).

Таблица 1 – Кариотипы женщин: нормальный и с хромосомными нарушениями

	Кариотипы женщин	Количество человек	Процентное соотношение
Варианты нормы	46,XX	82	93,2%
	46,XX,9gh+		
	46,XX,22ps+		
	46,XX,13ps+,22ps+		
Кариотипы с численными и структурными аномалиями	46,XX,t(5;20)(q23;p11.2)	6	6,8%
	46,XX,t(1;8)(q24;q24.3)		
	46,XX,t(6;7)(q14;p13)		
	45,XX,rob(13;14)(q10;q10)		
	45,XX,rob(13;21)(q10;q10)		
	46,X,del(Xp)		

Таблица 2 – Кариотипы мужчин: нормальный и с хромосомными нарушениями

	Кариотипы женщин	Количество человек	Процентное соотношение
Нормальный кариотип	46,XY	82	93,2%
	46,XY,Ygh+		
Кариотипы с численными и структурными аномалиями	46,XY,inv(10)(p11.2;q21.2)	6	6,8%
	46,XY,t(8;20)(p23;q11.2)		
	47,XY		
	46,XY,t(9;15)(p14;q21)		
	46,XY,add(22)(p13)		

Всего с применением ВРТ было получено 275 эмбрионов. По результатам ПГТ-А к переносу было рекомендовано 104 эмбриона (37,8%), не рекомендовано – 166 (60,4%). Также следует обратить внимание на то, что в 5 случаях (1,8%) перенос был рекомендован только с пись-

менного согласия пациентов, так как наблюдалась мозаичный хромосомный статус эмбрионов.

У пациенток с нормальными кариотипами вероятность получить эмбрион с эуплоидным набором хромосом снижалась с возрастом (таблица 3, рисунок 2).

Таблица 3 – Соотношение эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов у пациенток различного возраста

Возрастная группа пациенток	Количество эмбрионов	
	Эмбрион с эуплоидным набором хромосом	Эмбрион с анеуплоидным набором хромосом
Младше 35 лет	56	78
35-37 лет	15	28
38-40 лет	15	24
Старше 40 лет	18	36

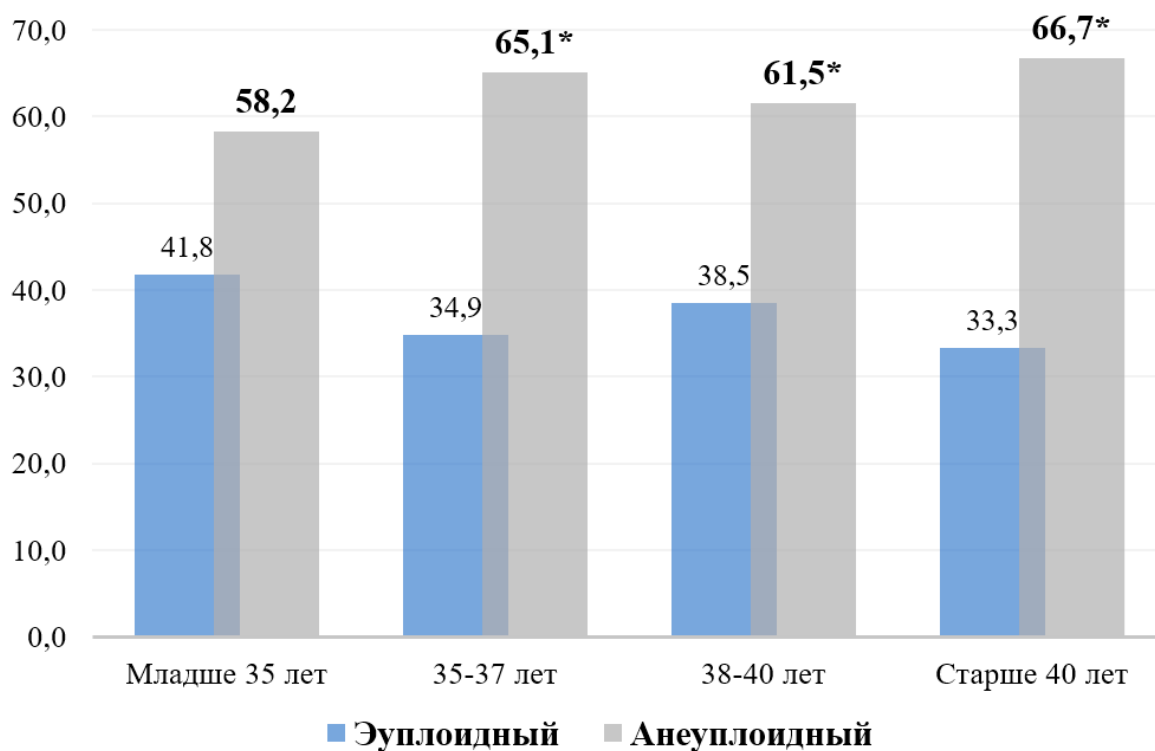


Рисунок 2 – Процентное соотношение эмбрионов с эуплоидным и анеуплоидным набором хромосом в разных возрастных группах

Анализ соотношения рекомендованных, с эуплоидным набором хромосом, и не рекомендованных, с анеуплоидным набором хромосом, эмбрионов в разных возрастных группах показал, что наибольшая доля вторых наблюдалась в самой старшей возрастной группе старше 40 лет, где она составила 66,7%. В возрастной группе 38-40 лет соотношение эмбрионов с анеуплоидным хромосомным статусом было меньше в сравнении с группой пациентов

35-37 лет (что, скорее всего, объясняется маленькой выборкой). Ожидаемо, наименьшая доля не рекомендованных к переносу эмбрионов была выявлена в самой младшей возрастной группе младше 35 лет.

Анализ соотношения эмбрионов с эуплоидным и аномальным набором хромосом у пациенток разных возрастных групп с нормальными и аномальными кариотипами представлен в таблице 4.



Таблица 4 – Соотношения эмбрионов с эуплоидным и анеуплоидным набором хромосом у пациенток младше 35 лет с нормальным и аномальным кариотипами

Возраст пациента	Нормальный кариотип				Кариотип с аномалиями			
	Эмбрион с эуплоидным набором хромосом		Эмбрион с анеуплоидным набором хромосом		Эмбрион с эуплоидным набором хромосом		Эмбрион с аномальным набором хромосом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
младше 35 лет	53	50,0	53	50,0	3	10,8	25	89,2
35-37 лет	15	37,5	25	62,5	0	0,0	3	100,0
38-40 лет	14	37,8	23	62,2	1	50,0	1	50,0
старше 41 года	18	34,6	34	65,4	0	0,0	2	100,0

Таким образом, у пар с нормальным кариотипом наблюдались следующие результаты: рекомендовано к переносу было 42,6% (100 эмбрионов), не рекомендовано – 57,5% (135 эмбрионов). Среди пар с отклонениями кариотипа доля эуплоидных и рекомендованных эмбрионов к переносу составила 11,4% (4 эмбриона). Это почти в 4

раза меньше, чем у пациентов с нормальным кариотипом. В 88,6% случаев (31 эмбрион) встречались хромосомные аномалии.

В таблице 5 представлены данные по хромосомной патологии эмбрионов, которые были диагностированы у пациентов после проведения ПГТ-А методом NGS.

Таблица 5 – Структура хромосомных аномалий эмбрионов по данным ПГТ-А

Хромосомные аномалии	Количество эмбрионов	Процентное соотношение
Эмбрион с эуплоидным набором хромосом	108	44,8%
Эмбрион с анеуплоидным набором хромосом	78	55,2%
Делеция	5	
Сегментарная дупликация	1	
Делеция и дупликация	5	
Мозаично-анеуплоидный набор хромосом	13	
Мозаичная форма моносомии	12	
Мозаичная форма трисомии	6	
Мозаичная форма дупликации	1	
Мозаичная форма делеции	7	
Множественные хромосомные нарушения	5	

У 47 пациенток известны результаты имплантации эмбриона после его переноса. Они представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура пациентов по кариотипу, эмбрионы которых были рекомендованы к переносу

Результат после переноса эмбрионов	Отрицательный результат	
		Количество
Кариотипы женщин	46,XX	17
	46,XX,t(6;7)(q14;p13)	1
Результат после переноса эмбрионов	Биохимическая беременность	
		Количество
Кариотипы женщин	46,XX	3
Результат после переноса эмбрионов	Клиническая беременность	
		Количество
Кариотипы женщин	46,XX	23
	46,X,del(Xp)	1
	46,XX,t(5;20)(q23;p11.2)	1
	45,XX,rob(13;21)(q10;q10)	1

Таким образом, частота наступления беременности (ЧНБ) в группе переноса эмбриона с эуплоидным набором хромосом, в том числе с отклонениями в кариотипе у пациентов составила 55,3% (23 пары). В 3-х случаях получена биохимическая беременность.

ЧНБ при переносе эмбриона с эуплоидным набором хромосом в группе с отклонениями в кариотипе составила 75%. Количество таких случаев крайне мало (n=3), однако проведение ПГТ-А методом NGS и отбор эмбрионов убедительно демонстрируют свою целесообразность.

**Обсуждение:** Опираясь на полученные результаты, справедливо говорить о необходимости ПГТ-А в парах с аномалиями в кариотипе одного из супругов, так как по результатам ПГТ-А методом NGS было выявлено, что большинство эмбрионов у таких пар не могут быть рекомендованы к переносу из-за хромосомных аномалий у эмбриона (88,6%).

Говоря о возрасте женщины, необходимо отметить, что вероятность получения эмбриона с эуплоидным набором хромосом выше у более молодых женщин с нормальным кариотипом. В случае структурной аномалии в кариотипе женщины, возраст статистически не влияет на вероятность получения эмбриона, сбалансированного по хромосомам, вовлеченным в перестройки.

На основании результатов ретроспективного комплексного исследования влияния кариотипа пациентов, возраста на хромосомный статус эмбрионов можно сделать следующие выводы:

1. Структура распределения пациентов по полу в группе с нарушениями кариотипа в анализируемой общей выборке пациентов с бесплодием показала, что аномалии кариотипа встречались одинаково у женщин и мужчин и составили 6,8%.

2. У пациенток с нормальными кариотипами вероятность получить эуплоидный эмбрион снижалась с возрастом: младше 35 лет – 50,0%, 35-37 лет – 37,5%, 38-40

лет – 37,8%, старше 40 лет – 34,6%. Пациенты младше 35 лет имеют статистически значимую разницу по количеству эмбрионов с эуплоидным набором хромосом по отношению к группе пациентов старше 35 лет.

3. Проведение ПГТ-А необходимо в парах с численными или структурными отклонениями в кариотипе одного из супругов, так как по результатам преимплантационного генетического скрининга было выявлено, что большинство эмбрионов у таких пар не могут быть рекомендованы к переносу из-за хромосомных аномалий (88,6%). Количество рекомендованных к переносу эмбрионов в данной группе – 11,4%, что почти в 4 раза меньше, чем у пациентов с нормальным кариотипом (42,6%).

4. Перенос эмбрионов с эуплоидным набором хромосом в сложной группе пациентов позволяет достичь ЧНБ на уровне 55,3%, в том числе, у пациентов с отклонениями кариотипа.

**Закключение:** Технологию PGTA целесообразно интегрировать в стандартное лечение методами ВРТ для определенной группы пациентов для достижения более высоких клинических результатов (ЧНБ, частота имплантации, частота живорождения) и времени рождения здорового ребенка. При численных или структурных аномалиях кариотипа, вне зависимости от возраста, рекомендуется проведение ПГТ-А.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Murphy N.M., Samarasekera T.S., Macaskill L., Mullen J., Rombauts L.J.F. Genome sequencing of human in vitro fertilization embryos for pathogenic variation screening // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – Art. no. 3795. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60704-0>
2. Rocafort E., Enciso M., Leza A., Sarasa J., Aizpurua J. Euploid embryos selected by an automated time-lapse system have superior SET outcomes than selected solely by conventional morphology assessment // J. Assist. Reprod. Genet. – 2018. – Vol. 35(9). – P. 1573-1583. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1265-7>
3. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility // Nat. Rev. Urol. – 2018. – Vol. 15(6). – P. 369-384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
4. Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Сергеев С.А., Матвеева Э.О., Рижинашвили С.И., Торчинов А.Р., Аншина М.Б., Кира Е.Ф. Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО // Репродуктивная медицина. – 2019. – №3(40). – С. 65-71 [Smirnova A.A., Zyryaeva N.A., Zhordanidze D.O., Sergeev S.A., Matveeva E.O., Rizhinashvili S.I., Torchinov A.R., Anshina M.B., Kira E.F. Preimplantacionnoe geneticheskoe testirovanie s cel'yu profilaktiki nevyvashivaniya beremennosti posle E'KO // Reproductivnaya medicina. – 2019. – №3(40). – S. 65-71 (in Russ.)]. <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/116/104>
5. O'Brien K., Varghese A., Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93(1). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.045>
6. Doroftei B., Ilie O., Anton N., Armeanu T., Ilea C. A Mini-Review Regarding the Clinical Outcomes of In Vitro Fertilization (IVF) Following Pre-Implantation Genetic Testing (PGT)-Next Generation Sequencing (NGS) Approach // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12(8). – Art. no. 1911. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081911>

## КОМЕКШІ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАР БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДА ИМПЛАНТАЦИЯҒА ДЕЙІНГІ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУДІ ҚОЛДАНУДЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ: РЕТРОСПЕКТИВТІ ЗЕРТТЕУ

О.В. Шурыгина<sup>1,2</sup>, С.З. Юлдашева<sup>4</sup>, М.Т. Тугушев<sup>1,2</sup>, Т.В. Минаева<sup>2</sup>, А.А. Петрова<sup>2</sup>, Л.А. Беляева<sup>1</sup>,  
С.Ю. Мионов<sup>1</sup>, С.А. Шурыгин<sup>3</sup>, Д.Ю. Кутихин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Самара мемлекеттік медицина университеті» жоғары білім беретін федералдық мемлекеттік бюджеттік оқу орны, Самара, Ресей;

<sup>2</sup>ЖАҚ «IDK Medical Company» (Ана мен бала компаниялар тобы) Самара, Ресей;

<sup>3</sup>Самара облыстық клиникалық ауруханасы. Середавина, Самара, Ресей;

<sup>4</sup>Ташкент педиатриялық медицина институты, Ташкент, Узбекистан.

### Андатпа

**Өзектілігі:** Әлемде жүктіліктің жиілігімен анықталатын көмекші репродуктивті технологиялар (ART) циклдерінің тиімділігі 40-44% - дан аспайды. Өсу аймағы-art бағдарламаларының эмбриологиялық кезеңінде жоғары технологиялық әдістерді қолдану.

**Зерттеудің мақсаты** – ART бағдарламаларында имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеудің тиімділігін бағалау болып табылады.

**Әдістері:** Пациенттердің кариотипіндегі ауытқуларды ескере отырып, әртүрлі жас топтарындағы пациенттерде Next Generation Sequencing (NGS) әдісімен эмбриондарды генетикалық скрининг нәтижелеріне ретроспективті талдау жүргізілді.

**Нәтижелер:** Жүргізілген ретроспективті зерттеу нәтижелері бойынша қалыпты кариотипі бар емделушілерде эуплоидты хромосома жиынтығы бар эмбрионды алу ықтималдығы жасына қарай төмендегені көрсетілген. Анеуплоидты хромосома жиынтығы бар эмбриондардың ең үлкен үлесі ең үлкен жас тобында (40 жастан асқан) байқалды, онда ол 66,7% құрады. Кариотиптік ауытқулар құрылымында әйелдер мен муждин хромосомалық күйіндегі өзгерістер ерекшеленбейді және 6,8% құрайды. Қалыпты кариотипі бар жұптарда келесі нәтижелер байқалды: 57,5% (135 эмбрион) емес, 42,6% (100 эмбрион) тасымалдау ұсынылды. Кариотиптік ауытқулары бар жұптардың ішінде ұсынылған эмбриондардың үлесі 11,4% (4 эмбрион) болды. Бұл пациенттердегі қалыпты кариотипі бар бірдей жас тобына қарағанда шамамен 4 есе аз. 88,6% - да (31 эмбрион) хромосомалық ауытқулар болды.

**Қорытынды:** Имплантацияға дейінгі генетикалық анеуплоидиялық тестілеу (PGT-A) эмбриондарда жаңа ұрпақты секвенирлеу әдісімен (NGS) сандық немесе құрылымдық кариотиптік ауытқулары бар егде жастағы репродуктивті жастағы науқастарда жүктілікке жоғары ықтималдықпен қол жеткізуге мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** эмбрион, имплантацияға дейінгі генетикалық анеуплоидиялық тестілеу (PGT-A), кариотип

## EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PREIMPLANTATION GENETIC TESTING IN ART PROGRAMS: A RETROSPECTIVE STUDY

*O.V. Shurygina<sup>1,2</sup>, S.Z. Yuldasheva<sup>4</sup>, M.T. Tugushev<sup>1,2</sup>, T.V. Minaeva<sup>2</sup>, A.A. Petrova<sup>2</sup>, L.A. Belyaeva<sup>1</sup>, S.Yu. Mironov<sup>1</sup>, S.A. Shurygin<sup>3</sup>, D.Yu. Kutikhin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia;*

<sup>2</sup>*IDK Medical Company, CJSC (Mother and Child group of companies), Samara Russia;*

<sup>3</sup>*Seredavina Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia.*

<sup>4</sup>*Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan*

### Abstract

**Relevance:** The effectiveness of cycles of assisted reproductive technologies (ART), determined by the frequency of pregnancy, does not exceed 40-44% globally. The growth zone is the application of high-tech methods at the embryological stage of ART programs.

**The study aimed** to evaluate the efficiency of preimplantation genetic testing in ART programs.

**Methods:** A retrospective analysis involved the results of genetic screening of embryos by Next Generation Sequencing (NGS) in patients of different age groups with the account of anomalies in the patient karyotype.

**Results:** In the study, the probability of obtaining an embryo with a euploid set of chromosomes decreased with age in patients with a normal karyotype. The proportion of embryos with an aneuploid set of chromosomes was the highest in the oldest age group (over 40 years old) and amounted to 66.7%. In the structure of karyotype deviations, 6.8% of women and 6.8% of men had changes in the chromosomal status. In couples with a normal karyotype, 42.6% (100 embryos) were recommended for transfer, and 57.5% (135 embryos) were not recommended. 11.4% (4 embryos) were recommended for transfer among couples with karyotype abnormalities. This was almost four times less than among patients with a normal karyotype. 88.6% (31) of embryos had chromosomal abnormalities.

**Conclusion:** Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in embryos by new generation sequencing (NGS) makes it possible to achieve pregnancy with a higher probability in patients of older reproductive age with numerical or structural anomalies of the karyotype.

**Keywords:** embryo, preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), karyotype

### Данные авторов:

**Шурыгина О.В.** (корреспондирующий автор) – док. мед. наук, проф. каф. гистологии и эмбриологии, проф. каф. репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, зав. эмбриологической лабораторией Клинического госпиталя ИДК «Мать и дитя», Самара, Россия, тел: 7-960-810-10-00, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-3903-4350>

**Юлдашева С.З.** – кан. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан, тел: +998977211717. e-mail: maxfira@mail.ru.

**Тугусhev М.Т.** – канд. мед. наук, зав. каф. репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, главный врач клиники АО ИДК «Мать и дитя», Самара, Россия, +7-987-947-70-60, e-mail: m.tugushev@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-3328-3217>

**Минаева Т.В.** – эмбриолог, ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия, тел: +7-908-386-76-68, e-mail: t.minaeva@mcclinics.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00001-5641-6580>

**Петрова А.А.** – эмбриолог, ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия; +7-937-652-53-26, e-mail: albina-90@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5684-2109>

**Беляева Л.А.** – аспирант каф. гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; тел. +79171418602. e-mail: libel@mail.ru Россия, ORCID: 0000-0003-20-95.

**Миронов С.Ю.** – соискатель ученой степени канд. мед. наук каф. гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; тел. +7-917-107-60-30, e-mail: mironov0511@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9291-5376>

**Шурыгин С.А.** – канд. мед. наук, врач-трансфузиолог, Самарская Областная Клиническая Больница им. Середавина, Самара, Россия, тел: +79033344455, e-mail: sa-shur@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6610-6807.

**Кутихин Д.Ю.** – студент 6 курса Института клинической медицины Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия, тел: +7-960-831-85-98, e-mail: lol.gor.2017@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6944-8565>

**Адрес для корреспонденции:** Шурыгина О.В., Клинический госпиталь ИДК «Мать и дитя», Волжское ш., 70, Самара, Самарская обл., Россия, 443072

#### **Вклады авторов:**

вклад в концепцию – Шурыгина О.В., Тугушев М.Т, Юлдашева С.З.

научный дизайн – Шурыгина О.В., Беляева Л.А., Миронов С.Ю.

исполнение заявленного научного исследования – Шурыгина О.В., Петрова А.А., Минаева Т.В., Кутихин Д.Ю.

интерпретация заявленного научного исследования – Шурыгина О.В., Шурыгин С.А.

создание научной статьи – Шурыгина О.В., Тугушев М.Т, Юлдашева С.З., Петрова А.А., Минаева

**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

DOI: 10.37800/RM.3.2022.40-46

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ БЕСПЛОДИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

С.М. Есенаманова<sup>1,2</sup>, А.Ж. Жалгасова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет им. М. Оспанова»,  
Актобе, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>ЭКО центр при ГКП «Областной перинатальный центр»,  
Актобе, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** В последние годы благодаря применению высокотехнологичных методов лечения бесплодия многие ранее непреодолимые факторы бесплодия утратили прежнюю значимость.

**Цель исследования** – установить этиологическую структуру бесплодия в Актыобинской области, дать оценку факторам риска нарушения репродуктивной функции и их влиянию на эффективность лечения бесплодия с применением высокотехнологических методов лечения.

**Методы:** Были проанализированы выписки, данные консультирования и эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на 1 января 2022 года у 324 пар с бесплодием, проживающих в Актыобинской области и получивших лечение бесплодия по квоте в 2021 году.

**Результаты:** Из анамнестически-клинических данных выделено 23 фактора и изучено их возможное влияние на эффективность лечения бесплодия высокотехнологичными методами. Выявлены группы факторов, оказывающие влияние на результативность лечения бесплодия посредством ВТМУ: «Возрастные группы», «Первичность/Вторичность бесплодия», «Факторы бесплодия по МКБ N97.0-N97.9», «Результат АМГ». Снижение эффективности ЭКО с возрастом является общеизвестным фактом и подтверждается результатами данного исследования. По результатам логистической регрессии фактор «вторичность бесплодия» (ОШ=1,860{95% 1.160 – 2.982}) в 1,86 раз увеличивает риск не забеременеть, что было связано с изменениями эндометрия. Из «Факторов бесплодия по МКБ N97.0-N97.9» наименьшая эффективность отмечается при «неустановленном факторе бесплодия N97.9» – 16,6%, который увеличивает риск не забеременеть вдвое.

Результат «АМГ < 1 при ФСГ < 12 и АФ ≥ 6» показал высокую эффективность лечения – 61,5%, что было связано с применением донорских клеток у данной категории пациенток.

**Заключение:** Факторами, снижающими эффективность лечения бесплодия при выполнении квотных программ являются возраст, вторичное бесплодие с маточной беременностью в анамнезе (маточный фактор), а также «неустановленный фактор бесплодия N97.9», косвенно

указывающий на значимость возможных нарушений на генном и психологическом уровнях.

**Ключевые слова:** факторы бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), квотные программы, высокотехнологичные медицинские услуги (ВТМУ)

**Введение:** Все чаще в различных исследованиях подчеркивается многогранность проблемы бесплодного брака. В решении этой проблемы принимают участие гинекологи, репродуктологи, андрологи, генетики, психологи, эмбриологи, врачи общей практики, юристы [1-9].

Общеизвестно, что на показатели фертильности влияет множество факторов: возраст, острые или хронические заболевания, наследственность, токсины окружающей среды, профессиональные воздействия, общие проблемы образа жизни и сексуальности. В последние годы благодаря применению высокотехнологичных методов лечения бесплодия многие ранее непреодолимые факторы стали исправимыми и не имеют прежней значимости, но в то же время проблема бесплодия и ее преодоление остается острой медико-социальной проблемой страны.

**Цель исследования** – установить этиологическую структуру бесплодия в Актыобинской области, дать оценку факторам риска нарушения репродуктивной функции и их влиянию на эффективность лечения бесплодия с применением высокотехнологических методов лечения.

**Материалы и методы:** Объектом исследования стали 324 бесплодных пар Актыобинской области, получивших квоту на лечение с применением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в ЭКО-центрах Республики Казахстан в 2021 году.

Методы исследования включали консультативный прием, анализ данных выписки пациентов, направленных на лечение бесплодия с применением высокотехнологичных медицинских услуг, таких как ЭКО, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ), донорское оплодотворение (ДО), в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОСМС), а также оценку результата лечения методом обзвона.

Расчеты эффективности были проведены по результа-

там первого переноса.

ЭКО программы проводились в центрах по выбору пациентов, преимущественно в городах Алматы, Актобе, Астана.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSS 25 (IBM).

**Результаты:** Мы получили следующую характеристику бесплодных пар: 74,1% (240) проживали в областном центре, оставшиеся 25,9% (84) пар были жителями районов и сельской местности, в официальном браке состояли 91,4% (296).

Средний возраст женщин составил  $32,3 \pm 4,2$  года, при этом 24,4% были в возрасте 36 лет и старше, в том числе 3,4% (11) – в возрасте 41 год и старше.

Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от минимального 15,80 (дефицит массы) до 41,00 (ожирение 3 степени), в среднем женщина имела нормальный вес с ИМТ  $24,64 \pm 4,48$ , который укладывается в общепринятые границы нормального ИМТ (от 18,5 до 25 кг/м<sup>2</sup>).

Средний возраст менархе у женщин был равен  $13,51 \pm 1,17$  лет, при минимальном возрасте 9 лет (один случай) и максимальном возрасте 19 лет (один случай, медикаментозно индуцирован). В целом впервые менструация началась в возрасте 11-15 лет – у 94,13% (305) пациенток.

Средний возраст полового дебюта составил  $21,4 \pm 2,98$  лет, минимальный возраст полового дебюта 16 лет, максимальный возраст 36 лет, 4% (13) женщин начали половую жизнь до совершеннолетия.

Длительность бесплодия на момент получения квоты соответствовала  $7,46 \pm 2,3$  года, при минимальной длительности в 2 года и максимальной длительности – 18 лет.

Первичное бесплодие наблюдалось у 49,4% (160), вторичное – у 50,6% (164) женщин. Роды в анамнезе были у 28,4% (92) женщин, аборт и выкидыши (неразвивающаяся беременность) – у 37,9% (123) женщин. В среднем, на 1 женщину со вторичным бесплодием приходилось 1,3 маточных беременностей в анамнезе.

У 82,1% (266) пациенток в анамнезе были различные оперативные лечебно-диагностические вмешательства на

органы репродуктивной системы (лапаротомии, лапароскопии, в том числе по поводу внематочной беременности, наружного генитального эндометриоза с коагулирующей гетеротопий, гистероскопии, резектоскопии).

Различные нарушения менструального цикла в анамнезе отмечали 28,7% (93) женщин, благодаря полученной терапии к моменту получения квоты нарушенный цикл имели лишь 23 пациентки – 7%.

Эндокринные заболевания наблюдались у 35,18% (114) пациенток, в основном – патология щитовидной железы (102) и ожирение (43). На одну пациентку с эндокринной патологией приходилось 1,25 эндокринных заболеваний.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний, у 69,4% (225) женщин в анамнезе имелись хронические воспалительные процессы с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (СПИТ, непроходимость труб). К моменту получения квоты, благодаря лапароскопическому восстановлению проходимости маточных труб и лизиса спаек, трубный фактор бесплодия встречался у 47,2% (153) пациенток, и эта патология репродуктивной системы была лидирующей.

Не имели в анамнезе никакой гинекологической патологии и отклонений в репродуктивной системе только 34 пациентки, что составило 9,8%.

На одну женщину с бесплодием на момент консультирования приходилось 1,4 гинекологической патологии.

Все пациенты соответствовали утвержденным критериям отбора на квотные программы.

Беременность наступила у 116 женщин, кумулятивная частота беременности в результате ЭКО-программ составила 35,8%. Кумулятивная эффективность ЭКО повысилась к 2021 году за счет применения криопротocolов.

Нами проведена оценка возможного влияния различных факторов на наступление беременности при проведении лечения бесплодия с применением высокотехнологических методов лечения. Результат сопряженности и уровня значимости факторов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результат сопряженности и уровня значимости факторов на эффективность ЭКО программ

№	Переменная	Группы		Уровень p
		Беременность не наступила	Беременность наступила	
1	Исход ЭКО	208	116	
2	Возрастные группы:			p=0,03173
	Возраст 20-30	68 (32,7%)	55 (47,4%)	
	Возраст 31-40	132 (63,5%)	58 (50%)	
	Возраст 40+	8 (3,8%)	3 (2,6%)	
3	Место проживания:			p=0,41629
	0 – Село	57 (27,40%)	27 (23,28%)	
	1 – Город	151 (72,60%)	89 (76,72%)	

Таблица 1 (продолжение)

5	Фактор бесплодия			
	1 – N97.8	10 (4.81%)	7(6.03%)	p=0,03882
	2 – N97.4	56(26.92%)	33(28.45%)	
	3 – N97.9	25(12.02%)	5(4.31%)	
	4 – N97.0	4(1.92%)	9(7.76%)	
	5 – N97.4+N97.1/ N97.8	30(14.42%)	14(12.07%)	
	6 – N97.1	83(39.90%)	48(41.38%)	
6	Длительность бесплодия			
	1 группа (2-3 года)	44(19.71%)	25(18.10%)	p=0,70661
	2 группа (4-6 лет)	70(33.65%)	47(40.52%)	
	3 группа (7-9 лет)	56(26.92%)	27(23.28%)	
	4 группа (10-12 лет)	22(10.58%)	11(9.48%)	
	5 группа (13-15 лет)	12(5.77%)	5(4.31%)	
	6 группа (16-18 лет)	4(1.92%)	1(0.86%)	
7	Возраст менархе			
	1 – Средний возраст менархе (11 - 15 лет)	195 (93.75%)	110 (94.83%)	p=0,73542
	2 – Раннее менархе (9 лет)	1 (0.48%)	-	
	3 – Позднее менархе (16-19 лет)	12 (5.77%)	6 (5.17%)	
8	Менструальный цикл			
	0 – Нормальный цикл	194 (93.27%)	107 (92.24%)	p=0,72980
	1 – Нарушенный цикл	14 (6.73%)	9 (7.76%)	
10	ИМТ			
	1 – Нормальный вес	122 (58.65%)	55 (47.41%)	p=,09152
	2 – ИМТ ниже нормы	10 (4.81%)	9 (7.76%)	
	3 – Избыточный вес	54 (25.96%)	30 (25.86%)	
	4 – Ожирение 1 степени	18 (8.65%)	21 (18.10%)	
	5 – Ожирение 2 степени	2 (0.96%)	1 (0.86%)	
	6 – Ожирение 3 степени	2 (0.96%)	-	
11	Оперативные вмешательства в анамнезе			
	0 – Оперативных вмешательств не было	39 (18.75%)	19 (16.38%)	p=0,59359
	1 – Оперативные вмешательства были	169 (81.25%)	97 (83.62%)	
12	Заболевания эндокринной системы			
	0 – Заболеваний эндокринной системы нет	143 (68.75%)	67 (57.76%)	p=0,04701
	1 – Заболевания эндокринной системы есть	65 (31.25%)	49 (42.24%)	
13	Гинекологическая патология			
	1 – Бесплодие другого генеза	118 (56.73%)	72 (62.07%)	p=0,23286
	2 – Маточные аномалии (не препятствующие развитию плода)	11 (5.29%)	3 (2.59%)	
	3 – Миома матки	19 (9.13%)	17 (14.66%)	
	4 – Тубэктомия в анамнезе	43 (20.67%)	17 (14.66%)	
	5 – Эндометриоз яичников	17 (8.17%)	7 (6.03%)	
14	Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)			
	0 – Нормальный резерв	177 (85.10%)	92 (79.31%)	p=0,18353
	1 – СПКЯ	31 (14.90%)	24 (20.69%)	

Таблица 1 (продолжение)

15	Группа крови, резус-фактор			
	1-	2 (0.96%)	-	p=0,08682
	1+	68 (32.69%)	49 (42.24%)	
	2-	1 (0.48%)	-	
	2+	39 (18.75%)	29 (25.00%)	
	3+	84 (40.38%)	28 (24.14%)	
	4+	13 (6.25%)	9 (7.76%)	
16	Роды в анамнезе			
	0 – Роды в анамнезе есть	68 (32.69%)	24 (20.69%)	p=0,02162
	1 – Родов в анамнезе не было	140 (67.31%)	92 (79.31%)	
17	Аборт/ Неразвивающаяся беременность/ Выкидыш в анамнезе			
	0 – Не было	122 (58.65%)	79 (68.10%)	p=0,09289
	1 – В анамнезе: аборт / неразвивающаяся беременность / выкидыш	86 (41.35%)	37 (31.90%)	
18	АМГ			
	1 – АМГ 1,5÷3,5 (норма)	145 (69.71%)	69 (59.48%)	p=0,05658
	2 – АМГ < 1 (при ФСГ<12 и АФ≥6)	5 (2.40%)	8 (6.90%)	
	3 – АМГ > 3,5 (высокий АМГ)	58 (27.88%)	39 (33.62%)	
19	Результат ФСГ			
	1 – ФСГ < 9	184 (88.46%)	99 (85.22%)	p=0,77504
	2 – ФСГ 9÷11	15 (7.21%)	9 (7.83%)	
	3 – ФСГ 11÷12	8 (3.85%)	7 (6.09%)	
	4 – ФСГ >12 (при АМГ >1 и АФ≥6)	4 (0.48%)	1 (0.87%)	
20	ЭКО (по счету)			
	1е	173 (83.17%)	94 (81.03%)	p=0,88056
	2е	28 (13.46%)	16 (13.79%)	
	3е	6 (2.88%)	5 (4.31%)	
	4е	1 (0.48%)	1 (0.86%)	
21	Результат кариотипа			
	1 – Норма	115 (55.29%)	67 (57.76%)	p=0,08113
	2 – Кариотип не определялся	80 (38.46%)	35 (30.17%)	
	3 – Изменение в кариотипе жены	-	2 (1.72%)	
	4 – Изменение в кариотипе мужа	13 (6.25%)	12 (10.34%)	
22	Репродуктивная функция мужчины			
	0 – Норма	105 (50.48%)	70 (60.34%)	p=0,08764
	1 – Нарушение в спермограмме	103 (49.52%)	46 (39.66%)	
23	Результат МАР – теста			
	0 – Норма - отрицательно	203 (97.60%)	112 (96.55%)	p=0,58338
	1 – Положительный МАР тест	5 (2.40%)	4 (3.45%)	

Примечания: АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, АФ – число антральных фолликулов

**Обсуждение:** По результатам таблицы 1 стоит обратить внимание на следующие группы факторов и провести логистическую регрессию: «Возрастные группы»; «Первичность/Вторичность бесплодия»; «Факторы бесплодия»; «Заболевания эндокринной системы»; «Наличие родов в анамнезе»; «Результат АМГ».

Снижение эффективности и результативности ЭКО в зависимости от возраста является общеизвестным фактом

и подтверждается результатами нашего исследования.

Обращает на себя внимание тот факт, что частота наступления беременности при первичном бесплодии составила 42,5%, при вторичном бесплодии – 29,2%. По результатам логистической регрессии фактор «Вторичность бесплодия» (ОШ=1,860{95% 1,160-2,982}) в 1,86 раз увеличивает риск не забеременеть. С учетом того, что с маточными беременностями в анамнезе у женщин

с вторичным бесплодием наиболее вероятным фактором бесплодия являются изменения эндометрия (маточный фактор), маточный фактор можно отнести к менее преобладающим для квотных программ факторам, требующим дополнительного изучения.

Также, при анализе эффективности лечения бесплодия с применением ВТМУ в зависимости от «Фактора бесплодия» наименьшая эффективность отмечается при «неустановленном факторе бесплодия N97.9» – 16,6%, что в 2 и более раз ниже, чем при других факторах.

Результаты оценки эффективности ЭКО в зависимости от наличия или отсутствия «Заболевания эндокринной системы» и «АМГ < 1» (при ФСГ < 12 и АФ ≥ 6) противоречат логике: при наличии эндокринных заболеваний (все женщины проходили процедуры на фоне компенсации) эффективность ЭКО оказалась выше, чем при их отсутствии (42,9% против 31,9%); при «АМГ < 1» эффективность лечения бесплодия с применением ВТМУ была самой высокой и составила 61,5% против 32,2% при

«АМГ от 1 до 3,5» и 40,2% при «АМГ > 3,5», что связано с донацией ооцитов. Это еще раз доказывает, что применение донацией ооцитов позволяет нивелировать такой значимы факторы, как низкий АМГ при ФСГ менее 12, ранее игравшие ключевую роль в низкой эффективности лечения бесплодия.

**Заключение:** Полученные результаты свидетельствуют о том, что при лечении бесплодия высокотехнологическими методами лечения, в т.ч. с применением донации клеток, самыми значимыми факторами, влияющими на эффективность, являются возраст, вторичное бесплодие с маточной беременностью в анамнезе (маточный фактор), а также «неустановленный фактор бесплодия N97.9», косвенно указывающий на значимость возможных нарушений на генном и психологическом уровнях.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кузьмин В.Н., Машина М.А. Оптимизация специализированной медицинской помощи при бесплодии // Лечащий врач. – 2017. – №3. – С. 38 [Kuz'min V.N., Mashina M.A. Optimizaciya specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri besplodii // Lechashhij vrach. – 2017. – №3. – S. 38. (in Russ.)]. <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436685>
2. Чигринец С. В. Эндокринные дизрапторы и бесплодие / С. В. Чигринец, Г. В. Брюхин. - Челябинск : Титул, 2020. - 190 с. – ISBN 9785604182444 [Chigrinec S. V. E'ndokrinnye dizraptory i besplodie / S. V. Chigrinec, G. V. Bryuxin. - Chelyabinsk : Titul, 2020. - 190 с. – ISBN 9785604182444. (in Russ.)]. <https://www.books-up.ru/ru/book/endokrinnye-dizraptory-i-besplodie-11019695/>
3. Бесплодие в браке : учебное пособие / Н. А. Линченко, М. В. Андреева, С. В. Копань и др. - Волгоград : ВолгГМУ, 2021. - 68 с. - ISBN 9785965206803 [Besplodie v brake : учебное posobie / N. A. Linchenko, M. V. Andreeva, S. V. Kopan' i dr. - Volgograd : VolgGMU, 2021. - 68 с. - ISBN 9785965206803 (in Russ.)]. <https://www.books-up.ru/en/book/besplodie-v-brake-13833522/>
4. Ходжимуродова Д.А., Гулакова Д.М., Ошурмамадова Р.Б., Бойматова З.К. Современная инновационная технология в диагностике женского бесплодия // Мать и дитя. – 2020. – №2. – С. 27-31 [Xodzhimurodova D.A., Gulakova D.M., Oshurmamadova R.B., Bojmatova Z.K. Sovremennaya innovacionnaya texnologiya v diagnostike zhenskogo besplodiya // Mat' i ditya. – 2020. – №2. – S. 27-31 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48201817>
5. Асадова Г.А. Актуальные проблемы бесплодия у женщин // Recent scientific investigation: proceedings of XXIII International Multidisciplinary Conference. Shawnee, USA. – 2021. – С.15-19 [Asadova G.A. Aktual'nye problemy besplodiya u zhenshhin // Recent scientific investigation: proceedings of XXIII International Multidisciplinary Conference. Shawnee, USA. – 2021. – S.15-19 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46463193>
6. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Волкова С.В., Абитова М.З. Причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия // Репродуктивная медицина. – 2020. – №2(43). – С. 43-48 [Orazov M.R., Radzinskij V.E., Xamoshina M.B., Mixaleva L.M., Volkova S.V., Abitova M.Z. Prichiny e'ndometrioz-associirovannogo besplodiya // Reproduktivnaya medicina. – 2020. – №2(43). – S. 43-48 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-17>
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., М.Б. Хамошина, Волкова С.В., Абитова М.З., Шустова В.Б. Эндометриальный фактор эндометриоз-ассоциированного бесплодия // Репродуктивная медици-



- на. – 2020. – №3(44). – С. 28-38 [Orazov M.R., Radzinskij V.E., M.B. Xamoshina, Volkova S.V., Abitova M.Z., Shustova V.B. E'ndometrial'nyj faktor e'ndometrioz-associirovannogo besplodiya // Reproduktivnaya medicina. – 2020. – №3(44). – S. 28-38 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-22>
8. Девятова Е.А., Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Девятков И.М. Эндометриопатии и бесплодие // Репродуктивная медицина. – 2022. – №1(50). – С. 60-67 [Devyatova E.A., Vartanyan E'.V., Caturova K.A., Devyatov I.M. E'ndometriopatii i besplodie // Reproduktivnaya medicina. – 2022. – №1(50). – S. 60-67 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.60-67>
9. Тойчиева Г.К., Оралхан Ж., Аленова А.А., Саханова С.К., Бердалинова А.К., Журабекова Г.А. Исследование взаимосвязи показателей овариального резерва и влияния факторов образа жизни при первичном бесплодии // Репродуктивная медицина. – 2022. – №3(52). – С. 34-40 [Tojchieva G.K., Oralxan Zh., Alenova A.A., Saxanova S.K., Berdalina A.K., Zhurabekova G.A. Issledovanie vzaimosvyazi pokazatelej ovarial'nogo rezerva i vliyaniya faktorov obraza zhizni pri pervichnom besplodii // Reproduktivnaya medicina. – 2022. – №3(52). – S. 34-40 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.34-40>

## БЕДЕУЛІКТІҢ МЕДИЦИНАЛЫҚ-ӘЛЕУМЕТТІК ФАКТОРЛАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ЖОҒАРЫ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІН ҚОЛДАНА ОТЫРЫП, БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУДІҢ ТИІМДІЛІГІНЕ ӘСЕРІ

*С.М. Есенаманова<sup>1,2</sup> А.Ж. Жалғасова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ,  
Ақтөбе, Қазақстан Республикасы;*

<sup>2</sup>*«Облыстық перинаталдық орталықтың ЭКО орталығы», Ақтөбе, Қазақстан Республикасы*

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Соңғы жылдары бедеулікті емдеудің жоғары технологиялық әдістерін қолданудың арқасында көптеген бұрын еңсерілмейтін факторлар түзетіле бастады және бұрынғы мәнге ие болмады.

**Зерттеудің мақсаты** – Ақтөбе облысында бедеуліктің этиологиялық құрылымын анықтау, репродуктивті функцияның бұзылу қаупі факторларына және олардың жоғары технологиялық емдеу әдістерін қолдана отырып, бедеулікті емдеудің тиімділік әсеріне баға беру.

**Әдістері:** Біз 2022 жылдың 1 қаңтарындағы жағдай бойынша Ақтөбе облысында тұратын бедеулігі бар және 2021 жылғы квота бойынша бедеуліктен емделген 324 жұптың үзінділерін, кеңес беру деректерін және ЭКО бағдарламасының тиімділігін талдадық.

**Нәтижелері:** Анемнестикалық-клиникалық деректерден 23 фактордың маңыздылық деңгейі анықталды және олардың ЖТМҚ әдістермен бедеулікті емдеудің тиімділігіне ықтимал әсері зерттелді. ЖТМҚ арқылы бедеулікті емдеудің тиімділігіне әсер ететін факторлар топтары анықталды: «Жас топтары»; «Бедеуліктің біріншілігі/Қайталама болуы»; «N97.0-N97.9 АХЖ бойынша бедеулік факторлары», «АМГ нәтижесі» болды. ЭКҮ тиімділігінің жасы ұлғайған сайын төмендеуі жалпыға белгілі факт болып табылады және осы зерттеудің нәтижелерімен расталады.

Логистикалық регрессия нәтижелері бойынша «Бедеуліктің қайталану» факторы (ОШ=1,860{95% 1.160-2.982}) 1,86 есе жүкті болмау қаупін арттырады, бұл эндометрияның өзгеруіне байланысты болды. «N97.0-N97.9 АХЖ бойынша бедеулік факторларының» ең төмен тиімділігі «N97.9 бедеулік факторы анықталмаған кезде байқалады» – 16,6%, бұл фактор басқалармен салыстырғанда жүкті болмау қаупін 2 есе арттырады. «Эндокриндік жүйенің аурулары» және «АМГ нәтижесі 1-ден төмен» факторы (ФСГ 12-ден төмен және кемінде 6 антральды фолликуланың болуы) нәтижесі емдеудің жоғары тиімділігін көрсетті-61,5%, бұл пациенттердің осы санатында донорлық жасушаларды қолданумен байланысты болды.

**Қорытынды:** Квота бойынша бедеулікті емдеу кезінде тиімділікті төмендететін ең маңызды факторлар жас факторы, бедеуліктің қайталама сипаты (анамнезінде жатыр жүктілігімен), генетикалық және психологиялық деңгейлерде ықтимал бұзушылықтарды анықтаудың маңыздылығын жанама түрде көрсететін «анықталмаған бедеулік факторының N97.9» болуы болып табылады.

**Түйінді сөздер:** бедеулік факторлары, қосалқы репродуктивті технологиялар, квоталық бағдарламалар, жоғары технологиялық медициналық қызметтер (ЖТМҚ).

# MEDICAL AND SOCIAL FACTORS OF INFERTILITY AND THEIR IMPACT ON THE EFFECTIVENESS OF INFERTILITY TREATMENT USING HIGH-TECH TREATMENT METHODS

S.M. Yessenamanova<sup>1,2</sup>, A.Zh. Zhalgasova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University JSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>IVF center of the Regional Perinatal Center, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

## Abstract

**Relevance:** Last years, due to the use of high-tech infertility treatments, many previously insurmountable infertility factors have lost their importance.

**The study aimed** to establish the etiological structure of infertility in the Aktobe Region and to assess the risk factors for reproductive dysfunction and their impact on the effectiveness of infertility treatment using high-tech treatment methods.

**Methods:** We analyzed the medical records, counseling data, and effectiveness of IVF programs on January 1, 2022, of 324 infertile couples living in the Aktobe Region and treated for infertility under a quota in 2021.

**Results:** We chose 23 factors from anamnestic-clinical data and studied their possible impact on the effectiveness of high-tech infertility treatment methods.

The following groups of factors that influence the effectiveness of treatment of infertility using high-tech treatment methods have been identified: “Age groups,” “Primary/Secondary infertility,” “Factors of infertility under ICD N97.0-N97.9,” “Anti-muller hormone (AMH) level.” The decrease in IVF effectiveness with age is well-known and confirmed by this study results. According to the effects of logistic regression, the factor “secondary infertility” (OSH=1.860{95% 1.160-2.982}) increases the possibility of not getting pregnant by 1.86 times due to endometrial changes. Among “Infertility factors according to ICD N97.0-N97.9, the lowest efficiency is noted at “unknown factor infertility N97.9” – 16.6%, which doubles the possibility of not getting pregnant.

The result of “AMH below 1 with follicle-stimulating hormone (FSH) below 12 and the presence of at least six antral follicles” showed a high efficiency of treatment – 61.5%, which was due to the use of donor cells in this category of patients.

**Conclusion:** In the treatment of infertility by quota programs, the most significant factors that reduce the effectiveness are age, secondary infertility (with a history of uterine pregnancy), as well as “unidentified infertility factor N97.9,” indirectly indicating the importance of identifying possible disorders on the genetic and psychological levels.

**Keywords:** infertility factors, assisted reproductive technologies, quota programs, high-tech treatment methods

## Данные авторов:

**Есенаманова С.М.** – к.м.н., зам. директора Областного перинатального центра (ЭКО центр), Актобе, Республика Казахстан, и.о. доцента кафедры акушерства и гинекологии №1 НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. 87011914642, e-mail: esenamanova-s@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1087-0774>

**Жалгасова А.Ж.** – магистр здравоохранения, ЭКО центр Областного перинатального центра, Актобе, Республика Казахстан, тел: 87762989087, e-mail: eko-center@aktobe-opc.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7632-8323>

Адрес для корреспонденции: Есенаманова С.М., мкрн. Юго-Запад 2, уч. 271, г. Актобе, Республика Казахстан

## Вклады авторов:

вклад в концепцию – Есенаманова С.М.

научный дизайн – Есенаманова С.М.

исполнение заявленного научного исследования – Есенаманова С.М., Жалгасова А.Ж.

интерпретация заявленного научного исследования – Есенаманова С.М., Жалгасова А.Ж.

создание научной статьи – Есенаманова С.М., Жалгасова А.Ж.

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

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

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

УДК: 618.39

DOI: 10.37800/RM.3.2022.47-54

## ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ И STREPTOCOCCUS ГРУППЫ В – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Ш. Исенова<sup>1</sup>, А.Б. Асемов<sup>2</sup>, Г.М. Исина<sup>1</sup>, Г.Н. Баймусанова<sup>1</sup>, Н.С. Божбанбаева<sup>1</sup>, А.С. Казыбаева<sup>1</sup>,  
Б.К. Кабыл<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова»,  
Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Университет Гронингена, Гронинген, Нидерланды

### Аннотация

**Актуальность:** Преждевременные роды – вторая по величине прямая причина детской смертности среди детей младше 5 лет. Тем не менее, данные о преждевременных родах (<37 полных недель беременности) в плановом порядке не собираются агентствами ООН и не было проведено никаких систематических оценок по странам или анализа временных тенденций. Исследования показали, что инфицирование матери стрептококками группы В (group B streptococci, GBS) во время беременности может быть фактором риска преждевременных родов.

**Цель исследования** – оценить связь между наличием колоний GBS и преждевременными родами, чтобы получить информацию об оценке роли GBS.

**Методы:** Проведен систематический обзор источников, опубликованных клиницистами, исследователями и соответствующими профессиональными организациями по всему миру. Поиск литературы проводили в базах PubMed, Embase, Scopus, Euro-Peristat за последние 10 лет по ключевым словам исследования. Всего в анализ было включено 35 источников.

**Результаты:** У женщин с наличием колоний GBS наблюдается постоянный рост риска преждевременных родов.

**Заключение:** Результаты обзора доказывают связь GBS с преждевременными родами. Что касается включенных данных, то мы ограничены с точки зрения географического распределения, поскольку большая часть данных получена из стран с высоким уровнем дохода. В связи с этим запланировано проведение ряда исследований по установлению связи GBS с преждевременными родами с участием нескольких областных центров Республики Казахстан.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, бактериальная инфекция, стрептококковая инфекция.

**Введение:** К преждевременным родам относятся те, которые происходят на сроке гестации менее 37 недель. За год во всем мире происходит примерно 15 миллионов преждевременных родов (срок беременности <37 недель); примерно 11% всех живорождений [1]. Осложнения преждевременных родов являются наиболее частой прямой причиной смерти детей в возрасте до 5 лет, на их долю приходится 15% всех детских смертей и 35% всех неонатальных смертей во всем мире [2-4].

Преждевременные роды также являются косвенной причиной примерно половины всех неонатальных смертей из-за взаимодействия с другими прямыми причинами, такими как неонатальная инфекция [1]. Помимо этого, преждевременные роды могут привести к длительной инвалидности среди выживших новорожденных, включая нарушения развития нервной системы и когнитивные нарушения, нарушения зрения и слуха, двигательные расстройства, риск тяжелых инфекций, а также долгосрочные нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистой системы и психического здоровья [5].

Преждевременные роды являются фактором риска внутриутробных бактериальных заболеваний, включая инфекции Streptococcus группы В у новорожденных. Стрептококки группы В (group B streptococci, GBS), или Streptococcus agalactiae – это β-гемолитические грамположительные бактерии, которые являются основной причиной неонатальных инфекций. GBS обычно колонизирует нижние отделы желудочно-кишечного тракта и половых путей и во время беременности плод подвергается риску заражения [6-7].

**Цель исследования** – оценить связь между наличием колоний GBS и преждевременными родами, чтобы получить информацию об оценке роли GBS.

**Материалы и методы:** Проведен систематический обзор источников, опубликованных клиницистами, исследователями и соответствующими профессиональными организациями по всему миру. Поиск литературы проводили в базах PubMed, Embase, Scopus, Euro-Peristat за последние 10 лет по ключевым словам “преждевременные роды”, “преждевременные роды” и “бактериальная инфекция”, “преждевременные роды” и “бактериальная инфекция” и “стрептококковая инфекция”, включая варианты данных терминов.

Там, где это возможно, использовались термины медицинских предметных заголовков (MeSH). Поиск был ограничен данными по людям, ограничения по языку были “английский” и “русский”. Кроме того, поиск ограничивался только полными текстами работами. Ограничения по доступности статей не учитывались (все источники могут быть запрошены у авторов). Отчеты о случаях, серии случаев и обзоры были исключены. Авторы использовали метод “снежный ком”, переходя по спискам ссылок в изучаемых статьях, включая обзоры, чтобы найти дополнительные источники.

Всего в анализ было включено 35 источников.

**Результаты:***Преждевременные роды*

Данные многочисленных исследований противоречивы: анализ преждевременных родов в некоторых странах (в основном с высокими доходами) показывает, что с начала 2000-х годов уровень преждевременных родов растет (таблица 1). Из 65 стран, располагающих надежными данными о преждевременных родах, в 62 странах наблюдался рост преждевременных родов в период с 2000 по 2010 год [8, 9]. В указанный период количество преждевременных родов увеличилось в большинстве стран, но масштабы этого увеличения различались. Увеличению общей частоты преждевременных родов способствовал рост числа случаев многоплодной беременности, а также частоты преждевременных родов при многоплодной беременности [10].

Таблица 1 – Процент преждевременных родов в избранных странах

Страна	Процент преждевременных родов	Процент преждевременных родов среди живорожденных	Год получения данных	Число детей
Кипр	12	43,7	2015	9394
Греция	11,3	-	2015	91847
Австрия	11,1	24,5	2015	83607
Германия	9,2	25,4	2015	н.д.
Португалия	9	27	2015	н.д.
Венгрия	8,7	26,5	2015	91680
Румыния	8,7	27,3	2015	201023
Чешская Республика	8,3	19,1	2010	н.д.
Испания	8,2	23,1	2015	н.д.
Бельгия	8,1	26,7	2015	122240
Шотландия	7,7	19,6	2015	н.д.
Болгария	7,4	н.д.	2014	67585
Нидерланды	7,4	23,6	2015	168425
Словения	7,4	19,8	2010	20273
Словакия	6,8	20,9	2009	н.д.
Мальта	6,7	30,6	2009	н.д.
Норвегия	6,7	18,3	2015	59711
Польша	6,6	н.д.	2010	н.д.
Франция	6,6	н.д.	2010	758056
Италия	6,5	27,8	2015	484777
Дания	6,2	18,8	2015	57677
Эстония	6,2	17,8	2010	13907
Литва	5,9	16,4	2015	н.д.
Швеция	5,9	18,5	2014	н.д.
Ирландия	5,5	19,1	2015	н.д.
Финляндия	5,5	18	2015	н.д.
Россия	4,4	н.д.	2020	н.д.

Примечание: н.д. – нет данных

В серии работ J.P. Vogel и соавт., которые анализируют эпидемиологию преждевременных родов (от 22 недель до 37 недель), есть данные о снижении процента преждевременных родов в развитых странах [11].

Примерно в половине европейских стран (из 19 включенных в исследование) изменений не наблюдалось или количество преждевременных родов при одноплодной беременности снизилось за счет разработки профилактических и диагностических мероприятий [12].

В Казахстане уровень преждевременных родов по официальным данным и отчетам отечественных авторов остается на уровне 6,4% [13-15], а по данным ВОЗ составляет 8,8 случаев на 100 родов [16].

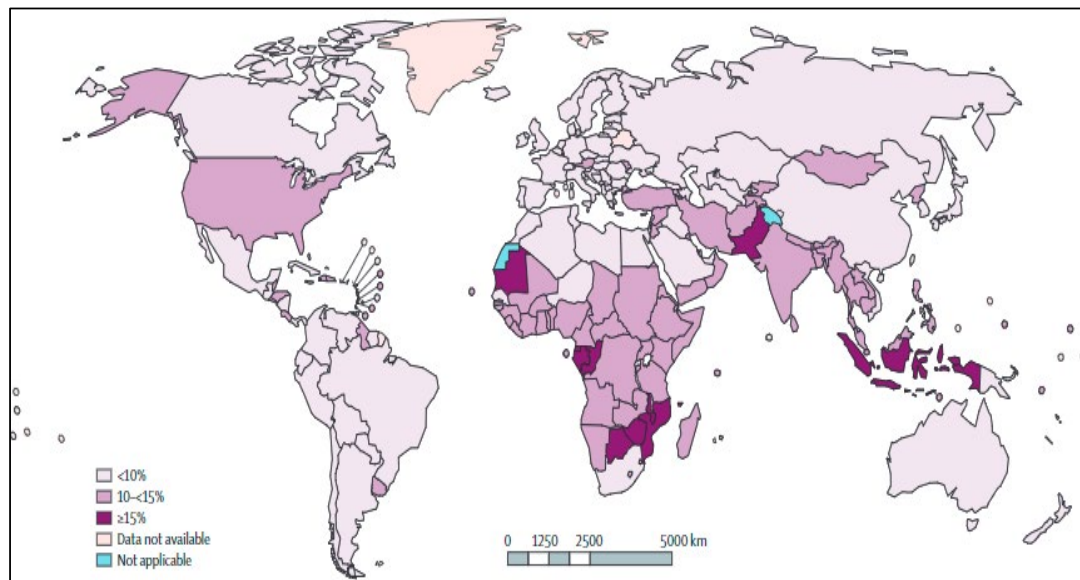


Рисунок 1 – Карта распределения и частоты преждевременных родов [8]

Хотя выживаемость недоношенных детей заметно улучшилась за последние десятилетия благодаря достижениям медицины в области неонатальной помощи, прогресс в профилактике преждевременных родов все это время был ограниченным [17].

Обследование ВОЗ, опубликованное в 2012 году, показало, что во всем мире преждевременные роды могут расти (рисунок 1) [8], но в пределах Европы сообщают о неоднородных тенденциях [12].

Популяционные факторы, связанные с риском преждевременных родов, включают частоту многоплодной беременности, более старший возраст матери, а также низкий и высокий индекс массы тела матери [18].

Предполагается, что практика, связанная с многоплодными беременностями и акушерскими вмешательствами в различных странах, влияет на вариации в частоте преждевременных родов. Появляется все больше свидетельств того, что нацеливание на популяционные социальные и экологические детерминанты преждевременных родов, такие как стресс, загрязнение воздуха, курение и образование, может способствовать формированию новых парадигм профилактики [18, 19].

#### *Влияние GBS на беременность*

GBS во время беременности являются основной причиной преждевременных родов и неонатальной инфекции. GBS был впервые идентифицирован в 1887 г. как причина мастита крупного рогатого скота, а позже был выделен из влагалища человека и связан со случаями заболевания человека [7]. Впоследствии вагинальная колонизация GBS была идентифицирована как фактор риска развития неонатальной болезни GBS [20] и преждевременных родов [3]. Женщины, имеющие инфекцию влагалища во время

беременности, подвержены риску восходящей инфекции или передачи GBS новорожденному во время родов. Восходящая инфекция – широко распространенный путь, по которому вагинальные бактерии перемещаются из влагалища через шейку матки в матку. После того, как GBS проник в амниотическую полость или вступил в контакт с плацентой, существует вероятность хориоамнионита или воспаления плацентарных оболочек, что часто связано с преждевременными родами и мертворождением [21].

Во всем мире преждевременные роды являются значительной причиной неонатальной смертности. Ежегодно примерно 6 млн. родов являются преждевременными и более 500 тыс. новорожденных умирают из-за недоношенности, что составляет 44% всех смертей среди детей в возрасте до пяти лет. Большинство преждевременных родов на раннем этапе происходит из-за микробной инфекции и примерно 10% связаны с GBS [4, 22]. Детерминанты бактерий и хозяев, которые способствуют вагинальной колонизации GBS, восходящей инфекции и неблагоприятным перинатальным исходам, изучены недостаточно.

Хотя антибиотикопрофилактика во время родов снизила частоту раннего начала неонатальной инфекции, эти меры не предотвращают восходящую инфекцию, которая может возникнуть на ранних сроках беременности, что приведет к преждевременным родам, мертворождению или поздним неонатальным инфекциям. Профилактика инфекции GBS во время беременности сложна и, вероятно, зависит от множества факторов, включая патогенность, факторы хозяина, вагинальный микробиом, ложноотрицательный скрининг и/или изменения устойчивости к антибиотикам. Более глубокое понимание механизмов инфицирования GBS во время беременности будет спо-



способствовать разработке новых терапевтических средств и вакцин.

Предполагаемый механизм преждевременных родов в результате колонизации и/или инфекции связан со специфическими изменениями бактериальной флоры во влагалище и, в некоторых случаях, с чрезмерным ростом, который может увеличить риск восходящей инфекции через шейку матки, что приводит к бактериальной инфекции плодных оболочек и децидуальной оболочки, вызывая:

- секрецию протеаз, разрушающих внеклеточный матрикс внутри плодных оболочек, и/или
- воспалительную реакцию хозяина с выработкой цитокинов и стимуляцию синтеза простагландинов и протеаз, что увеличивает сократимость матки и приводит к преждевременным родам.

#### *Профилактика и лечение GBS*

В настоящее время стратегии сосредоточены на предотвращении передачи GBS во время родов с помощью антибиотиков [35]. Эта стратегия не полностью отражает биологию инфекции GBS и не устраняет полностью влияние GBS. Более того, устойчивость к антибиотикам увеличивается, а использование антибиотиков во время беременности имеет последствия для здоровья новорожденных, которые недостаточно изучены [23, 24]. Чтобы успешно искоренить влияние инфекции, вмешательства должны быть конкретно нацелены, иметь минимальное пагубное воздействие на микробиом, предшествующие вертикальной передаче, такие как колонизация и восходящая инфекция.

Многочисленные исследования были сосредоточены на пробиотическом подходе к уменьшению вагинальной колонизации GBS. Недавние исследования с использованием пробиотических видов *Lactobacillus* показали, что предварительная обработка влагалища перед колонизацией GBS может блокировать прилипание GBS к эпителиальным клеткам влагалища [25] и уменьшать колонизацию [26, 27]. Также, было показано, что введение пробиотика перорального колонизатора *Streptococcus salivarius* обладает способностью снижать нагрузку на GBS влагалища за счет еще неустановленной антимикробной активности. Важно отметить, что для достижения защитного эффекта *in vivo* требовались частые дозы пробиотических бактерий [26-28], что ставит вопрос о возможности пробиотического вмешательства у людей и подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данной области, чтобы определить эффективную и выполнимую пробиотическую терапию для предотвращения колонизации GBS. Более того, мало что известно о взаимодействиях между GBS и микробиомом влагалища и о том, имеют ли эти взаимодействия какие-либо положительные преимущества для здоровья человека. Дальнейшие исследования, направленные на понимание этих взаимодействий, прольют столь необходимый свет на эту тему.

Вакцина для предотвращения колонизации GBS была бы наиболее эффективным вмешательством, однако разработка вакцины оказалась сложной задачей. Недавняя работа показала, что вакцинация мышей убитыми бактериями снижает частоту преждевременных родов [29] и что доставка вакцины через слизистые оболочки более эффективна, чем внутримышечная доставка [30]. Много-

численные исследования показали, что уровни материнских антител к капсуле GBS защищают от инфекции GBS, [31-34] и давно известно, что антикапсулярные антитела могут обеспечивать защиту от инфекции. К сожалению, вакцины, направленные только на капсулу GBS, неэффективны из-за их низкой иммуногенности.

**Обсуждение:** Результаты обзора доказывают наличие связи GBS с преждевременными родами. У женщин с наличием колоний GBS увеличивается риск преждевременных родов, имеются доказательства бактериурии GBS, связь с преждевременными родами сильнее, что является биологически правдоподобным. Полученные результаты потенциально важны для проведения последующих исследований, и мы предприняли попытки рассмотреть возможный дизайн такого исследования.

Что касается включенных данных, мы ограничены с точки зрения географического распределения, т.к. большая часть данных получена из стран с высоким уровнем дохода. Оказалось, что практически ни в одной стране со средним и низким уровнем дохода статистические данные по преждевременным родам не собираются или не публикуются на английском языке. Что касается частных работ различных авторов из этих стран, зачастую наблюдается ошибка в оформлении работ и оценка проводится по методу "случай-контроль" или на ограниченной территории (лечебное учреждение, город) и не может иметь значимой ценности для включения в данный обзор.

Почему это важно? Проведение полноценного анализа для выявления причин преждевременных родов и/или внедрения специализированного скрининга для предупреждения данного осложнения является не только демографически важным для Казахстана, но и экономически выгодным, так как снижает нагрузку на государственный бюджет.

**Заключение:** Для ответа на этот важный исследовательский вопрос необходимо получить больше данных с использованием оптимизированных и стандартизированных методологий, о которых будет сообщаться систематически, особенно из стран с низким и средним уровнем дохода. Оптимальным дизайном исследования было бы большое продольное проспективное исследование, включающее несколько центров, с точным измерением воздействия и результатов и повторным отбором образцов через определенные промежутки времени во время беременности. Исследование должно предусматривать измерение гестационного возраста, предпочтительно на основе УЗИ в первом триместре, сбор образцов из ректовагинальных мазков, выделенных в бульоне для селективного обогащения (в идеале, с количественной оценкой колонизации GBS), корректировку использования антибиотиков (включая время получения антибиотиков во время беременности), а также изучение и корректировку известных факторов риска как преждевременных родов, так и колонизации GBS. Однако этого сложно достичь в системах здравоохранения стран с низким и средним уровнем дохода и ограниченными ресурсами. В связи с этим запланировано проведение ряда исследований по установлению связи GBS с преждевременными родами с участием нескольких областных центров Республики Казахстан.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M., Say L., Moller A. B., Lawn J. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births // *Reprod. Health.* – 2013. – Vol. 10 (1). – P. 1-14. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>.
2. You D., Hug L., Ejdemyr S., Idele P., Hogan D., Mathers, C., Alkema L. // Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, Issue 10010. – P. 2275-2286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00120-8).
3. Oza S., Lawn J.E., Hogan D.R., Mathers C., Cousens S.N. // Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013 // *Bulletin WHO.* – 2014. – Vol. 93. – P. 19-28. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139790>.
4. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E., Black R.E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385 (9966). – P. 430-440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6).
5. Blencowe H., Lee A. C., Cousens S., Bahalim A., Narwal R., Zhong N., Lawn, J. E. // Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010 // *Pediatr. Res.* – 2013. – Vol. 74 (1). – P. 17-34. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.204>.
6. Berardi A., Rossi C., Lugli L., Creti R., Bacchi Reggiani M.L., Lanari M. GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna. Group B streptococcus late-onset disease: 2003–2010 // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131 (2). – P. e361-e368. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1231>
7. Madhi S. A., Cutland C. L., Jose L., Koen A., Govender N., Wittke F., Slobod K. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16 (8). – P. 923-934. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00152-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00152-3)
8. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. Z., Chou D., Moller A. B., Narwal R., Lawn J. E. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379 (9832). – P. 2162-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4).
9. Frey H.A., Klebanoff M.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth // *Seminars Fetal Neonatal Med.* – 2016 – Vol. 21 (2). – P. 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>
10. Cunnington M., Kortsalioudaki C., Heath P. // Genitourinary pathogens and preterm birth // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 26 (3). – P. 219-230. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328360dc31>
11. Vogel J.P., Chawanpaiboon S., Moller A.B., Watananirun K., Bonet M., Lumbiganon P. Be The global epidemiology of preterm birth // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 30 – P. 1e10. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
12. Zeitlin J., Szamotulska K., Drewniak N., Mohangoo A.D., Chalmers J., Sakkeus L., Irgens L., Gatt M., Gissler M., Blondel B. Preterm Study Group. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries // *BJOG.* – 2013. – Vol. 120(11). – P. 1356-1365. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12281>
13. Marat A., Ukybassova T. Structure and factors of the risk of premature birth // *J. Clin. Med. Kaz.* – 2017. – Vol. 3(45S). – P. 14-17. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00501>
14. Методические рекомендации. Методология разработки профессиональных стандартов для специалистов отрасли здравоохранения: утв. приказом Министра труда и социальной защиты населения РК от 31 января 2019 года, № 46 [Metodicheskie rekomendacii. Metodologiya razrabotki professional'nykh standartov dlya specialistov otrasli zdravooxraneniya: utv. prikazom Ministra truda i social'noj zashhity naseleniya RK ot 31 yanvarya 2019 goda, № 46 (in Russ.)] // [www.rcrz.kz/docs/nauka.27.09.2022](http://www.rcrz.kz/docs/nauka.27.09.2022)
15. Министерство Здравоохранения Республики Казахстан. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: Статистический сборник. – Нур-Султан, 2021. – 324 с. [Ministerstvo Zdravooxraneniya Respubliki Kazaxstan. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazaxstan i deyatel'nost' organizacij zdravooxraneniya v 2020 godu: Statisticheskij sbornik. – Nur-Sultan, 2021. – 324 s. (in Russ./Kaz.)]. <https://disk.yandex.kz/i/MNL-rulGfmrUTA>
16. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S., Jampathong N., Kongwattanakul K., Laopaiboon M., Lewis C. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. // *Lancet Global Health.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. e37-46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
17. Chang H.H., Larson J., Blencowe H., Spong C.Y., Howson C.P., Cairns-Smith S., Lackritz E.M., Lee S.K., Mason E., Serazin A.C., Walani S., Simpson J.L., Lawn J.E., Born Too Soon preterm prevention analysis group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381(9862). – P. 223-234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61856-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61856-X)

18. Delnord M., Blondel B., Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 27 (2). – P. 133. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000156>
19. Delnord M., Mortensen L., Hindori-Mohangoo A.D., Blondel B., Gissler M., Kramer M.R., Richards J.L., Deb-Rinker P., Rouleau J., Morisaki N., Nassar N. International variations in the gestational age distribution of births: an ecological study in 34 high-income countries. // *Eur. J. Public Health.* – 2018. – Vol. 28(2). – P. 303-309. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx131>
20. Le Doare K., Heath P.T. An overview of global GBS epidemiology // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31 – P. D7-D12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.009>
21. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: One syndrome, many causes // *Science.* – 2014. – Vol. 345(6198). – P. 760-765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
22. Mokdad A.H., Forouzanfar M.H., Daoud F., Mokdad A.A., El Bcheraoui C., Moradi-Lakeh M., Kyu H.H., Barber R.M., Wagner J., Cercy K., Kravitz H. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387(10036). – P. 2383-2401. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00648-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00648-6)
23. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation // *Genome Med.* – 2016. – Vol. 8(1) – P. 1-6. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0294-z>
24. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T., Henderson N., Jay M., Li H., Lieber A.D., Wu F., Perez-Perez G.I., Chen Y. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // *Sci. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 8. – P. 343ra82 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
25. Ortiz L., Ruiz F., Pascual L., Barberis L. Effect of two probiotic strains of *Lactobacillus* on in vitro adherence of *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, and *Staphylococcus aureus* to vaginal epithelial cells // *Curr. Microbiol.* – 2014. – Vol. 68 (6). – P. 679-684. <https://doi.org/10.1007/s00284-014-0524-9>
26. De Gregorio P.R., Juárez Tomás M.S., Leccese Terraf M.C., Nader-Macías M.E.F. Preventive effect of *Lactobacillus reuteri* CRL1324 on Group B *Streptococcus* vaginal colonization in an experimental mouse model // *J. Appl. Microbiol.* – 2015. – Vol. 118. – P. 1034-1047. <https://doi.org/10.1111/jam.12739>
27. De Gregorio P.R., Juárez Tomás M.S., Nader-Macías M.E.F. Immunomodulation of *Lactobacillus reuteri* CRL1324 on Group B *Streptococcus* Vaginal Colonization in a Murine Experimental Model // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75. – P. 23-35. <https://doi.org/10.1111/aji.12445>
28. Patras K.A., Wescombe P.A., Rösler B., Hale J.D., Tagg J.R., Doran K.S. *Streptococcus salivarius* K12 Limits Group B *Streptococcus* Vaginal Colonization // *Infect. Immun.* – 2015. – Vol. 83(9). – P. 3438-3444. <https://doi.org/10.1128/IAI.00409-15>
29. Bernardini R., Aufieri R., Detcheva A., Recchia S., Cicconi R., Amicosante M., Montesano C., Rossi P., Tchidjou H.K., Petrunov B., Orefici G. Neonatal protection and preterm birth reduction following maternal group B streptococcus vaccination in a mouse model // *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30(23). – P. 2844-2850. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1265932>
30. Baker J.A., Lewis E.L., Byland L.M., Bonakdar M., Randis T.M., Ratner A.J. Mucosal vaccination promotes clearance of *Streptococcus agalactiae* vaginal colonization // *Vaccine.* – 2017. – Vol. 35 (9). – P. 1273-1280. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.029>
31. Fabbrini M., Rigat F., Rinaudo C.D., Passalacqua I., Khacheh S., Creti R., Baldassarri L., Carboni F., Anderloni G., Rosini R., Maione D. The protective value of maternal group B *Streptococcus* antibodies: quantitative and functional analysis of naturally acquired responses to capsular polysaccharides and pilus proteins in European maternal sera // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63(6). – P. 746-753. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw377>
32. Dangor Z., Kwatra G., Izu A., Adrian P., Cutland C.L., Velaphi S., Ballot D., Reubenson G., Zell E.R., Lala S.G., Madhi S.A. Association between maternal Group B *Streptococcus* surface-protein antibody concentrations and invasive disease in their infants // *Exp. Rev. Vaccines.* – 2015. – Vol. 14(12). – P. 1651-1660. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1085307>
33. Dangor Z., Kwatra G., Izu A., Adrian P., Cutland C.L., Velaphi S., Ballot D., Reubenson G., Zell E.R., Lala S.G., Madhi S.A. // Correlates of protection of serotype-specific capsular antibody and invasive Group B *Streptococcus* disease in South African infants. // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33(48). – P. 6793-6799. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.019>
34. Kwatra G., Adrian P.V., Shiri T., Buchmann E.J., Cutland C.L., Madhi S.A. Natural acquired humoral immunity against serotype-specific group B *Streptococcus* rectovaginal colonization acquisition in pregnant women // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21(6). – P. 568-e13-568.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.030>
35. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Maternal Peripartum Infections. – Geneva: World Health Organization, 2015. – ISBN-13: 978-92-4-154936-3. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327079/pdf/Bookshelf\\_NBK327079.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327079/pdf/Bookshelf_NBK327079.pdf)

## МЕРЗІМІНЕН БҰРЫН БОСАНУ ЖӘНЕ В ТОПТЫ STREPTOCOCCUS – БАЙЛАНЫС БАР МА? (ӘДЕБИ ШОЛУ)

*С.Ш. Исенова<sup>1</sup>, А.Б. Асемов<sup>2</sup>, Г.М. Исина<sup>1</sup>, Г.Н. Баймусанова<sup>1</sup>, Н.С. Божбанбаева<sup>1</sup>, А.С. Казыбаева<sup>1</sup>,  
Б.Қ. Қабыл<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ*

*Алматы, Қазақстан Республикасы;*

<sup>2</sup>*Университет Гронинген, Гронинген, Нидерланды*

### Андатпа

**Кіріспе:** Мерзімінен бұрын босану - 5 жасқа дейінгі балалар өлімінің тікелей екінші себебі. Алайда, шала туылған нәрестелер туралы мәліметтерді (<37 жүктіліктің аяқталған аптасы) БҰҰ агенттіктері жүйелі түрде жинамайды және елдердің жүйелі бағалауы мен уақыт тенденциясына талдау жүргізілмеген. Зерттеулер көрсеткендей, жүктілік кезінде В тобындағы стрептококктармен (GBS) аналық инфекция ерте босану үшін қауіпті фактор болуы мүмкін. Біз GBS -тің болжамды ауыртпалығы туралы ақпарат беру үшін аналық GBS колонизациясы мен ерте босану арасындағы байланысты бағалауды мақсат еттік.

**Зерттеудің мақсаты** – GBS рөлін бағалау туралы ақпарат беру үшін GBS колонияларының болуы мен мерзімінен бұрын босану арасындағы байланысты бағалау болып табылады.

**Әдістер:** Клиницистердің, зерттеушілердің және бүкіл әлем бойынша тиісті кәсіби ұйымдардың зерттеу тобынан жарияланған әдебиеттерге жүйелі шолу жасалды. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Embase, Scopus, Euro-Peristat деректер қорларында соңғы 10 жыл ішінде зерттеудің түйінді сөздері арқылы жүргізілді. Талдауға барлығы 35 дереккөз енгізілді.

**Нәтижелер:** GBS колониялары бар әйелдерде мерзімінен бұрын босану қаупінің тұрақты өсуі байқалады.

**Қорытынды:** Шолу нәтижелері GBS-тің мерзімінен бұрын босанумен байланысын дәлелдейді. Енгізілген деректерге келетін болсақ, біз географиялық таралу тұрғысынан шектелеміз, өйткені деректердің көп бөлігі табысы жоғары елдерден алынған. Осыған байланысты Қазақстан Республикасындағы бірнеше облыс орталықтарының қатысуымен бірқатар зерттеулер жүргізу жоспарланған.

*Түйінді сөздер:* мерзімінен бұрын босану, бактериалдық инфекция, стрептококктық инфекция.

## PREMATURE LABOR AND GROUP B STREPTOCOCCUS – IS THERE A LINK? (A LITERATURE REVIEW)

*S.Sh. Issenova<sup>1</sup>, A.B. Assemov<sup>2</sup>, G.M. Isina<sup>1</sup>, G.N. Baimussanova<sup>1</sup>, N.S. Bozhbanbaeva<sup>1</sup>,  
A.S. Kazybayeva<sup>1</sup>, B.K. Kabil<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Asfendiyarov Kazakh National Medical University NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;*

<sup>2</sup>*Groningen University, Groningen, the Netherlands*

### Abstract

**Relevance:** Premature birth is the second largest direct cause of infant mortality among children below five years. However, UN agencies do not routinely collect data on premature labor (<37 full weeks of gestation), and no systematic country estimates or time trend analyzes were conducted on this topic. Studies have shown that rectovaginal colonization of the mother with group B streptococci (GBS) during pregnancy may be a risk factor for premature labor. We sought to assess the relationship between maternal GBS colonization and premature labor to provide information on the estimated burden of GBS.

**The study aimed** to evaluate the association between the presence of GBS colonies and preterm birth to obtain information on the evaluation of the role of GBS.

**Methods:** A systematic review of sources published by clinicians, researchers, and relevant professional organizations worldwide was carried out. The search was carried out in the PubMed, Embase, Scopus, and Euro-Peristat databases by the study keywords among sources published in the past decade.

**Results:** Women with GBS colonies are at a growing risk of premature delivery. A total of 35 sources were included in the analysis.

**Conclusion:** This review results prove the connection of GBS with premature labor. The study was limited in geographical coverage since most data originated from high-income countries. Therefore, several studies involving several regional centers of the Republic of Kazakhstan are planned to establish the GBS association with premature labor.

*Keywords:* premature labor, bacterial infection, streptococcal infection



**Данные авторов:**

**Исенова Сауле Шайкеновна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87051727500, e-mail: isienova10@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>

**Асемов Аят** – магистр эпидемиологии, Университет Гронингена, Гронинген, Нидерланды, тел.: 87072053310, e-mail: ayat.asemov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8753-1802>

**Исина Гульжан Муратовна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87476605980, e-mail: issinagm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3173-4237>

**Баймусанова Гулдана Нурбековна** (корреспондирующий автор) – магистр, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87477908442, e-mail: guldana\_baimusan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4764-4420>

**Божбанбаева Нишангуль Сейтбековна** – д.м.н., профессор кафедры детских болезней с курсом неонатологии, НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87073843275, e-mail: nishan71.1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7487-2472>

**Казыбаева Айгуль Сметовна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87013929933, e-mail: aigulkazybaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5342-812>

**Қабыл Бақытхан Қабылқызы** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87051944547, e-mail: bacut1979@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7027-4072>

**Адрес для корреспонденции:** Баймусанова Г.Н., мкр Акжар 115А, Алматы А30А8Н9, Республика Казахстан

**Вклады авторов:**

вклад в концепцию – **Исенова С.Ш., Казыбаева А.С.**

научный дизайн – **Исина Г.М., Божбанбаева Н.С.**

исполнение заявленного научного исследования – **Асемов А., Баймусанова Г.Н.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Исенова С.Ш., Қабыл Б.Қ.**

создание научной статьи – **Исенова С.Ш., Асемов А.**

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

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



УДК: 618.3:616.151.5-074-06  
DOI: 10.37800/RM.3.2022.55-62

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ КОАГУЛЯЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕГО ВЫКИДЫША: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.В. Зубков<sup>1</sup>, Д.Ж. Тайжанова<sup>1</sup>, Ж.Т. Амирбекова<sup>1</sup>, Г.С. Турдунова<sup>1</sup>, Н.В. Беспалова<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Оценка состояния коагуляционного потенциала беременной является одним из основных компонентов в прогнозировании неблагоприятных репродуктивных исходов. В настоящее время наблюдается низкая прогностическая эффективность маркеров коагуляции (протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, показатель тромбоцитов), используемых в скрининговом обследовании беременных в первом триместре для выявления коагулопатий различного генеза. В связи с этим назрела необходимость предложить более эффективные лабораторные маркеры нарушения свертывающей системы крови для проведения скрининговых обследований.

**Цель исследования** – оценка прогностического значения маркеров коагуляции (ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов), используемых в скрининговых обследованиях беременных в первом триместре для выявления риска неблагоприятных исходов беременности.

**Методы:** Был проведен поиск литературы в базах данных PubMed, ELibrary, Cochrane, Scopus, Web of Science по ключевым словам: «pregnancy», «laboratory markers», «coagulation», «miscarriage». В поиск были включены результаты клинических исследований, метаанализов, рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), систематических обзоров, опубликованных на английском языке за последние 10 лет.

**Результаты:** В настоящее время назрел вопрос о пересмотре и дополнении имеющихся скрининговых маркеров коагуляции в пользу представленных новейших маркеров: тромбомодулин (ТМ), тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ), комплекс ингибиторов плазмина  $\alpha_2$  (PIC) и тканевого активатора плазминогена (tPAI-C), учитывая их высокую значимость в определении коагуляционного потенциала женщин в репродуктивном возрасте как достоверных маркеров диагностики тромбоза с высокой чувствительностью. Это значительно улучшит процесс выявления лиц, предрасположенных к нарушению коагуляции и существенно снизит спонтанные репродуктивные потери.

**Заключение:** Высокая прогностическая эффективность новых маркеров свертывания крови ТМ, ТАТ, PIC и tPAI-C в информировании о нарушении коагуляционного потенциала у беременных женщин, а также высокая чувствительность указанных маркеров в отношении тромбозов создают предпосылки для более длительных и глубоких исследований данных маркеров у женщин с

негативными результатами беременности в первом триместре с целью диагностики и прогноза репродуктивных потерь.

**Ключевые слова:** беременность, лабораторные маркеры коагулопатии, тромбофилия, тромбоз, коагуляция, репродуктивные потери.

**Введение:** Невынашивание беременности – одна из основополагающих проблем акушерства и гинекологии, которая оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию женщин в 21-м веке. Данная патология встречается в 10-25% случаев беременности. Несмотря на совершенствование способов диагностики, методов лечения и профилактических мероприятий у женщин во время и вне беременности, за последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты спонтанного прерывания беременности [1]. Динамика коагуляции и фибринолиза, наблюдаемая во время беременности, отличается от небеременного состояния женщины [2]. В настоящее время проблема формирования оценивающих нормативов для прогнозирования риска репродуктивных потерь является актуальной. Представляется целесообразным суммировать полученные данные лабораторной диагностики для оптимизации диспансерного выявления беременных с коагулопатиями и снижения репродуктивных осложнений.

Оценка состояния коагуляционного потенциала беременной является одним из основных факторов в прогнозировании неблагоприятных репродуктивных исходов. Наблюдается низкая прогностическая эффективность маркеров коагуляции: протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, показатели тромбоцитов, используемых в скрининговых обследованиях беременных в первом триместре для выявления коагулопатий различного генеза. В связи с этим назрела необходимость предложить более эффективные лабораторные маркеры нарушения свертывающей системы крови для проведения скрининговых обследований. В данном обзоре приведены результаты исследований авторов с противоречивыми результатами прогностического значения маркеров коагуляции, рутинно используемых в настоящее время для ранней диагностики неблагоприятных исходов беременности в первом триместре.

**Цель исследования** – оценка прогностического значения маркеров коагуляции (ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов), используемых в скрининговых обследованиях беременных в первом триместре для выяв-

ления риска неблагоприятных исходов беременности.

**Материалы и методы:** Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, eLibrary, Cochrane, Scopus, Web of Science по ключевым словам: «pregnancy», «laboratory markers», «coagulation», «miscarriage». Всего была найдена 421 статья, затем были исключены дубликаты и статьи, не относящиеся к теме литературного обзора. Из оставшихся 74 статей были исключены статьи, не соответствующие типу: клинические исследования, метаанализ, рандомизированное контролируемое испытание (РКИ), систематический обзор, а также с датой публикации более 10 лет. Для финального обзора было отобрано 32 статьи.

**Критерии включения:** публикации на английском языке об изучении прогностических значений маркеров коагуляции (ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов), рутинно используемые в скрининговом обследовании беременных в первом триместре; типы публикаций – клинические исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры; дата публикации – не более 10 лет.

**Критерии исключения:** публикации с низким уровнем доказательности, а также публикации, в которых исследовались маркеры коагуляции, не входящие в перечень данного исследования.

### Результаты:

**Общие данные.** Физиологически протекающая беременность с возрастанием гестационного срока сопряжена с адаптационной перестройкой в системе гемостаза, характеризующейся повышением общего коагуляционного потенциала крови и напряжением состояния антикоагулянтной защиты. Данные гемостазиологические изменения создают условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [3].

Частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей при беременности составляет примерно 0,5 на 1000 случаев беременностей. Эта патология значительно осложняет течение гестационного и послеродового периодов, создавая угрозу для здоровья женщины и плода, нередко вызывает необходимость оперативных вмешательств, ведет к росту материнской и перинатальной смертности [4].

Беременность и послеродовой период подвергают женщин повышенному риску как венозной тромбоемболии (ВТЭ), исходных материнских факторов риска, так и развития протромботических анатомических и физиологических изменений, связанных с беременностью. У беременных женщин риск ВТЭ увеличивается примерно в 5 раз по сравнению с небеременными женщинами, а риск ВТЭ в послеродовом периоде может значительно возрастать (до  $\geq 20$  раз) и оставаться повышенным примерно до 12 недель после родов. ВТЭ, связанная с беременностью, составляет около 10% материнских смертей в развитых странах [5].

**Этиология и патогенез.** Одной из причин риска развития тромботических осложнений во время беременности являются врожденные или приобретенные дефекты свертывания крови. Первые обусловлены наличием определенного набора генов, которые изменяют сложный каскад реакций свертывания крови. Причина приобретенных дефектов — острые или хронические заболевания, в резуль-

тате которых возникают тромбозы в уже развитом хорионе, происходит гибель эмбриона, отставание в развитии плода, отслойка плаценты и т.д.

Наследственные тромбофилии, включающие мутацию гена фактора V свертывания крови (Лейденская мутация) и мутацию гена протромбина G20210A, являются несомненными факторами риска плацентарно-ассоциированных акушерских осложнений за счет микротромбообразования и нарушения фетоплацентарного кровообращения [6]. Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2-5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза [7]. До 40% пациентов с тромбозами имеют комбинированные формы тромбофилии: сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A. При этом риск тромбозов повышается в 50-80 раз, т.е. риск ВТЭ становится сопоставимым с таковым при гомозиготной мутации FV Leiden [7]. Антифосфолипидный синдром играет существенную роль в патогенезе нарушения коагуляционного потенциала.

К современным критериям АФС относят:

- венозный или артериальный тромбоз;
- акушерские осложнения – гибель морфологически нормального плода при сроке беременности > 10 недель, преждевременные роды (< 34 недель беременности), тяжелые формы гестоза, плацентарная недостаточность, 3 и более выкидышей при сроке беременности до 10 недель;
- наличие триады: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к b2-гликопротеину I [8].

Подробно механизм развития АФС описан в работе, опубликованной Макацария А.Д. с соавторами в 2012 г. [9]. Для физиологического течения беременности характерна активация коагуляционного потенциала крови в течение всей беременности. Для более полной оценки клинической ситуации рекомендуется дополнительно к рутинным методам оценки коагулопатии определение тканевого фактора и D-димера. Исследование уровня D-димера рекомендуется выполнять при стратификации пациенток в группу высокого риска по развитию венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) и преэклампсии при первой явке беременной (7-8 недель), в 27-28 недель беременности и накануне родов (36-37 недель). Дополнительное исследование активности тканевого фактора, как возможного предиктора гестационного или тромботического неблагополучия, можно рассматривать как ближайшую перспективу при стратификации пациенток в группы риска по развитию ВТЭО, преэклампсии и преждевременных родов [10].

Х. Нао и др. в 2016 г. и М. Morikawa в 2017 г. в своих исследованиях, связанных с активностью антитромбина III при физиологически протекающей беременности, пришли к выводу, что уровень антитромбина III меняется незначительно. Однако, принимая во внимание его роль в регуляции гемостатических реакций, пациенткам с выявленными ранее коагулопатиями, а также имеющим отягощенный семейный анамнез по поводу тромбозов или тромбофилий, целесообразно оценивать данный параметр на прегравидарном этапе или при проведении лаборатор-

ных исследований в первом триместре беременности [11, 12].

R.D. Diniz и др. в 2014 г. опубликовали оценку изменений в системе коагуляции и воздействий на уровень протеина С в крови при физиологической беременности, связанных как со снижением уровня свободного протеина S, так и со вторичной АФС-резистентностью [13]. В 2017 г. М.Г. Николаева и др. по результатам своего исследования рекомендовали пациенткам с отягощенным семейным тромботическим анамнезом (ВТЭО у родственников первой линии родства до 50 лет) и личной историей ВТЭО пройти обязательные скрининговые обследования на генетические мутации и АФС [14].

В 2017 г. Н. Shi с соавт. продемонстрировали высокую диагностическую эффективность антител к антифосфатидилсерину/протромбину у китайских пациенток с АФС, доказав, что данные маркеры могут служить в качестве потенциальных предикторов риска венозного тромбоза и акушерских осложнений [15].

В 2018 г. W. Chaoua с соавт. показали, что тройная положительность (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину I) приводит к повышенному риску образования тромбов у беременных с АФС в анамнезе [16].

В 2020 г. группой китайских ученых во главе с T. Liu было проведено исследование применимости антител IgG к  $\beta$ 2GPI-D1 для стратификации риска тромбоза и осложнений во время беременности в когорте китайских пациенток с АФС. При этом была показана диагностическая значимость антител IgG к  $\beta$ 2GPI-D1 как маркера высокой вероятности риска развития тромботического и акушерского АФС, особенно для стратификации, сравнивающей риск развития тромботических осложнений на ранних и более поздних этапах беременности [17].

*Мониторинг параметров гемостаза.* В исследовании P.W. Schreiber и др. около 15-25% выкидышей происходили во время первого триместра (до 13 недель беременности) и были определены как выкидыш в первом триместре или ранняя потеря беременности [18]. В последние 15 лет исследователи активно занимаются подбором наиболее чувствительных к коагулопатии лабораторных маркеров с целью использования их для раннего прогнозирования репродуктивных потерь на этапе прегравидарной подготовки. Так, в исследовании E.C. Larsen и др. (2013 г.) связь между аномалиями свертываемости крови у матери и выкидышем в первом триместре беременности еще не была полностью установлена. Бессимптомным пациентам рекомендовали пройти лабораторные исследования свертываемости крови даже при отсутствии патологии плода по результатам УЗИ беременных в первом триместре. Имеющиеся данные об этиологии спонтанных выкидышей указывают на то, что коагуляция и фибринолиз играют важную роль в предрасположенности к выкидышу [19]. В работе N. Murphy и др. установлено, что во время выкидыша в первом триместре доступно ограниченное количество данных рутинного скрининга коагуляции для мониторинга репродуктивных потерь в сравнении с идентичной когортой нормальных беременных [20]. Гиперкоагуляция начинается уже в первом триместре беременности и является фактором риска тромбозов осложнений, связанных с невынашиванием беременности

[21].

Аномальные состояния гиперкоагуляции во время беременности склонны к тромботическим нарушениям и кровотечениям, которые могут угрожать здоровью и даже жизни беременных женщин и эмбриона. Поэтому рутинные тесты на свертываемость крови чрезвычайно важны беременным для контроля свертывающей и фибринолитической систем [22]. ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов стали одними из основных скрининговых тестов параметров коагуляции в Казахстане и других странах, таких как Китай [22-24], Япония [2], РФ [25], США [26, 27]. За последние 10 лет опубликован ряд работ, которые рассматривают вопросы целесообразности применения системы исчисления лабораторных показателей беременных и небеременных женщин. Это является не только не допустимым, но и, в ряде случаев, приводит к необоснованному назначению лекарственных препаратов [2, 22-24].

Исследования в данной области направлены на выявление доминантного влияния тех или иных факторов тромбозов осложнений на невынашивание беременности в первом триместре. Параметры, такие как ПВ, АЧТВ, ПТИ, фибриноген, показатель тромбоцитов, обычно включаются в тесты на свертываемость крови для оценки пренатальной коагуляции и фибринолитической системы. Однако эталонные образцы этих параметров были основаны на образцах, полученных от здоровых небеременных женщин [22]. Группой японских ученых во главе с A. Sekiya в 2016 г. были описаны изменения в системе коагуляции и фибринолиза у беременных женщин в сравнении с небеременными. Результатом данной публикации стали рекомендации по обязательной оценке аномалий системы свертывания и фибринолиза во время беременности, а также установление диапазонов референтных значений лабораторных показателей у беременных в сравнении с небеременными женщинами [2].

В связи с этим назрел вопрос об определении данных параметров на основе полученных данных маркеров коагуляции у беременных в различных триместрах беременности. Так, в 2016 г. J.-M. Gong и др. в своей публикации представили диапазоны референтных значений рассматриваемых маркеров во время и вне беременности, которые составили 10,87-13,76 с. для ПВ, 29,22-44,61 с. - для АЧТВ, 15,39-20,15 с. - для ПТИ и 1,59-3,97 г/л - для фибриногена. В ранние сроки беременности эти диапазоны составляли 11,14-14,07 с., 29,97-44,69 с., 14,92-19,03 с. и 1,98-4,13 г/л, соответственно [24]. В 2017 г. C. Cui и др. описали референтные значения показателей ПВ, АЧТВ, ПТИ, фибриногена в популяции беременных Китая. От первого до третьего триместра значения АЧТВ и ПВ уменьшались, фибриноген же имел тенденцию к увеличению [23]. Однако выявление референтных значений данных показателей еще не гарантировало прогресс в прогнозировании репродуктивных потерь, так как наблюдались значительные изменения показателей у беременных в сравнении с небеременными женщинами в различных группах популяции, что в свою очередь требует еще более глубокого изучения данных показателей.

M.N. Akin в 2016 г. показал, что в популяции женщин Турции значения среднего объема тромбоцитов и тромбо-

криты были тесно связаны с выкидышем в первом триместре [28]. Уже в 2013 г. E. Pasquier продемонстрировал, что у беременных женщин наблюдались статистически значимо более низкие уровни тромбоцитов и более высокие уровни эндотелиальных микрочастиц, чем в контрольной группе (небеременные женщины). По результатам работы показатели теста генерации тромбина коррелировали только с уровнем эндотелиальных микрочастиц, но никак не с наличием либо отсутствием беременности [29]. В исследовании В. Joly и др. (2013 г.) концентрации фибриногена значительно увеличивались на протяжении всей беременности и коррелировали со сроком беременности, однако образование тромбина увеличивалось на ранних сроках, а затем оставалось стабильным на протяжении всей нормально протекающей беременности. Корреляции между параметрами образования тромбина и другими активационными маркерами выявлено не было [30]. Это также соответствует результатам, опубликованным М. Masoni и др. в 2012 г. [31]. А. Ali и др. в 2016 г. показали, что в индийской популяции женщин снижение показателей АЧТВ в исследуемой группе в сравнении с контрольной (беременные без репродуктивных потерь в анамнезе) служило одним из маркеров риска репродуктивных потерь в сроке беременности до 13 недель [32].

**Обсуждение:** Проблема оценки коагуляционного потенциала женщин репродуктивного возраста на прегравидарном этапе является на сегодняшний момент открытой и актуальной. Как показывают данные нашего обзора, мировое сообщество за все время исследования данной проблемы так и не пришло к формированию «золотого стандарта» оценки коагулопатий. На наш взгляд, одной из причин этого является отсутствие в настоящее время градации результатов лабораторных данных между беременными пациентками и небеременными. Учитывая тот факт, что ряд исследователей сошлись во мнении, что коагуляционный потенциал женщины во время беременности претерпевает определенные физиологические изменения, не существует критериев нормы для исследуемых лабораторных показателей. В настоящее время практические врачи все также продолжают оценивать систему коагуляции беременной, используя стандарты, принятые на основе исследований системы коагуляции небеременной женщины. Более того, мы предполагаем, что учитывая изменения коагуляции за период беременности, целесообразнее будет принять новые стандарты интерпретации системы коагуляции из расчета изменений в каждом триместре беременности, что наиболее точно покажет истинную картину лабораторных данных и не приведет к лечению отличных от «нормы» лабораторных показателей. Поскольку динамика коагуляции и фибринолиза во время беременности отличается от небеременного состояния, стандартно используемые контрольные диапазоны для маркеров коагуляции и фибринолиза не могут быть непосредственно применены к беременным женщинам [2].

Интерпретация показателей маркеров коагуляционного потенциала женщины лежит в основе своевременного прогнозирования и адекватной лечебной коррекции репродуктивных потерь. В настоящее время показатели маркеров коагуляции (ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов) все чаще подвергаются сомни-

тельным суждениям в оценке репродуктивного здоровья как беременной женщины, так и супружеской пары на прегравидарном этапе. Подобного типа сомнения привели к поиску и интерпретации новейших показателей состояния системы коагуляции, таких как тромбомодулин (ТМ), тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ), комплекс ингибиторов плазмина  $\alpha 2$  (PIC) и тканевого активатора плазминогена (tPAI-C) у беременных. Так, в 2022 г. опубликовано исследование Y. Yang и др., основанное на данных популяции женщин округа Чанша, Китай, в котором авторы привели референтные интервалы для клинических лабораторных тестов для беременных в различных триместрах беременности в сравнении с небеременными и женщинами в раннем послеродовом периоде. Результаты показали, что уровни 4-х новых маркеров свертывания крови ТМ, ТАТ, PIC и tPAI-C у беременных женщин значительно повышаются во время беременности и постепенно возвращаются к норме после родов, что обеспечивает клинический ориентир для врача при оценке риска тромбоза [32]. Однако необходимы дополнительные исследования данных показателей, чтобы можно было рекомендовать данные маркеры для проведения прегравидарной оценки состояния системы коагуляции.

Как показывают данные приведенного обзора, вопросы ранней диагностики репродуктивных потерь очень актуальны в последние годы не только в нашей стране и странах ближнего зарубежья. Ученые Китая, Японии, США, стран Западной Европы находятся в поисках «золотого стандарта» лабораторных исследований, который позволит с более высокой точностью определять наличие проблем, связанных с нарушением коагуляционного потенциала женщин репродуктивного возраста. Еще в середине прошлого столетия научная общественность пришла к выводу о том, что нарушения коагуляционной системы организма служат пусковым механизмом для негативных исходов беременности (спонтанные самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, тромбозы и тромбоземболии сосудов различного русла). Этиология этих нарушений различна: это могут быть генетические нарушения, антифосфолипидный синдром, патологии гемостаза. Однако, как показывает практика, наличие данных причин у женщины не гарантирует репродуктивные потери, также как и их отсутствие не гарантирует обратного. На основании представленных литературных данных мы предполагаем, что используемые в настоящее время на прегравидарном этапе, а также в скрининговом обследовании беременных лабораторные маркеры (ПТИ, АЧТВ, ПВ, фибриноген, показатели тромбоцитов) не обладают достаточно высокой информативностью для раннего прогнозирования негативных исходов беременности и выявления патологической внутрисосудистой коагулопатии.

Остаются открытыми вопросы оценки маркеров коагуляции, характеризующие систему гемостаза в первом триместре беременности для ранней диагностики репродуктивных потерь.

Необходимость формирования групп риска для прогнозирования геморрагических, тромботических и репродуктивных осложнений у женщин определяет актуальность своевременной оценки показателей системы



гемостаза для профилактики спонтанных выкидышей у женщин в первом триместре беременности.

**Заключение:** Высокая прогностическая эффективность новых маркеров свертывания крови ТМ, ТАТ, PIC и tPAI-C в информировании о нарушении коагуляционного потенциала у беременных женщин, а также высокая чувствительность указанных маркеров в отношении

тромбозов создают предпосылки для более длительных и глубоких исследований данных маркеров у женщин с негативными результатами беременности в первом триместре с целью диагностики и прогноза репродуктивных потерь.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гончарова А.А. Кравченко Е.Н. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – №1. – С. 52-56 [Goncharova A.A. Kravchenko E.N. Antifosfolipidnii sindrom v akusherskoi praktike // *Mat i ditya v Kuzbasse* – 2018. – №1. – S. 52-56 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32424322>.
2. Sekiya A., Hayashi T., Kadohira Y., Shibayama M., Tsuda T., Jin, X., Nomoto H., Asakura H., Wasa T., Ohtake S., Morishita E. Thrombosis Prediction Based on Reference Ranges of Coagulation-Related Markers in Different Stages of Pregnancy // *Clin. Appl. Thromb./Hemost.* – 2016. – Vol. 23(7). – P. 844-850. <https://doi.org/10.1177/1076029616673732>.
3. Медяникова И.В. Гемостазиологический контроль при беременности // *Клиницист*. – 2014. – №1. – С. 47-53 [Medyannikova I.V. Gemostaziologicheskii kontrol pri beremennosti // *Klinicist*. – 2014. – №1. – S. 47-53 (in Russ.)] <https://klinicist.abvpress.ru/Klin/issue/viewIssue/11/1>.
4. Бегимбекова Л.М., Былантиева И.К. Опыт выявления факторов и степени риска развития тромбоза глубоких вен во время беременности // *Вестник КазНМУ*. – 2015. – №4. – С. 10-12 [Begimbekova L.M., Bylantieva I.K. Opyt vyyavleniya faktorov i stepeni riska razvitiya tromboza glubokikh ven vo vremya beremennosti // *Vestnik KazNMU*. – 2015. – №4. – S. 10-12 (in Russ.)]. <https://kaznmu.edu.kz/press/2016/03/10/page/9/>.
5. Marshall A.L. Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy // *Postgrad. Med.* – 2015. – Vol. 126 (7). – P. 25-34. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.11.2830>.
6. Hansen A.T., Schmidt M., Horvath-Puho E., Pedersen L., Rothman K.J., Hvas A.M., Sørensen H.T. Preconception venous thromboembolism and placenta-mediated pregnancy complications // *Thrombosis/Hemostasis*. – 2015. – Vol. 13. – P. 1635-1641. <https://doi:10.1111/jth.13046>
7. Goodnight S.H., Hathaway W.E. Disorders of hemostasis and thrombosis. Clinical guide. – 2nd ed. – McGraw-Hill, Inc., 2001. – P. 622.
8. Акинъшина С.В., Бицадзе В.О. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике // *Мед. Совет*. – 2017. – №13. – С. 94-106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-94-108>
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акинъшина С.В. Ведение беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе // *Ж. акушерства жен. болезней*. – 2012. – №4. – С. 75-89 [Makacariya A.D., Bicadze V.O., Xizroeva D.X., Akin'shina S.V. Vedenie beremennosti u pacientok s ishemicheskim insul'tom v anamneze // *Zh. akusherstva zhen. boleznej*. – 2012. – №4. – S. 75-89 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19066801>.
10. Bozkurt M, Yumru AE, Sahin L, Salman S. Troponin I and D-Dimer levels in preeclampsia and eclampsia: prospective study // *Clin. Experim. Obstetrics Gynecol.* – 2015. – Vol. 42(1). – P. 26-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25864277/>
11. Hao X., Jin Y., Cheng X., Yang L., Zhu L., Wang M. Phenotypic and genetic analysis of two pedigrees affected with hereditary antithrombin deficiency // *Chin. J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 33(2). – P. 145-149. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.004>.
12. Morikawa M., Kawabata K., Kato-Hirayama E., Oda Y., Ueda H., Kataoka S., Yamada T., Okuyama K., Sengoku K., Minakami H.J. Liver dysfunction in women with pregnancy-induced antithrombin deficiency // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43(2). – P. 257-264. <https://doi.org/10.1111/jog.13210>.



13. Diniz R.D., Souza R.M., Salvatori R., Franca A., Gomes-Santos E., Ferrão T.O., Oliveira C.R., Santana J.A., Pereira F.A., Barbosa R.A., Souza A.H., Pereira R.M., Oliveira-Santos A.A., Silva A.M., Santana Júnior F.J., Valença E.H., Campos V.C., Aguiar-Oliveira M.H. Liver status in congenital, untreated, isolated GH deficiency // *Endocr. Connect.* – 2014. – Vol. 3(3). – P. 132-137. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0078>.
14. Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Момот К.А., Ясафова Н.Н., Момот А.П. Эффективность гепаринопрофилактики у носительниц мутации гена V фактора, генотип 1691GA во время беременности // *Ж. акушерства жен. болезней.* – 2017. – Т. 66, № S. – С. 52-53 [Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V., Momot K.A., Yasafova N.N., Momot A.P. Effektivnost' geparinoprofilaktiki u nositel'nic mutacii gena V faktora, genotip 1691GA vo vremya beremennosti // *Zh. akusherstva zhen. boleznej.* – 2017. – Т. 66, № S. – С. 52-53 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32243284>
15. Shi H., Zheng H., Yin Y., Hu Q., Teng J., Sun Y., Liu H., Cheng X., Ye J., Su Y., Wu X., Zhou J., Norman G., Gong H., Shi X., Peng Y., Wang X., Yang C. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome // *CCLM.* – 2018. – Vol. 56(4). – P. 614-624. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0502>.
16. Chayoua W., Kelchtermans H., Moore G.W. Identification of high thrombotic risk triple-positive antiphospholipid syndrome patients is dependent on anti-cardiolipin and anti- $\beta$ 2glycoprotein I antibody detection assays // *Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 16(10). – P. 2016-2023. <https://doi.org/10.1111/jth.14261>.
17. Liu T., Gu J., Wan L., Hu Q., Teng J., Liu H., Cheng X., Ye J., Su Y., Sun Y., Chi H., Zhou Z., Jia J., Wang Z., Zhou J., Norman G.L., Wang X., Yang C., Shi H. Anti- $\beta$ 2 GP I domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 185. – P. 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.029>.
18. Schreiber P.W., Sax H., Wolfensberger A., Clack L., Kuster S.P. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005-2016: Systematic review and meta-analysis // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 39(11). – P. 1277-1295. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.183>.
19. Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11(1). – Art. No. 154. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>.
20. Murphy N., Broadhurst D., Khashan A., Gilligan O., Kenny L., O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122(3). – P. 395-400. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12855>.
21. Jiang L., Du Y., Lu Y., Wu X., Tong X. Monitoring of hemostatic parameters for early prediction of first-trimester miscarriage // *Biomarkers.* – 2021. – Vol. 26(6). – P. 532-538. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2021.1933592>.
22. Wang W., Long K., Deng F., Ye W., Zhang P., Chen X., Yang K. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2021. – Vol. 35. – Art. ID: e23724. <https://doi.org/10.1002/jcla.23724>.
23. Cui C., Yang S., Zhang J., Wang G., Huang S., Li A., Qiao R. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy // *Thromb. Res.* – 2017. – Vol. 156. – P. 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.021>.
24. Gong J.-M., Shen Y., He Y.-X. Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2016. – Vol. 30(6). – P. 91-917. <https://doi.org/10.1002/jcla.21956>.
25. Власов В., Годзоева А., Кудряшова О., Козина О., Беляева О., Вавилова Т. Фибрин-мономер в практике лабораторной оценки гиперкоагуляционного состояния при беременности // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2022. – №1. – С. 37-44 [Vlasov V., Godzoeva A., Kudryashova O., Kozina O., Belyaeva O., Vavilova T. Fibrin-monomer v praktike laboratornoï ocenki giperkoagulyacionnogo sostoyaniya pri beremennosti // *Tromboz, gemostaz i reologiya.* – 2022. – №1. – С. 37-44 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25555/THR.2022.1.1007>.
26. Struble E., Harrouk W., DeFelice A., Tesfamariam B. Nonclinical aspects of venous thrombosis in pregnancy // *Birth Defects Res. Part C: Embryo Today: Rev.* – 2015. – Vol. 105(3). – P. 190-200. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21111>.
27. Riley P., Mardovina T., Bell P., Refaa, M. The Clinical Significance of Fibrin Monomers // *Thromb.*

- Haemost. – 2018. – Vol. 118(11). – P. 1856-1866. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673684>.
28. Akin M.N., Kasap B., Yuvaci H.U., Turhan N. Association between platelet indices and first trimester miscarriage // Blood Coagul. Fibrinol. – 2016. – Vol. 27 (5). – P. 526-530. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000445>.
29. Pasquier E., De Saint Martin L., Bohec C., Collet M., Dignat G.F., Mottier D Unexplained pregnancy loss: a marker of basal endothelial dysfunction? // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 100(4). – P. 1013-1017. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.008>.
30. Joly B., Barbay V., Borg J.-Y., Le Cam-Duchez V. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies // Thromb. Res. – 2013. – Vol. 132 (3). – P. 386-391. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.07.022>.
31. Maconi M., Cardaropoli S., Cenci A.M. Platelet Parameters in Healthy and Pathological Pregnancy // J. Clin. Lab. Anal. – 2012. – Vol. 26(1). – P. 41-44. <https://doi.org/10.1002/jcla.20502>.
32. Yang Y., Hu Y., Wu M., Xiang Z. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha // J. Central South Univ. Med. Sci. – 2022. – Vol. 47(4). – P. 469-478. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210536>.

## ЕРТЕ ТҮСІК ТҮСІРУДІ БОЛЖАУ ҮШІН КОАГУЛЯЦИЯ ПАРАМЕТРЛЕРІН СКРИНИНГТІК ТЕКСЕРУДІҢ АҚПАРАТТЫЛЫҒЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

*Д.В. Зубков<sup>1</sup> Д.Ж. Тайжанова<sup>1</sup>, Ж.Т. Амирбекова<sup>1</sup>, Г.С. Турдунова<sup>1</sup>, Н.В. Беспалова<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Жүкті әйелдің коагуляциялық потенциалының жағдайын бағалау қолайсыз репродуктивті нәтижелерді болжаудың негізгі компоненттерінің бірі болып табылады. Қазіргі уақытта әр түрлі шығу тегі коагулопатиясын анықтау үшін бірінші триместрде жүкті әйелдерді скринингтік тексеруде пайдаланылатын коагуляция маркерлерінің (протромбин индексі (пТИ), протромбин уақыты (ПВ), белсенді ішінара тромбопластин уақыты (АЧТВ), фибриноген, тромбоциттер көрсеткіштері) болжамдық тиімділігінің төмендігі байқалады. Осыған байланысты скринингтік тексерулер жүргізу үшін қанның ұю жүйесінің бұзылуының неғұрлым тиімді зертханалық маркерлерін ұсыну қажеттілігі туындады.

**Зерттеудің мақсаты** – жүктіліктің қолайсыз нәтижелерінің қаупін анықтау үшін бірінші триместрде жүкті әйелдерді скринингтік тексеруде қолданылатын қанның коагуляция маркерлерінің (ПТИ, ПТ, АПТТ, фибриноген, тромбоциттер) болжамдық мәнін бағалау.

**Әдістері:** Әдебиеттерді іздеу PubMed, Elibrary, Cochrain, Scopus, Web of Science мәліметтер базасын қолдану арқылы жүзеге асырылды. Іздеу стратегиясы «pregnancy», «laboratory markers», «coagulation», «miscarriage» кілт сөздері бойынша деректер базасында 10 жылдан аспайтын жариялау күнімен клиникалық зерттеулерді, Мета-анализдерді, рандомизацияланған бақыланытын сынақтарды (РКИ), жүйелі шолуларды іздеу болды.

**Нәтижелері:** Қазіргі уақытта ұсынылған жаңа маркерлердің пайдасына коагуляцияның скринингтік маркерлерін (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, тромбоциттер көрсеткіші) қайта қарау және толықтыру туралы мәселе пісіп -жетілді: тромбомодулин (ТМ), тромбин-антитромбин кешені (ТАТ), плазминнің  $\alpha 2$  (РІС) тежегіштерінің кешені және плазминогеннің тіндік активаторы (tPAI-с). Олардың репродуктивті жастағы әйелдердің коагуляциялық әлеуетін анықтаудағы жоғары маңыздылығын ескере отырып, жоғары сезімталдықтағы тромбоз диагнозының сенімді маркерлері ретінде. Бұл коагуляцияның бұзылуына бейім адамдарды анықтау процесін едәуір жақсартады және өздігінен репродуктивті шығындарды едәуір төмендетеді.

**Қорытынды:** Жүкті әйелдердегі коагуляциялық потенциалдың бұзылуы туралы ақпараттандыруда Жаңа ТМ, ТАТ, РІС және tPAI-С қан ұю маркерлерінің жоғары болжамды тиімділігі, сондай-ақ тромбоздарға қатысты көрсетілген маркерлердің жоғары сезімталдығы бірінші триместрде жүктіліктің теріс нәтижелері бар әйелдерде репродуктивті белгілерді диагностикалау және болжау мақсатында ұзақ және терең зерттеу үшін алғышарттар жасайды шығындар.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, коагулопатияның зертханалық белгілері, тромбофилия, тромбоз, коагуляция, репродуктивті шығындар.

## THE INFORMATIVE VALUE OF COAGULATION PARAMETER SCREENING EXAMINATION TO PREDICT EARLY MISCARRIAGE: A LITERATURE REVIEW

*D.V. Zubkov<sup>1</sup>, D.Zh. Taizhanova<sup>1</sup>, Zh.T. Amirbekova<sup>1</sup>, G.S. Turdunova<sup>1</sup>, N.V. Bespalova<sup>1</sup>*  
*<sup>1</sup>“Medical University of Karaganda” NJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan*

### Abstract

**Relevance:** Assessment of gravida coagulation potential is one of the main components in predicting unfavorable reproductive outcomes. Such coagulation markers as prothrombin index (PTI), prothrombin time (PV), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, and platelet index, are currently used in the first-trimester screening of pregnant women to detect coagulopathies of various genesis. However, these markers have low prognostic efficacy. There is a need for more efficient laboratory markers to screen blood coagulation system disorders.

**The study aimed** to assess the prognostic value of coagulation markers (PTI, PV, APTT, fibrinogen, platelet counts) used in screening examinations of pregnant women in the first trimester to identify the risk of adverse pregnancy outcomes.

**Methods:** A literature search was carried out using PubMed, eLibrary, Cochrane, Scopus, and Web of Science databases. The search included clinical trials, meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), and systematic reviews published in the past decade. The search was done by keywords: “pregnancy,” “laboratory markers,” “coagulation,” and “miscarriage.”

**Results:** Currently, there is a question of revising and supplementing the existing screening markers of coagulation (PTI, APTT, Fibrinogen, platelet index) in favor of the latest markers presented: thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), the complex of plasmin  $\alpha 2$  inhibitors (PIC) and tissue plasminogen activator (tPAI-C). Considering their high importance in determining the coagulation potential of women of reproductive age as reliable markers of diagnosis of thrombosis with high sensitivity. This will significantly increase the efficiency of identifying individuals predisposed to coagulation disorders and reduce spontaneous reproductive losses.

**Conclusion:** New blood clotting markers TM, TAT, PIC, and tPAI-C offer high prognostic efficacy regarding violations of coagulation potential in pregnant women and high sensitivity regarding thrombosis. These markers require longer and deeper studies for diagnosing and predicting reproductive losses in women with negative pregnancy results in the first trimester.

**Keywords:** *pregnancy, coagulopathy laboratory markers, thrombophilia, thrombosis, coagulation, reproductive losses.*

### Данные авторов:

**Зубков Дмитрий Владимирович** (корреспондирующий автор) – докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина», ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, ул. Гоголя 40, тел. 8-707-302-11-31, e-mail: Zubkov@qmu.kz, Gipokrat999@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-7096>

**Тайжанова Дана Жумагалиевна** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, ул. Гоголя 40, тел. 8-701-743-56-60, e-mail: tayzhanova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>.

**Амирбекова Жанна Туйменбаевна** – Phd, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой акушерства гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, ул. Гоголя 40, тел. 8-701-772-43-34, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>.

**Турдунова Гульмира Сынысбаевна** – асс. проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, ул. Гоголя 40, тел. 8-702-630-13-47, e-mail: turdunova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1264-8587>.

**Беспалова Наталия Викторовна** – резидент 1-го года обучения, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел 8-707-867-22-33, e-mail: Bespalova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5126-9999>

**Адрес для корреспонденции:** Зубков Д.В., НАО «Медицинский университет Караганды», ул. Гоголя 40, Караганды 100000, Республика Казахстан

### Вклады авторов:

Вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Амирбекова Ж.Т., Турдунова Г.С., Беспалова Н.В.

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

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

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.3.2022.63-67

## СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КЛАССИЧЕСКОГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ДОННОГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПРИ ПРЕДЛЕЖАНИИ С ПРИРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

С.Ш. Исенова<sup>1</sup>, Г.К. Нурланова<sup>2</sup>, Ж.У. Султанова<sup>1</sup>, И.Н. Тен<sup>2</sup>, Б.Р. Абилмажинова<sup>2</sup>, Л.Р. Дадаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Во всем мире неуклонно растет частота применения операции кесарева сечения. Применяются инновационные органосохраняющие хирургические техники - донное кесарево сечение с проведением метропластики (иссечения участка матки с врастанием плаценты). Необходимость новых подходов к ведению таких рожениц была обусловлена в первую очередь стремлением минимизировать кровопотерю, неизбежную при данном состоянии и достигающую порой 5000-7000 мл.

**Цель исследования** – обосновать эффективность и преимущество проведения донного кесарева сечения при предлежании плаценты в сравнении с классическим методом оперативного родоразрешения.

**Методы:** Был проведен ретроспективный анализ 27 случаев с предлежанием плаценты в Перинатальном центре и детской кардиохирургии г. Алматы.

**Результаты:** Проведенный анализ донного кесарева сечения у беременных с предлежанием приращенной плаценты показал, что при донном кесаревом сечении интраоперационная кровопотеря уменьшилась в 2,5 раза, объем заместительной терапии в виде гемо-, плазмотрансфузии и реинфузии сократился с 4800,0 до 700,0 мл ( $p < 0,05$ ), экономическая затратность случаев снизилась в 2 раза.

**Заключение:** Таким образом, операция «донное кесарево сечение» может быть рекомендована как метод выбора у беременных с предлежанием приращенной плаценты.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, корпоральный разрез, беременность, плацента, предлежание плаценты

**Введение:** За последние 50 лет число пациенток с предлежанием и приращением плаценты увеличилось десятикратно, и в настоящее время placenta accreta, по сводным данным, наблюдают у одной женщины на 2500-7000 родов [1]. Как известно, аномалии плацентации являются причиной вагинальных кровотечений во второй половине беременности, патологии плода, массивных интраоперационных кровотечений, массивного переливания крови и его компонентов, гистерэктомии, ранения мочевого пузыря, повторных операций, отека легких, острого повреждения почек, тромбоэмболических осложнений, полиорганной недостаточности, а также ведущей причиной материнской смертности и заболеваемости во всем мире ввиду того, что родоразрешение в таких ситуациях сопровождается массивной кровопотерей и может привести к геморрагическому шоку, а также гибели женщины [2].

МРТ-критериями врастания плаценты являются: аневризма нижнего маточного сегмента; изменение МР-сигнала от миометрия, нечеткие контуры на границе с плацентой; низкоинтенсивные зоны в плаценте; наличие разнокалиберных сосудов лакун; наличие патологических сосудов, которые выходят за пределы органа с изменениями стенки мочевого пузыря.

УЗИ-критериями врастания плаценты являются: отсутствие ретроплацентарной сосудистой зоны, истончение ретроплацентарного миометрия, наличие расширенных внутриплацентарных лакун, локальный дефект ретроплацентарного миометрия, нарушение целостности серозной оболочки с пролабированием плацентарной ткани за пределы матки, визуализация aberrantных сосудов в соседних органах (чаще – в стенке мочевого пузыря).

Во всем мире неуклонно растет частота применения операции кесарева сечения. Так, в Казахстане за последние десятилетия частота кесарева сечения возросла в 5 раз (рисунк 1).

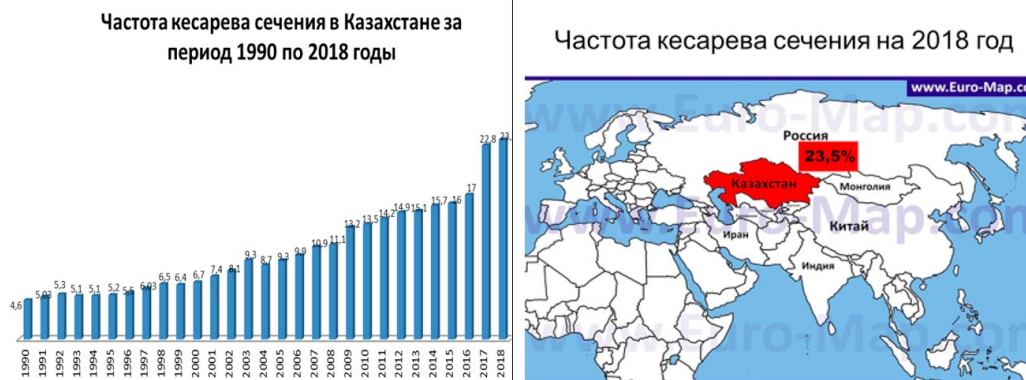


Рисунок 1 – Показатели частоты кесарева сечения в Казахстане, 1990-2018



Частота приращения предлежания плаценты составила 4,1% у женщин с 1 кесаревым сечением в анамнезе и 13,3% у женщин с  $\geq 2$  кесаревыми сечениями в анамнезе.

Кровопотеря при данных состояниях может достигать 5000-7000 мл [1], приводя к геморрагическому шоку, инвалидизации и летальным исходам [3, 4].

В современных условиях проводятся изыскания по проведению органосохраняющих операции, применяя методики временного снижения кровоснабжения матки (девакуляризацию), такие как временная окклюзия общих подвздошных артерий баллонными катетерами, эмболизация маточных артерий, перевязка внутренних подвздошных артерий, создание тоннелей в широкой связке матки с временным наложением катетера Фолея на область нижнего сегмента, восполнение кровопотери путем реинфузии собственной крови с помощью аппарата Cell Saver (Haemonetics, USA). Применяются инновационные органосохраняющие хирургические техники – донное кесарево сечение с проведением метропластики (иссечения участка матки с вращением плаценты). Необходимость изыскания новых подходов к ведению таких рожениц была обусловлена в первую очередь стремлением минимизировать кровопотерю, неизбежную при данном состоянии.

**Цель исследования** – обосновать эффективность и преимущество проведения донного кесарева сечения при предлежании плаценты в сравнении с классическим методом оперативного родоразрешения.

**Материалы и методы:** Был проведен ретроспективный анализ 27 случаев с предлежанием плаценты в Перинатальном центре и детской кардиохирургии г. Алматы.

Случаи были разделены на 2 группы: группа 1 – 20 случаев с предлежанием плаценты, в которых проведено классическое кесарево сечение; группа 2 – 7 случаев донного кесарева сечения. Беременные с предлежанием плаценты были в возрасте от 26 до 41 лет, их средний возраст составил  $34,5 \pm 2,7$  года и  $32,2 \pm 4,1$  года, соответственно.

В анамнезе у 96% (26) беременных было кесарево сечение, в одном случае – родоразрешение через естественные родовые пути. У 35% беременных имелся 1 рубец на матке после кесарева сечения, ещё у 35% – рубец на матке после двух операций кесарева сечения, у 25% – рубец после 3 и более операций кесарева сечения.

Аntenатальная диагностика методом УЗИ проводилась всем беременным. В 70% случаев предлежание выявлено при проведении второго скрининга в сроке 18-22 недели беременности, в 23% случаев – в сроке 25-28 недель, в 7% случаев – при проведении третьего скрининга в сроке 31-33 недели. В 40% случаев выявлены признаки приращения предлежащей плаценты, что подтверждалось данными доплерографического исследования.

При подготовке к оперативному родоразрешению, предполагая кровопотерю, в стационаре проводились следующие мероприятия: клиничко-лабораторное обследование для определения исходного уровня гемоглобина, наличие экстрагенитальных заболеваний, ультразвуковое исследование области послеоперационного рубца в нижнем сегменте матки и структуры предлежащей плаценты, методом доплерометрии определялась глубина и распространенность приращения плаценты, проводилась заготовка одноклассовой эритроплазмы и свежзамороженной плазмы, подготовка многопрофильной хирургической бригады, беременной устанавливалось 2 периферических катетера и доступ к центральным сосудам.

Основными критериями для сравнительного анали-

за явились: техника проведения операции, длительность операции, кровопотеря, кровезамещение, длительность пребывания в стационаре и экономическая эффективность. При анализе клинических характеристик исследуемые группы репрезентативны, достоверных различий не выявлено.

Критерии оценивались статистическими методами обработки. Статистический анализ проводили при помощи программы Microsoft Excel 2010. Рассчитывали среднее значение, среднеквадратичное отклонение, критерий Стьюдента (t), статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

**Результаты:** Все беременные были родоразрешены путем операции кесарево сечение. В 20 (74%) случаях проведено классическое кесарево сечение в нижнем сегменте, в 7 (26%) случаях проведено донное кесарево сечение.

Приращение предлежащей плаценты достоверно возрастало с количеством перенесенных операций кесарева сечения в анамнезе. В 1 случае (5%) предлежание плаценты наблюдалось у беременной, не имевшей в анамнезе кесарева сечения, то есть после родоразрешения через естественные родовые пути.

Акушерский анамнез отягощен во всех случаях невынашиванием беременности и проведением прерывания беременности – у 35% в анамнезе 3 беременности, у 65% было более 4 беременностей.

При анализе соматической патологии отмечено, что у всех пациенток имелась экстрагенитальная патология. При этом, у 5% участниц имелось по 1 заболеванию, у 95% беременных имелось по 2 и более заболеваний.

Заболевания крови встречались у 50% пациенток, в том числе анемии различной степени – у 40%, патология свертывающей системы (тромбинемия) – у 10%.

Заболевания сосудистой системы в виде варикозной болезни регистрировались в 30% случаев, заболевания мочевыделительной системы – в 25% случаев, в том числе у 20% пациенток – хронический пиелонефрит, у 5% – хронический гломерулонефрит в стадии компенсации. Заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены у 15% беременных, заболевания ЛОР-органов – 15%, патология органов зрения – 15%, заболевания щитовидной железы – 10%, нарушение обменных процессов – 10%, заболевания ЦНС – 5%, артериальная гипертензия – 5% беременных.

Гинекологические заболевания выявлены в 15% случаев, в том числе бесплодие – 5%, и миома матки – 10%. Во время беременности у 10% беременных выявлена истмико-цервикальная недостаточность, потребовавшая установления акушерского пессария, у 15% беременных имелись плацентарные нарушения, проявляющиеся в маловодии.

Исходный уровень гемоглобина перед операцией лишь у 50% был в пределах нормы и среднее значение составило  $119,2 \pm 6,8$  г/л, у 30% средний уровень гемоглобина составил  $100,5 \pm 4,8$  г/л, у 20% средний уровень гемоглобина составил  $80,5 \pm 4,9$  г/л. Таким образом, пациенты группы высокого риска по развитию массивного акушерского кровотечения поступали с исходной анемией.

С учетом предлежания плаценты, 90% пациенток были родоразрешены в плановом порядке. При проведении классического кесарева сечения интраоперационная кровопотеря была от 2300,0 до 9000,0 мл, в среднем составила  $4079,2 \pm 1183,6$  мл. При выполнении донного кесарева сечения имело место значительное снижение кровопотери от 1050,0 до 2000,0 мл, и средняя кровопотеря



составила  $1633,3 \pm 388,4$  мл ( $p < 0,05$ ), что в 2,5 раза меньше чем при классическом кесаревом сечении, что явилось преимуществом данной методики.

Интраоперационно была проведена заместительная трансфузионная терапия: гемо-, плазмотрансфузия и реинфузия. Для всех случаев предварительно была изготовлена эритроцит-содержащая масса. Для 20% беременных, у которых средний уровень гемоглобина составил  $80,5 \pm 4,9$  г/л была запланирована гемотрансфузия с учетом исходной анемии и предполагаемой массивной кровопотери.

В случае донного кесарева сечения беременным была проведена тотальная срединная лапаротомия с обходом пупка слева, что позволило сделать разрез на матке в области дна, который исключает возможность ранения мочевого пузыря во время рассечения передней брюшной стенки, удобнее изолировать брюшную полость, удобнее извлекать плод за нижние конечности, исключается травматизация головки плода. Как правило, в 80% случаев отмечалось поперечное положение плода в остальных случаях косое положение плода ввиду того, что область нижнего сегмента занята предлежащей плацентой. Извлечение плода осуществлено через разрез в дне матки, не затрагивая плаценту. После пересечения пуповины пуповинный остаток погружался в матку, производилось ушивание разреза на матке. Вовремя и после извлечения плода кровопотери почти не отмечалось так как не затронуты сосуды плаценты. Кроме того, такой оперативный доступ создаёт более комфортные условия для хирурга при проведении отсепаровывания мочевого пузыря с одновременным лигированием сосудов предпузырной клетчатки и визуализации нижнего края неизменённого миометрия. В этих случаях были созданы условия для хорошей визуализации нижнего сегмента, что позволило проводить поэтапное лигирование кровотока сосудов предпузырной клетчатки и снизить ранение задней стенки мочевого пузыря. При проведении классического кесарева сечения в нижнематочном сегменте в 20% случаев отмечалось ранение мочевого пузыря, что потребовало дополнительное время для работы специалиста-уролога при продолжающемся кровотечении, при выполнении донного кесарева сечения таких осложнений не отмечено.

При проведении донного кесарева сечения в одном случае гемотрансфузия не проводилась, так как кровопотеря составила 1050,0 мл, в 6 случаях при кровопотере до 2000,0 мл проведена гемотрансфузия в количестве от 700,0 до 1850,0 мл и среднем составило  $1295,0 \pm 555,0$  мл, при этом не проводилась реинфузия и плазмотрансфузия. Объем операции ограничен был гистерэктомией без перевязки внутренних подвздошных артерий.

При классическом кесаревом сечении гемотрансфузия проведена во всех случаях, среднее количество эритроцитарной массы составило  $1474,4 \pm 642,5$  мл, среднее количество свежзамороженной плазмы составило  $1949,2 \pm 596,4$  мл в связи с развившейся коагулопатией, реинфузия составила в среднем  $1383,5 \pm 512,2$  мл, в одном случае максимальный объем гемо-, плазмо- и реинфузии составил 8116,0 мл.

В 26 случаях оперативное родоразрешение завершилось органоуносящей операцией в связи с прорастанием плаценты на большом протяжении с прорастанием в заднюю стенку мочевого пузыря, лишь в 1 (3,7%) случае проведена органосохраняющая операция.

Послеоперационный период и период восстановления протекал на фоне антибактериальной, антианемической, посиндромной терапии. Восстановление функции жиз-

ненно-важных органов и систем, нормализовались показатели красной крови в среднем до Hb  $103,7 \pm 8,6$  г/л, средние показатели коагулограммы составили: фибриноген –  $3,28 \pm 1,3$  г/л, АЧТВ –  $26,9 \pm 2,7$ , ПТИ –  $107,4 \pm 17,4$ , МНО –  $0,96 \pm 0,1$  в обеих группах исследуемых. Пациентки после проведенного донного кесарева сечения имели более короткий восстановительный период и были выписаны в среднем через  $8,3 \pm 1,7$  суток, в то же время пациентки после классического кесарева сечения, перенесшие массивную кровопотерю и массивную гемотрансфузию, повреждения мочевого пузыря были выписаны на 15 сутки, в среднем в этой группе выписка состоялась на  $12,3 \pm 1,9$  сутки.

**Обсуждение:** Операция «донное кесарево сечение» у беременных с предлежанием приращенной плаценты может быть рекомендована как метод выбора, поскольку она позволяет:

1. Снизить интраоперационную кровопотерю в 2,5 раза: средняя кровопотеря при донном кесаревом сечении составила  $1633,3 \pm 388,4$  мл, при классическом кесаревом сечении –  $4079,2 \pm 1183,6$  мл ( $p < 0,05$ ).
2. Снизить объем заместительной терапии в виде гемо-, плазмотрансфузии и реинфузии с 4800,0 мл до 700,0 мл ( $p < 0,05$ ).
3. Исключить интраоперационное ранение мочевого пузыря и привлечение профильного специалиста (уролога).
4. Исключить развитие коагулопатии и перевязку внутренних подвздошных артерий с привлечением профильного специалиста (сосудистого хирурга).
5. Уменьшить длительность операционной паузы для ожидания профильных специалистов, тем самым уменьшить длительность операции с 3,5 ч до 2,0 ч.
6. Снизить длительность пребывания в стационаре, что обеспечивает снижение госпитальной инфекции как для матери, так и для новорожденного.
7. Все эти мероприятия позволили снизить экономическую затратность пролеченного случая в 2 раза (с 2324884,9 тг до 1078251,4 тг).

**Заключение:** К сожалению, не во всех родовспомогательных учреждениях Республики Казахстан имеются условия для выполнения эмболизации и баллонной окклюзии маточных и подвздошных артерий, поэтому на сегодняшний день изыскиваются возможности минимизировать кровопотерю и осложнения, связанные с этой ситуацией: геморрагический шок, ДВС-синдром и т.д.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Бреслав И.Ю., Сонголова Е.Н. Placenta accreta: сохраняем матку // Status Praesens. – 2013. – №3(14). – С. 14-19 [Kurcer M.A., Kutakova Yu.Yu., Breslav I.Yu., Songolova E.N. Placenta accreta: soxranyaem matku // Status Praesens. – 2013. – №3(14). – С. 14-19 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29143092>
2. Budny-Winska J., Pomorski M. Uterine niche after cesarean section: a review of diagnostic methods // Ginekol. Pol. – 2021. – Vol. 92(10). – P. 726-730. <https://doi.org/10.5603/gp.a2021.0195>
3. Karami M., Jenabi E., Fereidooni B. The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2018. – Vol. 31. – P. 1940-1947. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1332035>
4. Belfort M.A., Shamshirsaz A.A., Fox K.A. The diagnosis and management of morbidly adherent placenta // Semin. Perinatol. – 2018. – Vol. 42. – P. 49-58. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.11.009>

---

## ПЛАЦЕНТАНЫҢ ӨСІМШЕСІМЕН КЕЛЕТІН КЛАССИКАЛЫҚ КЕСАРЬ ТІЛІГІ МЕН ТҮПТІК КЕСАРЬ ТІЛІГІНІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ АСПЕКТИЛЕРІ

С.Ш. Исенова<sup>1</sup>, Г.К. Нурланова<sup>2</sup>, Ж.У. Султанова<sup>1</sup>, И.Н. Тен<sup>2</sup>,  
Б.Р. Абилмажинова<sup>2</sup>, Л.Р. Дадаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы,  
Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Перинатология және балалар кардиохирургиясы» ШЖҚММК, Алматы,  
Қазақстан Республикасы.

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Бүкіл әлемде кесарь тілігі операциясын қолдану жиілігі тұрақты өсуде. Ағзаны сақтайтын инновациялық хирургиялық әдістер қолданылады - метропластика (плацентаның өсімшесі бар жатыр аймағын кесу) жүргізу арқылы түптік кесарь тілігі. Мұндай босанатын әйелдерді жүргізудің жаңа тәсілдерінің қажеттілігі, ең алдымен, осы жағдайда сөзсіз болатын және кейде 5000-7000 мл-ге жететін қан жоғалтуды азайтуға деген ұмтылысқа байланысты болды.

**Зерттеудің мақсаты** – жедел босанудың классикалық әдісімен салыстырғанда плацентамен келуі кезінде түптік кесарь тілігін жүргізудің тиімділігі мен артықшылығын негіздеу.

**Әдістері:** Алматы қаласындағы перинаталдық орталықта және балалар кардиохирургиясында плацентамен келген 27 жағдайға ретроспективті талдау жүргізілді.

**Нәтижелері:** Өсімше плацентамен келетін жүкті әйелдерде түптік кесарь тілігіне жүргізілген талдау түптік кесарь тілігінде операция ішілік қан жоғалту 2,5 есе төмендегенін, гемо-, плазмотрансфузия және реинфузия түріндегі алмастыру терапиясының көлемі 4800,0 мл-ден 700,0 мл-ге дейін ( $P < 0,05$ ) төмендегенін, жағдайлардың экономикалық шығындылығы 2 есе төмендегенін көрсетті.

**Қорытынды:** Осылайша, өсімше плацентамен келетін жүкті әйелдерде таңдау әдісі ретінде «түптік кесарь тілігі» операциясын ұсынуға болады.

**Түйін сөздер:** кесарь тілігі, ағзадан тыс кесу, жүктілік, плацента, плацентамен келуі

## COMPARATIVE ASPECTS OF CLASSICAL CESAREAN SECTION AND BOTTOM CESAREAN SECTION IN PRESENTATION WITH PLACENTA INCLUSION

S.Sh. Isenova<sup>1</sup>, G.K. Nurlanova<sup>2</sup>, Zh.U. Sultanova<sup>1</sup>, I.N. Ten<sup>2</sup>,  
B.R. Abilmazhinova<sup>2</sup>, L.R. Dadaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery SME REM, Almaty, the Republic of

### Abstract

**Relevance:** The cesarean section (C-section) frequency is steadily increasing globally. Innovative organ surgical techniques like bottom C-section with metroplasty (excision of the uterus with placenta accreta) are used. The need for a new approach to such delivery aims primarily to minimize blood loss, which is inevitable in this state and sometimes reaches 5000-7000 mL.

**The study aimed** to substantiate the effectiveness and superiority of bottom C-sections in placenta previa compared to the classical method of operative delivery.

**Methods:** A retrospective analysis was made of 27 cases diagnosed with placenta previa at the perinatal center and children's cardiac surgery in Almaty.

**Results:** The analysis showed that bottom C-section in gravida with placenta previa and accreta was associated with a 2.5-times lower intraoperative blood loss, a decrease in volumes of replacement therapy in the form of blood and plasma transfusion and re-infusion from 4800.0 to 700.0 mL ( $p < 0.05$ ), and a twofold decrease in the case management cost.

**Conclusion:** Thus, the bottom C-section may be recommended in placenta previa and accreta.

**Keywords:** cesarean section (C-section), corporal section, pregnancy, placenta, placenta previa

### Данные авторов:

**Исенова С.Ш.** (корреспондирующий автор) – д.м.н. профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», консультант в РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Казахстан, тел. 87051727500, e-mail: isenova10@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>

**Нурланова Г.К.** – директор РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Казахстан, тел. 87051727500, e-mail: nurlanova123@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7275>

**Тен И.Н.** – врач акушер-гинеколог РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Казахстан, тел. 87081727501, e-mail: ten11@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2883-4392>

**Султанова Ж.У.** – д.м.н., проф. Каф. акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», консультант в РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Казахстан, тел. 87051727500, e-mail: janat\_100@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1564-6192>

**Абильмажинова Б.Р.** – зав. отд. взрослой анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Казахстан, тел. 87071728502, e-mail: balzia123@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0595-3014>

**Дадаева Л.Р.** – врач акушер-гинеколог, РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Казахстан, тел. 87071737505, e-mail: dadaevalau123@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-7830>

**Адрес для корреспонденции:** Исенова С.Ш., НАО «Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова», улица Толе Би 94, Алматы 050000, Казахстан

### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Тен И.Н.**

научный дизайн – **Абильмажинова Б.Р.**

исполнение заявленного научного исследования – **Дадаева Л.Р.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Нурланова Г.К.**

создание научной статьи – **Султанова Ж.У., Исенова С.Ш.**

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

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

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

УДК: 618.5-089.888.61

DOI: 10.37800/RM.3.2022.68-75

## FACTORS CONTRIBUTING TO THE RISING FREQUENCY OF CESAREAN SECTION: A LITERATURE REVIEW

S. Ullah<sup>1</sup>, A.Zh. Beisenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** There is a rising trend for cesarean delivery worldwide. The data provided by WHO- is 15%. Cesarean section (C-section) has many disadvantages for the mother and the child. WHO has set a 10-15% percentage for cesarean delivery out of total births. A higher rate means C-sections are used excessively. The unnecessary use of C-sections should be reduced to the WHO-recommended rate.

**The study aimed to** find possible solutions to help decrease the cesarean delivery rate without medical indications for surgery.

**Methods:** The literature search covered original articles and reviews on the cesarean section (C-section) available in Google Scholar, PubMed, Sci-Hub, and Biomedical Corner.

**Results:** The literature review revealed a daily increase in the C-section rate. If before, C-section was considered a life-saving emergency procedure, today some consider it a method of choice and comfort, which leads to exceeding the WHO recommended rates. This review discusses the factors that possibly lead to an increased cesarean delivery on maternal requests. Decreasing the C-section rate requires educating people about the risk factors, morbidity, mortality, the WHO guidelines, and clinical opinions.

**Conclusion:** The overall C-section rate can be reduced by addressing the factors for the cesarean delivery on maternal request and providing psychological support to women asking for C-sections without medical indication.

**Keywords:** cesarean section (C-section), maternal request, raising C-section rate, labor pain, medical indications, cesarean delivery

**Introduction:** The phrase ‘cesarean section’ (C-section) comes from the Roman legal text ‘Lex Caesarea,’ which says that if a pregnant woman dies, she should not be buried until the child is extracted from her womb. The documented texts from ancient times say that the initial use of C-section was primarily for the post-mortem birth of a dead or alive child. This term was first used in Rousset’s book of 1581 in connection with abdominal birth. Caesarea derives from the Latin word «Caesar» (emperor). The option of choosing the birth of the emperor’s heirs, when the baby’s life was valued more than the mother’s, and saving the baby was the priority [1].

C-section, also known as cesarean delivery, is a surgical intervention performed for delivering a baby when a normal vaginal birth is complex or is a risk to the mother’s or child’s life. The abdominal wall, muscles, and the uterus are incised to deliver the child [2, 3]. Typically, pregnancy is terminated with a vaginal birth, but standard or traditional delivery becomes difficult due to some factors. Natural birth process failure occurs because of structural and physiologic reasons. A common structural abnormality is a cephalopelvic disproportion, and the baby’s head size is more significant, which cannot pass through the maternal birth canal. Severe eclampsia is the physiologic cause of C-section. Other reasons for C-section include breech presentation, dystocia, fetal distress, transverse labor, mother’s health problems such as high blood pressure or unstable heart, heart disease, severe preeclampsia/eclampsia, active mother genital herpes, reduced oxygen supply to the baby, stalled labor, multiple pregnancies, placenta problems such as placenta abruption or placenta previa, prolapsed cord malrotation, toxemia, and a maternal request for non-medical reasons [4-7]. As a result, two incisions are made; the first skin incision (Figure 1) is midline or low transverse in the mother’s abdomen to access the uterus, and the second is a small transverse incision in the lower segment of the uterus. The anesthesia offered to deliver mothers is general anesthesia, epidural anesthesia, or spinal anesthesia.

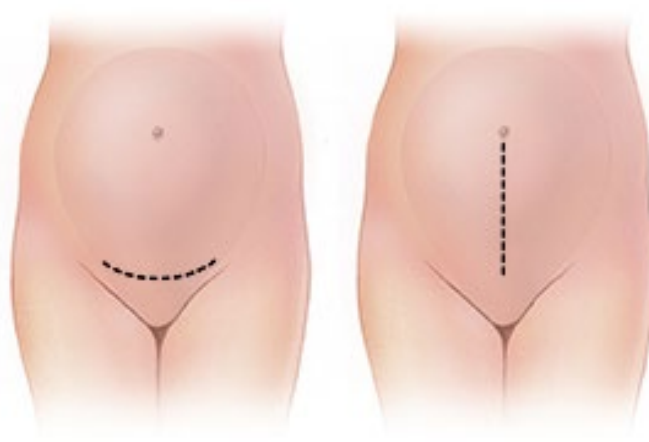


Figure 1 – Skin incisions for cesarean section surgery [8]



**The study aimed to** find possible solutions to help decrease the cesarean delivery rate without medical indications for surgery.

**Materials and methods:** The literature search covered original articles and reviews on the cesarean section (C-section) available in Google Scholar, PubMed, Sci-Hub, and Biomedical Corner by the keywords “cesarean section (C-section),” “maternal request,” “raising C-section rate,” “labor pain,” “medical indications,” and “cesarean delivery.” The selection criteria included the scientific novelty, the English language of publication, a focus on C-section on maternal request, and C-section without any medical indication. Articles focusing on normal vaginal deliveries and medically indicated C-sections were excluded from the analysis.

**Results:** Cesarean delivery on maternal request (CDMR) is a planned C-section performed at the pregnant woman’s request when there is no obstetric contraindication for vaginal delivery [9]. Research says that across the globe, many pregnant women request C-section as a mode of delivery while there is no medical indication. Request for medically unnecessary C-section beholds many reasons. The reasons include the fear of labor pain, fear of pelvic floor trauma, fear of the thought that vaginal delivery may fail, fear of birth canal lacerations, fear of the baby being harmed, the bad experience of previous vaginal delivery, previous bad experience with the health care providers, body image, socioeconomic influences, social issues, less knowledge and awareness, the bad experience of a friend or a family member with vaginal delivery, an obstetrician’s or clinician’s advice, and others [10]. At the same time, the patient is anesthetized, and many other possible reasons influence the mother to choose C-section as a mode of delivery.

The first C-section was performed successfully in the 16th century but was not so common until the twentieth century. The procedure was considered risky and served only in emergencies until the last century [11]. Advancements in surgical and anesthesia techniques, medications, availability of blood banks, and the attitude of medical professionals

and ordinary people made C-section more acceptable and increasingly common [11, 12]. Figure 2 shows the worldwide increase in the C-section rate. Thus, it amounted to 12.1% of all births in 2000, then increased to 21.1% by 2005, and added another 4% each year till 2018. WHO stated that 6.2 million non-medical C-sections were performed yearly, and 50% were from China and Brazil [13, 14]. According to WHO (2010), C-section rates in 2008 were: Brazil-45.9%, Chad-4%, and Iran-41.9%, while Iran had an even higher rate of 62% in 2012 [3]. In 2018, more than 50% of all deliveries were C-Sections in Egypt, Brazil, and Turkey. Every third pregnant woman has a C-section in the USA, Australia, and Germany. Similarly, a rising trend of C-section deliveries has been documented in South Asian countries, including Pakistan, which increased from 3.2% in 1990 to 20% in 2018 [6]. China reports 16 million births yearly, of which C-sections deliver more than 50%. In Brazil, this proportion is more than 80% of births, especially those attended in private medical centers [13]. A study conducted in 2011-2012 in 18 hospitals with maternity centers in Jordan showed a C-section rate of 29.1%. Planned C-sections amounted to 15.9%, and 13.2% were emergency C-sections. The mortality rates from planned C-sections (2.1%) and emergency C-sections (2.5%) were significantly higher than from vaginal delivery. In Pakistan, the frequency of births through C-sections has increased in the past five years, from 14% in 2012 to 22% in 2017-2018. The birth rate through C-sections was higher in private facilities (38%) compared to public facilities (25%). In urban areas, the C-section delivery rate (32%) was almost double that of rural areas (18%). The frequency of C-sections in Iran is 47%, of which 40% is CDMR. The increased C-section rate in Iran recently put it among the Top 4 countries with high C-section rates. According to the latest report from 150 countries, 18.6% of all births occur by C-section. Now, Latin America and the Caribbean have the highest C-section rates (40.5%), followed by North America (32.3%), Oceania (31.1%), Europe (25%), Asia (19.2%), and Africa (7.3%). All are higher than the WHO recommended rate of 10-15 percent.

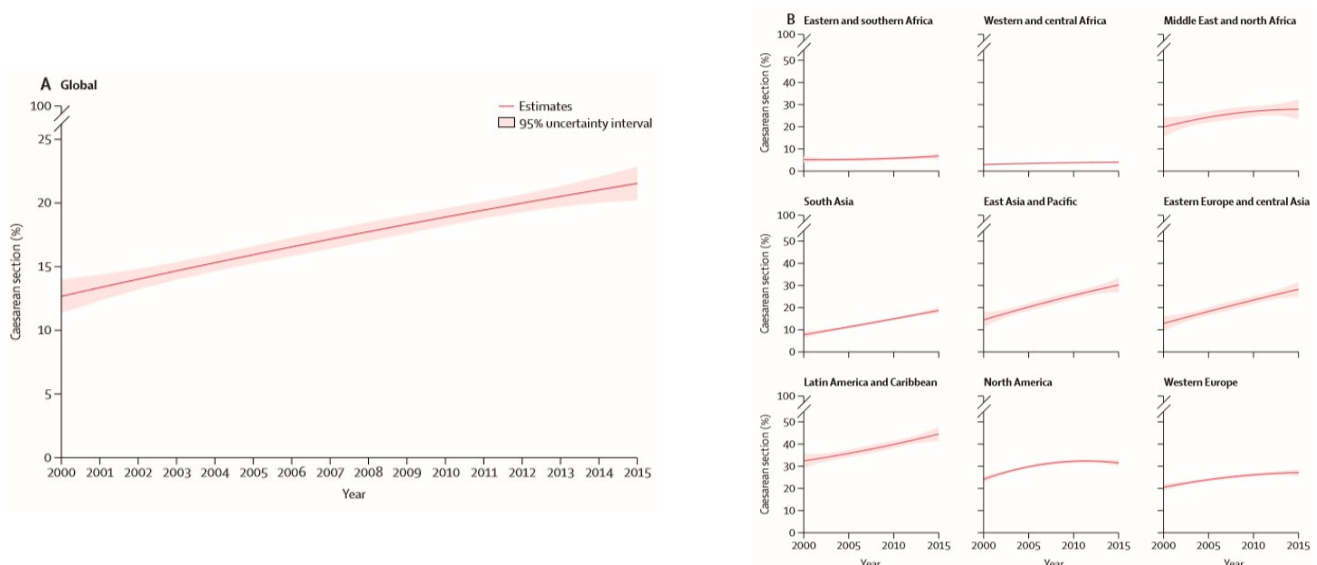


Figure 2 – Summary of estimated trend in using the cesarean section as a proportion of live births between 2000 and 2015: (A) global estimate, (B) regional estimate [13]



According to WHO, the C-section rate should not exceed 10% to 15% in any country across the globe [16]. The rate of C-sections among the total births in a definite period is considered a chief indicator of prenatal care. Access to pregnancy-related surgeries is deemed poor if the rate is lower than 5%. In comparison, higher than 15% rates indicate that C-section is being conducted for other reasons besides saving lives [3]. The international federation of obstetrics and gynecologists emphasizes that C-section for non-medical reasons is immoral [2]. The recent reports of increased adverse maternal and fetal outcomes associated with C-section have rejected the myth that C-section is “safe” [12]. As major laparotomy surgery, the C-section has risks and is reported to be associated with a three-fold increased risk of maternal death compared to natural vaginal birth. A child is deprived of the innate immunity acquired from the maternal birth canal. It is delivered through C-section and is prone to an increased risk of chronic diseases like asthma, obesity, diabetes, and autoimmune disorders [14]. Some studies reported that C-sections might adversely affect neuropsychiatric development [17].

#### *Factors that contribute to excessive cesarean section*

Understanding the factors that play a role in choosing C-sections is key to making and implementing strategies to reduce unnecessary C-sections. The reasons for choosing a C-section are the medical or psychological needs of the mother and the medical needs of the child or mother and child. However, when the use of C-section is more significant than required, the determinants fall into three wider, interrelated, and sometimes overlapping factors. These factors are related to a) pregnant women, friends, families, communities, and the broader society; b) health professionals; c) healthcare systems, financing, and organizational design and culture.

#### *1 Factors related to pregnant women, their families, communities, and the broader society*

##### *1.1 Fear of pain*

Fear was women’s most essential and most frequently reported influencing factor in choosing the mode of birth, and fear from pain was the most common cause of anxiety. Women perceive that normal vaginal birth equals pain and that C-section is the same as relief and painlessness. Many midwives and clinicians also believed women’s preferences toward C-sections increased due to fear of labor pain [18]. Pelvic floor damage and urinary incontinence also contributed to the fear of vaginal delivery. Women with previous painful birth experiences were aware of the pain and would not experience that painful condition again.

##### *1.2 Fear of damage to body and sexual function*

Women thought that vaginal birth would harm their genitalia irreversibly and cause a vaginal tear or widening, for which in future they would undergo constructive surgeries. They believe that C-section is the procedure of choice in these circumstances to maintain their body image and sexual satisfaction [18, 19]. Some studies have suggested that C-section helps preserve vaginal strength and sexual function and supports the anatomy and part of the pelvic floor and intrapelvic organs [3].

##### *1.3 Safety and comfort for the baby/mother*

Studies report concerns for baby care and safety. Women believe C-sections to be less traumatic to the baby and that

the baby would get injured during vaginal birth. C-sections are believed to be safe due to improvements in anesthetic and surgical techniques, routine use of antibiotics, availability of blood products, and clinical experts [10-12].

#### *1.4 Influence of shared beliefs of family, friends, health professionals, and society*

Childbearing women (mostly the nulliparous ones) are curious to hear from their relatives and friends about the experience of vaginal delivery they have gone through. Women said they got frightened when their families and friends shared bad experiences with vaginal delivery. Women also reported they would opt for C-sections because their mothers or husbands desired to undergo C-sections [18-19]. Health professionals believe that non-standard clinical facilities present an ugly image to women and those women communicate these unpleasant experiences to other women. Stories of women’s experiences or of relatives or friends who had experienced undesirable, unfavorable, or even rude behavior from labor and delivery ward staff have been reported, making the next coming woman choose a C-section as a suitable method of giving birth.

#### *1.5 Belief in being modern, fashionable, educated, and from the upper socio-culture class*

C-sections are associated with modern, luxurious, and higher-class methods of birth for many women. The said belief plays a vital role in the decision-making process for a mode of childbirth. They pay a lot for a C-section to demonstrate the husband’s love and care for his wife. The considerable money spent on C-sections is sometimes measured as a symbol of higher social status [6]. Some women think that people in their social circle might think they are poor and cannot afford C-sections if they go for expected vaginal delivery.

Women have role models and celebrities who favor the cesarean mode of delivery. They are influenced by the decision of their role models and choose a C-section for themselves (4). They like to follow their role models in every stage of life. Women quote easiness and suitability as a reason, predominantly in cultures where females do a job and have family responsibilities or if they want tubal ligation and C-section simultaneously. In the perception of some families, the advantage of a C-section is the date of birth. Parents want their child’s birthday on a special date, like their wedding anniversary or Christmas eve.

#### *2 Factors related to health professionals*

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) states, “If the doctor believes that cesarean mode of delivery encourages the overall health and welfare of the woman and her fetus more than vaginal birth, they are ethically justified in performing a cesarean delivery. Similarly, suppose the doctor believes that a C-section would be unfavorable to the overall health and welfare of the woman and her fetus. In that case, they are ethically obliged to refrain from performing the surgery” [20].

The advice of healthcare providers that “C-section is safer” influences many pregnant women towards selecting a C-section. Childbearing women frequently rely on their medical advisors’ judgment and understanding when deciding on health. Health professionals, more private than public, acknowledge women’s right to choose a mode of birth independently (5). Some clinicians reported that vaginal

delivery takes too much time and is unpredictable. It disturbs their routine of sleep. They state they have no time to deal with vaginal delivery, so they prefer C-sections [18].

Many countries have malpractice lawsuits that make health professionals' lives and jobs vulnerable. Some clinicians say that the C-section increases due to legal matters and cases. They fear being taken to court for issues that occurred during vaginal delivery. They think they are more prone to be sued for problems during vaginal delivery than for unnecessary cesarean delivery [13, 18]. In the USA, the reason for increasing C-sections is doctors' fear of legal punishment due to the poor prognosis of Normal Vaginal Delivery. Some clinicians consider that the risks associated with C-sections are so small that it is valid to accept the mother's demand for a C-section even without any medical indication. In a study conducted in Iran, women were asked about their intention for C-section. It was observed that more doctors and midwives encourage C-section, which is why they chose C-section as a mode of delivery [3].

### 3 Factors related to the healthcare system financing, organization, and culture

In many regions, the rate of cesarean delivery is higher in the private sector. Thus, 80-90% of children in Brazil are born by C-section in the private medical sector, compared with 30-40% in the public sector. In some facilities, personal maternity care sustains the finances of whole hospitals. Since C-sections deliver higher income than vaginal births, there is a financial motivation to encourage women to choose C-sections as the best option for them and their babies.

Another reason for higher C-section rates was the inability of young doctors to perform vaginal deliveries because they were not trained well and lacked the experience and skills to perform assisted vaginal deliveries. While in many health care systems, young obstetricians have made themselves specialists in C-sections but are not confident to undertake vaginal assisted deliveries. Low-quality antenatal atmospheres, instruments/equipment, communication with the health care team, and delivery procedures are linked with a lack of trust in the facility and staff for a patient. This distrust can initiate a decision to undergo a C-section to avoid poor-quality labor and birth care. These women go out and make other women do the same by sharing the whole experience.

The recurrent practice of C-sections in major hospitals is due to unqualified primary-care personnel in low-resource areas who postpone transfer because they cannot notice danger signs. Thus, the referred patient reaches late in a deep state, and the only solution is an emergency C-section.

Depiction of the medical (e.g., breech presentation, fetus count, previously done C-section, etc.) and non-medical aspects that influence the incidence of C-section are displayed in figure 3. The non-medical factors are shown in the first, second, and third outer circles, while the medical elements (according to the Robson classification [21]) are shown in the center. This figure represents the layers of complexity of the influences involved.

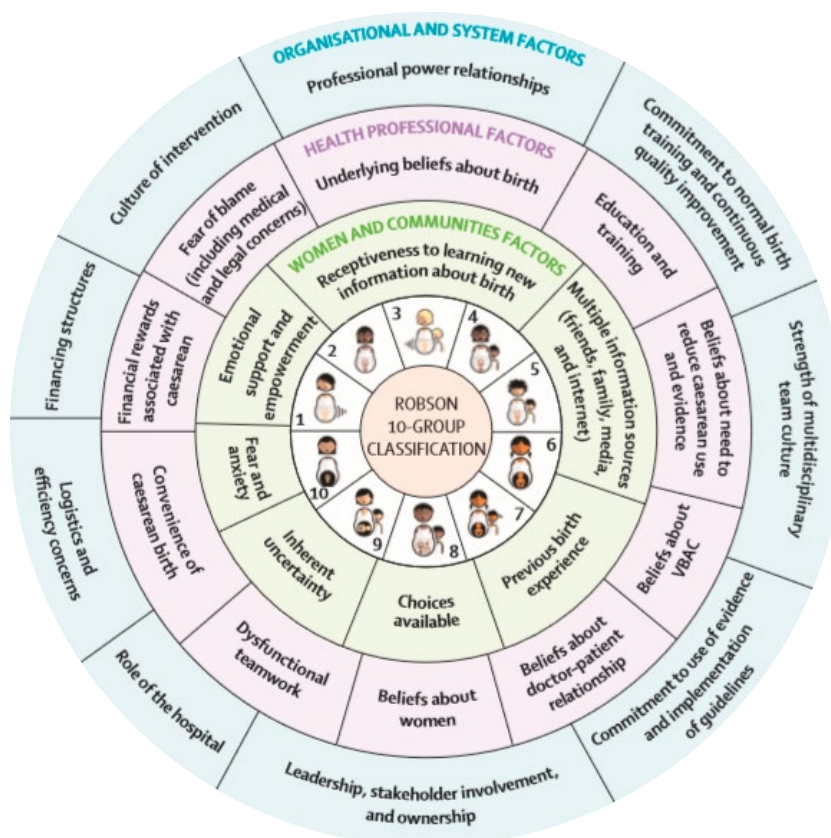


Figure 3 – A schematic representation of medical and non-medical factors contributing to higher cesarean section rates [21]

The literature review shows that the C-section rate is rising globally. In developed countries, currently, 30% of C-sections are repeated after primary cesarean delivery, 30% for dystocia, 11% for breech presentation, and 10% are performed for fetal distress [4]. C-section was supposed to be a life-saving emergency procedure. Still, some believe they are making it a method of choice and comfort, raising the rate higher than the WHO recommendation.

For example, a study in Iran shows the relationship between the intention of women to go for a C-section and their level of education, income status, and fertility intention (Table 1).

A study conducted between 1st May 2018 and 30th April 2019 in Lahore, Pakistan, included childbearing women of any age going for cesarean delivery. In total, they delivered 3438 over the study period; 2380 (69%) were cesarean deliveries, and 1058 (31%) were standard vaginal deliveries. The percentage of CDMR was 7% (167). Out of 167, 72 women already had a previous cesarean delivery and did not want the trial of labor. Consequently, most women who requested cesarean delivery had recent labor trials [10].

A cross-sectional study conducted in Iran, Isfahan, in September 2016 included 200 pregnant women [2]. 53% of births were through C-section, and 47% happened through the typical birth canal.

The current study defines the medical and non-medical factors behind the rising trend of C-section delivery. On reviewing the literature related to our topic, our findings are:

- We can reduce the number of unnecessary C-sections by addressing the factors that lead a woman to request a C-section.
- Effective counseling of women should be ensured. Women requesting C-sections without any medical indication need psychological help.
- Spreading awareness about the positive and negative aspects of C-sections to the community should be ensured.
- There should be an investigative body for private sector healthcare facilities that do not allow unnecessary c-sections.
- Clinicians should show loyalty to their profession by not endangering the lives of their patients. If a woman does not need C-section medically, she should not be cut.

**Discussion:** Experts have presented their opinions in favor and against CDMR. Key issues include Safety, cost, free will, and maternal satisfaction. Over the past two decades, our knowledge of the hazards and Safety of C-sections does not stand still. C-section revealed that it has undeniable rewards, including benefit planning, low uncertainty, escaping labor issues and birth canal trauma, and reducing child exposure to severe delusions, psychological trauma, and stress. However, the fact is that there is unsatisfactory information and no solid result from randomized controlled trials in which any recommendations regarding CDMR [13] can be made. A well-managed randomized controlled trial will be able to evaluate the exact risk/benefit ratio of the CDMR. In the meantime, numerous guidelines that can interpret the best available evidence and approvals are discussed below.

Guidelines for the Canadian Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) state that a C-section should not be performed to save the mother/baby when there is a risk to their lives with standard vaginal delivery.

The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) guiding principles do not recommend CDMR for women who wish to have more than one child. Australian guidelines recommend that despite all the discussion, if the patient still wants a C-section, the obstetrician may choose one of the given strategies: a) present all the risks and benefits to the patient, and after ensuring that the patient has received it, he gets agree to do the procedure; b) refusing to perform section C in cases where the obstetrician is assured that there are severe risks to the mother or baby if the procedure is followed or the patient appears to be insufficient to give informed consent to the procedure, or c) advises the patient to seek help from another obstetrician [12].

The U.K. guidelines in C-section recognize that before counseling the women requesting a CDMR, a case can be individualized and managed by approaching a healthier exploration method, recording, and discussing the reasons/factors behind the request. As mentioned in the present study, the frequent reason for demanding a C-section is tocophobia or fear of giving birth. Satisfactory investigation of the concern and psychological therapy have shown that at least 50% of these women eventually opt for standard vaginal delivery and are extremely satisfied with their choice. To get effective results, you will need many sittings at the clinic, including an obstetrician, counselor, and psychiatrist. It also has the potential to cost according to the long-term needs of psychosocial support [12]. It was concluded that after sufficient counseling if a woman still does not agree to do a standard vaginal delivery, these women should be given a C-section for the full benefit of the mother and child.

Without any other indication, if a woman requests a C-section, the risks and benefits of a C-section compared to standard delivery should be discussed and documented, including a discussion with other midwives and group members of the obstetricians. The essential things to be considered from the patient side are: a) it must be ensured that the woman has complete and accurate information, b) for support purposes, a partner or family must be involved.

The obstetrician who does not want to perform CDMR should refer the woman to an obstetrician who will perform a C-section.

**Conclusion:** Women requesting a C-section without a specific medical indication were anxious, lacking confidence, fearful of giving birth, primiparity, higher education level, and better economic condition. This finding suggested psychological counseling and support for women requesting C-sections, as it may reduce unnecessary C-sections. For C-section rates to be decreased, people need awareness and education about the risk factors, morbidity, and mortality, the WHO guidelines, and clinicians' beliefs. The overall C-section rate can be reduced by addressing the factors for requesting CDMR and providing psychological support to women asking for C-section without medical indication.

Table 1 – Education, income, and number of children vs. the C-section rate [3]

Personal factors	Share of women choosing C-section
<b>Level of education</b>	
Primary and secondary education	37.2%
Graduate	70%
Post-graduate	86%
<b>Income status (per month)</b>	
High income (>10 million rials)	90%
Moderate income (8-10 million rials)	81%
Low income (<8 million rials)	39%
<b>Desired number of children</b>	
One child	83%
Two children	76%
Three children	42%

## REFERENCES

1. Aabakke A.J.M. Surgical techniques for caesarean section. Short- and long-term consequences: Ph.D. thesis. – University of Copenhagen, 2014. – 63 p. <https://www.regionsjaelland.dk/Sundhed/forskning/forfagfolk/Forskere/Documents/Anna%20Aabakke%20-%20afhandling.pdf>
2. Zamani-Alavijeh F., Araban M., Hassanzadeh A., Makhoul K. Contributing factors of pregnant women's beliefs towards the mode of delivery: a cross-sectional study from Iran // *Matern. Heal. Neonatol. Perinatol.* – 2018. – Vol. 4. – Art. no. 9 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40748-018-0077-1>
3. Shams-Ghahfarokhi Z., Khalajabadi-Farahani F. Intention for cesarean section versus vaginal delivery among pregnant women in Isfahan: Correlates and determinants // *J. Reprod. Infertil.* – 2016. – Vol. 17(4). – P. 230-239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921002/>
4. Penn Z., Ghaem-Maghani S. Indications for cesarean section // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2001. – Vol. 15(1). – P. 1-15. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0146>
5. Association of Surgical Technologists. *Surgical Technology for the Surgical Technologist: A Positive Care Approach.* – 5th ed. – Cengage Learning, 2017. – ISBN: 978-1305956414.
6. Amjad A., Imran A., Shahram N., Zakar R., Usman A., Zakar M.Z., Fischer F. Trends of caesarean section deliveries in Pakistan: secondary data analysis from Demographic and Health Surveys, 1990-2018 // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20. – Art. No. 753 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03457-y>
7. Abebe F.E., Gebeyehu A.W., Kidane A.N., Eyassu G.A. Factors leading to cesarean section delivery at Felegehiwot referral hospital, Northwest Ethiopia: A retrospective record review // *Reprod. Health.* – 2016. – Vol. 13. – Art. no. 6 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12978-015-0114-8>
8. The Staywell Company. Health Library. *Cesarean Section (C-Section)* // [demo.staywellhealthlibrary.com/Content/healthsheets-v1/cesarean-birth-c-section/](http://demo.staywellhealthlibrary.com/Content/healthsheets-v1/cesarean-birth-c-section/) 7.1.2020.
9. Eide K.T., Morken NH, Bærøe K. Maternal reasons for requesting planned cesarean section in Norway: A qualitative study // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19. – Art. no. 102 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2250-6>
10. Quraishi F.U., Jabeen S., Alvi W. Frequency of Cesarean Delivery on maternal request in a private teaching hospital // *J. Rawalpindi Med. Coll.* – 2020. – Vol. 24(2). – P. 139-143. <https://journalrmc.com/index.php/JRMC/article/view/1305>
11. Dwight E.M. *Caesarean Delivery on Maternal Request : A New Zealand Perspective: Bachelor Thesis.* – University of Otago, 2017. <http://hdl.handle.net/10523/7514>
12. D'Souza R., Arulkumaran S. To “C” or not to “C”? Caesarean delivery upon maternal request: A review of facts, figures, and guidelines // *J. Perinat. Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 5-15. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0049>
13. Sandall J., Tribe R.M., Avery L., Mola G., Visser G.H., Homer C.S., Gibbons D., Kelly N.M., Kennedy H.P., Kidanto H., Taylor P., Temmerman M. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392(10155). – P. 1349-1357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31930-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31930-5)



14. Begum T., Saif-Ur-Rahman K.M., Yaqoot F., Stekelenburg J., Anuradha S., Biswas T., Doi S.A., Mamun A.A. Global incidence of caesarean deliveries on maternal request: a systematic review and meta-regression // BJOG. – 2021. – Vol. 128(5). – P. 798-806. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16491>
15. Ortiz-Prado E., Castillo T.A., Olmedo-López M., Armijos L., Ramírez D., Iturralde A.L. Cesarean section rates in Ecuador: A 13-year comparative analysis between public and private health systems // Rev. Panam. Salud. Publica. – 2017. – Vol. 41. – Art. no. e15. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2017.15>
16. Mascarello K.C., Horta B.L., Silveira M.F. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis // Rev. Saude Publica. – 2017. – Vol. 51. – Art. no. 105. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2017051000389>
17. Chen H., Tan D. Cesarean section or natural childbirth? Cesarean delivery may damage your health // Front. Psychol. – 2019. – Vol. 10. – Art. no. 351. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00351>
18. Shirzad M., Shakibazadeh E., Hajimiri K., Betran A.P., Jahanfar S., Bohren M.A., Opiyo N., Long Q., Kingdon C., Colomar M., Abedini M. Prevalence of and reasons for women's, family members', and health professionals' preferences for cesarean section in Iran: a mixed-methods systematic review // Reprod. Health. – 2021. – Vol. 18. – Art. no. 3 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01047-x>
19. Panda S., Begley C., Daly D. Influence of women's request and preference on the rising rate of caesarean section – a comparison of reviews // Midwifery. – 2020. – Vol. 88. – Art. no. 10765. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102765>
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Surgery and patient choice: the ethics of decision making // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 102(5 Pt 1). – P. 1101-1106. <https://doi.org/10.1016/j.obstetgynecol.2003.09.030>
21. Cole S.K. Cæsarean Section Rates // Lancet. – 1980. – Vol. 315(8168). – P. 606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)91104-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)91104-6)

---

## ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ УВЕЛИЧЕНИЮ ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*S. Ullah<sup>1</sup>, А.Ж. Бейсенова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан*

### Аннотация

**Актуальность:** Во всем мире наблюдается растущая тенденция применения кесарева сечения. По данным ВОЗ, темп роста составляет около 15%.

**Цель исследования** – поиск возможных решений для снижения частоты кесарева сечения не требуемых медицинскими показаниями.

**Методы:** Поиск литературы включал исследовательские и обзорные статьи по кесареву сечению (кесарево сечение), доступные в Google Scholar, PubMed, Sci-Hub и Biomedical Corner.

**Результаты:** Обзор литературы выявил ежедневное увеличение частоты кесарева сечения. Если ранее кесарево сечение считалось экстренной процедурой, спасающей жизнь, сегодня некоторые воспринимают его как метод выбора и комфорта, что приводит к превышающим рекомендованным ВОЗ нормам проведения операции. В этом обзоре обсуждаются факторы, которые приводят к увеличению частоты кесарева сечения по материнской просьбе. Для снижения частоты кесарева сечения необходимо информировать людей о факторах риска, заболеваемости, смертности, рекомендациях ВОЗ и мнениях врачей.

**Заключение:** Общий уровень кесарева сечения можно снизить, если устранить факторы, приводящие к выбору кесарева сечения по желанию матери, и оказывать психологическую поддержку женщинам, которые обращаются за кесаревым сечением без медицинских показаний.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, материнский запрос, восходящая тенденция кесарева сечения, родовая боль, медицинские показания



## КЕСІР ТІЛІГІ ЖИЛІГІНІҢ ӨСУІНЕ ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАР: ӘДЕБИ ШОЛУ

S. Ullah<sup>1</sup>, A.Ж. Бейсенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ,  
Алматы, Қазақстан Республикасы

### Аннотация

**Өзектілігі:** Бүкіл Әлемде кесір тілігі тенденциясының өсуі байқалады. Бүкіл әлемдік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) зерттеулері бойынша ол 15% құраған.

**Зерттеудің мақсаты** – зерттеулер медициналық көрсетілім болмаған кезде, әлемнің әртүрлі аймақтарында кесір тілігімен сәбиді өмірге әкелуді сұрайтын әйелдердің жиілігін төмендету үшін мүмкін болатын жолдарды іздестіруге бағытталған.

**Нәтижелер:** Кесір тілігіне байланысты түрлі зерттеу мақалалары Google Scholar, PubMed, Sci-Hub және Biomedical Corner-ден жиналды.

**Нәтижелер:** Әдебиеттерге шолулар бойынша кесір тілігі жиілігінің тәулік сайын ұлғаятындығы анықталды. Бұрын кесір тілігі адам өмірін құтқарушы төтенше жағдайдағы процедура болып есептелсе, қазіргі таңда кейбіреулер оны таңдауға болатын және жайлы әдіс ретінде қабылдайды, ол ДДСҰ ұсынған нормалар бойынша жүргізілетін оталардан да артып кетуіне әкелген. Бұл шолуда ананың өтініші бойынша кесір тілігі жиілігінің артуына әкелетін факторлар талқыланады. Кесір тілігі жиілігін төмендету үшін адамдарды қауіптілік факторлары, ауру, өлім, ДДСҰ ұсыныстары мен дәрігерлер пікірі туралы ақпарат беру қажеттілігі айтылады.

**Қорытынды:** Аналардың өтініші бойынша кесір тілігін таңдауға әкелетін факторларды шектеу және медициналық көрсетілімсіз кесір тілігін жасатуға бел буған әйелдерге психологиялық қолдау көрсету арқылы кесір тілігінің жалпы деңгейін төмендетуге болады.

**Кілтті сөздер:** кесір тілігі, аналар сұранысы, кесір тілігі тенденциясы, босану кезіндегі ауырсынулар, медициналық көрсетілімдер

---

### Authors' data:

**Beisenova Aizhan Zhumagazievna** – candidate of biological science, Ass. Prof., Department of molecular biology and medical genetics, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, tel. 8-747-754-70-06, e-mail: ayzhan82.beisenova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-154X>

**Ullah Saif** – 2nd-year student in General Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, tel. 8-707-348-47-86, e-mail: saifullahkhaan906@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6157-4655>

**Address for correspondence:** Beisenova A.Zh., Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole bi 94, Almaty, 050000

### Authors' input:

contribution to the study concept – **Beisenova A.Zh.**

study design – **Ullah S.**

execution of the study – **Ullah S.**

interpretation of the study – **Beisenova A.Zh.**

preparation of the manuscript – **Beisenova A.Zh.**

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

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

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

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.3.2022.76-86

## ПРОДЛЕННОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ЭМБРИОНОВ В ЕСТЕСТВЕННЫХ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЦИКЛАХ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.О. Полумискова<sup>1</sup>, М.С. Шишиморова<sup>1</sup>, С.И. Тевкин<sup>1</sup>, Т.М. Джусубалиева<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> ТОО «Институт Репродуктивной Медицины», Алматы, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** У 20% женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) наблюдается слабый ответ на применяемую гормональную стимуляцию яичников. Одной из эффективных тактик ведения «бедных» ответчиков, является проведение программ ЭКО/ИКСИ в естественном цикле (ЕЦ) или модифицировано-естественном цикле (МЕЦ). Продленное культивирование позволяет улучшить селекцию эмбрионов, повысить эффективность программ ВРТ, и уменьшить количество эмбрионов на перенос. У «бедных» ответчиков применение дополнительной селекции эмбрионов при помощи продленного культивирования, может быть не эффективно.

**Цель исследования** – сравнить эффективность программ ВРТ с переносом эмбрионов на третий или пятый день развития при проведении естественных и модифицированных естественных циклов.

**Методы:** Проанализированы программы ЭКО/ИКСИ в ЕЦ и МЕЦ, проведенные с января 2013 по декабрь 2019 года в Институте Репродуктивной Медицины г. Алматы. Пациентки, проходившие ЕЦ или МЕЦ, были разделены на 2 группы: группа А – 185 циклов с переносом эмбрионов на третий день развития и группа Б – 171 программа с продленным культивированием и переносом эмбрионов на пятый день.

**Результаты:** Анализ эффективности программ ВРТ при переносе на пятый день развития показал достоверное увеличение частоты наступления клинической беременности и частоты имплантации по сравнению с третьим днем (25,7 и 22,1% группа В против 15,14 и 12,72% группа А, соответственно  $p > 0,05$ ). Выявлены достоверные различия в переносе на третьи или пятые сутки при проведении ЕЦ и МЕЦ ЭКО/ИКСИ по частоте потери беременности – 8,1 против 21,9% ( $p < 0,001$ ). Ранние потери беременностей были достоверно выше в группе А и составили 44,8 против 14,3% в группе Б ( $p < 0,01$ ). Показатель живорождения в ЕЦ или МЕЦ был достоверно выше при проведении переносов на пятые сутки по сравнению с третьими сутками (21,9 против 8,11%,  $p < 0,001$ ).

**Заключение:** Анализ полученных в ходе исследования результатов показал, что эффективность программ при проведении естественных и модифицированных естественных циклов ЭКО/ИКСИ достоверно выше при выборе на перенос бластоцист на пятый день развития, в сравнении переносом дробящихся эмбрионов третьего дня.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), естественный цикл (ЕЦ), модифици-

рованный естественный цикл (МЕЦ), стадия дробления, стадия бластоцисты, продленное культивирование, перенос эмбрионов.

**Введение:** Применение гормональной стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), позволяет увеличить количество полученных ооцитов на цикл, и соответственно, доступных эмбрионов и бластоцист для выбора на перенос или криоконсервацию, что в конечном итоге позволяет увеличить эффективность программ при лечении бесплодия. Таким образом, благодаря, внедрению и совершенствованию протоколов гормональной стимуляции суперовуляции, эффективность лечения методами ВРТ увеличилась с 20-30 до 40-50% [1]. Однако, несмотря на очевидное преимущество стимуляции суперовуляции в отношении увеличения числа фолликулов и количества получаемых ооцитов, отмечается негативное влияние гормональных препаратов на качество эндометрия [2]. В клинической практике отмечается, что у 20% женщин, в программах ВРТ наблюдается слабый ответ на применяемую гормональную стимуляцию яичников. Для данной категории пациентов применение стандартной стимуляции или высоких доз гонадотропинов, может быть не эффективно, особенно в финансовом плане [3]. Одной из эффективных тактик ведения «бедных» ответчиков, является проведение программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / интрацитоплазматической инъекция сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) в естественном цикле (ЕЦ), при котором получают один или более ооцитов во время спонтанного менструального цикла без применения каких-либо препаратов, или модифицировано-естественном цикле (МЕЦ), когда получают один или более ооцитов во время естественного менструального цикла с применением препаратов, блокирующих спонтанный пик лютеинизирующего гормона (ЛГ) с индукцией окончательного созревания ооцита (ооцитов) [4-6].

В настоящее время, благодаря усовершенствованию культуральных сред и улучшению условий культивирования, в лабораториях ВРТ все чаще применяют продленное культивирование эмбрионов, до пятого или шестого дня развития, что позволяет большинству клиник производить перенос эмбрионов на стадии бластоцисты и криоконсервировать оставшиеся эмбрионы. Показано, что эффективность программ при переносе бластоцист выше, чем при переносе дробящихся эмбрионов третьих суток [7, 8]. Продленное культивирование позволяет улучшить селекцию эмбрионов, повысить эффективность программ

ВРТ и уменьшить количество эмбрионов на перенос [9]. Однако с внедрением продленного культивирования увеличились риски отмены переноса или криоконсервации из-за полной остановки в развитии эмбрионов в связи с тем, что только 40% эмбрионов хорошего качества на третий день развиваются до стадии бластоцисты [10, 11]. По данным Niakan с соавт., до стадии экспандированной бластоцисты доходят 50-60% эмбрионов от всех дробившихся на третьи сутки [12]. Ризику неудачного завершения программы и отмены переноса наиболее подвержена группа «бедных» ответчиков. В исследованиях отмечается, что сниженный ответ яичников приводит к высокой частоте отмен переносов [13] в связи с отсутствием эмбрионов или бластоцист хорошего качества, а также к низкой частоте живорождения [14].

Учитывая, что при проведении ЕЦ или МЕЦ в программах ЭКО/ИКСИ у «бедных» ответчиков на трансвагинальной пункции фолликулов (ТВПФ) получают 1-4 ооцита, применение дополнительной селекции эмбрионов при помощи продленного культивирования может быть неэффективным. Несмотря на многочисленные публикации о высокой эффективности переносов бластоцист пятого дня, следует учитывать количество циклов, в которых был отменен перенос из-за отсутствия или низкого качества бластоцист на пятый день.

**Цель исследования** – сравнить эффективность программ ВРТ с переносом эмбрионов на третий или пятый день развития при проведении естественных и модифицированных естественных циклов ЭКО/ИКСИ.

**Материалы и методы:** Проведено одноцентровое ретроспективное рандомизированное неконтролируемое исследование. Анализируемые данные включали: возраст пациентов, количество полученных ооцитов, частоту дробления, данные и результаты переноса эмбрионов, качество эмбрионов, выбранных на перенос. На первом этапе исследования проведен анализ эффективности при переносе эмбрионов на 3-и (группа А) или 5-е сутки (группа Б) по частоте наступления клинической беременности (ЧНКБ), частоте имплантации (ЧИ), частоте живорождения и ранним потерям беременностей на перенос. Второй этап исследования включал анализ тактики культивирования, примененной в группах А и Б, с оценкой ЧНКБ, частоты потери беременности (ЧПБ) и частоты живорождения на ТВПФ, с учётом отмен переносов на пятый день развития из-за отсутствия или низкого качества бластоцист.

В соответствии с поставленной целью, были проанализированы программы ЭКО/ИКСИ именно в ЕЦ и МЕЦ, чтобы исключить возможное негативное влияние препаратов стимуляции суперовуляции, на рецептивность эндометрия. Включены, циклы, где на ТВПФ получали от 1 до 4 ооцит-кумуллюсных комплексов (ОКК) включительно. Данные программы были проведены с января 2013 по декабрь 2019 года в Институте Репродуктивной Медицины (ИРМ) г. Алматы. Пациентки были разделены на 2 группы: группа А – 185 циклов с переносом эмбрионов на третий день развития и группа Б – 171 программа с продленным культивированием, из которых 105 циклов завершились переносом на пятый день, а оставшиеся 66 циклов (38,6%) были сняты с программы.

**Критерии включения:** пациентки с диагнозом бесплодие, связанное с трубно-перитонеальным фактором, сочетанным фактором, а также идиопатическим бесплодием; возраст до 42 лет на момент прохождения программы ЭКО/ИКСИ с использованием собственных ооцитов в ЕЦ и/или МЕЦ; максимальное количество полученных ооцитов на ТВПФ равнялось четырем.

**Критерии исключения:** программы с использованием донорских ооцитов и донорской спермы, циклы с суррогатным материнством, программы с переносом эмбрионов после преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) методом сравнительной геномной гибридизации (array Comparative Genomic Hybridization – aCGH), программы с отсроченным переносом или переносом в криоцикле, программы с использованием витрифицированных криоооцитов. Также исключались пациенты с тяжелым мужским фактором бесплодия: олигоастенотератозооспермия, криптозооспермия, обструктивная и не обструктивная азооспермия.

У «бедных» ответчиков в ЕЦ и МЕЦ решение о переносе эмбрионов на третьи или пятые сутки принималось коллегиально (репродуктолог + эмбриолог) на третий день развития эмбрионов, после морфологической оценки качества. Эмбрионы хорошего качества могли быть перенесены на третий день или же оставлены до пятого дня, дробящиеся эмбрионы низкого качества могли быть перенесены с целью исключения возможных рисков остановки развития *in vitro*, либо применяли продленное культивирование до пятого дня с целью выбора перспективного эмбриона на перенос.

Рост фолликулов контролировали с помощью вагинального ультразвукового исследования (УЗИ). В зависимости от истории болезни пациентов оплодотворение проводили методом ЭКО или ИКСИ, спустя 3±1 ч. после забора ооцит-кумуллюсных комплексов. Через 16-18 часов после инсеминации/инъекции оценивали оплодотворение, и зиготы, которые имели 2 пронуклеуса и 2 полярных тела культивировали до третьих/пятых суток в группах с использованием линейки сред ORIGIO (Дания) в мини-инкубаторах PLANER (Великобритания) в газовой фазе 6,0% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub> и 89% N<sub>2</sub>.

Оценку эмбрионов проводили на 3 или 5 сутки развития эмбрионов, т.е. в день планируемого переноса. Качество эмбрионов третьих суток развития оценивали в соответствии критериями, установленными в лаборатории ВРТ ИРМ. Эмбрионы хорошего качества на третьи сутки (рисунок 1) оценивались на 3,0 – 3,5 балла, эмбрионы низкого качества (рисунок 2) имели оценку 2,5 балла и ниже.

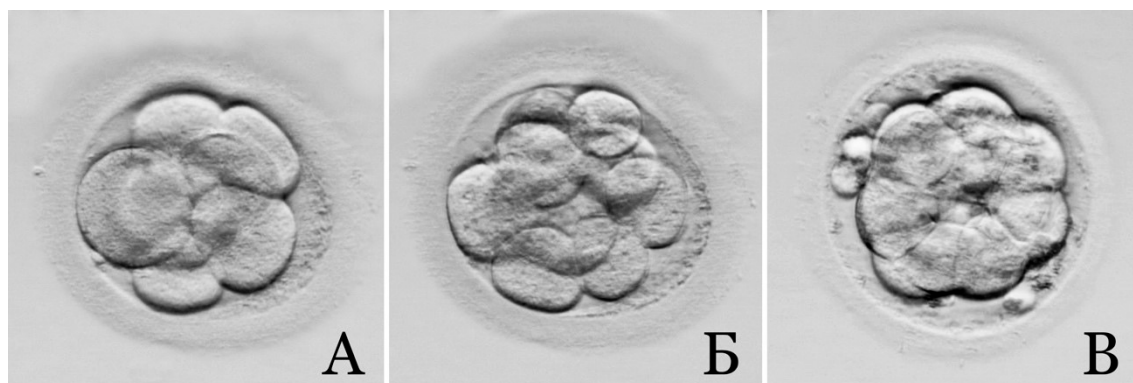


Рисунок 1 – Эмбрионы хорошего качества третьих суток развития, А-В (фото лаборатории ВРТ ИРМ)

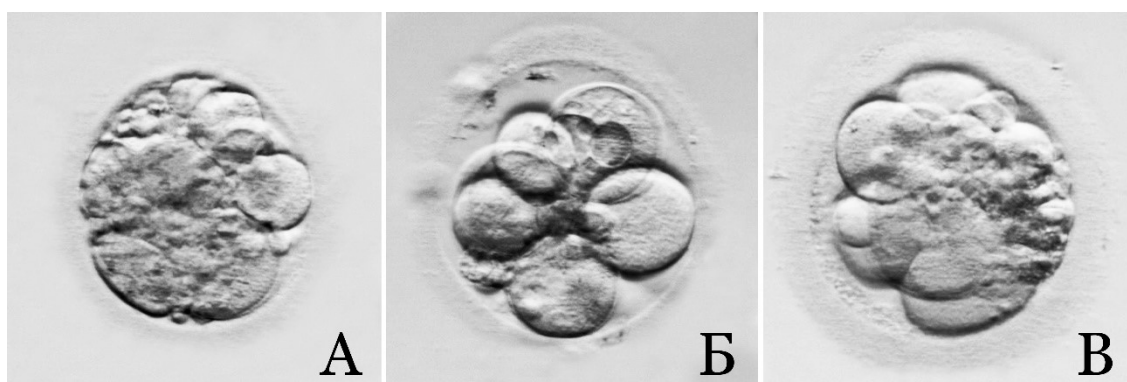


Рисунок 2 – Эмбрионы низкого качества, на третий день развития, А-В (фото лаборатории ВРТ ИРМ)

Качество бластоцист оценивали на пятый день развития по классификации Gardner, которая учитывает степень экспансии, качество внутриклеточной массы (ВКМ) и трофэктодермы (ТЭ) [15]. Бластоцисты со степенью экспансии 1 классифицировались как ранние бластоцисты, бластоцисты со степенью экспансии 2 и более, категории AA, AB, BA, BB были отнесены к бластоцистам отличного/хорошего качества (рисунок 3) и бластоцисты низкого качества (рисунок 4) со степенью экспансии 2 и более, категории BC, CB, CC. На перенос, выбирали бластоци-

сты отличного/хорошего качества со степенью экспансии 2 и более, а в случае их отсутствия, на перенос выбирали эмбрионы с замедленным развитием – морулы/ранние бластоцисты (рисунок 5). Перед переносом всем эмбрионам третьего дня, а также морулам/ранним бластоцистам проводили вспомогательный хетчинг, используя лазер RI Saturn 5 Active™ (Великобритания). Перенос эмбрионов/бластоцист в полость матки проводили в среде UTM™ (Origio, Дания) под контролем УЗИ.

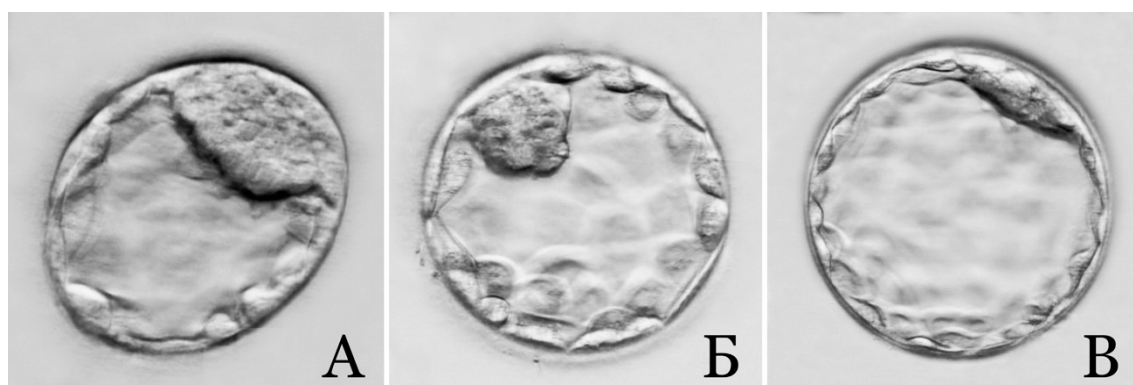


Рисунок 3 – Эмбрионы пятых суток развития: бластоцисты отличного/хорошего качества, А-В (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)



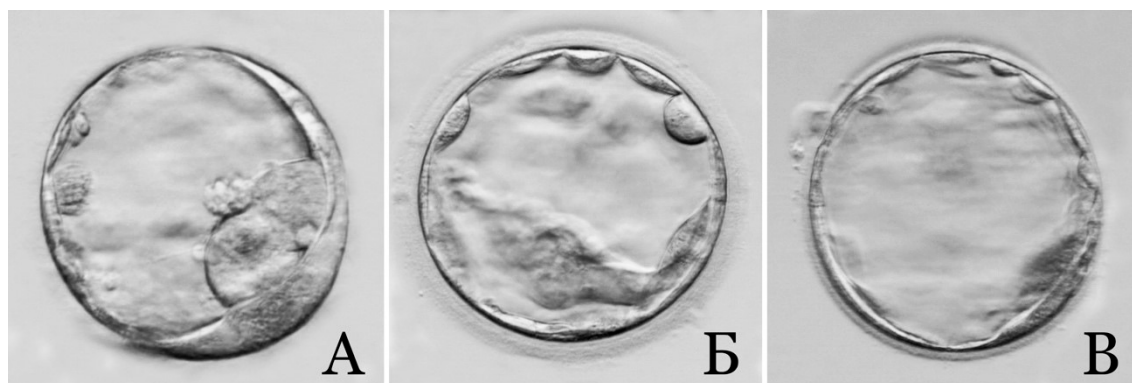


Рисунок 4 – Эмбрионы пятых суток развития: бластоцисты низкого качества, А-В (фото лаборатории ВРТ ИРМ)

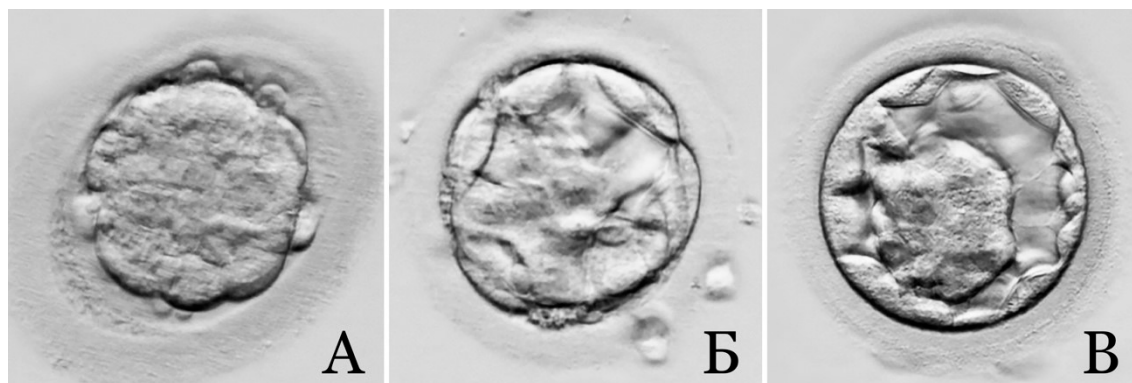


Рисунок 5 – Эмбрионы пятых суток развития: морула (А) и ранние бластоцисты (Б, В) (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Анализ на хорионический гонадотропин человека (ХГч) проводился после переноса эмбрионов на 14 день. Наличие клинической беременности подтверждалось визуализацией плодного яйца по УЗИ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы STATISTICA v.10.0 для Windows. Оценку достоверности различий между двумя параметрическими выборочными распределениями (у выборок разного объема) выполняли с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различий между двумя непараметрическими выборочными распределениями (для выборок разного объема) использовали тест  $\chi^2$  Пирсона. Имеющиеся различия частот в сравниваемых совокупностях для анализируемого признака при парных сравнениях, считали статистически достоверными при пороговом уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Проводя данное исследование, размер выборки предварительно не рассчитывали.

**Результаты:** Объектами данного ретроспективного исследования были медицинские карты пациентов и данные медицинской электронной системы «Medialog».

Сравнение клинических характеристик и эмбриологические показатели при проведении ЕЦ и МЕЦ ЭКО/ИКСИ у пациенток групп А и Б представлено в таблице 1. Исследуемые группы были сопоставимы по среднему возрасту женщин и мужчин, количеству полученных ооцитов на ТВПФ, количеству дробящихся эмбрионов на третий день. Статистически значимой разницы между данными показателями не обнаружено (таблица 1).



Таблица 1 – Клинические характеристики пациентов и эмбриологические показатели при проведении естественных и модифицированных естественных циклов ЭКО/ИКСИ

Параметры	Группа А (3 сутки)	Группа Б (5 сутки)	p-value (t-Стьюдента)
Возраст женщин лет, сред. ( $\pm$ SD)	36,9 $\pm$ 1,6	36,7 $\pm$ 1,7	0,730
Возраст мужчин лет, сред. ( $\pm$ SD)	38,7 $\pm$ 2,4	38,8 $\pm$ 2,1	0,846
Получено ооцитов на ТВПФ, сред. ( $\pm$ SD)	1,51 $\pm$ 0,4	1,53 $\pm$ 0,7	0,819
Дробилось на третий день, сред.	1,28	1,38	0,160
Перенесено эмбрионов/бластоцист, сред.	1,23	1,20	0,591

Аббревиатуры: ТВПФ – трансвагинальная пункция фолликулов

Также было проанализировано соотношение возрастных категорий в группах А и Б, чтобы исключить влияние возраста на эффективность программы ЭКО/ИКСИ при дальнейшем сравнении. Пациентки были разделены на

следующие возрастные категории: до 34 лет (включительно), 35-39 лет, от 40 лет (включительно). Статистически значимой разницы между показателями для разных возрастных групп не обнаружено (таблица 2).

Таблица 2 – Возрастные группы пациенток в программах естественных и модифицированных естественных циклов ЭКО/ИКСИ

Возраст женщин	Группа А (3 сутки)	Группа Б (5 сутки)	p-value (t-Стьюдента)
$\leq$ 34 лет	28,65% (53/185)	29,24% (50/171)	0,347
35 – 39 лет	37,84% (70/185)	39,18% (67/171)	0,263
$\geq$ 40 лет	33,51% (62/185)	31,58% (54/171)	0,518

С целью оценки компетентности группы А и Б были сопоставлены по качеству выбранных на перенос эмбрионов/бластоцист (таблица 3). Анализ параметров выбора на перенос эмбрионов/бластоцист показал, что в группе А 86,5% случаев – это перенос как минимум 1 эмбриона отличного/хорошего качества (3,0 – 3,5 балла), а 13,5% – переносы эмбрионов низкого качества ( $\leq$ 2,5 балла). В группе Б 73,3% – перенос минимум одной бластоцисты отличного/хо-

рошего качества, 2% – перенос бластоцист низкого качества и 24,7% – перенос морул и ранних бластоцист. При сопоставлении по качеству выбранных на перенос эмбрионов/бластоцист (таблица 3), в группе А чаще переносили эмбрионы отличного/хорошего качества, чем в группе Б, таким образом наблюдается достоверное увеличение разницы в компетентности группы А по сравнению с группой Б ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3 – Сравнение компетентности групп в зависимости от качества переносимых эмбрионов/бластоцист

Параметры выбора для переноса эмбрионов/бластоцист	Группа А (3 сутки)	Группа Б (5 сутки)	p-value, ( $\chi^2$ Пирсона)
Отличное/хорошее качество	86,5% (160/185)	73,3% (77/105)	0,003
Низкое качество + морулы и ранние бластоцисты	13,5% (25/185)	26,7% (28/105)	

Эффективность программ ВРТ при проведении ЕЦ и МЕЦ ЭКО/ИКСИ с переносом на третьи или пятые сутки в рамках исследования представлена в таблице 4. Анализ результатов переноса на пятый день развития показал достоверное увеличение ЧНКБ и ЧИ по сравнению с третьим днем (25,7 и 22,1% группа В против 15,14 и 12,72% группа А, соответственно  $p > 0,05$ ). Статистический анализ с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона выявил достоверные различия в переносе на третьи или пятые сутки при проведении ЕЦ и МЕЦ ЭКО/ИКСИ по ЧПБ (скрининг в 12 недель) – 8,1 против 21,9%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Ранние потери беременности были достоверно выше

в группе А и составили 44,8% против 14,3% в группе Б ( $p < 0,01$ ). В ЕЦ и МЕЦ ЭКО/ИКСИ наблюдалось достоверное увеличение частоты живорождения при проведении переносов на пятые сутки по сравнению с третьими (21,9 против 8,11%,  $p < 0,001$ ).

При переносе эмбрионов на 3 или 5 сутки развития показатели ЧНКБ, ЧПБ и живорождения в ЕЦ и МЕЦ цикла, с учетом отмены переноса из-за отсутствия или низкого качества blastocyst, не показали статистически достоверной разницы между группами А и Б ( $p > 0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – Эффективность программ ЭКО/ИКСИ в естественных и модифицированных естественных циклах при культивировании эмбрионов до третьего или пятого дня, с учётом случаев отмены переноса из-за отсутствия или низкого качества blastocyst на пятый день развития

Параметры на ТВПФ	Группа А (3 сутки)	Группа Б (5 сутки)	p-value ( $\chi^2$ Пирсона)
ЧНКБ, %	15,1% (28/185)	15,8% (27/171)	0,864
ЧПБ (скрининг 12 недель), %	8,1% (15/185)	13,5% (23/171)	0,102
Частота живорождения, %	8,1% (15/185)	13,5% (23/171)	0,102

Примечания: ТВПФ – трансвагинальная пункция фолликулов; ЧНКБ – частота наступления клинической беременности; ПЭ – перенос эмбрионов; ЧПБ – частота прогрессирующей беременности

Таблица 4 – Эффективность программ ВРТ при переносе эмбрионов на третьи или пятые сутки в естественных и модифицированных естественных циклах ЭКО/ИКСИ

Параметры на ПЭ	Группа А (3 сутки)	Группа Б (5 сутки)	p-value ( $\chi^2$ Пирсона)
ЧНКБ, %	15,1% (28/185)	25,7% (27/105)	0,027
ЧИ, %	12,7% (29/228)	22,1% (28/127)	0,021
ЧПБ (скрининг 12 недель), %	8,1% (15/185)	21,9% (23/105)	<0,001
Ранние потери беременностей ( $\leq 12$ недель гестации), %	44,8% (13/29)	14,3% (4/28)	0,011
Частота живорождения, %	8,1% (15/185)	21,9% (23/105)	<0,001

Примечания: ЧНКБ – частота наступления клинической беременности; ПЭ – перенос эмбрионов; ЧИ – частота имплантации; ЧПБ – частота прогрессирующей беременности

**Обсуждение:** Мировая практика по выбору эмбрионов на перенос показывает, что в большинстве клиник по лечению бесплодия преобладают переносы эмбрионов пятого дня развития на стадии blastocyst, однако, в некоторых случаях, всё ещё выполняются переносы эмбрионов третьих суток на стадии дробления. Одной из причин переноса эмбрионов на стадии дробления являются противоречивые результаты исследований, в которых сравнивается эффективность переносов эмбрионов на стадии дробления или blastocyst. Так, в исследовании Fernández-Shaw с соавт. показано, что у пациентов в возрасте  $\geq 35$  лет наблюдается более высокая частота прогрессирующей и кумулятивной беременности при переносе эмбрионов на пятый день в сравнении с пере-

носом эмбрионов третьего дня развития, при этом таких различий не наблюдается у женщин моложе 35 лет [16]. В 2016 году Glujovsky с соавт. не обнаружили статистически значимой разницы в частоте кумулятивной беременности между переносами дробящихся эмбрионов и blastocyst (OR = 0,89; 95% CI, 0,64–1,22; 48,9 против 52,0%, соответственно) [17]. В мета-анализе Martins с соавт. также не было обнаружено преимуществ при переносе blastocyst в сравнении с дробящимися эмбрионами [18]. В работах Kaug с соавт. [19] и Glujovsky с соавт. [8] отмечается улучшение показателей имплантации, клинической беременности и живорождения при переносе эмбрионов на стадии blastocyst по сравнению с результатами переноса дробящихся эмбрионов.

Ещё одной возможной причиной, объясняющей интерес к переносам дробящихся эмбрионов, являются вероятные долгосрочные последствия нарушений эпигенетических модификаций во время развития эмбрионов *in vitro*, в связи с тем, что во время преимплантационного развития эмбрионов происходит полное эпигенетическое репрограммирование генома, а так как эпигенетические модификации особенно чувствительны к условиям внешней среды, то ошибки на данном этапе развития могут привести к возникновению заболеваний после рождения [20, 21]. Согласно результатам исследования Aljhdali с соавт., продленное культивирование мышинных эмбрионов *in vitro* и последующий перенос эмбрионов на стадии бластоцисты повышает риск возникновения дисфункции сердечно-сосудистой системы у самцов в сравнении с группой переноса эмбриона на стадии дробления [22].

Имеются данные, что применение продленного культивирования у пациенток со слабым ответом в циклах ЕЦ и МЕЦ увеличивает шансы полной остановки развития эмбрионов. Так, в исследовании Papanikolaou и др. были проанализированы пациентки, у которых на третий сутки был только один жизнеспособный эмбрион, для чего провели сравнение эффективности при выполнении переноса дробящихся эмбрионов на третий день развития с переносом эмбрионов от четвертого до шестого дня (группа продленного культивирования). Анализ полученных результатов показал достоверное увеличение следующих показателей в группе с переносом эмбрионов третьих суток развития: частота наступления биохимической беременности – 16,7 против 9,5%, соответственно ( $p < 0,01$ ), ЧКБ – 14,7 против 6,8%, соответственно ( $p < 0,001$ ), и живорождения – 9,7 против 4,4%, соответственно ( $p < 0,01$ ) [23].

Исследования подтверждают низкие показатели ЧНКБ, ЧПБ и частоты живорождения при переносе на пятый день эмбрионов с замедленным развитием, т.е. морул и ранних бластоцист [24–26]. Эта информация подтверждается нашими данными, так как данная группа эмбрионов при проведении расчетов была объединена с группой, в которой были также проведены переносы бластоцист низкого качества. при сопоставлении по качеству выбранных на перенос эмбрионов в группе А чаще переносили эмбрионы отличного/хорошего качества, чем в группе Б, что в итоге показывает достоверное увеличение разницы в компетентности группы А по сравнению с группой Б ( $p < 0,01$ ).

На сегодняшний день, кроме статической морфологической оценки для отбора эмбриона или бластоцисты на перенос, существуют другие методы селекции: морфокинетика и оценка системой искусственного интеллекта (ИИ), интегрированной в инкубатор с покадровой съемкой. Основываясь на морфокинетике эмбриона, можно отобрать для переноса более перспективные дробящиеся эмбрионы третьего дня [27–29]. Одна из систем ИИ позволяет определить, какие из дробящихся эмбрионов могут достигнуть стадии экспандированной бластоцисты с высоким потенциалом к имплантации [30]. В ряде исследований продемонстрировано, что ИИ способен определять зуплоидный статус бластоцисты [31, 32]. Однако, несмотря на преимущества оценки и отбора эмбрионов/бластоцист при помощи морфокинетики или ИИ, не все клиники по лечению бесплодия оснащены данным вы-

сокотехнологичным оборудованием, что на сегодняшний день является одним из главных ограничений по применению данного метода.

Проведение морфологической оценки и классификация эмбрионов на третий сутки развития является Основным недостатком переноса эмбриона на стадии дробления по сравнению с переносом на стадии бластоцисты. Одна из причин низкой эффективности программ с переносом дробящихся эмбрионов третьего дня по сравнению с бластоцистами является повышенная анеуплоидность. Эмбрионы на стадии дробления обычно демонстрируют высокий уровень хромосомных анеуплоидий. Так, около 60% от всех дробящихся эмбрионов на третий день развития имеют как минимум 1 анеуплоидный бластомер, а по статистике только 1 из 5 эмбрионов способен к имплантации [33, 34]. При этом, среди женщин в возрасте 36 лет и старше 59% эмбрионов, оцененных как «отлично» на третий день развития, были анеуплоидными по сравнению с 35% бластоцист с оценкой «отлично» на 5-й день [23]. Следует отметить, что даже в группе пациентов моложе 35 лет у эмбрионов с лучшей морфологией и соответствующим днем развития уровень анеуплоидий составляет 56% [35].

На сегодняшний день нет единого общего мнения об уровне анеуплоидий у дробящихся эмбрионов третьего дня. Например, в работе Orvieto с соавт. после выполнения биопсии бластомеров у 30 эмбрионов на третий день зуплоидными были 19 (63,3%), однако в результате культивирования 12 (66,6%) эмбрионов остановились в развитии и только 7 (58,3%) развились до бластоцисты [11].

Согласно результатам данного исследования, в группе А гораздо чаще переносили дробящиеся эмбрионы хорошего качества 86,5%, по сравнению с группой Б, где только в 73,3% на перенос выбирали как минимум 1 бластоцисту хорошего качества ( $p < 0,01$ ). Несмотря на то, что компетентность группы А была выше, чем группы Б, показатели ЧНКБ, ЧИ, ЧПБ и живорождения были гораздо выше при переносе эмбрионов на пятый день развития (группа Б) по сравнению с переносом дробящихся эмбрионов на третий день развития (группа А). Учитывая, представленные ранее публикации, об увеличенном уровне анеуплоидии дробящихся эмбрионов третьего дня [23, 33, 35], можно предположить, что это явилось одной из причин высокой частоты ранних потерь беременностей в группе А по сравнению с группой Б (44,8 против 14,3%,  $p < 0,01$ , соответственно). В исследованиях подтверждается связь между частотой ранних потерь беременности и уровнем анеуплоидии эмбрионов [36, 37].

**Заключение:** Анализ результатов данного исследования показал, что эффективность программ ЕЦ и МЕЦ у пациенток с «бедным» ответом была достоверно выше при переносе бластоцист на пятый день развития в сравнении с переносом дробящихся эмбрионов третьего дня. Использование продленного протокола культивирования увеличивало число отмен эмбриотрасферов в связи с отсутствием бластоцист хорошего качества. Однако, перерасчет эффективности на ТВПФ не выявил разницы в частоте наступления беременности в исследуемых группах. С целью снижения ранних потерь беременности при переносе эмбрионов на третий день развития и для увеличения эффективности программ ВРТ в протоколах ЕЦ и МЕЦ наиболее целесообразно использовать продленное культивирование до пятого дня.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Xin ZM., Xu B., Jin HX., Song WY., Sun YP. Day 3 embryo transfer may have better pregnancy outcomes in younger than 35-year-old patients with poor ovarian response // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2012. – Vol. 29(10). – P. 1077-1081. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9830-y>
2. Montoya-Botero P., Polyzos N. The endometrium during and after ovarian hyperstimulation and the role of segmentation of infertility treatment // *Best Pract. Res. Clin. End. Metab.* – 2019. – Vol. 33(1). – P. 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.003>
3. Di Guardo F., Blockeel C., De Vos M., Palumbo M., Christoforidis N., Tournaye H., Drakopoulos P. Poor ovarian response and the possible role of natural and modified natural cycles // *Ther. Adv. Reprod. Health.* – 2022. – Vol. 16. <https://doi.org/10.1177/26334941211062026>
4. Zegers-Hochschild F., Adamson G., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R., Rienzi L., Sunde A., Schmidt L., Cooke I., Simpson J., van der Poel S. The international glossary on infertility and fertility care, 2017 // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108(3). – P. 393-406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
5. Youssef M., Wely van M., Al-Inany H., Madani T., Jahangiri N., Khodabakhshi S., Alhalabi M., Akhondi M., Ansari-pour S., Tokhmechy R., Zarandi L., Rizk A., El-Mohamedy M., Shaer E., Khattab M., Mochtar M., Veen van der F. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32(1). – P. 112-118. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew282>
6. Moffat R., Hansali C., Schoetzau A., Ahler A., Gobrecht U., Beutler S., Raggi A., Sartorius G., De Geyter C. Randomised controlled trial on the effect of clomiphene citrate and gonadotropin dose on ovarian response markers and IVF outcomes in poor responders // *Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 36(4). – P. 987-997. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa336>
7. Maheshwari A., Hamilton M., Bhattacharya S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? // *Repr. Biomed/ Online.* – 2016. – Vol. 32(2). – P. 142-146. 1. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.016>
8. Glujovsky D., Quinteiro R., Alvarez Sedo C., Ciapponi A., Cornelisse S., Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology // *Cochr. Data. of Syst. Rev.* – 2022. – Vol. 19(5). – Art. ID: CD002118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub6>
9. Neblett M., Kim T., Jones T., Baumgarten S., Coddington C., Zhao Y., Shenoy C. Is there still a role for a cleavage-stage embryo transfer? // *F. S. Rep.* – 2021. – Vol. 29(3). – P. 269-274. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2021.06.004>
10. Goldman R., Racowsky C., Farland L., Munné S., Ribustello L., Fox J. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32(4). – P. 853-859. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex008>
11. Orvieto R., Jonish-Grossman A., Maydan S., Noach-Hirsh M., Dratviman-Storobinsky O., Aizer A. Cleavage-stage human embryo arrest, is it embryo genetic composition or others? // *Repr. Biol. End.* – 2022. – Vol. 20(1). – P. 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00925-2>
12. Niakan K., Han J., Pedersen R., Simon C., Pera R. Human pre-implantation embryo development // *Development.* – 2012. – Vol. 139(5). – P. 829-841. <https://doi.org/10.1242/dev.060426>
13. Polyzos N., Corona R., Van De Vijver A., Blockeel C., Drakopoulos P., Vloeberghs V., De Vos M., Camus M., Humaidan P., Tournaye H. Corifollitropin alfa followed by hpHMG in GnRH agonist protocols. Two prospective feasibility studies in poor ovarian responders // *Gyn. End.* – 2015. – Vol. 31(11). – P. 885-890. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1065481>
14. Zhang Y., Zhang C., Shu J., Guo J., Chang HM., Leung P., Sheng J-Z., Huang H. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis // *Hum. Reprod. Up.* – 2020. – Vol. 26(2). – P. 247-263. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz046>
15. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26(6). – P. 1270-1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>



16. Fernández-Shaw S., Cercas R., Braña C., Villas C., Pons I. Ongoing and cumulative pregnancy rate after cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer using vitrification for cryopreservation: impact of age on the results // *J. Assist. Reprod. Gen.* – 2015. – Vol. 32(2). – P. 177-184. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0387-9>
17. Glujovsky D., Farquhar C. Cleavage-stage or blastocyst transfer: what are the benefits and harms? // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106. – P. 244-250. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.029>
18. Martins W., Nastri C., Rienzi L., Poel van der S., Gracia C., Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes // *Ultra. Obstet. Gyn.* – 2017. – Vol. 49. – P. 583-591. <https://doi.org/10.1002/uog.17327>
19. Kaur P., Swarankar M., Maheshwari M., Acharya V. A comparative study between cleavage stage embryo transfer at day 3 and blastocyst stage transfer at day 5 in in-vitro fertilization/intra-cytoplasmic sperm injection on clinical pregnancy rates // *J. Hum. Repr. Sci.* – 2014. – Vol. 7. – P. 194-197. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.142481>
20. Canovas S., Ross P., Kelsey G., Coy P. DNA methylation in embryo development: epigenetic impact of ART (assisted reproductive technologies) // *BioEssays.* – 2017. – Vol. 39(11). – Art. ID: 1700106. <https://doi.org/10.1002/bies.201700106>
21. Barker D. The origins of the developmental origins theory // *J. Int. Med.* – 2007. – Vol. 261(5). – P. 412-417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
22. Aljahdali A., Airina R., Velazquez M., Sheth B., Wallen K., Osmond C., Watkins A., Eckert J, Smyth N., Fleming T. The duration of embryo culture after mouse IVF differentially affects cardiovascular and metabolic health in male offspring // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(11). – P. 2497-2514. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa205>
23. Papanikolaou E., Kolibianakis E., Tournaye H., Venetis C., Fatemi H., Tarlatzis B., Devroey P. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23(1). – P. 91-99. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem339>
24. Haas J., Meriano J., Laskin C., Bentov Y., Barzilay E., Casper R., Cadesky K. Clinical pregnancy rate following frozen embryo transfer is higher with blastocysts vitrified on day 5 than on day 6 // *J. Assist. Rep. Gen.* – 2016. – Vol. 33(12). – P. 1553-1557. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0818-x>
25. Tannus S., Cohen Y., Henderson S, Ma'mari Al N., Shavit T., Son W-Y., Dahan M. Fresh transfer of day 5 slow-growing embryos versus deferred transfer of vitrified, fully expanded day 6 blastocysts: which is the optimal approach? // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34(1). – P. 44-51. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey351>
26. Polumiskova A., Shishimorova M., Tevkin S., Jussubaliyeva T., The best of the worst: analyze of outcome in artificial reproductive technologies (ART) fresh cycles with transfers of slow-growing embryos and expanded poor-quality blastocysts // *Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 37(Suppl.1). – Art. ID: deac107.128. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac107.128>
27. Chamayou S., Patrizio P., Storaci G., Tomaselli V., Alecci C., Ragolia C., Crescenzo C., Guglielmino A. The use of morphokinetic parameters to select all embryos with full capacity to implant // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2013. – Vol. 30(5). – P. 703-710. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9992-2>
28. Petersen B.M., Boel M., Montag M., Gardner D.K. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3 // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31(10). – P. 2231-2244. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew188>
29. Bartolacci, A., Dal Canto M., Guglielmo M., Mura L., Brigante C., Mignini Renzini M., Buratini J. Early embryo morphokinetics is a better predictor of post-ICSI live birth than embryo morphology: Speed is more important than beauty at the cleavage stage // *Zygote.* – 2021. – Vol. 29(6). – P. 495-502. <https://doi.org/10.1017/S0967199421000253>
30. Nguyen D.P., Pham Q.T., Tran T.L, Vuong L.N., Ho T.M. Blastocyst Prediction of Day-3 Cleavage-Stage Embryos Using Machine Learning // *Fertil. Reprod.* – 2021. – Vol. 4. – P. 150-155. <https://doi.org/10.1142/s266131822150016x>
31. Kato K., Ueno S., Berntsen J., Kragh M.F., Okimura T., Kuroda T. Does embryo categorization by existing artificial intelligence, morphokinetic or morphological embryo selection models correlate with blastocyst euploidy rates? // *Reprod. BioMed. Online.* – 2022. – In press. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.09.010>



32. Bori L., Meseguer F., Valera M.A., Galan A., Remohi J., Meseguer M. The higher the score, the better the clinical outcome: retrospective evaluation of automatic embryo grading as a support tool for embryo selection in IVF laboratories // Hum. Reprod. – 2022. – Vol. 37(6). – P. 1148–1160. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac066>
33. Mantzouratou A., Delhanty J. Aneuploidy in the human cleavage stage embryo // Cytogen. Gen. Res. – 2011. – Vol. 133(2-4). – P. 141-148. <https://doi.org/10.1159/000323794>
34. Maurer M., Ebner T., Puchner M., Mayer R.B., Shebl O., Oppelt P., Duba H.C. Chromosomal Aneuploidies and Early Embryonic Developmental Arrest // Int J Fertil Steril. – 2015. – Vol. 9(3). – P. 346-353. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4550>
35. Munné S., Chen S., Colls P., Garrisi J., Zheng X., Cekleniak N., Lenzi M., Hughes P., Fischer J., Garrisi M., Tomkin G, Cohen J. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos // Rep. Bio. Online. – 2007. – Vol. 14(5). – P. 628-634. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61057-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61057-7)
36. Gu C., Li K., Li R., Li L., Li X., Dai X., He Y. Chromosomal Aneuploidy Associated with clinical characteristics of pregnancy loss // Front Genet. – 2021. – Vol. 12. – P. 667-697. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.667697>
37. Ouyang Y., Tan Y., Yi Y., Gong F., Lin G., Li X., Lu G. Correlation between chromosomal distribution and embryonic findings on ultrasound in early pregnancy loss after IVF-embryo transfer // Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 31(10). – P. 2212-2218. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew201>

## ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІК ТЕХНОЛОГИЯЛАР БАҒДАРЛАМАЛАРЫНЫҢ ТАБИҒИ ЖӘНЕ ТҮРЛЕНДІРІЛГЕН ЦИКЛДАРЫНДА ЭМБРИОНДАРДЫ ҰЗАРТЫП КУЛЬТИВАЦИЯЛАУ

*А.О. Полумискова<sup>1</sup>, М.С. Шишиморова<sup>1</sup>, С.И. Тевкин<sup>1</sup>, Т.М. Джусубалиева<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> ЖШС “Репродуктивтік Медицина Институты”, Алматы, Қазақстан Республикасы*

### Андатпа

**Өзектілігі:** Әйелдердің 20%-де қосалқы репродуктивтік технологиялардың (ҚРТ) бағдарламаларында аналық бездердің пайдаланатын гормондық ынталандырылуына әлсіз қайтарым байқалады. «Аз» қайтарымды жүргізудің тиімді тактикасының бірі табиғи циклде (ТЦ) немесе түрлендірілген-табиғи циклде (ТТЦ) ЭКО/ИКСИ бағдарламаларын жүргізу болып табылады. Ұзартылған культивациялау эмбриондардың селекциясын жақсартуға, ҚРТ бағдарламаларының тиімділігін арттыруға және көшіріп салынатын эмбриондардың санын азайтуға мүмкіндік береді. «Аз» қайтарымдарда ұзартылған культивациялаудың көмегімен эмбриондарды қосымша селекциялауды қолдану тиімсіз болуы мүмкін.

**Зерттеудің мақсаты** – табиғи және түрлендірілген табиғи циклдерді жүргізу кезінде эмбриондарды дамудың үшінші немесе бесінші күнінде көшіріп салумен ҚРТ бағдарламаларының тиімділігін салыстыру.

**Әдістері:** 2013 жылғы қаңтар 2019 жылғы желтоқсан аралығында Алматы қ. Репродуктивтік медицина институтында (РМИ) өткен табиғи және түрлендірілген табиғи циклдердегі ЭКО/ИКСИ бағдарламаларына талдау жасалды. Табиғи немесе модификацияланған табиғи циклде бағдарламадан өткен науқастар 2 топқа бөлінді: А тобы – дамудың үшінші күнінде эмбриондарды көшіріп салумен 185 цикл және Б тобы – бесінші күнінде эмбриондарды ұзартылған культивациялаумен және көшіріп салумен 171 бағдарлама.

**Нәтижелері:** Дамудың бесінші күнінде көшіру кезінде ҚРТ бағдарламаларының тиімділігін талдау үшінші күнмен салыстырғанда ЧКБ және ЧИ (В тобының 25,7 және 22,1%-не А тобының 15,14 және 12,72% қарсы, тиісінше  $p > 0,05$ ) анық өскенін көрсетті. ЧПБ бойынша 21,9% қарсы 8,1 ( $p < 0,001$ ) ЭКО/ИКСИ табиғи және түрлендірілген табиғи циклдерін жүргізу кезінде үшінші немесе бесінші тәулікте көшіріп салу барысында нақты айырмашылықтар анықталды. Соңына жетпей қалған жүктіліктер Б тобына қарағанда А тобында едәуір жоғары болды және 14,3%-ке қарсы 44,8 құрады ( $p < 0,01$ ). ТЦ мен ТТЦ-да тірі туу көрсеткіші үшінші тәулікпен салыстырғанда бесінші тәулікте көшіріп салуды жүргізу кезінде айтарлықтай жоғары (8,11% қарсы 21,9,  $p < 0,001$ ).

**Қорытынды:** Зерттеу барысында алынған нәтижелер талдамасы ЭКО/ИКСИ табиғи және түрлендірілген табиғи циклдерін жүргізу кезінде бағдарламалардың тиімділігі үшінші күнінде бөлшектенген эмбриондарды көшіріп салумен салыстырғанда дамудың бесінші күнінде бластоцистті көшіріп салуды таңдаған кезде айтарлықтай жоғары екенін көрсетті.

**Кілтті сөздер:** қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ), табиғи цикл, түрлендірілген табиғи цикл, бөлшектену кезеңі, бластоцисттер кезеңі, ұзартылған культивациялау, эмбриондарды көшіріп салу.

## EXTENDED EMBRYO CULTURE IN NATURAL AND MODIFIED CYCLES IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

A.O. Polumiskova<sup>1</sup>, M.S. Shishimorova<sup>1</sup>, S.I. Tevkin<sup>1</sup>, T.M. Jussubaliyeva<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> “Institute of Reproductive Medicine” LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** About 20% of women undergoing assisted reproductive technology art (ART) programs encounter low response following ovarian stimulation. One of the effective medical strategies for “poor” responders is to conduct IVF / ICSI programs in a natural or modified natural cycle. The application of extended embryo culture improved embryo selection, increased ART programs’ effectiveness, and reduced the number of embryos per transfer. But in the case of “poor” responders, the additional embryo selection by applying extended embryo culture may not be effective.

**The purpose** is to compare the effectiveness of ART programs with embryo transfer on the third or fifth day of development in natural and modified natural cycles.

**Methods:** This study included natural or modified natural IVF/ICSI cycles conducted in 2013-2019 at the Institute of Reproductive Medicine (Almaty, Kazakhstan). The patients who underwent natural or modified natural IVF/ICSI cycles were divided into two groups: group A (185 cycles), with embryo transfer on Day 3 of development, and group B (171 cycles), with extended embryo culture and embryo transfer on Day 5.

**Results:** The clinical pregnancy rate and implantation rate were significantly increased in group B (Day 5 embryo transfer) compared to group A (Day 3 embryo transfer): 25,7 and 22,1% vs. 15,14 and 12,72%, respectively ( $p < 0,05$ ). The ongoing pregnancy rate was significantly higher in group B: 21,9 vs. 8,1% ( $p < 0,001$ ). The miscarriage rate was higher in group A: 44,8 vs. 14,3% ( $p < 0,001$ ). The live birth rate was significantly lower in group A: 8,11 vs. 21,9% ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** Our study showed that blastocyst transfers are more effective in natural and modified natural cycles than cleavage-stage embryo transfers, even in the case of “poor” responders.

**Keywords:** assisted reproductive technologies (ART), natural cycle (NC), modified natural cycle (mNC), cleavage-stage, blastocyst-stage, extended cultivation, embryo transfer.

---

#### Данные авторов:

**Полумискова Анастасия Олеговна** – старший эмбриолог лаборатории ВРТ, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан; e-mail: a.polumiskova@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2782-9236>

**Шишиморова Мария Сергеевна** – канд. биол. наук, генетик, руководитель по науке Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан; e-mail: shishimorova\_m@irm.kz; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

**Тевкин Сергей Иванович** – канд. биол. наук, эмбриолог лаборатории ВРТ, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан; [tevkins@rambler.ru](mailto:tevkins@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4876-0327>

**Джусубалиева Тамара Муфтаховна** – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог высшей категории, директор Института репродуктивной медицины, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью, Алматы, Казахстан; e-mail: [jussubaliyeva.t@irm.kz](mailto:jussubaliyeva.t@irm.kz); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8194-764X>

**Адрес для корреспонденции:** Шишиморова М.С., ТОО «Институт репродуктивной медицины», ул. Толе би 99, г. Алматы, 050012, Республика Казахстан.

#### Вклады авторов:

вклад в концепцию – Полумискова А.О., Шишиморова М.С.

научный дизайн – Полумискова А.О., Тевкин С.И.

исполнение заявленного научного исследования – Полумискова А.О.

интерпретация заявленного научного исследования – Полумискова А.О., Тевкин С.И., Шишиморова М.С.

создание научной статьи – Полумискова А.О., Шишиморова М.С., Джусубалиева Т.М.

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

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

УДК: 618.177–089.888.11

DOI: 10.37800/RM.3.2022.87-92

## НАСТУПЛЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДЫ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ РАСПОЛОЖЕНИЯ ПРОНУКЛЕУСОВ В ООЦИТАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИОНОФОРА КАЛЬЦИЯ

М. П. Яхьярова<sup>1</sup>, И.А. Заставский<sup>1</sup>, А.В. Ким<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ТОО «Институт Репродуктивной Медицины», Алматы, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Непрерывное совершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) помогает преодолеть практически все виды бесплодия. В настоящее время в репродуктивной медицине широко используется интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ), которая позволяет получить оплодотворенные ооциты в случаях тяжелого мужского или идиопатического бесплодия. Но даже зиготы с двумя пронуклеусами не всегда могут правильно развиваться и дойти до стадии бластоцисты. Важным критерием для образования нормальной бластоцисты является центральное расположение пронуклеусов в зиготе. Поиск методов, повышающих эффективность программ ВРТ, является одним из наиболее актуальных вопросов репродуктивной медицины.

**Цель исследования** – изучить влияние ионофора кальция на расположение пронуклеусов в зиготах, развившихся из недостаточно активированных ооцитов, и частоту наступления беременности после переноса эмбрионов на стадии бластоцисты.

**Методы:** В статье описаны 5 клинических случаев применения ионофора кальция после неудачных программ ИКСИ. Во всех случаях отмечалось нецентральное расположение пронуклеусов в предыдущих программах. Для коррекции расположения пронуклеусов в оплодотворенных ооцитах использовался ионофор кальция после метода ИКСИ.

**Результаты:** Наступление клинической беременности отмечалось в 80% случаев. После использования ионофора кальция 83% ооцитов были нормально оплодотворены и имели центральное расположение пронуклеусов. Также было получено 40% бластоцист хорошего и отличного качества. У 4-х пациенток наблюдалась одноплодная беременность и на данный момент все беременности окончились родами. Исход программы у 5-й пациентки остался неизвестен.

**Заключение:** Активация ооцитов ионофором кальция после ИКСИ может быть использована для коррекции локализации пронуклеусов, что может влиять на эффективность имплантации бластоцисты и, соответственно, на благополучный исход программы ВРТ.

**Ключевые слова:** Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит, ионофор кальция, пронуклеусы, искусственная активация ооцитов (ИАО), беременность.

**Введение:** При оплодотворении у млекопитающих сперматозоид инициирует серию физиологических реакций, которые активируют развитие зрелого ооцита, задержанного в метафазе II, в зиготу и ранний эмбрион. В метафазе II у ооцитов млекопитающих наблюдается отчетливая серия колебаний концентрации свободного цитозольного Ca<sup>2+</sup>, которые продолжаются в течение нескольких часов после взаимодействия гамет [1]. Иницирование колебаний концентрации кальция в цитоплазме ооцита происходит при взаимодействии с белками сперматозоида – фосфолипазой C дзета (англ. Phospholipase C  $\zeta$ , PLC $\zeta$ ) и факторами активации сперматозоидов (англ. Sperm-born Oocyte Activating Factors, SOAF), среди которых наибольшее внимание уделено постакросомальному WW-домен-связывающему белку (англ. Post Acrosomal WW-Domain-binding Protein, PAWP) [2]. Перечисленные протеины играют решающую роль в инициации колебаний Ca<sup>2+</sup> и, следовательно, в успехе нормального развития зиготы. Мутации и аномалии PAWP, а также дефицит свободного Ca<sup>2+</sup> могут негативно сказываться на эффективности оплодотворения и дробления вследствие недостаточной активации ооцитов (ИАО). Это остается основной причиной полного отсутствия или низкого уровня оплодотворения в программах ВРТ. В настоящее время для преодоления этой проблемы рассматриваются различные подходы к искусственной активации ооцитов (ИАО), включающие механические, электрические или химические стимулы [3].

ИАО применяется в области репродуктивной медицины уже более 10 лет и показывает высокую эффективность у пар с полным отсутствием оплодотворения и тяжелыми случаями мужского бесплодия [4-8], но остается экспериментальной методикой. ИАО исследуется на животных моделях с 1970х годов. Первые исследования показали, что химический стимул ионофором A23187 высвобождает Ca<sup>2+</sup> из внутриклеточных запасов, а прямая инъекция Ca<sup>2+</sup> в яйцеклетки мыши индуцирует развитие партеногенетических эмбрионов, которые доходили до стадии бластоцисты [9]. ИАО не имитирует процесс оплодотворения в точности, но вызывает один большой

скачок  $Ca^{2+}$ . Поэтому наиболее распространенный протокол активации яйцеклеток человека включает готовый к использованию ионофор A23187 после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) [10].

Помимо прочего, свободный цитозольный кальций оказывает влияние на локализацию и слияние пронуклеусов в зиготе. Он участвует в ингибировании работы циклин-зависимых протеинкиназ и инициирует продолжение клеточного цикла яйцеклетки [3].

В настоящее время происходит поиск диагностических подходов в прогнозировании НАО в программах ВРТ. Так, использование иммунофлуоресцентного анализа гена фосфолипазы С дзета в сперматозоидах позволяет с высокой точностью определять вероятность НАО и возможность применения таргетной терапии у пациентов с аномалиями этого протеина [11].

Мы предполагаем, что при дефиците свободного кальция может наблюдаться оплодотворение с нецентральным расположением пронуклеусов. Часто при подсадке эмбрионов, развившихся из таких зигот, беременность не наступает. Ионофор кальция может быть рекомендован для ИАО у пар, имеющих в анамнезе неудачные попытки ИКСИ, периферическую локализацию пронуклеусов в ооцитах или отсутствие беременности после переноса бластоцист, сформировавшихся из зигот с нецентральным расположением ядер.

**Цель исследования** – изучить влияние ионофора кальция на расположение пронуклеусов в зиготах, развившихся из недостаточно активированных ооцитов, и частоту наступления беременности после переноса эмбрионов на стадии бластоцисты.

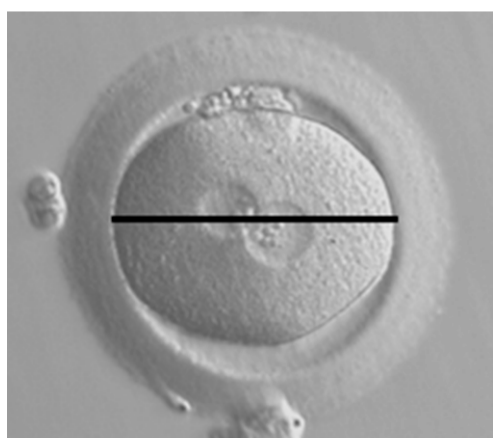
**Материалы и методы:** В нашем исследовании участвовали 5 пар с первичным бесплодием, из них у двух наблюдалось бесплодие неясного генеза. В трёх парах у

мужчин отмечалось снижение концентрации и морфологии сперматозоидов, а при оплодотворении в зиготах пронуклеусы имели нецентральное положение, что свидетельствовало о НАО. В предыдущих циклах (1-2 попытки) у этих пар не применялся ионофор кальция. В нашей статье мы провели сравнение пациентов одной и той же группы, у которых в предыдущей попытке мы не применяли ионофор кальция, а во второй попытке использовали ионофор. В предыдущих попытках (без ионофора) нами были получены в среднем 5 ооцитов, из них были успешно оплодотворены 79%. При этом, все зиготы имели нецентральное расположение пронуклеусов. После переноса бластоцист случаев беременности отмечено не было.

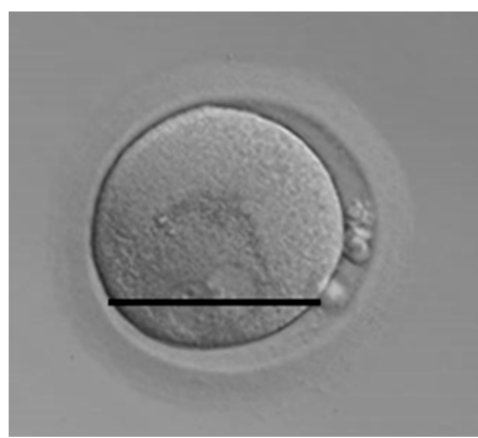
Процедура ИКСИ проводилась стандартным методом [12] на инвертированном микроскопе Olympus IX73. ИАО проводили при помощи ионофора кальция (94260, Kitazato Corp., Япония) в течение 10 минут после инъекции сперматозоида. После осуществлялась промывка клеток культуральной средой (SAGE, Дания) и дальнейшее культивирование до 5-х суток при 37°C и 6.3%  $CO_2$  в инкубаторе ESCO MIRI TL. Оценка оплодотворения осуществлялась спустя 16–18 часов. Перенос эмбрионов в полость матки осуществлялся на 5 сутки.

Так как данная методика является экспериментальной, то активация ионофором кальция была проведена с письменного разрешения пациентов.

**Результаты:** В цикле, где для ИАО был использован ионофор кальция, было получено 83% корректно оплодотворенных ооцитов. Из них, 88% имели центральное расположение пронуклеусов (рисунок 1 А), а оставшиеся 12% – нецентральное (рисунок 1 Б). Бластоцисты, развившиеся из зигот с центральным положением пронуклеусов, были отобраны для переноса в полость матки (таблица 1).



А



Б

Рисунок 1 – Центральное (А) и нецентральное (Б) расположение пронуклеусов



Таблица 1 – Результаты программ ВРТ с применением ионофора кальция у 5 пар с первичным бесплодием

Показатели	Группы			
	Ионофор кальция (-)		Ионофор кальция (+)	
	Средний показатель на пациента (общий показатель в группе)	%	Средний показатель на пациента (общий показатель в группе)	%
Число ооцитов	7±3 (42)		8±2 (41)	
Частота оплодотворения	5±2 (31)	79%	6±3 (34)	83%
Наступление дробления	4±2 (29)	93,5%	6±3 (32)	94%
Частота бластуляции	3±1(14)	48%	4±1(18)	56%
Частота имплантации	0 (5)	0%	4 (5)	80%
Частота наступления клинической беременности	0 (5)	0%	4 (5)	80%
Частота живорождения	0 (5)	0%	4 (5)	80%
Полное отсутствие оплодотворения	11 (42)	26%	9 (41)	22%

Наступление беременности было отмечено у 4 из 5 (80%) пациенток, все эти беременности окончились родами. Статус одной из пациенток остался неизвестен.

**Обсуждение:** На сегодняшний день все большее число исследований показывают эффективность и безопасность применения для ИАО химических индукторов, таких как ионофоры. Это положительно влияет на частоту оплодотворения, образования бластоцист, имплантации, наступления беременности и повышает коэффициент живорождения, причем не сказывается на частоте выкидышей, врожденных аномалий и соотношении полов у рожденных детей [13, 14]. E. Isachenko et al. также рассмотрели применение ионофора кальция у пациентов с нецентральной локализацией пронуклеусов и отметили успешное наступление беременности при коррекции ионофором [15]. Исследователями из Турции показана эффективность применения ионофора кальция у 946 пациенток со сниженным овариальным резервом при нормальных параметрах спермы их партнеров: частота оплодотворения, имплантации, беременности и живорождения для группы с ионофором кальция и контрольной группы составили 60,7% и 55,4%, 12,8% и 10,7%, 21% и 12,8% и 10,9% и 6,1%, соответственно [16].

**Заключение:** Наше исследование показало, что применение ионофора кальция у пациенток, прошедших ряд неудачных программ ИКСИ (1-2 неудачных попыток на пару), позволяет скорректировать последствия НАО. Искусственная активация ооцитов ионофором кальция положительно сказалась на результатах имплантации эмбриона и наступления беременности. Из 4 известных случаев все завершились рождением здоровых детей. Необходимо собрать больше статистических данных для исследования, чтобы подтвердить реальность улучшения процедуры коррекции пронуклеусов с использованием ионофора кальция.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Swann K. The role of Ca<sup>2+</sup> in oocyte activation during In Vitro fertilization: Insights into potential therapies for rescuing failed fertilization // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* – 2018. – Vol. 1865, №11, Part B. – P. 1830-1837. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.05.003>.
2. Zafar M.I., Lu Sh., Li H. Sperm–oocyte interplay: an overview of spermatozoon’s role in oocyte activation and current perspectives in diagnosis and fertility treatment // *Cell Biosci.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 4. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00520-1>.
3. Kashir J., Ganesh D., Jones C, Coward K. Oocyte activation deficiency and assisted oocyte activation: mechanisms, obstacles and prospects for clinical application // *Hum. Reprod. Open.* – 2022. – Vol. 2022, № 2. – P. hoac003. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac003>.
4. Chansel–Debordeaux L., Dandieu S., Bechoua S., Jimenez C. Reproductive outcome in globozoospermic men: update and prospects // *Andrology.* – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 1022-1034. <https://doi.org/10.1111/andr.12081>.
5. Eftekhar M., Janati S, Rahsepar M., Aflatoonian A. Effect of oocyte activation with calcium ionophore on ICSI outcomes in teratospermia: A randomized clinical trial // *Iran. J. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 11, № 11. – P. 875-882. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941389/>.
6. Sanusi R., Yu Y., Nomikos M., Lai F.A., Swann K. Rescue of failed oocyte activation after ICSI in a mouse model of male factor infertility by recombinant phospholipase C $\zeta$  // *Mol. Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 21, № 10. – P. 783-791. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav042>.
7. Tavalae M., Nasr–Esfahani M.H. Expression profile of PLC $\zeta$ , PAWP, and TR-KIT in association with fertilization potential, embryo development, and pregnancy outcomes in globozoospermic candidates for intra–cytoplasmic sperm injection and artificial oocyte activation // *Andrology.* – 2016. – Vol. 4 (5). – P. 850-856. <https://doi.org/10.1111/andr.12179>.
8. Janghorban–Laricheh E., Ghazavi–Khorasgani N., Tavalae M., Zohrabi D., Abbasi H., Nasr-Esfahani M. An association between sperm PLC $\zeta$  levels and varicocele? // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016. – Vol. 33, № 12. – P. 1649-1655. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5171900/>.
9. Anifandis G., Michopoulos A., Daponte A., Chatzimeletiou K., Simopoulou M., Messini K., Polyzos N., Vassiou K., Dafopoulos K., Goulis D. Artificial oocyte activation: physiological, pathophysiological and ethical aspects // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2019. – Vol. 65 (1). – P. 3-11. <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1516000>.
10. Miller N, Biron–Shental T., Sukenik–Halevy R., Klement A.H., Sharony R., Berkovitz A. Oocyte activation by calcium ionophore and congenital birth defects: a retrospective cohort study // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 3. – P. 590-596.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.025>.
11. Jones C., Meng X., Coward K. Sperm factors and egg activation: Phospholipase C zeta (PLCZ1) and the clinical diagnosis of oocyte activation deficiency // *Reprod. Camb. Engl.* – 2022. – Vol. 164 (1). – P. F53-F66. <https://doi.org/10.1530/REP-21-0458>.
12. Jose De Los Santos M., Apter S., Coticchio G., Debrock S., Lundin K., Plancha C.E., Prados F., Rienzi L., Verheyen G., Woodward B., Vermeulen N. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015) // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31 (4). – P. 685-686. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew016>.
13. Shan Y., Zhao H., Zhao D., Wang J., Cui Y., Bao H. Assisted Oocyte Activation with Calcium Ionophore Improves Pregnancy Outcomes and Offspring Safety in Infertile Patients: A Systematic Review and Meta–Analysis // *Front. Physiol.* – 2022. Vol. 12. – P. 751905. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.751905>.
14. Darwish E., Magdi Y. A preliminary report of successful cleavage after calcium ionophore activation at ICSI in cases with previous arrest at the pronuclear stage // *Reprod. Biomed. Online.* – 2015. – Vol. 31 (6). – P. 799-804. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.08.012>.
15. Isachenko E., Isachenko V/, Todorov P., Ostashko V., Kreienberg R., Kaufmann M., Sterzik K., Wiegratz I. Pregnancy after the calcium ionophore correction of pronuclei position in oocytes after intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94 (7). – P. 2770.e3-5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.034>.
16. Caglar Aytac P., Bulgan Kilicdag E., Haydardedeoglu B., Simsek E., Cok T., Ayse Parlakgumus H. Can calcium ionophore “use” in patients with diminished ovarian reserve increase fertilization and pregnancy rates? A randomized, controlled study // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104 (5). – P. 1168-1174. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1163>.

## КАЛЬЦИЙ ИОНОФОРЫН ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ ООЦИТТЕРДЕГІ ПРОНУКЛЕУСТЕРДІҢ ОРНАЛАСУЫ ТҮЗЕТІЛГЕН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ЖҮКТІЛІК ЖӘНЕ БОСАНУ

*М. П. Яхьярова<sup>1</sup>, И.А. Заставский<sup>1</sup>, А.В. Ким<sup>1</sup>*

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

### Андатпа

**Өзектілігі:** Қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) әдістерін үздіксіз жетілдіру бедеуліктің көптеген түрлерін емдеуге көмектеседі. Қазіргі уақытта интрацитоплазмалық сперматозоидтың инъекциясы (ИКСИ) ұрықтандырылған ооциттерді алуға мүмкіндік беретін ауыр ерлер бедеулігі немесе идиопатиялық бедеулік жағдайында репродуктивті медицинада кеңінен қолданылады. Бірақ екі пронуклеусті зиготалардың өзі әрқашан дұрыс дамып, бластоциста сатысына жете алмайды. Қалыпты бластоцистаның түзілуінің маңызды критерийі – пронуклеустердің зиготадағы орталық орналасуы. ҚРТ бағдарламаларының тиімділігін арттыратын әдістерді іздеу – репродуктивті медицинадағы ең өзекті мәселелердің бірі болып табылады.

**Мақсаты** – ИКСИ бағдарламаларында кальций ионофорын қолдану арқылы пронуклеустердің орналасуын түзету нәтижесінде ооциттерден алынған бластоцисталарды жатыр қуысына тасымалдаудан кейінгі жүктілік және босану туралы хабарлау.

**Әдістер:** Біздің зерттеуіміз сәтсіз ИКСИ бағдарламаларынан кейін кальций ионофорын қолданудың 5 клиникалық жағдайын сипаттайды. Барлық жағдайларда алдыңғы бағдарламаларда пронуклеустердің орталық емес орналасуы байқалған. Ұрықтанған ооциттерде пронуклеустердің орналасуын түзету үшін интрацитоплазмалық инъекциядан кейін кальций ионофоры қолданылды.

**Нәтижелер:** Эмбриондар 5-ші күні жатыр қуысына тасымалданды. Клиникалық жүктіліктің басталуы 80% жағдайда байқалды. Кальций ионофорын қолданғаннан кейін интрацитоплазмалық сперматозоидтың инъекциясы жасалған ооциттердің 83% қалыпты түрде ұрықтандырылды және пронуклеустердің орталық орналасуына ие болды. Сондай-ақ жақсы және өте жақсы сапалы бластоцисттердің 40%-ы алынды. 4 науқаста бір ұрықты жүктілік байқалды және қазіргі уақытта барлық жүктілік босанумен аяқталды. 5-ші науқас бағдарламасының нәтижесі белгісіз болып қалды.

**Қорытынды:** ИКСИ-ден кейін кальций ионофорымен ооциттерді белсендіру пронуклеустердің орналасуын түзету үшін пайдаланылуы мүмкін, бұл бластоциста имплантациясының тиімділігіне және сәйкесінше ҚРТ бағдарламасының сәтті нәтижесіне әсер етуі мүмкін.

*Түйінді сөздер:* ICSI, кальций ионофоры, пронуклеустер, ооциттердің қосалқы активтенуі, жүктілік

## PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN PATIENTS AFTER CORRECTION OF THE POSITION OF PRONUCLEI IN OOCYTES USING A CALCIUM IONOPHORE

*M. P. Yakhyarova<sup>1</sup>, I.A. Zastavskiy<sup>1</sup>, A.V. Kim<sup>1</sup>.*

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

### Abstract

**Relevance:** Continuous improvement of assisted reproductive technologies (ART) helps treat most types of infertility. Currently, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is widely used in reproductive medicine in cases of severe male or idiopathic infertility, which allows for obtaining fertilized oocytes. But even zygotes with two pronuclei cannot always develop correctly and reach the blastocyst stage. An important criterion for forming a normal blastocyst is the central location of the pronuclei in the zygote. The search for methods that increase the effectiveness of ART programs is one of the most current issues in reproductive medicine.

**The study aimed to** report pregnancy and childbirth after the transfer of oocyte-derived blastocysts due to pronuclear position correction using calcium ionophores in ICSI programs.

**Methods:** Our study describes five clinical cases of calcium ionophore use after unsuccessful ICSI programs. In all cases, the non-central position of the pronuclei was noted in previous programs. After intracytoplasmic injection, a calcium ionophore was used to correct the pronuclei position in fertilized oocytes.

**Results:** Embryos were transferred into the uterine cavity on Day 5. The onset of clinical pregnancy was noted in 80% of cases. After using calcium ionophore, 83% of oocytes that received intracytoplasmic sperm injection were normally fertilized and had a central position of pronuclei. Also, 40% of good to excellent-quality blastocysts were obtained. In 4 patients, a singleton pregnancy was observed, and at the moment, all pregnancies ended in childbirth. The outcome of the fifth patient's program remained unknown.

**Conclusion:** Activation of oocytes with a calcium ionophore after ICSI can be used to correct the position of pronuclei, which can affect the efficiency of blastocyst implantation and, accordingly, the successful outcome of the ART program.

*Keywords:* ICSI, calcium ionophore, pronuclei, assisted oocyte activation, pregnancy

**Данные авторов**

**Яхьярова Мухаббат Пархатовна** – магистр биотехнологии, рук. лаборатории ВРТ, ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Казахстан, [yahyagova.m@irm.kz](mailto:yahyagova.m@irm.kz), <https://orcid.org/0000-0002-2885-5719>

**Заставский Иван Александрович** - эмбриолог лаборатории ВРТ, ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Казахстан, [zastavskii.i@irm.kz](mailto:zastavskii.i@irm.kz), <https://orcid.org/0000-0001-8937-1200>

**Ким Алена Владиславовна** - магистр естеств. наук, эмбриолог, ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Казахстан, [alyena982401@gmail.com](mailto:alyena982401@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-4504-8599>

**Адрес для корреспонденции:** Заставский И.А., ТОО «Центр ЭКО», ул. Кабанбай батыра 226, Алматы 050008, Республика Казахстан.

**Вклады авторов:**

Создание и редакция научной статьи, вклад в концепцию и интерпретация данных – **Яхьярова М.П.**

Сбор и анализ данных, создание научной статьи – **Заставский И.А.**

Сбор и анализ данных, создание научной статьи – **Ким А.В.**

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

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



ЭОЖ: 618.1-089

DOI:10.37800/RM.3.2022.93-97

## ЖАТЫР МОЙНЫ ЖҮКТІЛІГІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

З.А. Бекназарова<sup>1</sup>, И.С. Саркулова<sup>1</sup>, Т.Н. Джубанишбаева<sup>1</sup>, С.К. Нысантаева<sup>1</sup>,  
А.Р. Жумадилова<sup>2</sup>, Б.М. Нарседдинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті»  
МЕКЕМЕСІ, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы.

### Андатпа

**Өзектілігі:** Жатыр мойнының жүктілігі, қауіптілігі жағынан жоғары орында, өйткені олар жатыр мойны қан тамырларының эрозиясынан кейінгі күтпеген өмірге қауіп төндіретін қан кетумен бірге жүруі мүмкін. Мұндай жағдайларда науқасты құтқару үшін гистерэктомиа қажет болуы мүмкін.

**Зерттеудің мақсаты:** Клиникалық жағдайды мысалға ала отырып, жатыр мойны жүктілігі бар науқасты емдеудің әр кезеңінде диагностика мен емдеу нәтижелерін көрсету және талдау.

**Әдістері:** Біз зерттеуімізде бақылау әдісін қолдана отырып, мақалада сирек кездесетін жатыр мойны жүктілігі диагнозы қойылған клиникалық жағдай ағымына талдау жасаймыз.

**Нәтижелері:** Мақалада №2 Шымкент қалалық ауруханасының гинекология бөлімшесіне түскен сирек кездесетін жатыр мойны жүктілігінің клиникалық жағдайы ұсынылған. Біз, клиникалық жағдайда жатыр мойны жүктілігі бар науқасты жүргізудің әр кезеңінде диагностика мен емдеу нәтижелерін көрсетеміз. Гинекология бөлімшесіне әйел жыныс жолдарынан қанды бөлінділерге, іштің төменгі бөлігіндегі ауырсынуына, жалпы әлсіздікке шағымданып түсті. Барлық зерттеулердің нәтижесінен кейін жатыр мойны жүктілігі диагнозы қойылды. Осы диагноздан кейін, науқасты одан әрі қарай жүргізу тактикасын шешу үшін дәрігерлердің консилиумын ұйымдастыру туралы шешім қабылданды. Консилиумда дәрігерлер, ағзаны сақтау мақсатында қан кетудің жоғарғы қауіпін ескере отырып, ота жасау туралы шешім қабылдады. Яғни, жатыр артерияларын эмболизациялау, содан кейін жатыр мойны каналын кюретаждау арқылы ұрық жұмыртқасын алып тастау отасы жасалынған. Отадан кейін науқастың жағдайы жақсарды. Ұсынылған клиникалық жағдай жатыр артериясының эмболизациясынан кейін жатыр мойны каналының кюретажы арқылы ұрық жұмыртқасын алып тастау отасы науқастың фертильділігін сақтай отырып, әйелге келесі жүктілікті жоспарлауға мүмкіндік берілді.

**Қорытынды:** Біздің жағдайда эмболизация өте тиімді. Артерия эмболизациясы 2-6 апта бойы тамырларды окклюзия арқылы артериялық айналымды азайтады. Бұл үрдіс көптеген асқынуларды, соның ішінде жамбас инфекциясы, жамбас ауруы, тіндік ишемиялар және ангиографиядан болатын асқынулардың алдын алуға мүмкіндік береді. Емнің нәтижесі, ерте ультрадыбыстық зерттеуден уақтылы өту және дер кезінде диагноз қоюға байланы-

сты. Бұл гистерэктомианы немесе қан құюды қажет ететін өмірге қауіп төндіретін ауыр қан кету ықтималдығын төмендетуі мүмкін.

**Түйінді сөздер:** жатыр мойны жүктілігі, диагноз, жатыр, кюретаж, жатыр мойны өзегі, диагностика.

**Кіріспе:** Жатыр мойны жүктілігі – сирек кездесетін жағдай. Жатыр мойны жүктілігінің ықтимал себептеріне жатырдың анатомиялық ауытқулары, жатыр миомасы, жатыршілік құралды қолдану, эндометрияның атрофиясы, түсік түсіру, кесар тілігі, жатырдың кюретажы және созылмалы эндометрит жатады [1]. Жатыр мойны жүктілігінің жиілігі 1:1000-95000 жағдайда болатын, эктопиялық жүктіліктің сирек кездесетін түрі болып табылады және барлық эктопиялық жүктіліктің 1% - дан азын құрайды [1]. Егер жүктілік бұзылса, пациентте көп көлемде қан кетуі мүмкін және бұл жағдай гистерэктомианы қажет етеді. [2, 3]. Жатыр мойны жүктілігі – бұл жатыр мойны каналының ішіне бластоцисттің имплантациясы. Бұл жүктіліктің ең қауіпті патологияларының бірі, сол аймақта шоғырланған үлкен артериялардың зақымдану қаупі бар, бұл көп қан кетуге әкеледі. Жатыр мойны жүктілігі салыстырмалы түрде сирек кездеседі, бірақ дерлік ең өзекті акушерлік-гинекологиялық мәселе болып табылмайды [4]. Жатыр мойнындағы жүктіліктің сипаттамасы оның пайда болу себептері ұрықтандырылған жұмыртқаны жатырдың денесіне жылжыту мүмкін еместігімен байланысты деп болжайды. Бұл эндометрияның жеткіліксіз дамуымен немесе эмбрионның жатыр қабырғаларына бекітілуіне ықпал ететін толық жетілмеген трофобластпен байланысты болуы мүмкін [5].

**Зерттеудің мақсаты:** Клиникалық жағдайды мысалға ала отырып, жатыр мойны жүктілігі бар науқасты емдеудің әр кезеңінде диагностика мен емдеу нәтижелерін көрсету және талдау.

**Зерттеу әдісі:** Қазіргі таңда бақылау әдісі өте маңызды, олар аурудың табиғи ағымын, процестің таралуын сипаттауға мүмкіндік береді, бірақ олар кез-келген емдеу әдісінің тиімділігі мен қауіпсіздігін сенімді бағалауға мүмкіндік бермейді. Біз зерттеуімізде бақылау әдісін қолдана отырып, мақалада сирек кездесетін жатыр мойны жүктілігі диагнозы қойылған клиникалық жағдай ағымына талдау жасаймыз. Клиникалық жағдайдың жатыр мойны жүктілігінің симптомдарының дамуын мұқият сипаттау және зерттеу, емдеудің тиімділігін бақылау және егер

мүмкін болса, белгілі бір нәтижелері туралы талдаймыз. Әдетте, бұл әлі белгісіз процестер немесе өте сирек кездесетін аурулар туралы ақпаратты береді.

**Нәтижелері:** Науқас туралы мәлімет: 1977 жылы туған әйел (44 жаста), ұлты – казак, қызметі– инженер. Түскен кездегі шағымдары: Жыныс жолдарынан қанды бөліністерге, іштің төменгі бөлігіндегі тартылу сипатындағы ауру сезіміне, жалпы әлсіздік шағымдарымен жедел жәрдем бригадасымен Шымкент қаласының №2 қалалық ауруханасының гинекология бөліміне түскен.

**Ауру анамнезі:** 3 күннен бері жыныс жолдарынан қанды бөліністер мазалайды. Науқас тұрғылықты мекен жайы бойынша емханаға гинеколог дәрігеріне қаралған, онда жатыр мойны жүктілігі диагнозы қойылып, Шымкент қаласының №2 қалалық ауруханасының гинекология бөліміне жіберілді.

**Өмір анамнезі:** Жасына сай өсіп, дамыған. Жұқпалы аурулармен ауырмаған, тұқым қуалаушы аурулары жоқ. Иммуностатусы белгісіз. Жарақаттар, гемотрансфузияны жоққа шығарады. Операция болған жоқ. 13 жастан бастап етеккір, бірден, 3-4 күн, 28 күн аралығында, тұрақты, ауырсынусыз. Соңғы етеккірі 2 ай бұрын. Некеде – 1. 2 жүктілік, 0 босану болды. Дамымаған жүктілік - 1 (2018). Гинекологиялық аурулары жоқ.

**Эпидемиологиялық анамнез:** жұқпалы аурулармен ауырмаған. АИИ, ЖРВИ белгілері жоқ. Ол COVID-19 бар науқастармен байланыста болмаған.

**Объективті зерттеуде:** жалпы жағдайы орташа ауырлықта. Терісі және беткей шырышты қабаттары бозғылт түсті, таза. Перифериялық лимфа түйіндері ұлғаймаған. Дене бітімі-нормостеникалық. Дене қызуы 36,5 0С. Сүт бездері жұмсақ, емізікшелері таза. Өкпесінде везикулярлық тыныс, сырылдар жоқ. ТАЖ-16 минутына. Жүрек тондары тұйық, ырғақты. АҚ 110/70-100/70 мм. сын. бағ. Пульсі 88 минутына. Іші жұмсақ, ауырсынусыз, тыныс алу актісіне қатысады. Перитонеалды симптомдар теріс. Бауыры ұлғаймаған. Көкбауыр пальпацияланбайды. Ұрғылау симптомы екі жақта да теріс. Ісінулер жоқ. Зәр шығаруы еркін, ауырсынусыз.

**Гинекологиялық статусы:** Сыртқы жыныс мүшелері дұрыс дамыған, түктену әйел типтес. Уретра және парауретралды жолдарда ерекшеліктері жоқ. Бартолин бездері ұлғаймаған. Жыныс жолдарынан бөлінділер қанды және орташа мөлшерде.

**Айнамен қарағанда:** Қынап және жатыр мойны қабырғаларының шырышты қабаты цианозды, таза, жатыр мойны жабық. Жыныс жолдарынан бөлінділер қанды, орташа.

**Физикалық тексеру:** Жатыр мойны конус тәрізді. Сыртқы жатыр мойны жабық. Пальпация кезінде ішкі жатыр мойны аймағында 3,5x3,0 см өлшемді түзіліс анықталады, пальпация кезінде сезімтал. Жатыр мөлшері қалыпты, консистенциясы жұмсақ, қозғалмалы, пальпацияға сезімтал. Екі жақтағы қосалқылар пальпацияланбайды, ауырсынусыз. Қынап күмбезі бос, ауырсынусыз. Жыныс жолдарынан бөлінділер қанды, орташа. Жатыр мойны жүктілігі деп болжам диагноз қойылды.

**Зертханалық және диагностикалық зерттеулер:** жал-

пы қан анализі қалыпты, коагулограмма –қалыпты, қанның биохимиялық анализі қалыпты, жалпы зәр анализі қалыпты. Қан тобы - 0(I)-бірінші ; резус-фактор - Rh+ (оң);  
**Аспаптық зерттеулер:** УДЗ қорытындысы: жатыр мойны каналының 3-ші бөлігінде ұрық жұмыртқасы гематоцервикалды фонында 3-4 апталық жүктілік анықталады (жатыр мойнының жүктілігі жоққа шығарылмайды?)

Негізгі шағымдар, қынаптық тексеру және УДЗ қорытындысы бойынша жатыр мойны жүктілігі диагнозы қойылды. Қалыптасқан жағдайды ескере отырып, одан әрі басқару тактикасын шешу үшін дәрігерлер кеңесін (консилиум) шақыру туралы шешім қабылданды. Қан кетудің жоғары қаупін ескере отырып, дәрігерлер кеңесі органды сақтау үшін ота жасауға шешім қабылдады. Жатыр артерияларын эмболизациялау, содан кейін жатыр мойны каналын кюретаж арқылы ұрық жұмыртқасын алып тастау жоспарланды.

**Талқылау:** жатыр мойны жүктілігі сирек кездесетін эктопиялық жүктіліктің ауыр түрі. Ол ұрықтанған жұмыртқаны эндоцервикалды канал деңгейінен төмен имплантациялаумен сипатталады. Жатыр мойнының жүктілігіне көптеген бейімділік факторлар бар, мысалы: жатыршілік процедуралар, жатыршілік ұрықтандыру, экстракорпоралды ұрықтандыру, жамбас қабыну ауруы, лейомиома, жатыршілік құрылғылар және эмбрионның бастапқы аномалиясы. Біздің жағдайда науқас жыныс жолдарынан қанды бөлінділер, іштің төменгі бөлігіндегі ауырсыну, жалпы әлсіздік туралы шағымдармен келді. 3 күн ішінде жыныс жолдарынан қанды бөлінділер мазалаған. Соңғы етеккірі 2 ай бұрын болған. Жыныстық өмір сүреді. Қынаптық тексеру кезінде қынап босанбаған әйелдікі. Жатыр мойны конус тәрізді. Сыртқы жатыр мойны жабық. Ішкі жатыр мойны аймағында пальпация кезінде сезімтал 3,5x3,0 см мөлшеріндегі түзіліс анықталады. Жатырдың мөлшері қалыпты, жұмсақ консистенциялы, қозғалмалы, пальпация кезінде сезімтал. Екі жағындағы қосалқылар пальпацияланбайды, ауырсынусыз. Жыныс жолдарынан бөлінділер қанды, орташа. Жатыр мойны жүктілігі деп болжам диагноз қойылды.

**Зертханалық және диагностикалық зерттеулер:** Жалпы қан анализі қалыпты, Коагулограмма –қалыпты, Қанның биохимиялық анализі қалыпты. Жалпы зәр анализі қалыпты. Қан тобы – 0 (I)-бірінші ; резус-фактор - Rh+ (оң);

**Аспаптық зерттеулер:** УДЗ қорытындысы: Жатыр мойны каналының 3-ші бөлігінде ұрық жұмыртқасы гематоцервикалды фонында 3-4 апталық жүктілік анықталады (жатыр мойнының жүктілігі жоққа шығарылмайды?)

Жыныс жолдарынан бөлінділер қанды, орташа. Алдын ала диагноз қойылғаннан кейін ультрадыбыстық зерттеу жүргізілді, ол гематоцервикс фонында жүктіліктің 3-4 аптасында жатыр мойны каналында орналасқан ұрық жұмыртқасын көрсетті (жатыр мойны жүктілігі жоққа шығарылмайды?). Соңғы диагноздан кейін ағымдағы жағдайды ескере отырып, одан әрі жүргізуді шешу үшін дәрігерлер кеңесін шақыру туралы шешім қабылданды. Қан кетудің жоғары қаупін ескере отырып, дәрігерлер кеңесі ағзаны сақтау үшін жатыр артериясының эмболизациясынан кейін жатыр мойны каналының кюретажы арқылы ұрық

жұмыртқасын алып тастау отасыны жасау туралы шешім қабылдады. Науқасқа отададан кейін 24 сағат бойы қатаң, 4 күн төсек режимі түсіндірілді, отадан кейінгі жалпы жағдайы қанағаттанарлық болды. Іштің төменгі бөлігіндегі қайталанатын ауру сезіміне болды. Объективті зерттеулер қалыпты. Жыныс жолдарынан бөлінділер қан аралас шырышты. 4 тәуліктен кейін науқастың жағдайының тұрақтылығын ескере отырып, емдеудің оң нәтижесін үйге шығару туралы шешім қабылданды. Үйге шығарда берілген ұсыныстар:

- Тұрғылықты жері бойынша гинеколог дәрігерінің бақылауы ұсынылады, 3 ай сайын УДЗ бақылау.

- Антикоагулянттық терапия - Тромбо АКК 75 мг ішке 22:00 3 апта бойы.

**Талқылау:** Ұсынылған клиникалық жағдай жатыр артериясының эмболизациясынан кейін жатыр мойны каналының кюретажы арқылы ұрық жұмыртқасын алып тастау отасы науқастың фертильділігін сақтай отырып, әйелге келесі жүктілікті жоспарлауға мүмкіндік беріледі.

**Қорытынды:** Біздің жағдайда эмболизация өте тиімді. Артерия эмболизациясы 2-6 апта бойы тамырларды ок-

клюзия арқылы артериялық айналымды азайтады [3]. Бұл үрдіс көптеген асқынуларды, соның ішінде жамбас инфекциясы, жамбас ауруы, тіндік ишемиялар және ангиографиядан болатын асқынулардың алдын алуға мүмкіндік береді [4, 5]. Дегенмен, қазіргі уақытта консервативті емдеу тым кеш немесе тиімсіз болған кезде таңдау әдісі болып табылады. Жамбас артериясының эмболизациясы отаға байланысты тәуекелдерді азайтады, кюретаж кезінде немесе одан кейін жаппай қан кетуді болдырмайды және ауруханаға жатқызу уақытын қысқартады. Науқастың ауру тарихын, клиникалық көріністерін және тиісті емтихандарды ескере отырып, диагноз қоюға болады. Клиникалық жағдайды талдай келе осы әдіске жатыр мойны жүктілігін жүргізсек әйелдің фертильділігін сақтауға мүмкіндік береді. Қазіргі уақытта ультрадыбыстық диагностика жатыр мойны жүктілікті анықтау үшін бірінші зерттеу әдісі болып табылады. МРТ ультрадыбысты қолдану арқылы диагноз қою қиын науқастарды анықтай алады. Ерте диагностика бұл асқынуларды жеңілдетеді және пациенттің репродуктивті әлеуетін сақтай алады.

## ӘДЕБИЕТТЕР:

1. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Блюмина И.З., Зубковская Е.В., Севостьянова С.А., Мартынова Н.В. Сохранение репродуктивной функции при шеечной беременности путем применения эмболизации маточных артерий // Совр. проблемы науки и образования. – 2016. – №6. – С. 5-12 [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Blyumina I.Z., Zubkovskaya E.V., Sevost'yanova S.A., Martynova N.V. Soxranenie reproduktivnoj funkcii pri sheechnoj beremennosti putem primeneniya e'mbolizacii matochnyx arterij // Sovr. problemy nauki i obrazovaniya. – 2016. – №6. – S. 5-12 (in Russ.)]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25363>
2. Буянова С.Н., Пучкова Н.В., Мгелиашвили М.В., Барто Р.А. Редкие формы эктопической беременности // Росс. вестник акушера-гинеколога. – 2017. – №17(6). – С. 53 56 [Buyanova S.N., Puchkova N.V., Mgeliasvili M.V., Barto R.A. Redkie formy e'ktopicheskoj beremennosti // Ross. vestnik akushera-ginekologa. – 2017. – №17(6). – S. 53 56 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717653-56>
3. Митичкин А.Е., Доброхотова Ю.Э., Апресян С.В., Громов Д.Г., Димитрова В.И., Папоян С.А., Хлынова С.А., Ишевский А.Г., Слюсарева О.А., Заметаев В.А. Мультидисциплинарный подход в лечении шеечно-перешеечной и шеечной беременности с применением современных малоинвазивных рентгенэндоваскулярных технологий // Мед. совет. – 2018. – №13. – С. 185-191 [Mitichkin A.E., Dobroxotova Yu.E., Apresyan S.V., Gromov D.G., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Xlynova S.A., Ishevskij A.G., Slyusareva O.A., Zametaev V.A. Mul'tidisciplinarnyj podxod v lechenii sheechno-peresheechnoj i sheechnoj beremennosti s primeneniem sovremennyx maloinvazivnyx rentgene'ndovaskulyarnyx texnologij // Med. sovet. – 2018. – №13. – S. 185-191 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/multidistsiplinarnyy-podhod-v-lechenii-sheechno-peresheechnoy-i-sheechnoy-beremennosti-s-primeneniem-sovremennyh-maloinvazivnyh>
4. Селихова М.С., Яхонтова М.А., Зверева Е.С. Современные подходы к ведению пациенток с шеечной беременностью // Вестник ВолГМУ. – 2019. – №4 (72). – С. 136-139 [Selixova M.S., Yaxontova M.A., Zvereva E.S. Sovremennye podxody k vedeniyu pacientok s sheechnoj beremennost'yu // Vestnik VolGMU. – 2019. – №4 (72). – S. 136-139 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-vedeniyu-patsientok-s-sheechnoy-beremennostyu>
5. Фетищева Л.Е., Ушакова Г.А. Редкие формы внематочной беременности. Проблемы диагностики, лечения и восстановления фертильности // Росс. вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 17(4). – С. 11 19 [Fetishheva L.E., Ushakova G.A. Redkie formy vnematochnoj beremennosti. Problemy diagnostiki, lecheniya i vosstanovleniya fertil'nosti // Ross. vestnik akushera-ginekologa. – 2017. – № 17(4). – S. 11-19 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717411-19>

## ШЕЕЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

З.А. Бекназарова<sup>1</sup>, И.С. Саркулова<sup>1</sup>, Т.Н. Джубанишбаева<sup>1</sup>, С.К. Нысантаева<sup>1</sup>,  
А.Р. Жумадилова<sup>2</sup>, Б.М. Нарседдинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Яссауи,  
Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан.

### Аннотация

**Актуальность:** Цервикальная беременность, как правило, связана с высоким риском, поскольку может сопровождаться неожиданным, опасным для жизни, кровотечением после эрозии цервикальных кровеносных сосудов. В таких случаях для спасения пациента может потребоваться гистерэктомия.

**Цель исследования** – показать и проанализировать результаты диагностики и лечения на каждом этапе ведения пациента на примере клинического случая пациентки с шейной беременностью.

**Методы:** В исследовании использован метод наблюдения за изменением клинического состояния в случае редко диагностируемой шейной беременности.

**Результаты:** В статье представлен клинический случай редкой цервикальной беременности у пациентки, поступившей в гинекологическое отделение Шымкентской городской больницы №2. Представлены результаты диагностики и лечения на каждом этапе ведения пациента с шейной беременностью в клинических условиях. В гинекологическое отделение женщина поступила с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, общую слабость. По результатам обследования была диагностирована шейная беременность. После постановки диагноза было решено организовать консилиум врачей для выбора тактики дальнейшего ведения больной. Консилиум врачей принял решение о проведении операции с учетом повышенного риска кровотечения с целью сохранения организма. Была проведена операция по эмболизации маточных артерий с последующим удалением плодного яйца путем выскабливания цервикального канала. После операции состояние больной улучшилось. Предлагаемое вмешательство – операция по удалению плодного яйца через кюретаж цервикального канала после эмболизации маточной артерии с сохранением фертильности матки – позволяет женщине планировать следующую беременность.

**Заключение:** В описанном случае эмболизация оказалась очень эффективной. Артериальная эмболизация снижает артериальную циркуляцию за счет окклюзии сосудов в течение 2-6 недель, что позволяет избежать многих осложнений, включая инфекции органов малого таза, тазовые боли, ишемию тканей и осложнения, вызванные ангиографией. Результат лечения зависит от своевременного прохождения УЗИ на ранних стадиях беременности и своевременной постановки диагноза. Это позволяет снизить вероятность серьезного, опасного для жизни, кровотечения, требующего гистерэктомии или переливания крови.

**Ключевые слова:** шейная беременность, диагноз, матка, выскабливания, зев шейки, диагностика.

## CERVICAL PREGNANCY: A CLINICAL CASE

Z.A. Beknazarova<sup>1</sup>, I.S. Sarkulova<sup>1</sup>, T.N. Dzhubanishbaeva<sup>1</sup>, S.K. Nysantayeva<sup>1</sup>,  
A.R. Zhumadilova<sup>2</sup>, B.M. Narseddinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University,  
Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>JSC South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** Cervical pregnancy is usually associated with high risk, as it can be accompanied by unexpected, life-threatening bleeding after the erosion of cervical blood vessels. A hysterectomy may be required to save the patient in such cases.

**The study aimed** to demonstrate and analyze diagnostics and treatment results at each stage of patient treatment with cervical pregnancy using the example of a clinical case.

**Methods:** The method of monitoring the change of clinical condition in the case of rarely diagnosed cervical pregnancy was used in the study.

**Results:** The article presents a clinical case of rare cervical pregnancy in a patient admitted to the gynecology department of



the Shymkent City Hospital No. 2. We show the results of diagnosis and treatment at each stage of conducting a patient with a cervical pregnancy in clinical conditions.

The woman entered the gynecology department complaining of bloody discharge from the genital tract, lower abdominal pain, and general weakness. After the results of all studies, a cervical pregnancy was diagnosed. At diagnosis, it was decided to organize a council of physicians to decide on further patient management. The council decided on surgery considering the high risk of bleeding. The surgery included embolization of the uterine arteries and removing the ovum by cervical canal curettage. After surgery, the patient's condition improved. The conducted surgery – removing the ovum by cervical canal curettage after the uterine artery embolization while preserving the uterus fertility – allows the woman to plan another pregnancy.

**Conclusion:** Embolization was very effective in the described case. Arterial embolization reduces arterial circulation by occlusion of the vessels for 2-6 weeks. This can prevent many complications, including pelvic infections, pelvic pain, tissue ischemia, and angiography complications. The result of treatment depends on the timely ultrasound in the early stages of pregnancy and timely diagnosis. This can reduce the likelihood of life-threatening heavy bleeding that requires a hysterectomy or blood transfusion.

**Keywords:** cervical pregnancy, diagnosis, uterus, curettage, pharynx, diagnostics

#### Авторлар деректері:

**Бекназарова З.А.** – магистр оқытушы, «Жалпы дәрігерлік практика №1» кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. 87017511996, e-mail: beknazarova.75@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6186-5396>;

**Саркулова И.С.** (хат жазушы автор) – магистр оқытушы, Акушерлік-гинекология кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. 87054979731, e-mail: iroda\_8822@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1425-9286>;

**Джубанишбаева Т.Н.** – оқытушы, Жалпы дәрігерлік практика №2 кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. 87051688662, e-mail: niazkulova76@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3019-6246>;

**Нысантаева С.К.** – оқытушы, Жалпы дәрігерлік практика 2 кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. 87053558163, e-mail: Nsaltanatk@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6689-1369>;

**Жумадилова А.Р.** – Ph.D. доктор, Кафедра меңгерушісі Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Клиникаға кіріспе кафедрасы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, Тел: 87014452282, e-mail: akmaral-aru@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1800-7828>.

**Нарседдинов Б.М.** – оқытушы, Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Клиникаға кіріспе кафедрасы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел: 87085264018, e-mail: beksultanov.94@inbox.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5243-7568>.

**Хат-хабарларға арналған мекен-жай:** Саркулова И.С., Акушерлік-гинекология кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент қ. 8Н9R+7FC, Қазақстан Республикасы

#### Авторлардың қосқан үлесі:

концепцияға қосқан үлесі – **Бекназарова З. А., Саркулова И. С.**

ғылыми дизайн – **Саркулова И. С., Джубанишбаева Т.Н.**

мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – **Нысантаева С.К., Жумадилова А. Р., Нарседдинов Б. М.**

мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – **Бекназарова З. А., Саркулова И.С., Джубанишбаева Т.Н., Нысантаева С.К., Жумадилова А. Р., Нарседдинов Б. М.**

ғылыми мақаланың құрылуы – **Бекназарова З. А., Саркулова И. С., Джубанишбаева Т.Н., Нысантаева С.К., Жумадилова А. Р., Нарседдинов Б. М.**

**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.

## Пост-релиз XIV Международного конгресса КАРМ – 2022

11-12 ноября 2022 года в Астане, в Конгресс центре «Астана», состоялся XIV Международный конгресс КАРМ «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее».

Конгресс традиционно объединил ведущих казахстанских и зарубежных экспертов из 24 стран мира, чтобы вновь поднять важные вопросы бесплодия и репродуктивного здоровья населения Казахстана, обсудить проблемы доступности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), а также дал возможность озвучить свои доклады отечественным и зарубежным участникам.

В работе конгресса приняли участие руководители ведущих научных и клинических центров страны, ведущие специалисты в области репродуктивных технологий из Казахстана, Португалии, Италии, России, Беларуси, Израиля, Великобритании, Японии, США, Украины, Франции, Индии, Узбекистана, Киргизии, Таджикистана – врачи акушеры-гинекологи, представители центров ЭКО, андрологи, эндокринологи, занимающиеся лечением бесплодия, эмбриологи, генетики и молекулярные биологи.

На форуме было представлено более 130 докладов. В состав спикеров вошли: Dr. Bruno Lunenfeld – профессор, доктор медицины, доктор философии, почётный член Американского общества акушеров-гинекологов, почётный член Филиппинского общества акушеров-гинекологов, Израиль, Dr. Adrian Ellenbogen – профессор, директор отделения ЭКО Медицинского центра Hillel Yaffe, Израиль, Dr. Dov Feldberg – профессор, руководитель отделения акушерства и гинекологии им. Хелен Шнайдер медицинского центра им. Рабина, Израиль, Prof. Howard Carp – профессор кафедры акушерства и гинекологии Тель-Авивского университета, почетный клинический профессор Никосийского университета на Кипре, Израиль, Dr. Luca Gianaroli – FRCOG, научный руководитель – S.I.S.Me.R. Отделение репродуктивной медицины – Болонья, Италия, проф. Калинина Елена Андреевна – директор клиники репродуктивного здоровья «АРТ-ЭКО», проф. Корсак Владислав Станиславович – президент РАРЧ, Россия, проф. Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, г. Москва, и многие другие.

Конгресс был организован Казахстанской ассоциацией репродуктивной медицины при поддержке Министерства Здравоохранения РК и Медицинского Университета Астана.

Конгрессу предшествовали мастер-классы по репродуктивной хирургии в клинике ЦКБ УДП при участии ведущих профессоров России, Грузии и Казахстана и мастер-класс по эмбриологии с участием известных эмбриологов из Франции, Испании, Индии, России и Казахстана. В рамках конгресса проведены мастер-классы по наиболее актуальным проблемам эмбриологии в ВРТ, акушерства и гинекологии с участием специалистов из Казахстана, Израиля, Португалии, Италии, России, Беларуси, Японии, Грузии, Индии.

«Сегодня мы обсуждаем самые разные проблемы, включая этические, психологические, медицинские вопросы, связанные с внедрением вспомогательных репродуктивных технологий. Проблем в репродуктологии требующих решений очень много, для этого и проводится данный конгресс. Мы сегодня пригласили к нам специалистов из 24 стран. Спикеры из Франции, Израиля, Германии, Японии, Испании, России и т.д. Поэтому самая современная информация будет доступна нашим казахстанским врачам. В конгрессе участвуют более 50 специалистов и еще более тысячи – в онлайн-режиме», – отметил в интервью журналистам президент конгресса – президент КАРМ, академик НАН РК, доктор мед. наук, проф. Вячеслав Локшин.

Актуальность тематики конференции обусловлена тем, что бесплодный брак остается важной медико-социальной проблемой, решение которой будет способствовать как улучшению демографической ситуации в стране, так и повышению качества жизни пациентов, лишенных возможности иметь детей в силу различных причин. Частота бесплодия составляет в среднем 15% и не имеет тенденции к снижению. Развитие современных методов диагностики позволяет достаточно точно установить основные причины бесплодия и определить методы его лечения. Почти в 40% случаев бесплодие обусловлено патологией репродуктивной системы мужчины. В 30% случаев имеет место комбинированное бесплодие (мужское и женское).

В последние десятилетия в мире накоплен огромный опыт лечения различных форм бесплодия. Большинство существующих методов успешно внедрены в Казахстане. На современном уровне развивается эндовидеохирургия, гормональные методы диагностики и лечения, регистрируются новые лекарственные препараты с высоким профилем безопасности и эффективности. Быстрыми темпами развивается андрология, медицинская генетика, эмбриология и молекулярная биология. Все это привело активному внедрению вспомогательных репродуктивных технологий в практику.

По словам профессора Локшина, самая актуальная проблема репродуктологии Казахстана – это проблема доступности медицинской помощи. «По европейским данным, необходимо проводить от 1000 до 1500 тысяч циклов ЭКО на один миллион населения. Значит, в Казахстане мы должны делать 20-25 тысяч программ. Мы делаем 15000, и только 7000 из них – за счет бюджетных средств. Для того, чтобы получить беременность, нужно в среднем 3 программы ЭКО, но к сожалению, наши женщины могут получить только одну в год», – подчеркнул В.Н. Локшин. Он отметил, что казах-

станские женщины, к сожалению, не достаточно внимательно относятся к своему здоровью. Менее половины женщин регулярно посещают гинеколога. Отмечается низкая распространенность применения контрацептивов. Так, только 11% супружеских пар, не планировавших беременность, используют современные, эффективные контрацептивы. Бесплодие не снижается и держится на одном уровне – 15-20%. Поэтому необходима профилактическая работа, повышение доступности информации, считает казахстанский специалист.

Между тем, в эти дни в казахстанской репродуктологии внедряется преимплантационный генетический скрининг (PGS) – метод, который позволяет ограничить риск пороков и болезней у ребенка и дает многим парам шанс на счастливое родительство. Метод представляет собой исследование клеток эмбриона перед его подсадкой в рамках цикла ВРТ. У эмбрионов проводят исследование на все 46 хромосом (на моногенные заболевания), и в матку переносится генетически здоровый эмбрион.

«Мы, КАРМ, являемся членами Европейской и Американской ассоциаций репродукции человека. И всё, что сегодня используется в зарубежных клиниках, самые новые методы и технологии, используются и у нас, внедряются в практику», – отметил Президент КАРМ.

Эмбриолог из Израиля, заведующая отделением андрологии Медицинского центра Assuta Betty Meiri-Ferber считает, что одни и те же актуальные проблемы репродуктологии существуют во всех странах: и в Израиле, и в Казахстане, и в России и др. А данный конгресс дает возможность не только обсудить вместе с коллегами различные актуальные темы и дискутировать, но и создавать совместные научные проекты.

Важным событием является издание первого в истории казахстанской репродуктологии Регистра проведённых в стране программ ВРТ, изданный отдельной брошюрой и который был представлен делегатам конгресса. С момента создания в 2008 году Казахская ассоциация репродуктивной медицины своей важной задачей определила наряду с развитием ВРТ и проведением ежегодных форумов, сбор данных о количестве и результатов проведённых циклов ЭКО в работающих в стране клиниках. Данные о проведённых «квотных» программах стали доступны медицинской общественности и регулярно обсуждались с участием руководителей уполномоченного органа. Продолжая активно участвовать в Европейском регистре ВРТ, КАРМ начала публиковать свои данные в казахстанском журнале «Репродуктивная медицина», (который издается с 2009 года ежегодно), а также в других изданиях. Старт президентской программы «АН-САҒАН СӘБИ» тоже был обоснован данными, представленными в Регистре. На сегодняшний день в стране работают 30 клиник ВРТ вместе с филиалами. Практически 100% из них участвуют в настоящем регистре данных.

