

REPRODUCTIVE
MEDICINE

scientific
and practical
journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ
МЕДИЦИНА

научно-
практический
журнал



■ **Personalized embryo transfer in women with repeated implantation failures: A retrospective group study**

Y. Askar, A.N. Rybina, A.T. Abshekenova,
Sh. Karibayeva, R.K. Valiev, V.N. Lokshin

Персонализированный перенос эмбрионов у женщин с повторными неудачами имплантации: ретроспективное групповое исследование

Е. Аскар, А.Н. Рыбина, А.Т. Абшекенова,
Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев, В.Н. Локшин

■ **Long-term effects of Long COVID on the female reproductive system: A literature review**

Sh.M. Moiynbayeva, A.M. Auezova,
M.A. Kamaliev, S.E. Erkenova

Долгосрочное воздействие Long COVID на репродуктивную систему женщин: обзор литературы

Ш.М. Мойынбаева, А.М. Ауезова,
М.А. Камалиев, С.Е. Еркенова

■ **Placenta as an important component of the «mother-placenta-fetus» medical-biological system: A literature review**

M.M. Tussupbekova, L.M. Stabayeva, I. Muhammad,
M.C. Useeva, K.N. Sharafutdinova, T.B. Bisimbayev

Плацента как важный компонент медико-биологической системы «мать-плацента-плод»: обзор литературы

М.М. Тусупбекова, Л.М. Стабаева, И. Мухаммад,
М.С. Усеева, К.Н. Шарафутдинова, Т.Б. Бисимбаев

■ **Resolution of the Interdisciplinary Council of Experts «Original follitropins vs. biosimilars in Assisted Reproductive Technology programs»**

Резолюция Междисциплинарного Совета Экспертов «Оригинальные фоллитропины vs. биосимиляры в программах вспомогательных репродуктивных технологий»

ISSN: 2303-9949

ISSN (online): 2960-1665

3 (56) 2023



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 (Казахстан), Г.У. Асымбекова (Кыргызстан), С.Б. Байкошкарлова (Казахстан), А.А. Байназарова (Казахстан), Г.Б. Бапаева (Казахстан), Г.Ж. Бодыков (Казахстан), Р.К. Валиев (Казахстан), А.М. Доцанова (Казахстан), И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова (Казахстан), Д.Р. Кайдарова (Казахстан), Ш.К. Карибаева (Казахстан), М.В. Киселева (Россия), А.И. Коркан (Казахстан), В.С. Корсак (Россия), Н.М. Мамедалиева (Казахстан), Т.С. Нургожин (Казахстан), Г.К. Омарова (Казахстан), М.К. Отарбаев (Казахстан), А.А. Попов (Россия), Г.С. Святова (Казахстан), А.Е. Тажиева (Казахстан), Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова (Казахстан), Г.Г. Уразбаева (Казахстан), Б.В. Шалекенов (Казахстан), М.С. Шишиморова (Казахстан), О.В. Шурыгина (Россия)

Ответственный секретарь

А.Н. Рыбина

Редакционный совет

А.Т. Аманов (Казахстан), А.А. Ахметова (Казахстан), М.Б. Аншина (Россия), М. Dimfeld (Израиль), Т.М. Джусубалиева (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. Felberg (Израиль), R. Fyrdman (Франция), А. Хомасуридзе (Грузия), М.А. Шахова (Россия), А.М. Юзько (Украина)

Учредитель

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

Издатель / редакция

ТОО «КазМедПринт»
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Ходжанова д. 55/9
Тел. +7 701 947 13 32
e-mail: kazmedprint@gmail.com



KAZMEDPRINT

Электронная версия журнала доступна на сайте www.repromed.kz

Выпускающий редактор Т. Васильева
Дизайнер Е. Варкентина

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.

Журнал «Репродуктивная медицина» входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности.



РЕПРОДУКТИВТІ МЕДИЦИНА

Қазақстандық Репродуктивті Медицина Қауымдастығының
ғылыми-практикалық журналы



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 (Қазақстан), Г.У. Асымбекова (Қырғызстан), С.Б. Байкошқарова (Қазақстан), А.А. Байназарова (Қазақстан), Г.Б. Бапаева (Қазақстан), Г.Ж. Бодыков (Қазақстан), Р.К. Валиев (Қазақстан), А.М. Доцанова (Қазақстан), И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова (Қазақстан), Д.Р. Кайдарова (Қазақстан), Ш.К. Қарибаева (Қазақстан), М.В. Киселева (Ресей), А.И. Коркан (Қазақстан), В.С. Корсак (Ресей), Н.М. Мамедалиева (Қазақстан), Т.С. Нургожин (Қазақстан), Г.К. Омарова (Қазақстан), М.К. Отарбаев (Қазақстан), А.А. Попов (Ресей), Г.С. Святова (Қазақстан), А.Е. Тажиева (Қазақстан), Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Уқыбасова (Қазақстан), Г.Г. Уразбаева (Қазақстан), Б.В. Шалекенов (Қазақстан), М.С. Шишиморова (Қазақстан), О.В. Шурыгина (Ресей)

Жауапты хатшы

А.Н. Рыбина

Редакциялық кеңес

А.Т. Аманов (Қазақстан), А.А. Ахметова (Қазақстан), М.Б. Аншина (Ресей), М. Dirmfeld (Израиль), Т.М. Джусубалиева (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), А.М. Юзько (Украина)

Құрылтайшы

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

Баспашы/редакция

«КазМедПринт» ЖШС,
Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Ходжанова көш., 55/9
Тел. +7 701 947 13 32
e-mail: kazmedprint@gmail.com



KAZMEDPRINT

Журналдың электрондық нұсқасы www.repromed.kz сайтында қолжетімді

Шығарушы редактор Т. Васильева
Дизайнер Е. Варкентина

2009 ж. бастап шығарылады.
Журнал ҚР Ақпарат және мәдениет министрлігінде тіркелген
Тіркеу туралы 2009 ж. 24.08 № 10329-Ж қуәлік
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 Gepona» 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.

«Репродуктивті медицина» журналы Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынатын ғылыми басылымдар тізбесі кіреді.



REPRODUCTIVE MEDICINE

Scientific and practical journal
Kazakhstan Reproductive Medicine Association



Editor-in-Chief

V.N. Lokshin, Academician of NAS RK, Professor

Deputy Chief Editors

T.K. Kudaibergenov, Professor; A.I. Izbasarov, Professor

Editorial Team

M.K. Alchinbaev (Kazakhstan), G.U. Asymbekova (Kyrgyzstan), S.B. Baikoshkarova (Kazakhstan), A.A. Bainazarova (Kazakhstan), G.B. Bapaeva (Kazakhstan), G.Zh. Bodykov (Kazakhstan), A.M. Doschanova (Kazakhstan), S.Sh. Issenova (Kazakhstan), D.R. Kaidarova (Kazakhstan), Sh.K. Karibaeva (Kazakhstan), M.V. Kiseleva (Russia), A.I. Korkan (Kazakhstan), V.S. Korsak (Russia), N.M. Mamedalieva (Kazakhstan), T.S. Nurgozhin (Kazakhstan), G.K. Omarova (Kazakhstan), M.K. Otambaev (Kazakhstan), A.A. Popov (Russia), B.V. Shalekenov (Kazakhstan), M.S. Shishimorova (Kazakhstan), O. V. Shurygina (Russia), G.S. Svyatova (Kazakhstan), T.F. Tatarchuk (Ukraine), A.E. Tazhieva (Kazakhstan), T.M. Ukybasova (Kazakhstan), G.G. Urzbaeva (Kazakhstan), R.K. Valiev (Kazakhstan), I.A. Zhabchenko (Ukraine)

Executive Secretary

A.N. Rybina

Editorial Council

A.T. Amanov (Kazakhstan), A.A. Akhmetova (Kazakhstan), M.B. Anshina (Russia), M. Dirnfeld (Israel), T.M. Jussubaliyeva (Kazakhstan), A. Ellenbogen (Israel), V.M. Zdanovsky (Russia), 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), A.M. Yuzko (Ukraine), V.D. Zudin (Ukraine)

Founder

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

Publisher / editorial office

Kaz Med Print LLP,
Khodzhanov St. 55/9, Almaty 050060, the Republic of Kazakhstan.
Tel. +7 701 947 13 32
e-mail: kazmedprint@gmail.com



KAZMEDPRINT

Online version of the journal: www.repromed.kz

Executive editor T. Vasilieva
Designer E. Varkentina

Published since 2009.

The journal is registered with Ministry of Information and Culture of the Republic 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 journal 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.

The journal is included in the List of publications recommended by the Committee for Quality Assurance in the Sphere of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for the publication of the main results of scientific activity.

Content

From the editor-in-chief

Assisted reproductive technology

Personalized embryo transfer in women with repeated implantation failures: A retrospective group study

Y. Askar, A.N. Rybina, A.T. Abshekenova, Sh. Karibayeva, R.K. Valiev, V.N. Lokshin

Pregnancy following ART

Pregnancy outcomes after frozen embryo transfer

S. Ilmuratova, R. Valiev, R. Aidinov, A. Karamanyan

Pregnancy with Covid

Coronavirus infection SARS-COV-2 during pregnancy: Outcome for the mother and fetus

S.N. Kulbaeva, L.D. Zholymbekova, I.S. Sarkulova, A.T. Omirbayeva, I.ZH. Tulegenova, N.Zh. Nurmanova, D.Ya. Satov

Features of the new coronavirus infection (COVID-19) in pregnant women

S.A. Tuktibayeva, L.D. Zholymbekova, I.S. Sarkulova, K.N. Ryskeldieva

Long-term effects of Long COVID on the female reproductive system: A literature review

Sh.M. Moiynbayeva, A.M. Auezova, M.A. Kamaliev, S.E. Erkenova

Female Health

Developmental anomalies of female genital organs in the practice of a reproductologist

Sh.K. Karibaeva, E.E. Mukhametova, A.S. Baibolat, A.Yu. Khramtsova

Vitamin D and primary dysmenorrhea

D.S. Kulzhanova, A.E. Donayeva, A.M. Akkozshina, A. Amanzholkuzy, A.T. Kaldybayeva, R.E. Nurgaliev, A.B. Omarova

Features of asymptomatic endometrial hyperplasia degeneration into endometrial adenocarcinoma

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

Содержание

От главного редактора

Вспомогательные репродуктивные технологии

Персонализированный перенос эмбрионов у женщин с повторными неудачами имплантации: ретроспективное групповое исследование

Е. Аскар, А.Н. Рыбина, А.Т. Абшекенова, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев, В.Н. Локшин

Беременность после ВРТ

Исходы беременностей после переноса замороженных эмбрионов

С.Х. Ильмуратова, Р.К. Валиев, Р.Б. Айдинов, А.А. Караманян

COVID и беременность

Коронавирусная инфекция SARS-COV-2 во время беременности: Исход для матери и плода

С.Н. Кулбаева, Л.Д. Жолымбекова, И.С. Саркулова, А.Т. Омирбаева, И.Ж. Тулегенова, Н.Ж. Нурманова, Д.Я. Сатов

Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременных

С.А. Туктибаева, Л.Д. Жолымбекова, И.С. Саркулова, К.Н. Рыскельдиева

Долгосрочное воздействие long COVID на репродуктивную систему женщин: обзор литературы

Ш.М. Мойынбаева, А.М. Аuezova, M.A. Камалиев, С.Е. Ерkenova

Женское здоровье

Аномалии развития женских половых органов в практике репродуктолога

Ш.К. Карибаева, Э.Е. Мухаметова, А.С. Байболат, А.Ю. Храмова

Витамин D и первичная дисменорея

Д.С. Кульжанова, А.Е. Донаева, А.М. Аккожшина, А. Аманжолкызы, А.Т. Калдыбаева, Р.Е. Нургалиева, А.Б. Омарова

Особенности перерождения бессимптомно протекающей гиперплазии эндометрия в аденокарциному: клинический случай

Б.И. Имашева, М.А. Камалиев, В.Н. Локшин, М.А. Баймуратова, А.Д. Туреханова, Б.У. Умбетов

Мазмұны

Бас редактордан

6

Қосалқы репродуктивті технологиялар

Қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар әйелдерде эмбриондардың дербестендірілген тасымалы: ретроспективті топтық зерттеу

7

Е. Аскар, А.Н. Рыбина, А.Т. Абшекенова, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев, В.Н. Локшин

ҚРТ-дан кейінгі жүктілік

Мұздатылған эмбриондарды тасымалдаудан кейінгі жүктілік нәтижелері

12

С.Х. Ильмуратова, Р.К. Валиев, Р.Б. Айдинов, А.А. Караманян

COVID және жүктілік

Жүктілік кезіндегі SARS-COV-2 коронавирустық инфекцияның: Ана мен іштегі нәрестеге әсерінің нәтижесі

20

С.Н. Кулбаева, Л.Д. Жолымбекова, И.С. Саркулова, А.Т. Омирбаева, И.Ж. Тулегенова, Н.Ж. Нурманова, Д.Я. Сатов

Жаңа коронавирустық инфекцияның (COVID-19) жүкті әйелдердегі ерекшеліктері

27

С.А. Туктибаева, Л.Д. Жолымбекова, И.С. Саркулова, К.Н. Рыскельдиева

Long COVID-тің әйелдердің репродуктивті жүйесіне ұзақ мерзімді әсері: әдебиетке шолу

35

Ш.М. Мойынбаева, А.М. Аuezova, M.A. Камалиев, С.Е. Ерkenova

Әйелдер денсаулығы

Репродуктолог тәжірибесіндегі әйел жыныс мүшелерінің дамуындағы аномалиялар

40

Ш.К. Карибаева, Э.Е. Мухаметова, А.Б. Байболат, А.Ю. Храмова

D дәрумені және біріншілік дисменорея

50

Д.С. Кульжанова, А.Е. Донаева, А.М. Аккожшина, А. Аманжолкызы, А.Т. Калдыбаева, Р.Е. Нургалиева, А.Б. Омарова

Симптомсыз эндометриялық гиперплазияның аденокарциномаға айналу ерекшеліктері: клиникалық жағдай

57

Б.И. Имашева, М.А. Камалиев, В.Н. Локшин, М.А. Баймуратова, А.Д. Туреханова, Б.У. Умбетов

Perinatal Medicine

Predictors and risk factors of spontaneous premature birth: Anamnestic characteristics, ultrasound, and biomarkers (a literature review)

B.K. Kabil, S.Sh. Isenova, G.K. Nurlanova, Zh.K. Buribayeva, K.M. Adilova, K.M. Ayazbay, Zh.A. Tolonova, A.O. Makhambet

Placenta as an important component of the «mother-placenta-fetus» medical-biological system: A literature review

M.M. Tussupbekova, L.M. Stabayeva, I. Muhammad, M.C. Useeva, K.N. Sharafutdinova, T.B. Bisimbayev

Early Childhood Health

Interrupted aortic arch in children: An in-depth look at etiology, embryological mechanisms, and morphology (a literature review)

Zh.A. Moldakhanova, R.I. Rakhimzhanova, T.B. Dautov, L.A. Bastarbekova, B.B. Kaliyev

Clinical pharmacology and ART

Pharmacoeconomic aspects of replacement of original follitropin alfa with biosimilars in Assisted Reproductive Technologies

B.A. Yermekbayeva, A.Ye. Gulyaev

Resolution of the Interdisciplinary Council of Experts «Original follitropins vs. biosimilars in Assisted Reproductive Technology programs»

Project for Review

Draft Code of Professional Ethics for KARM APT Clinics Specialists

Перинатальная медицина

Предикторы и факторы риска спонтанных преждевременных родов: анамнестические характеристики, ультразвуковые и биомаркеры (обзор литературы)

Б.К. Кабыл, С.Ш. Исенова, Г.К. Нурланова, Ж.К. Бурибаева, К.М. Адилова, К.М. Аязбай, Ж.А. Толенова, А.О. Махамбет

Плацента как важный компонент медико-биологической системы «мать-плацента-плод»: обзор литературы

М.М. Тусупбекова, Л.М. Стабаева, И. Мухаммад, М.С. Усеева, К.Н. Шарафутдинова, Т.Б. Бисимбаев

Проблемы раннего детского возраста

Перерыв дуги аорты у детей: углублённый взгляд на этиологию, эмбриологические механизмы и морфологию (обзор литературы)

Ж.А. Молдаханова, Р.И. Рахимжанова, Т.Б. Даутов, Л.А. Бастарбекова, Б.Б. Калиев

Клиническая фармакология и ВРТ

Фармакоэкономические аспекты замены оригинального фоллитропина альфа на биосимиляры при проведении ВРТ

Б.А. Ермакбаева, А.Е. Гуляев

Резолюция Междисциплинарного Совета Экспертов «Оригинальные фоллитропины vs. биосимиляры в программах вспомогательных репродуктивных технологий»

Проект к обсуждению

Проект Кодекса профессиональной этики специалистов клиник ВРТ КАРМ

Перинаталдық медицина

Табиғи жолмен мерзімінен бұрын босанудың болжаушылары мен қауіп-қатер факторлары: анамнездік сипаттамалары, ультрадыбыстық және биомаркерлер (әдебиетке шолу)

Б.Қ. Қабыл, С.Ш. Исенова, Г.К. Нурланова, Ж.К. Бурибаева, Қ.М. Адилова, К.М. Аязбай, Ж.А. Толенова, А.О. Махамбет

«Ана-плацента-ұрық» медициналық-биологиялық жүйесінің маңызды құрамдас бөлігі ретінде плацента: әдебиетке шолу

М.М. Тусупбекова, Л.М. Стабаева, И. Мухаммад, М.С. Усеева, К.Н. Шарафутдинова, Т.Б. Бисимбаев

Ерте балалық шақтағы проблемалар

Балалардағы аорта доғасының үзілуі: этиологияға, эмбриологиялық механизмдерге және морфологияға терең шолу (әдебиетке шолу)

Ж.А. Молдаханова, Р.И. Рахимжанова, Т.Б. Даутов, Л.А. Бастарбекова, Б.Б. Калиев

Клиникалық фармакология және ҚРТ

Қосалқы репродуктивті технологияларда түпнұсқалық фоллитропин альфаны биосимилярларға ауыстырудың фармакоэкономикалық негіздемесі

Б.А. Ермакбаева, А.Е. Гуляев

«Қосалқы репродуктивті технологиялар бағдарламаларындағы биосимилярларға қарсы түпнұсқа фоллитропиндер» Пәнаралық Сарапшылар Кеңесінің қарары

Талқылауға арналған жоба

ҚРМҚ-ның ҚРТ клиникалары мамандарының кәсіби әдеп кодексінің жобасы

63

72

80

86

91

93

От Главного редактора

Дорогие коллеги,



Локшин Вячеслав Нотанович
редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

Очередной номер журнала «Репродуктивная медицина» выходит в преддверии юбилейного XV Международного конгресса КАРМ. Пользуясь случаем, приветствую участников и гостей Форума! Мы ожидаем врачей из более чем 20 стран, в том числе известных ученых и практиков, принявших наше приглашение выступить на конгрессе с докладами. Конгресс ожидает быть очень насыщенным. В рамках пре-конгресса пройдут совместные сессии КАРМ-мКАРМ с участием российских и казахстанских спикеров, отдельные мастер-классы будут организованы по клинической эмбриологии и репродуктивной хирургии. Надеюсь, что наши коллеги получат удовольствие от профессионального общения и полученной из первых рук информации.

В Казахстане подходит к концу третий год реализации программы «Аңсаган сәби», объявленной Главой государства в 2020 г. По итогам 2021-2023 гг., проведено около 20 000 программ ЭКО, в казахстанских семьях родилось более 5000 детей, что превзошло наши ожидания и значительно превысило показатели известных в мире клиник ВРТ. Хорошая новость от МЗ РК – программа будет продолжаться и дальше. В целом, за 27-летнюю историю ВРТ в Казахстане родилось около 34000 детей.

По итогам 2021 г. мы обратили внимание на рост частоты многоплодия и связанных с ним осложнений беременности и родов, в том числе мертворождений, что вызвано стратегией руководителей некоторых клиник «дать лучший результат любой ценой». Это, к сожалению, неверный путь к успеху. Мы серьезно отреагировали на высокий показатель многоплодия, настроив клиники на работу по международным стандартам, опубликованным ESHRE как «Мариборские критерии». Уверен, что нам необходимо в законодательном порядке запретить перенос более одного эмбриона, а за высокую частоту рождения дихориальных двоен снижать клиникам ВРТ объём государственного заказа, как было сделано в 2022 году. Необходимо проводить оценку эффективности работы клиник на основе анализа эффективности программ ЭКО в разных возрастных группах, оценки оснащения и кадрового потенциала. Нам необходимо создать проспективный регистр ВРТ, регистр доноров половых клеток.

В 2023 г. были подготовлены проекты 4 клинических протоколов, утверждение которых должно состояться до конца уходящего года.

Уважаемые коллеги, наш журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности, а также материалов диссертационных работ для PhD докторантов и магистрантов. Мы расширили тематику публикаций, включив в список тем педиатрию.

В настоящее время мы активно работаем над включением журнала в международные базы цитирования (Scopus и Web of Science).

Публикуемые в настоящем номере журнала работы посвящены актуальным вопросам клинической эмбриологии и генетики, андрологии, репродуктологии, патологии беременности и родов, патологии новорожденных и детей.

Мы ждем статьи по проблемам репродуктивного здоровья и педиатрии от врачей и научных сотрудников, работающих в клиниках ВРТ, акушерстве и гинекологии, педиатрии и общественном здравоохранении.

От имени Оргкомитета КАРМ и редколлегии журнала, я приветствую участников нашего Конгресса и желаю Вам, дорогие коллеги, новых творческих достижений, счастья, благополучия и удачи!

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

ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ У ЖЕНЩИН С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ГРУППОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Е. Аскар^{1,2}, А.Н. Рыбина^{1,2}, А.Т. Абшекенова^{1,2},
Ш.К. Карибаева^{1,2}, Р.К. Валиев¹, В.Н. Локшин¹*

¹ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,
Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Достижение положительного результата в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) возможно при синхронизации эндометрия и эмбриона в момент переноса эмбрионов, что приводит к имплантации. Одной из причин десинхронизации эндометрия и эмбриона является сдвиг окна имплантации, что может быть индивидуальной особенностью женщины, а не только исходом хронического эндометрита. Определение морфологического «субстрата» имплантации со стороны эндометрия – пиноподий и экспрессии фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), в дни предполагаемого переноса эмбриона при соответствующей подготовке эндометрия дает возможность проведения персонифицированного переноса эмбрионов (РЕТ). РЕТ, подходящий конкретной пациентке, повышает ее шанс на беременность до общепопуляционного уровня.

Цель исследования – изучить частоту наступления беременности у женщин с повторными неудачами имплантации в период «окна имплантации» в зависимости от длительности приема прогестерона и уровня экспрессии маркеров имплантации LIF, пиноподии.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное сплошное исследование с января 2021 года по сентябрь 2022 года в Международном клиническом центре репродуктологии «PERSONA» (Алматы, Казахстан). В исследование были включены 51 женщина с ПНИ, которым была сделана диагностическая офисная гистероскопия с биопсией эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла, на 6 и 8 день приема прогестерона с гистологией эндометрия. Также было проведено ИГХ на LIF, пиноподии.

Результаты: Частота клинической беременности после РЕТ в 1 группе составила 60% (9 пациенток), во 2 группе – 52,9% (27 пациенток), $p=0,63$. Во 2 группе, пациентки, которые раньше не имели положительного результата, при РЕТ получили положительный результат, сравнимый с общепопуляционным.

Заключение: Сдвиг «окна имплантации» может привести к неудачным попыткам ВРТ. Изменение временных рамок развития пиноподий и аномальной экспрессии LIF в эндометрии приводит к неудачам имплантации, так как отсутствует синхронная готовность эндометрия и эмбриона к имплантации, поэтому стандартный перенос эмбрионов приводит к неудаче. Проведение РЕТ у женщин со сдвигом окна имплантации повышает шанс наступления беременности.

Ключевые слова: Персонифицированный перенос эмбриона (РЕТ), окно имплантации, лейкемия-ингибирующий фактор (LIF), повторные неудачи имплантации (ПНИ).

PERSONALIZED EMBRYO TRANSFER IN WOMEN WITH REPEATED IMPLANTATION FAILURES: A RETROSPECTIVE GROUP STUDY

*Y. Askar^{1,2}, A.N. Rybina^{1,2}, A.T. Abshekenova^{1,2},
Sh. Karibayeva^{1,2}, R.K. Valiev¹, V.N. Lokshin¹*

¹«International Clinic of Reproductive Health «PERSONA» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Achieving a positive result in the programs of assisted reproductive technologies is possible when the endometrium and the embryo are synchronized at the time of embryo transfer, which will lead to implantation. One of the reasons for the desynchronization of the endometrium and the embryo is the shift of the window of implantation, which can be an individual feature of a woman and not just a result of chronic endometritis. Determination of the morphological “substrate” of the endometrium - pinopode - and the expression of the leukemia inhibitory factor (LIF) on the day of the intended embryo transfer with appropriate preparation of the endometrium, allows carrying out personalized embryo transfer (RET).

The study aimed to study the pregnancy rate in women with repeated implantation failures during the “implantation window” depending on the duration of progesterone intake and the level of implantation markers expression of LIF, pinopodium.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was conducted from January 2021 to September 2022 at the private fertility unit PERSONA International Clinical Center for Reproductive Health in Almaty, Kazakhstan, performing in vitro fertilization. 51 patients with RIF underwent hysteroscopy with biopsy of the endometrium in the proliferative phase of the menstrual cycle on days 6 and 8 of taking progesterone. IGH study of LIF and pinopodes was also conducted.

Results: The frequency of clinical pregnancy after personalized transfer in group 1 was 60% (9 patients); in group 2 - 52.9% (27 patients), $p=0.63$. In group 2, patients who previously had a positive result received a positive result during personalized transfer, comparable to the general population.

Conclusion: A shift of the “implantation window” can lead to unsuccessful attempts to apply assisted reproductive technologies. A change in the time frames of the development of pinopode and abnormal expression of LIF in the endometrium leads to implantation failures since there is no synchronous readiness of the endometrium and embryo for implantation. Therefore, the standard transfer of embryos leads to failure. Personalized embryo transfer (RET) increases the chance of pregnancy in women with a sliding window implantation.

Keywords: *Personalized embryo transfer, a window of implantation, leukemia inhibitory factor (LIF), repeated implantation failure.*

ҚАЙТАЛАНАТЫН ИМПЛАНТАЦИЯ СӘТСІЗДІГІ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕ ЭМБРИОНДАРДЫҢ ДЕРБЕСТЕНДІРІЛГЕН ТАСЫМАЛЫ: РЕТРОСПЕКТИВТІ ТОПТЫҚ ЗЕРТТЕУ

*Е. Асқар^{1,2}, А.Н. Рыбина^{1,2}, А.Т. Абшекенова^{1,2},
Ш.К. Карибаева^{1,2}, Р.К. Валиев¹, В.Н. Локшин¹*

*¹«PERSONA» Халықаралық репродуктология клиникалық орталығы» ЖШС, Алматы,
Қазақстан Республикасы;*

*²«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» АҚ,
Алматы, Қазақстан Республикасы;*

АНДАТПА

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивті технология бағдарламаларында оң нәтижеге жету эмбрионды тасымалдау кезінде эндометрии мен эмбрион синхронизациясы кезде мүмкін болады, бұл имплантацияға әкеледі. Эндометрии мен эмбрионның десинхронизациясының себептерінің бірі имплантация терезесінің ығысуы болып табылады, бұл созылмалы эндометриттің салдары емес, әйелдің жеке ерекшелігі болуы мүмкін. Эмбриондардың дербестендірілген тасымалы, әр әйелге өзінің ерекшеліктерін ескере отырып, жалпы популяциядағы жүктіліктің мүмкіндігін жоғарлатады.

Зерттеудің мақсаты – Прогестеронды қабылдау ұзақтығына және LIF, пиноподии эспрессиясына байланысты «Имплантация терезесі» кезінде қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар әйелдерде жүктілік көрсеткіштерін бағалау.

Материалдар мен әдістері: 2021 жылдың қаңтарынан 2022 жылдың қыркүйегіне дейін PERSONA халықаралық репродуктология клиникалық орталығында ретроспективті зерттеу жүргізілді. Зерттеуге етеккір циклінің пролиферативті фазасында прогестерон қабылдауының 6 және 8-ші күндерінде диагностикалық гистероскопиямен бірге эндометриялық биопсиямен жүргізілген қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар 51 әйел қамтылды. LIF және пиноподиялардв анықтауға иммуногистохимиялық зерттеуде жүргізілді.

Нәтижелері: Дербестендірілген эмбрион тасымалынан кейінгі клиникалық жүктіліктің жиілігі 1 топта 60% (9 пациент), 2 топта - 52,9% (27 пациент), $p=0,63$. 2-топта бұрын оң нәтиже бермеген емделушілер персонализацияланған трансфермен жалпы популяциямен салыстырғанда оң нәтиже алды.

Қорытынды: «Имплантация терезесінің» ауысуы қосалқы репродуктивті технологияның сәтсіз әрекеттеріне әкелуі мүмкін. Пиноподидың даму уақытын өзгерту және эндометридегі қалыпты LIF экспрессиясы имплантацияның сәтсіздігіне әкеледі, өйткені эндометрия мен эмбрионның имплантацияға синхронды дайындығы жоқ, сондықтан стандартты эмбрион трансфері сәтсіздікке әкеледі. Имплантация терезесі ауысқан әйелдерде эмбриондарды дербестендірілген тасымал жасау жүктілік мүмкіндігін арттырады.

Түйінді сөздер: *дербестендірілген эмбрион тасымалы, имплантация терезесі, қайталанатын имплантация сәтсіздіктері (RIF), Лейкемия-тежеуші фактор (LIF), пиноподии.*

Введение: Совершенствование результатов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) связано с решением основной проблемы репродуктологии – распознавание окна имплантации. Рецептивность эндометрия имеет решающее значение для имплантации эмбриона, и было доказано, что ее нарушение является важным фактором бесплодия [1].

Имплантация эмбриона – сложный процесс, требующий синхронного диалога между здоровым эмбрионом и восприимчивым эндометрием [2]. Рецептивность эндометрия определяется конечным и чувствительным ко времени окном имплантации, управляемым не полностью определенным комплексом эндокринных, паракринных и аутокринных факторов [3]. Во время типичного фи-

зиологического менструального цикла продолжительность такого окна, когда может произойти имплантация бластоцисты, ограничена 4-5-дневным периодом. При вспомогательной репродукции этот процесс фармакологически имитируется за счет комбинации добавок эстрогена и прогестерона с мониторингом окна имплантации, оцениваемым с помощью ультразвукового исследования и уровня гормонов в крови [4]. Нарушения синхронизации между эндометрием и эмбрионом является причиной отсутствия имплантации. В нашем исследовании были изучены количественные значения экспрессии LIF и развития пиноподий у женщин с ПНИ в период «Окна имплантации» в зависимости от длительности назначения прогестерона.

Цель исследования – изучить частоту наступления беременности у женщин с повторными неудачами имплантации в период «окна имплантации» в зависимости от длительности приема прогестерона и уровня экспрессии маркеров имплантации LIF, пиноподии.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное сплошное исследование в Международном клиническом центре репродуктологии «PERSONA» (Алматы, Казахстан) с января 2021 года по сентябрь 2022 года. В исследование были включены 51 женщин, имевшие в анамнезе неудачные попытки переноса эмбриона высокого морфологического класса по Гарднеру $\geq 4AB$ или зуплоидного эмбриона по заключению aCGH. В прошлом все пациентки перенесли гистероскопию и биопсию эндометрия с гистологическим исследованием + иммуногистохимическое исследование (ИГХ) на хронический эндометрит (ХЭ). В дальнейшем они получили лечение ХЭ и прошли контрольную биопсию без признаков воспаления, однако первый цикл переноса после контрольной биопсии был с отрицательным результатом.

Критерии включения: возраст до 38 лет или донорские ооциты; перенос эмбриона высокого качества $\geq 4AB$ по Гарднеру; необъяснимое бесплодие; 2 и более неудачных переноса эмбрионов в анамнезе; отсутствие ХЭ по данным ИГХ.

Критерии исключения: возраст старше 38 лет и собственные ооциты; суррогатное материнство; тяжелый мужской фактор; качество эмбриона ниже 4AB по Гарднеру; другие патологии эндометрия (ХЭ, миома матки, полипы эндометрия).

Женщины были разделены на 2 группы по результатам иммуногистохимического исследования экспрессии LIF и пиноподии. Возраст пациенток в группах колебался от 24 до 54 лет. В первую группу вошли 15 женщин, у которых на 6 сутки приема прогестерона была выявлена недостаточная экспрессия LIF и пиноподий ≤ 7 баллов, а на 8 сутки приема прогестерона экспрессия LIF и пиноподий составила 8-9 баллов. Вторая группа, в которой были 31 (60,8%) женщин с нормальной экспрессией LIF и пиноподий на 6 сутки приема прогестерона, были подготовлены на стандартный перенос эмбрионов.

Для пролиферации эндометрия пациентки получали эстрадиола валерат в дозе 6-8 мг/сут, при достижении толщины эндометрия 8-10 мм назначался препарат микроинформированного прогестерона в дозе 600-800 мг/сут. В течение ближайших 1-3 месяцев к биопсии пациентки были подготовлены к криопереносу эмбрионов в искусственном цикле.

Проведена диагностическая офисная гистероскопия с биопсией эндометрия или аспирационная биопсия эндометрия на 6 и 8 день приема прогестерона в искусственном цикле, имитирующем цикл подготовки к криопереносу. Было проведено ИГХ на LIF и пиноподии по стандартной методике. Экспрессию LIF, пиноподии определяли в баллах: экспрессию LIF и пиноподий в 10% принимали за 1 балл. Оценка в 8-9 баллов считалась достаточной для успешной имплантации.

Персонализированный перенос эмбриона (PET) проведен на 8 день приема прогестерона в 1 группе. 15 пациенткам перенесен 1 эмбрион высокого качества и/или после преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А). Во 2 группе 31 пациентке проведен стандартный перенос эмбрионов в искусственном цикле на 6 день приема прогестерона.

Данные, полученные в ходе исследования, были подвергнуты статистической обработке с использованием вариационной статистики с использованием базы данных SPSS. При сравнении средних значений использовали t-критерий Стьюдента. Качественные переменные описываются абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Критерий χ^2 использовался для сравнения частот и качественных переменных. Значение вероят-

ности (P-значение) менее 0,05 считалось статистически значимым. Первичной конечной точкой была частота клинической беременности. Формулы расчёта: частота клинической беременности = число беременностей/число переносов $\times 100\%$.

Результаты: Частота клинической беременности при переносе эмбриона высокого качества в 1й группе составила 60% (9 пациенток), во 2й группе – 52,9% (27 пациенток), $p=0,63$ (рисунок 1). Во 2й группе пациентки, которые раньше не имели положительного результата, при проведении PET получили положительный результат, сравнимый с общепопуляционным. Толщина эндометрия перед назначением препаратов прогестерона достоверно не отличалась и составила 8,84 мм (ДИ 95%: 8,52-9,16 мм). Во 2й группе средняя толщина составила 8,52 мм (ДИ 95%: 8,2-8,36 мм) ($p<0,005$).

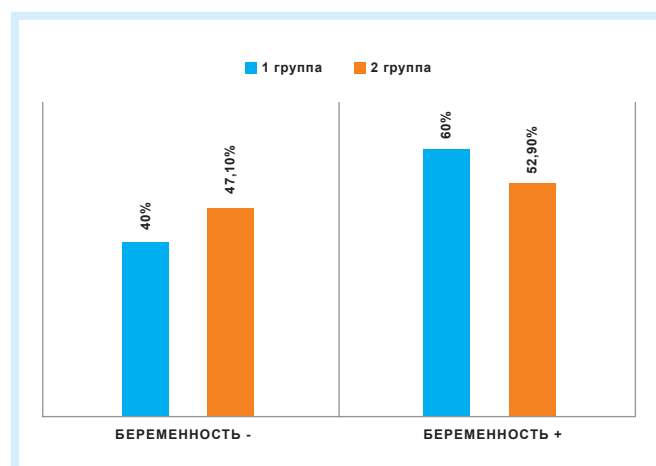


Рисунок 1 – Показатели частоты наступления беременности в группах исследования

Обсуждение: ХЭ считается одной из предполагаемых причин ПНИ в программах ВРТ. Однако лечение ХЭ и получение отрицательных контрольных результатов ИГХ на CD-138 не у всех пациенток приводит к наступлению беременности. Данная категория неудач может быть связана со сдвигом окна имплантации и десинхронизацией эндометрия и эмбриона при стандартной подготовке к переносу на 6 сутки приема прогестерона. Определение экспрессии LIF и пиноподий в разные дни может помочь выявить сдвиг, характерный для конкретной пациентки. Гистологическое исследование в сочетании с ИГХ является стандартизированной процедурой, позволяющее провести количественное определение экспрессии LIF и пиноподий, является менее дорогостоящей по сравнению, например, с исследованием массива рецептивности эндометрия (ERA) и доступной в разных странах [5]. ERA уже несколько лет используется для диагностики молекулярного статуса рецептивного эндометрия с применением панели массива экспрессии примерно из 250 генов, связанных с рецептивностью эндометрия [6]. Этот диагностический инструмент также может помочь выявить, что у каждой женщины есть персонализированное окно имплантации, которое можно использовать для оптимизации сроков переноса эмбрионов. Однако использование этого инструмента имеет ограничения, в том числе расходы, неточные результаты и инвазивный характер теста [6, 7]. Проверив 17 исследований в метаанализе 2022 г., Н.Р. Трап и др. не выявили увеличения частоты клинической беременности после применения ERA, только при первом переносе эмбрионов [8]. В 2018 г. М. Аунарчи и др. показали, что женщины с плохими результатами ЭКО

обычно имеют изменения формы пиноподий и слабое развитие пиноподий [9, 10]. Персонализация криопереноса у таких женщин привела к увеличению частоты наступления беременности.

Заключение: Проведение ПЕТ у женщин со сдвигом окна имплантации повышает шанс наступления беременности. Изменение временных рамок развития пиноподий

и аномальной экспрессии LIF в эндометрии приводит к неудачам имплантации, так как отсутствует синхронная готовность эндометрия и эмбриона к имплантации, поэтому стандартный перенос эмбрионов приводит к неудаче. Следует провести хорошо спланированные проспективные исследования или РКИ, чтобы прояснить представленные выводы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111. – P. 611-617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
2. Brosens J.J., Salker M.S., Teklenburg G., Nautiyal J., Salter S., Lucas E.S. Uterine selection of human embryos at implantation // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 3894. <https://doi.org/10.1038/srep03894>
3. Dahdouh E.M., Balayla J., Garcia-Velasco J.A. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials // *Reprod. BioMed. Online.* – 2015. – Vol. 30(3). – P. 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.015>
4. Tan J., Kan A., Hitkari J., Taylor B., Tallon N., Warraich G., Yuzpe A., Nakhuda G. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2018. – Vol. 35(4). – P. 683-692. <https://doi.org/10.1186/s40738-019-0059-7>
5. Аскар Е., Рыбина А., Абшекенова А., Локшин В., Карибаева Ш., Валиев Р. Экспрессия LIF у женщин с повторными неудачами имплантации и хроническим эндометритом // *Репрод. Мед.* – 2023. – №1(54). – С. 25-28 [Askar E., Rybina A., Abshekenova A., Lokshin V., Karibaeva Sh., Valiev R. Jekspressija LIF u zhenshin s povtornymi neudachami implantacii i hronicheskim jendometritom // *Reprod. Med.* – 2023. – №1(54). – S. 25-28 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.25-28>
6. Díaz-Gimeno P., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Bosch N., Martínez-Conejero J.A., Alama P., Garrido N., Pellicer A., Simón C. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99(2). – P. 508-517 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.046>
7. Díaz-Gimeno P., Horcajadas J.A., Martínez-Conejero J.A., Esteban F.J., Alama P., Pellicer A., Simon C. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95(1). – P. 50-60. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.063>
8. Bassil R., Casper R., Samara N., Hsieh T.B., Barzilay E., Orvieto R., Haas J. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2018. – Vol. 35(7). – P. 1301-1305. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1190-9>
9. Tran H.P., Tran T.T., Le L.T., Pham B., Vu S.N., Ly L.T., Hoang T.T. The impact of an endometrial receptivity array on personalizing embryo transfer for patients with infertility: a meta-analysis // *F&S Reviews.* – 2022. – Vol. 3(3). – P. 157-173. <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2022.06.002>
10. Aunapuu M., Kibur P., Järveots T., Arend A. Changes in morphology and presence of pinopodes in endometrial cells during the luteal phase in women with infertility problems: A pilot study // *Medicina (Kaunas).* – 2018. – Vol. 54(5) – P. 69. <https://doi.org/10.3390/medicina54050069>

Данные авторов:

Аскар Е. – акушер-гинеколог ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»», докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет» им. С.Д. Асфендиярова, тел.: +77075670670, e-mail: yenglik.askar@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2538-3728>.

Рыбина А.Н. (корреспондирующий автор) – репродуктолог, акушер-гинеколог ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»», докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет» им. С.Д. Асфендиярова, тел.: +77772636715, e-mail: oedema@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>.

Абшекенова А.Т. – репродуктолог, акушер-гинеколог ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»», докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет» им. С.Д. Асфендиярова, тел.: +77078305002, email: abshekenova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3138-6650>.

Карibaева Ш.К. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии НАО «Казахский национальный медицинский университет» им. С.Д. Асфендиярова, репродуктолог, акушер-гинеколог, директор по стратегическому развитию ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»», тел.: +77017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>.

Валиев Р.К. – к.м.н., репродуктолог, акушер-гинеколог, ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»», тел.: +77772258189, e-mail: rvaliev75@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-42917>.

Локшин В.Н. – академик НАН РК, профессор, главный репродуктолог МЗПК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор МКЦР «Persona», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е.**

научный дизайн – **Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Аскар Е.**

исполнение заявленного научного исследования – **Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Карibaева Ш.К., Валиев Р.К.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Локшин В.Н., Карibaева Ш.К., Валиев Р.К.**

создание научной статьи – **Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Локшин В.Н., Карibaева Ш.К., Валиев Р.К.**

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.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ЗАМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ

С.Х. Ильмуратова¹, Р.К. Валиев², Р.Б. Айдинов³, А.А. Караманян⁴

¹ТОО «Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ»», Алматы, Республика Казахстан;

²ТОО Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

⁴Клиника «Mediofarm», Ташкент, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Беременность после переноса замороженных эмбрионов становится все более распространенной процедурой в репродуктивной медицине, однако оптимальные стратегии и факторы, влияющие на исходы беременности, до сих пор остаются предметом исследований.

Цель исследования – сравнительный анализ исходов беременности после переноса замороженных эмбрионов для определения значимых факторов, оптимальных протоколов и стратегий.

Материалы и методы: Проведен анализ современных исследований и публикаций за последние 10 лет, связанных с переносом замороженных эмбрионов и влиянием биологических, медицинских факторов, факторов окружающей среды и образа жизни на исходы беременности.

Результаты: Сравнение исходов беременностей после переноса замороженных эмбрионов с альтернативой в виде свежих эмбрионов в ряде случаев показало лучшие результаты. Такие показатели как успешная имплантация, выкидыши, эктопическая беременность, состояние ребенка и матери продемонстрировали некоторое превосходство замороженных эмбрионов. Факторы окружающей среды и образа жизни, такие как курение, избыточный вес, стресс и употребление алкоголя, также существенно влияют на исходы беременности в результате переноса замороженных эмбрионов.

Заключение: Данный обзор литературы показал, что различные протоколы и стратегии могут оптимизировать исход беременности для каждой отдельной пациентки. Более того, поддержание здорового образа жизни и управление стрессом также могут сыграть значительную роль в улучшении исходов беременности после переноса замороженных эмбрионов. Будущие исследования могут помочь определить оптимальные протоколы и стратегии для различных групп пациенток, а также выявить дополнительные факторы, влияющие на исходы беременности.

Ключевые слова: замороженные эмбрионы, вспомогательные репродуктивные технологии, исходы беременности, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбрионов, состояние здоровья детей.

МҰЗДАТЫЛҒАН ЭМБРИОНДАРДЫ ТАСЫМАЛДАУДАН КЕЙІНГІ ЖҮКТІЛІК НӘТИЖЕЛЕРІ

С.Х. Ильмуратова¹, Р.К. Валиев², Р.Б. Айдинов³, А.А. Караманян⁴

¹«ҚДСЖМ» Қазақстандық Медицина Университеті ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«PERSONA» Халықаралық репродуктология клиникалық орталығы ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Mediofarm» клиникасы, Ташкент, Өзбекстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Мұздатылған эмбрионды тасымалдаудан кейінгі жүктілік репродуктивті медицинада кең таралған процедураға айналуға, дегенмен жүктіліктің нәтижелеріне әсер ететін оңтайлы стратегиялар мен факторлар әлі де зерттеу нысаны болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – маңызды факторларды, оңтайлы хаттамалар мен стратегияларды анықтау үшін мұздатылған эмбриондарды тасымалдаудан кейінгі жүктілік нәтижелерін салыстырмалы талдау.

Материалдар мен әдістері: Мұздатылған эмбриондарды тасымалдауға, сондай-ақ биологиялық, медициналық және қоршаған орта мен өмір салты факторларының жүктілік нәтижелеріне әсеріне байланысты соңғы 10 жылдағы заманауи зерттеулер мен жарияланымдарға талдау жасалды.

Нәтижелері: Мұздатылған эмбриондарды тасымалдаудан кейінгі жүктілік нәтижелерін жаңа эмбриондардың баламасымен салыстыру кейбір жағдайларда жақсы нәтиже көрсетті. Имплантацияның сәттілігі, түсік түсіру, жатырдан тыс жүктілік, нәресте мен ананың жағдайы сияқты көрсеткіштерден мұздатылған эмбриондар біршама артықшылық көрсетті. Темекі шегу, артық салмақ, стресс және алкогольді шамадан тыс пайдалану және қоршаған орта мен өмір салты факторлары да мұздатылған эмбриондарды тасымалдаудан кейінгі жүктілік нәтижелеріне айтарлықтай әсер етеді.

Қорытынды: Әдебиетке шолу нәтижесі бойынша әртүрлі хаттамалар мен стратегиялар әрбір жеке пациент үшін жүктілік нәтижелерін оңтайландыру мүмкін екенін көрсетеді. Сонымен қатар, салауатты өмір салтын сақтау және стрессті басқару мұздатылған эмбриондарды тасымалдаудан кейінгі жүктілік нәтижелерін жақсартуда маңызды рөл атқаруы мүмкін. Болашақ зерттеулер пациенттердің әртүрлі топтары үшін оңтайлы хаттамалар мен стратегияларды анықтауға, сондай-ақ жүктілік нәтижелеріне әсер ететін қосымша факторларды анықтауға көмектеседі.

Түйінді сөздер: мұздатылған эмбриондар, қосалқы репродуктивті технологиялар, жүктілік нәтижелері, бедеулік, экстракорпоральды ұрықтандыру, эмбриондарды тасымалдау, балалардың денсаулығы.

PREGNANCY OUTCOMES AFTER FROZEN EMBRYO TRANSFER

S. Ilmuratova¹, R. Valiev², R. Aidinov³, A. Karamanyan⁴

¹«Kazakhstan's Medical University KSPH» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«PERSONA» International Clinical Center for Reproductology LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴«Mediofarm» Clinic, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Relevance: Pregnancy following frozen embryo transfer (FET) is becoming an increasingly common procedure in reproductive medicine. However, optimal strategies and factors influencing pregnancy outcomes remain a research subject.

The study aimed to conduct a comparative analysis of pregnancy outcomes following frozen embryo transfer to determine significant factors, optimal protocols, and strategies.

Materials and methods: The analysis of modern studies and publications over the past decade related to FET, as well as the influence of biological, medical, environmental, and lifestyle factors on pregnancy outcomes.

Results: Comparing pregnancy outcomes following FET with the alternative of fresh embryos in some cases showed better results. Implantation success, miscarriages, ectopic pregnancy, and child and maternal indicators demonstrated some superiority of frozen embryos. Environmental and lifestyle factors such as smoking, overweight, stress, and alcohol consumption also significantly influence pregnancy outcomes after FET.

Conclusion: A literature review shows that different protocols and strategies can optimize pregnancy outcomes for each patient. Furthermore, maintaining a healthy lifestyle and managing stress can significantly improve pregnancy outcomes after FET. Future research may help identify optimal protocols and strategies for different patient groups and uncover additional factors influencing pregnancy outcomes.

Keywords: frozen embryo, assisted reproductive technology (ART), pregnancy outcomes, infertility, in vitro fertilization, embryo transfer, health status of children.

Введение: Бесплодие является значительной проблемой на глобальном уровне, оказывающей влияние на почти 15% супружеских пар [1]. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются важным средством лечения бесплодия, и в частности, перенос замороженных эмбрионов (ПЗЭ) становится все более распространенным методом в области ВРТ [2]. ПЗЭ предполагает замораживание излишних эмбрионов после процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и последующий перенос эмбриона в матку пациентки в более поздний момент времени [3]. Этот метод стал популярным благодаря преимуществам, таким как снижение риска синдрома гиперстимуляции яичников, более высокая эффективность и улучшенные исходы беременности по сравнению с переносом свежих эмбрионов [2].

Исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов могут быть определены различными факторами, включая протоколы подготовки эндометрия, гормональную стимуляцию, стадию развития эмбриона, а также факторы окружающей среды и образа жизни [2, 4-6]. Важность изучения этих факторов заключается в том, что они могут помочь специалистам в области репродуктивной медицины оптимизировать лечение бесплодия и улучшить исходы беременности у пациенток.

Цель исследования – сравнительный анализ исходов беременности после переноса замороженных эмбрионов для определения значимых факторов, оптимальных протоколов и стратегий.

Обзор призван помочь специалистам в области репродуктивной медицины и пациенткам лучше понять факторы, влияющие на успешность беременности в случае применения данной методики, и обозначить потенциальные направления для дальнейшего изучения.

Материалы и методы: Поиск литературы был проведен по всем типам клинических исследований на русском и английском языках, согласно следующим ключевым словам и фразам, связанным с темой исходов беременности после переноса замороженных эмбрионов: "замороженные эмбрионы", "исходы беременности", "перенос

эмбрионов", "протоколы подготовки эндометрия", "гормональная стимуляция", "факторы окружающей среды" и "образ жизни". В рамках обзора использовались такие научные базы данных, как PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Критерии отбора литературы включали актуальность (публикации, посвященные настоящей теме не старше 10 лет) и релевантность исследований теме обзора, а также доступность полных текстов статей. По вышеупомянутому ключевым словам было найдено 19000 источников, из них 51 были включены в анализ после применения критериев отбора.

Результаты:

1. Сравнение исходов беременности после переноса замороженных и свежих эмбрионов

В последние годы было проведено множество исследований, сравнивающих исходы беременности после переноса замороженных и свежих эмбрионов. Один из таких обзоров, проведенный M. Roque и соавт., включал анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований и показал, что замороженные эмбрионы обеспечивают лучшие исходы беременности, включая более высокий процент клинической беременности и меньший риск спонтанных выкидышей, по сравнению со свежими эмбрионами [7].

В исследовании, проведенном Z.J. Chen и соавт., было обнаружено, что замороженные эмбрионы приводят к более высокому проценту живорождений, чем свежие эмбрионы, у пациенток с синдромом поликистозных яичников [8]. Это исследование подтверждает выводы M. Roque и соавт. о том, что замороженные эмбрионы могут обеспечивать лучшие исходы беременности для определенных групп пациенток [7].

Однако стоит отметить, что различные исследования могут давать разные результаты, в зависимости от используемых методов и выборки пациенток. Например, некоторые исследования показали, что перенос свежих эмбрионов может привести к более высокому проценту живорождений, чем перенос замороженных эмбрионов, у пациенток

с нормальным реактивным резервом яичников [9]. Теперь остановимся более подробно на некоторых показателях.

1.1. Успешность имплантации

Имплантация эмбриона — это процесс, в ходе которого эмбрион внедряется в эндометрий, что является важным этапом для успешного развития беременности. Этот процесс обычно происходит на 6-10 день после оплодотворения [10]. Успешность имплантации является важным показателем успешности переноса эмбрионов и влияет на исходы беременности. Так, установлено, что результативность имплантации после переноса замороженных эмбрионов может быть выше, чем после переноса свежих эмбрионов [3]. Это может быть связано с более оптимальными условиями для имплантации, такими как лучшая рецептивность эндометрия и снижение риска развития синдрома гиперстимуляции яичников [11].

Однако некоторые исследования показывают противоречивые результаты и не выявляют статистически значимых различий в успешности имплантации между переносом замороженных и свежих эмбрионов [12]. Это может быть связано с индивидуальными различиями в реакции пациенток на процедуры ВРТ, а также с разнообразием методов и протоколов, используемых в различных клиниках.

1.2. Ранние и поздние выкидыши

Ранние и поздние выкидыши являются значимыми показателями успешности переноса эмбрионов и исходов беременности. Различные исследования были проведены для сравнения частоты выкидышей после переноса замороженных и свежих эмбрионов.

Некоторые исследования указывают на то, что перенос замороженных эмбрионов может снижать риск ранних выкидышей по сравнению с переносом свежих эмбрионов [7, 13]. Это может быть связано с тем, что замораживание эмбрионов и последующий перенос в более "естественных" условиях могут обеспечивать более благоприятные условия для имплантации и развития эмбриона.

Однако другие исследования не выявляют статистически значимых различий в частоте ранних выкидышей между переносом замороженных и свежих эмбрионов [14]. Возможно, это связано с разнообразием методов и протоколов, используемых в различных клиниках, а также с индивидуальными особенностями пациенток.

Существует несколько предположений о причинах различий в частоте поздних выкидышей после переноса замороженных и свежих эмбрионов. Во-первых, замораживание и размораживание эмбрионов могут повлиять на их качество и выживаемость, что, в свою очередь, может сказаться на результатах беременности [14]. Во-вторых, гормональная стимуляция, применяемая при получении свежих эмбрионов, может негативно влиять на рецептивность эндометрия и увеличивать риск выкидышей. Данные о влиянии переноса замороженных и свежих эмбрионов на частоту поздних выкидышей остаются ограниченными и требуют проведения дополнительных исследований для уточнения данного аспекта [15].

1.3. Эктопическая беременность

Эктопическая беременность — это состояние, при котором имплантация эмбриона происходит вне полости матки, чаще всего в фаллопиевых трубах. Эктопическая беременность является серьезным осложнением, которое может привести к значительным осложнениям для матери, включая внутреннее кровотечение и нарушение функции фаллопиевых труб.

В нескольких исследованиях сравнивалась частота эктопических беременностей после переноса замороженных и свежих эмбрионов. Некоторые авторы предполагают, что перенос замороженных эмбрионов может снижать риск эктопической беременности по сравнению с переносом свежих эмбрионов [16, 17].

X. Li и соавт. (2014) провели метаанализ, включающий 12 исследований, и пришли к выводу, что риск эктопической беременности был ниже после переноса замороженных эмбрионов. Они также отмечают, что перенос замороженных эмбрионов связан с более высокими показателями успешной имплантации и беременности [17]. J. Qin и соавт. провели метаанализ, включающий 11 исследований, и также обнаружили, что частота эктопических беременностей была значительно ниже после переноса замороженных эмбрионов по сравнению с переносом свежих эмбрионов. Однако авторы подчеркивают, что результаты могут быть искажены из-за неравномерного качества данных в различных исследованиях [16].

Одним из возможных объяснений более низкого риска эктопической беременности при переносе замороженных эмбрионов является отсутствие гормональной стимуляции, которая используется в циклах с переносом свежих эмбрионов. Гормональная стимуляция может повлиять на рецептивность эндометрия и функцию фаллопиевых труб, что, в свою очередь, может увеличить риск эктопической беременности [17].

Хотя имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальных преимуществах переноса замороженных эмбрионов с точки зрения снижения риска эктопической беременности, окончательные выводы требуют дополнительных исследований с более высоким уровнем доказательности и сравнительного анализа различных подгрупп пациенток [16, 17].

1.4. Преждевременные роды и низкая масса тела

Преждевременные роды (роды, произошедшие ранее, чем на 37-й неделе беременности) и низкая масса тела при рождении являются важными показателями исхода беременности, поскольку они связаны с увеличенным риском заболеваемости и смертности у новорожденных, а также с потенциальными долгосрочными последствиями для их здоровья [18]. В связи с этим, сравнение результатов беременности после переноса замороженных и свежих эмбрионов с точки зрения преждевременных родов и низкой массы тела при рождении является актуальной темой исследований.

Некоторые исследования, проведенные в последние годы, показали, что перенос замороженных эмбрионов может быть связан с меньшим риском преждевременных родов и низкой массой тела при рождении, по сравнению с переносом свежих эмбрионов [19, 20].

A. Maheshwari и соавт. провели метаанализ 11 исследований, охватывающих 37 854 беременностей после переноса замороженных и свежих эмбрионов. Исследователи обнаружили, что перенос замороженных эмбрионов был связан с существенно меньшим риском преждевременных родов и низкой массой тела при рождении по сравнению с переносом свежих эмбрионов [19].

Аналогичные результаты получили Q. Zhu и соавт. в метаанализе 7 исследований, включающих 74 056 беременностей. Авторы обнаружили, что перенос замороженных эмбрионов снижает риск преждевременных родов на 16% и риск низкой массы тела при рождении на 31% по сравнению с переносом свежих эмбрионов [20].

Однако стоит отметить, что результаты этих исследований могут быть ограничены из-за возможных смещений выборки и различий в методологии между отдельными исследованиями. Более того, большинство исследований проводилось на основе данных из ретроспективных когорт, что может ограничивать возможность установления причинно-следственных связей.

Для более точного определения преимуществ и недостатков переноса замороженных и свежих эмбрионов в контексте преждевременных родов и низкой массы тела при рождении необходимы дополнительные исследования, особенно проспективные рандомизированные контролируемые исследования с учетом таких факторов, как

возраст матери, история беременностей и другие потенциально влияющие переменные.

Тем не менее, имеющиеся данные указывают на то, что перенос замороженных эмбрионов может представлять преимущества по сравнению с переносом свежих эмбрионов с точки зрения риска преждевременных родов и низкой массы тела при рождении, что является важным аспектом при принятии решения о выборе метода вспомогательной репродукции.

1.5. Долгосрочные исходы для матери и ребенка

Некоторые исследования показали, что беременность в результате переноса замороженных эмбрионов может снизить риск развития гипертензии, связанной с беременностью, и преэклампсии по сравнению с беременностью после переноса свежих эмбрионов [21, 22]. S. Opdahl и соавт. обнаружили, что риск развития преэклампсии был на 38% ниже среди женщин, у которых беременность наступила в результате переноса замороженных эмбрионов, по сравнению с женщинами, забеременевшими после переноса свежих эмбрионов [22]. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения этих результатов и определения механизмов, лежащих в основе этой разницы.

Что касается долгосрочных результатов для детей, рожденных после переноса замороженных и свежих эмбрионов, в настоящий момент данные ограничены. Некоторые исследования указывают на то, что дети, рожденные после переноса замороженных эмбрионов, имеют меньший риск развития врожденных аномалий и низкой массы тела при рождении, что может положительно сказаться на их здоровье в долгосрочной перспективе [23, 24].

В рамках метаанализа S. Verntsen и соавт. обнаружили 1,7-кратное увеличение риска макросомии при переносе замороженных эмбрионов по сравнению со свежим переносом и 1,4-кратное увеличение риска по сравнению с естественным зачатием [25]. Похожие результаты увеличения рождения крупных детей относительно гестационного возраста были получены при анализе одноплодных беременностей в США [26]. Результаты R. Ishii и соавт. позволяют предположить, что более высокая масса тела при рождении детей, рожденных с использованием криоконсервированных эмбрионов, по сравнению со свежими эмбрионами, может быть, по крайней мере частично, объяснена разницей в подготовке эндометрия к посадке эмбриона [27].

S.S. Hwang и соавт. обнаружили у младенцев в группе переноса замороженных эмбрионов более высокий риск инфекционных, респираторных и неврологических заболеваний, чем у новорожденных в группе переноса свежих эмбрионов [28]. При этом A.J. Ainsworth и соавт. не обнаружили влияния переноса свежих эмбрионов, по сравнению с переносом замороженных эмбрионов, на траекторию веса новорожденных и детей. Связь увеличения массы тела при рождении после переноса замороженных эмбрионов не сохранялась при контроле материнских пренатальных и антенатальных факторов (исходный ИМТ матери, увеличение массы тела во время беременности, очередность рождений, наличие непереносимости глюкозы или явного гестационного диабета, гестационный возраст, пол, грудное вскармливание и возраст введения твердой пищи), связанных с увеличением массы тела новорожденного при рождении [29]. Также одним из недавних исследований в этой области является работа Z.J. Chen и соавт., которые сравнивали долгосрочные результаты для детей, рожденных после переноса замороженных и свежих эмбрионов. Исследование показало, что дети, рожденные после переноса замороженных эмбрионов, в возрасте 7 лет имели более высокий средний балл по результатам стандартизованных тестов на интеллект по сравнению с детьми, рожденными после переноса свежих эмбрионов [30]. I. Mizrak и соавт. показывают, что дети, рожденные

после переноса замороженных эмбрионов или после переноса свежих эмбрионов, не имеют измененной сердечно-сосудистой функции, включая жесткость артерий [31]. Такие характеристики матери, как масса тела, курение, диагноз бесплодия, факторы бесплодия, раса, социально-экономический статус и этническая принадлежность, могут играть роль в определении неблагоприятных неонатальных факторов риска после применения ВРТ, поэтому данная область исследований заслуживает дальнейшего изучения [32]. В обсервационном когортном исследовании A.M. Terho с соавт. показано отсутствие различий в росте в детстве между доношенными детьми от одноплодной беременности после переноса замороженных эмбрионов, переноса свежих эмбрионов и естественного зачатия, с поправкой на точный возраст ребенка при измерении, индекс массы тела матери и рост отца [33]. Результаты L.N. Vuong и соавт. дополняют имеющиеся данные о потенциале использования стратегии замораживания без каких-либо опасений относительно здоровья и развития детей в первые несколько лет жизни [34].

2. Факторы, влияющие на исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов

2.1. Методы криоконсервации и стадия развития эмбриона

Методы криоконсервации эмбрионов и стадия их развития влияют на исходы беременности после переноса. Существует два основных метода криоконсервации эмбрионов: медленное замораживание и витрификация. Витрификация считается более современным и эффективным методом, так как она предотвращает образование льда внутри эмбриона и снижает риск повреждения клеток [35]. Также отмечено, что эмбрионы на бластоцистной стадии имеют лучшие показатели по скорости успешной имплантации и продолжительности беременности, чем эмбрионы на стадии клевидного развития [4].

2.2. Протоколы подготовки эндометрия и гормональная стимуляция

Подготовка эндометрия и гормональная стимуляция играют важную роль в успешном переносе замороженных эмбрионов. Различные исследования были проведены для определения наиболее эффективных протоколов и методов стимуляции.

Один из распространенных подходов к подготовке эндометрия включает использование заместительной гормональной терапии. Этот подход подразумевает применение экзогенных эстрогенов и прогестерона для стимуляции развития эндометрия [36]. Несмотря на то что этот метод является широко распространенным, некоторые исследования показали, что он может быть менее эффективным в сравнении с другими подходами [4].

Альтернативным подходом является использование натурального цикла без гормональной стимуляции. В таких случаях перенос эмбриона происходит в соответствии с естественным развитием эндометрия, и стимуляция яичников не проводится [37]. Некоторые исследования показали, что натуральный цикл может обеспечивать лучшие результаты беременности, чем заместительная гормональная терапия, особенно у пациенток с нормальным менструальным циклом [38].

В других исследованиях изучали влияние различных гормональных препаратов и их комбинаций на исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов. Например, стимуляция с использованием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и хорионического гонадотропина может улучшить результаты переноса замороженных эмбрионов, особенно у пациенток с синдромом поликистозных яичников [16].

Важно отметить, что оптимальный протокол подготовки эндометрия и гормональной стимуляции может зависеть от индивидуальных особенностей пациентки, включая

возраст, историю беременности, причины бесплодия и др. [9]. Таким образом, выбор наиболее подходящего протокола требует индивидуального подхода и тщательного анализа состояния пациентки. Будущие исследования могут помочь в определении оптимальных протоколов для различных групп пациенток и способствовать улучшению результатов вспомогательной репродукции.

2.3. Генетический скрининг и селекция эмбрионов

Генетический скрининг и селекция эмбрионов могут повысить вероятность успешной беременности после переноса замороженных эмбрионов. Пренатальный генетический скрининг, такой как преимплантационная генетическая диагностика и преимплантационный генетический скрининг, позволяет идентифицировать хромосомные аномалии и генетические нарушения перед имплантацией эмбриона. Это может снизить вероятность выкидышей и улучшить исходы беременности [39].

2.4. Влияние факторов окружающей среды и образа жизни на исходы беременности

Кроме медицинских и биологических факторов, таких как протоколы подготовки эндометрия, гормональная стимуляция и стадия развития эмбриона, на исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов могут влиять и факторы окружающей среды и образа жизни.

Курение является одним из наиболее изученных негативных факторов, влияющих на репродуктивное здоровье [40]. Исследования показывают, что курение может снижать вероятность беременности после переноса замороженных эмбрионов, так как оно снижает качество яйцеклеток и сперматозоидов, а также негативно влияет на рецептивность эндометрия [5].

Избыточный вес и ожирение также являются факторами, которые могут негативно влиять на исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов [41]. Ожирение может влиять на гормональный баланс и нарушать овуляцию, а также снижать качество эмбрионов и вероятность имплантации [42]. Поэтому рекомендуется снижение массы тела до оптимального диапазона для улучшения исходов беременности [43].

Стресс также может оказывать негативное влияние на исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов через влияние на гормональный баланс, иммунную систему и рецептивность эндометрия [44]. Некоторые исследования связывают повышенный уровень стресса со снижением вероятности успешной имплантации и беременности [45], однако данный вопрос требует дальнейших исследований.

Употребление алкоголя может негативно влиять на исход беременности после переноса замороженных эмбрионов [46]. Исследования показывают, что умеренное и чрезмерное употребление алкоголя может снижать вероятность успеха ВРТ, вызывая нарушение овуляции, негативно влияя на качество яйцеклеток и сперматозоидов, а также ухудшая рецептивность эндометрия [47].

Некоторые профессиональные факторы, такие как воздействие химических веществ, ионизирующая радиация, физическая нагрузка и длительные смены, могут влиять на исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов [48]. Однако, влияние этих факторов на успех ВРТ может быть индивидуальным и зависеть от степени и длительности воздействия. Это важно учитывать при планировании беременности и проведении процедур [49].

Кроме того, недавние исследования также изучали эффективность методов индукции родов и готовность организма к родам, что потенциально может способствовать благоприятным исходам беременностей после переноса замороженных эмбрионов [50].

Таким образом, факторы окружающей среды и образа жизни могут существенно влиять на исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов. Улучшение

качества жизни, снижение стресса, отказ от курения и алкоголя, снижение избыточного веса и учет профессиональных факторов могут способствовать улучшению результатов ВРТ. Однако требуются дополнительные исследования для более точного определения влияния этих факторов на исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов и разработки рекомендаций по их учету в клинической практике.

Обсуждение: В данной статье были рассмотрены результаты различных исследований и опубликованные данные, связанные с переносом замороженных эмбрионов по сравнению с альтернативными методами ВРТ, такими как перенос свежих эмбрионов. Некоторые исследования указывают на преимущество использования замороженных эмбрионов по показателям успешной имплантации, выкидышей, эктопической беременности и состояния матери и ребенка. Однако следует отметить, что данные исследования могут иметь свои ограничения, и сравнение результатов разных исследований может быть затруднено из-за различий в методологии, протоколах и когорте пациенток.

На основе проведенного обзора литературы можно предложить следующие рекомендации для практики и будущих исследований в области переноса замороженных эмбрионов:

1. Индивидуализация подхода: Разработка и применение индивидуализированных протоколов подготовки эндометрия и гормональной стимуляции, учитывающих особенности конкретной пациентки и её историю беременности.

2. Долгосрочные исходы: Проведение исследований с акцентом на долгосрочные исходы беременности, а также состояние здоровья матери и ребенка после переноса замороженных эмбрионов в сравнении с переносом свежих эмбрионов.

3. Разработка международных руководств и стандартов: Создание международных руководств и стандартов по переносу замороженных эмбрионов, чтобы обеспечить согласованность и качество данной практики в разных странах и клиниках.

Эти рекомендации могут способствовать дальнейшему развитию и улучшению практики переноса замороженных эмбрионов, а также направить будущие исследования для лучшего понимания исходов беременности после данной процедуры.

Заключение: Исходы беременности после переноса замороженных эмбрионов зависят от множества факторов, включая протоколы подготовки эндометрия, гормональную стимуляцию, стадию развития эмбриона, а также факторы окружающей среды и образа жизни. Данный обзор литературы показал, что различные протоколы и стратегии могут оптимизировать исходы беременности для каждой отдельной пациентки. Поддержание здорового образа жизни и управление стрессом также могут сыграть значительную роль в улучшении исходов беременности после переноса замороженных эмбрионов. Будущие исследования могут помочь определить оптимальные протоколы и стратегии переноса замороженных эмбрионов для различных групп пациенток, а также выявить дополнительные факторы, влияющие на исходы беременности. Это может способствовать улучшению результатов вспомогательной репродукции и повышению качества жизни пациенток, сталкивающихся с проблемами бесплодия.

Несмотря на обширные исследования медицинских аспектов, сравнительно мало внимания уделяется этическим и психосоциальным аспектам переноса замороженных и свежих эмбрионов [51]. Более глубокое понимание влияния этих процедур на пациенток и их партнеров, а также на общество в целом, может помочь формированию политики и рекомендаций для лучшей интеграции и поддержки процедур переноса эмбрионов в рамках ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // *Hum. Reprod. Upd.* – 2015. – Vol. 21 (4). – P. 411-426. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
2. Roque M., Valle M., Guimarães F., Sampaio M., Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103 (5). – P. 1190-1193. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.045>
3. Zaat T., Zagers M., Mol F., Goddijn M., van Wely M., Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub3>
4. Glujovsky D., Retamar A.M., Sedo C.R., Ciapponi A., Cornelisse S., Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2022. – Vol. 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub6>
5. Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11 (1). – P 66. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>
6. Rooney K.L., Domar A.D. (2018). The relationship between stress and infertility // *Dialog. Clin. Neurosci.* – 2018. – Vol. 20 (1). – P. 41-47. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/adomar>
7. Roque M., Lattes K., Serra S., Sola I., Psych B., Geber S., Carreras R., Checa M.A. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99 (1). – P. 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.003>
8. Chen Z.J., Shi Y., Sun Y., Zhang B., Liang X., Cao Y. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 523-533. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1513873>
9. Acharya K.S., Acharya C.R., Bishop K., Harris B., Raburn D., Muasher S.J. Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110 (5). – P. 880-887. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.024>
10. Li X., Kodithuwakku S.P., Chan R.W.S., Yeung W.S.B., Yao Y., Ng E.H.Y., Chiu P.C.N., Lee C.-L. Three-dimensional culture models of human endometrium for studying trophoblast-endometrium interaction during implantation // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 20 (1). – P. 120. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00973-8>
11. Evans J., Salamonsen L.A., Winship A.L., Menkhorst E., Nie G., Gargett C.E., Horne A.W. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence // *Hum. Reprod. Upd.* – 2014. – Vol. 20 (6). – P. 808-821. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu027>
12. Venetis C.A. Pro: Fresh versus frozen embryo transfer. Is frozen embryo transfer the future? // *Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 37 (7). – P. 1379-1387. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac126>
13. Zhang J., Liu H., Mao X., Chen Q., Fan Y. (2019). Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after human menopausal gonadotropin and medroxyprogesterone acetate treatment cycles // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 300 (3). – P. 663-670. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05234-6>
14. Acharya K.S., Acharya C.R., Bishop K. Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110 (5). – P. 880-887. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.024>
15. Weinerman R., Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102 (1). – P. 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.019>
16. Qin J., Sheng X., Wang H. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105 (1). – P. 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.007>
17. Li Z., Wang A.Y., Bowman M. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29 (12). – P. 2794-2801. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu246>
18. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., Adler A., Garcia C.V., Rohde S., Say L., Lawn J.E. (2013). 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.* – 2013. – Vol. 379 (9832). – P. 2162-2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
19. Maheshwari A., Pandey S., Shetty A. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? // *Hum. Reprod. Upd.* – 2018. – Vol. 24 (1) – P. 35-58. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx031>
20. Zhu Q., Chen Q., Wang L. Live birth rates in the first complete IVF cycle among 20 687 women using a freeze-all strategy // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33 (5). – P. 924-929. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey044>
21. McLernon D.J., Harrild K., Bergh C., Davies M.J., de Neubourg D., Dumoulin J.C., Gerris J., Kremer J.A., Martikainen H., Mol B.W., Norman R.J., Thurin-Kjellberg A., Tiitinen A., van Montfoort A.P., van Peperstraten A.M., Van Royen E., Bhattacharya S. (2014). Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – g6050. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6050>
22. Opdahl S., Henningsen A.A., Tiitinen A., Bergh C., Pinborg A., Romundstad P.R., Wennerholm U.B., Gissler M., Skjærven R., Romundstad L.B. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30 (7). – P. 1724-1731. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev090>
23. Wennerholm U.-B., Henningsen A.-K.A., Romundstad L.B., Bergh C., Pinborg A., Skjærven R., Forman J., Gissler M., Nygren K.G., Tiitinen A. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28 (9). – P. 2545-2553. <https://doi.org/10.1093/humrep/det272>

24. Pinborg A., Henningsen A.A., Loft A., Malchau S.S., Forman J., Andersen A.N. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29 (3). – P. 618-627. <https://doi.org/10.1093/humrep/det440>
25. Berntsen S., Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART) // *Birth Def. Res.* – 2018. – Vol. 110 (8). – P. 630-643. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1219>
26. Litzky J.F., Boulet S.L., Esfandiari N., Zhang Y., Kissin D.M., Theiler R.N., Marsit C.J. Effect of frozen/thawed embryo transfer on birthweight, macrosomia, and low birthweight rates in US singleton infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (4). – P. 433.e1-433.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.223>
27. Ishii R., Shoda A., Kubo M., Okazaki S., Suzuki M., Okawa R., Enomoto M., Shitanaka M., Fujita Y., Nakao K., Shimada N., Horikawa M., Negishi H., Taketani Y. Identifying a possible factor for the increased newborn size in singleton pregnancies after assisted reproductive technology using cryopreserved embryos, in comparison with fresh embryos // *Reprod. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 307-314. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12206>
28. Hwang S.S., Dukhovny D., Gopal D., Cabral H., Diop H., Coddington C.C., Stern J.E. Health outcomes for Massachusetts infants after fresh versus frozen embryo transfer // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 112 (5). – P. 900-907. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.010>
29. Ainsworth A.J., Wyatt M.A., Shenoy C.C., Hathcock M., Coddington C.C. Fresh versus frozen embryo transfer has no effect on childhood weight // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 112 (4). – P. 684.e1-690.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.020>
30. Chen Z.-J., Shi Y., Sun Y., Zhang B., Liang X., Cao Y., Yang J., Liu J., Wei D., Weng N., Tian L., Hao C., Yang D., Zhou F., Shi J., Xu Y., Li J., Yan J., Qin Y., Zhao H., Zhang H., Legro R.S. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375 (6). – P. 523-533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513873>
31. Mizrak I., Asserhøj L.L., Lund M.A.V., Kielstrup L.R., Greisen G., Clausen T.D., Main K.M., Jensen R.B., Vejstrup N.G., Madsen P.L., Pinborg A. Cardiovascular function in 8- to 9-year-old singletons born after ART with frozen and fresh embryo transfer // *Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 37 (3). – P. 600–611. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab284>
32. Elias F.T.S., Weber-Adrian D., Pudwell J., Carter J., Walker M., Gaudet L., Smith G., Velez M.P. Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 302 (1). – P. 31–45. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05593-4>
33. Terho A.M., Pelkonen S., Toikkanen R., Koivurova S., Salo J., Nuojua-Huttunen S., Pokka T., Gissler M., Tiitinen A., Martikainen H. Childhood growth of term singletons born after frozen compared with fresh embryo transfer // *Reprod. BioMed. Online.* – 2021. – Vol. 43 (4). – P. 719-726. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.002>
34. Vuong L.N., Ly T.T., Nguyen N.A., Nguyen L.M.T., Le X.T.H., Le T.K., Le K.T.Q., Le T.V., Nguyen M.H.N., Dang V.Q., Norman R.J., Mol B.W., Ho T.M. Development of children born from freeze-only versus fresh embryo transfer: follow-up of a randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 114 (3). – P. 558-566. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.041>
35. Rienzi L., Cobo A., Paffoni A. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance // *Hum. Reprod. Upd.* – 2017. – Vol. 23 (2). – P. 139-155. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw038>
36. Ghobara T., Gelbaya T.A., Ayeleke R.O. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 7 (7). – P. CD003414. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003414.pub3>
37. Tournaye H., Blockeel C., Zegers-Hochschild F. A new classification system for the clinical assisted reproduction laboratory: a common European framework // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32 (9). – P. 1782-1784. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew082>
38. Groenewoud E.R. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen–thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Upd.* – 2013. – Vol. 19 (5). – P. 458-470. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt030>
39. Sermon K. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists // *Mol. Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 22 (8). – P. 845-857. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw034>
40. Zenzes M.T. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos // *Hum. Reprod Upd.* – 2015. – Vol. 21 (2). – P. 209-223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv001>
41. Provost M.P., Acharya K.S., Acharya C.R., Yeh J.S., Steward R.G., Eaton J.L., Goldfarb J.M., Muasher S.J. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105 (3). – P. 663-669. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.008>
42. Sermondade N., Huberlant S., Bourhis-Lefebvre V. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Upd.* – 2019. – Vol. 25 (4). – P. 439-451. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>
43. McAuliffe F.M., Kenny L.C., Khashan A.S. Management of prepregnancy, pregnancy, and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: A FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) guideline // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 151 (1) – P. 16. <https://doi.org/10.1002%2Fijgo.13334>
44. Gameiro S., Boivin J., Dancet E., de Klerk C., Emery M., Lewis-Jones C., Thorn P., Van den Broeck U., Venetis C., Verhaak C.M., Wischmann T., Vermeulen N. (2015). ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction – a guide for fertility staff // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30 (11). – P. 2476-2485. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev177>
45. Cesta C.E., Matorras R., Azumendi A. Depression, anxiety, and antidepressant treatment in women: association with in vitro fertilization outcome // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105 (6). – P. 1594-1602. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.036>

46. Ricci E., Noli S., Ferrari S., La Vecchia I., Cipriani S., De Cosmi V., Somigliana E., Parazzini F. (2018). Alcohol and smoking affect pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2018. – Vol. 221. – P. 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.019>
47. Mikkelsen E.M., Riis A.H., Wise L.A. Alcohol consumption and fecundability: prospective Danish cohort study // BMJ. – 2016. – Vol. 354. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4262>
48. Kumar S., Sharma A., Kshetrimayum C. Environmental & occupational exposure & female reproductive dysfunction // Indian J. Med. Res. – 2019. – Vol. 150 (6). – P. 532. https://doi.org/10.4103%2Fijmr.IJMR_1652_17
49. Giulioni C., Maurizi V., Castellani D., Scarcella S., Skrami E., Balercia G., Galosi A.B. The environmental and occupational influence of pesticides on male fertility: A systematic review of human studies // Andrology. – 2022. – Vol. 10 (7). – P. 1250-1271. <https://doi.org/10.1111/andr.13228>
50. Султанмуратова Д., Исенова С., Абдыкалык А., Абдиева Д. Современные подходы к оценке готовности организма к родам и успешности индукции родов: обзор литературы // Репрод. Мед. – 2023. – № 1 (54). – С. 42-49 [Sultanmuratova D., Isenova S., Abdykalyk A., Abdieva D. Sovremennye podkhody k ocnke gotovnosti organizma k rodam i uspeshnosti indukcii rodov: obzor literatury // Reprod. Med. – 2023. – № 1 (54). – S. 42-49 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.42-49>
51. Harper J., Jackson E., Sermon K., Aitken R.J. Adjuncts in the IVF laboratory: where is the evidence for ‘add-on’ interventions? // Hum. Reprod. – 2017. – Vol. 32 (3). – P. 485-491. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex004>

Данные авторов:

Ильмуратова Севара Хабибулаевна - врач-педиатр, PhD, докторант 1 года обучения по ОП «Медицина», ТОО «Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87778017305, e-mail: i.sevarochka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-8293>.

Валиев Равиль Камильевич – к.м.н. врач акушер-гинеколог-репродуктолог высшей категории, ТОО Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел.:87772258189, e-mail: rvaliev75@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-4291>.

Айдинов Рифат Багадырович – резидент 1 курса специализации Акушерства и Гинекология, НАО «Казахстанский медицинский университет им. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87013721628, e-mail: aidinovrifat94@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9266-6740>.

Караманян Артур Араратович – акушер-гинеколог высшей категории, репродуктолог, Клиника «Mediofarm», Ташкент, Республика Узбекистан, тел.: +998909661901, e-mail: Karamanyan.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0845-3003>

Адрес для корреспонденции: Ильмуратова С.Х., Клочкова 158, кв. 57, Алматы 050057, Республика Казахстан.

Вклады авторов:

Вклад в концепцию – Валиев Р.К., Караманян А.А.

Научный дизайн – Ильмуратова С.Х.

Исполнение заявленного научного исследования – Айдинов Р.Б.

Интерпретация заявленного научного исследования – Ильмуратова С.Х.

Создание научной статьи – Валиев Р.К.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ SARS-COV-2 КОРОНОВИРУСТЫ ИНФЕКЦИЯНЫҢ: АНА МЕН ІШТЕГІ НӘРЕСТЕГЕ ӘСЕРІНІҢ НӘТИЖЕСІ

*С.Н. Кулбаева¹, Л.Д. Жолымбекова¹, И.С. Саркулова², А.Т. Омирбаева²,
И.Ж. Түлегенова², Н.Ж. Нурманова², Д.Я. Сатов³*

¹«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

²«Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті» мекемесі, Түркістан,
Қазақстан Республикасы;

³«Қалалық перинаталдық орталық» ШЖҚ КМК, Шымкент, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Мақалада өкпенің жалпы зақымдануы бар жүкті әйелдегі өте ауыр SARS-COV-2 инфекциясының қолайлы нәтижесінің клиникалық жағдайының талдауы сипатталған. Жүкті әйелдер бұл вирустарды тез жұқтырады, ауру ағымы да ауыр өтеді. Алайда, осыған қарамастан, өте ауыр ағымы бар жүкті әйелді уақтылы бағыттау SARS-COV-2 инфекциясы пациенттерге арналған жұкпалы аурулар ауруханасының акушерлік стационары SARS-COV-2 инфекциясы көп тәртіптік әдісті қолдана отырып мамандандырылған медициналық көмек көрсету мақсатында, осы патологиядағы ықтимал кардиологиялық асқинуларды есепке алу, оларды уақтылы диагностикалау және түзету ана мен ұрықтың нәтижесі қолайсыз жағдайлардың алдын алуға мүмкіндік берді.

Зерттеудің мақсаты – Шымкент қаласының қалалық перинаталдық орталығында орын алған клиникалық жағдайды сипаттау. Клиникалық жағдайды мысал ретінде пациентті жүргізу барысындағы әр кезеңінде бақылап, диагностика мен емдеу нәтижелерін баяндаймыз.

Материалдар мен әдістері: Шымкент қаласының қалалық перинаталдық орталығында SARS-CoV-2 ауыр түрімен ауырған жүкті әйел ауруханаға жатқызылды, ол ана мен ұрық үшін қолайлы нәтижемен аяқталды.

Нәтижелері: Осы мақалада біз қалалық инфекция орталығына түскен жүктіліктің 21-ші аптасындағы COVID-19 мен ауырып қалған жүкті әйелді емдеуді сипаттадық, ал бір аптадан кейін оның жағдайы нашарлаған кезде ол экстракорпоральды мембраналарды оттегімен қанықтыру үшін кардиоорталыққа ауыстырылды. Әйел одан әрі емдеу тактикасын анықтау үшін аппараттан ажыратылғаннан кейін 10 күн өткен соң, қалалық инфекция орталығына қайта жіберілді. Бір айдан кейін, науқастың жағдайы жақсарған кезде, ол ауруханадан шығарылды.

Жүктіліктің 41 аптасы, науқас дәрігерлердің бақылауымен 3 күн индукцияланды, сонымен қатар Апгар шкаласы бойынша 7 және 8 ұпайлары бар тірі толыққанды ұрықтың индукцияланған босануы болды. Босану асқынусыз болды.

Қорытынды: Жүкті әйелдердің респираторлық патогендерге төзімділігі төмен, сондықтан олар COVID-19 инфекциясына сезімтал болуы мүмкін. Сонымен қатар, жүктілік кезіндегі иммунологиялық өзгерістерге және COVID-19 инфекциясындағы цитокиндік шабуылдың ықтимал қауіптеріне байланысты жүкті әйелдер аурудың ауыр ағымына, тіпті өлімге әкелуі мүмкін.

Түйінді сөздер: COVID-19, инфекция, клиникалық жағдайлар, диагностика, зақымдану, нәтиже.

CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2 DURING PREGNANCY: OUTCOME FOR THE MOTHER AND FETUS

*S.N. Kulbaeva¹, L.D. Zholymbekova¹, I.S. Sarkulova², A.T. Omirbayeva², I.ZH. Tulegenova²,
N.Zh. Nurmanova², D.Ya. Satov³*

¹“South Kazakhstan Medical Academy” JSC, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

²“Akhmed Yassawi International Kazakh-Turkish University” Institution, Turkistan, the Republic of Kazakhstan;

³“City Perinatal Center” MSE on REM, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The article describes the analysis of a clinical case of a favorable outcome of a very severe SARS-COV-2 infection in a pregnant woman with a common lung lesion. Pregnant women are less resistant to these viruses, and the course of the disease will be difficult. However, the timely referral of a pregnant woman with a very severe course of SARS-COV-2 infection to the obstetric hospital of an infectious hospital to provide specialized medical care using a multidisciplinary method, taking into account possible cardiac complications in this pathology, their timely diagnosis and correction the outcome maternity and fetal care allowed to avoid unfavorable conditions.

The study aimed to describe the clinical situation of the city perinatal center of Shymkent. As an example of a clinical condition, we observe the patient at each stage of her management; we present the results of diagnosis and treatment.

Materials and methods: A pregnant woman with a severe form of SARS-CoV-2 was hospitalized in the city perinatal center of Shymkent, which ended in a favorable outcome for the mother and fetus.

Results: In this article, we describe the treatment of a pregnant woman with COVID-19 in the 21st week of pregnancy who was admitted to an urban infectious disease center. After a week, when her condition worsened, the patient was transferred to a cardiac center for extracorporeal membrane oxygenation. The woman was sent back to the city infection center ten days after being disconnected from the device to determine further treatment tactics. The patient was discharged a month later, after her condition improved.

At 41 weeks of pregnancy, the patient was induced for three days under medical supervision and delivered a live full-term fetus with Apgar scores of 7 and 8. The delivery was uncomplicated.

Conclusion: Pregnant women are less resistant to respiratory pathogens and may be more susceptible to COVID-19 infection. In addition, due to immunological changes during pregnancy and the potential risks of cytokine attack in COVID-19 infection, pregnant women may experience severe illness and even death.

Keywords: COVID-19, infection, clinical cases, diagnosis, defeat, outcome.

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ SARS-COV-2 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ИСХОД ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

*С.Н. Кулбаева¹, Л.Д. Жолымбекова¹, И.С. Саркулова², А.Т. Омирбаева²,
И.Ж. Тулегенова², Н.Ж. Нурманова², Д.Я. Сатов³*

¹АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан;

²Учреждение «Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави», Туркестан,
Республика Казахстан;

³ГКП на ПВХ «Городской перинатальный центр», Шымкент, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В статье описан анализ клинического случая благоприятного исхода очень тяжелой инфекции SARS-COV-2 у беременной женщины с общим поражением легких. Беременные женщины менее устойчивы к этим вирусам и течение болезни протекает тяжело. Однако, несмотря на это, своевременное направление беременной женщины, с очень тяжелым течением инфекции SARS-COV-2 в акушерский стационар инфекционной больницы, с целью оказания специализированной медицинской помощи с применением многопрофильного метода, учета возможных кардиологических осложнений, при данной патологии, их своевременной диагностики и коррекции результат материнства и плода позволит избежать неблагоприятных условий.

Цель исследования – описание клинической ситуации, произошедшей в городском перинатальном центре города Шымкент. В качестве примера клинического состояния наблюдаем пациента на каждом этапе его ведения, излагаем результаты диагностики и лечения.

Материалы и методы: в городском перинатальном центре города Шымкент госпитализирована беременная женщина с тяжелой формой SARS-CoV-2, которая закончилась благоприятным исходом для матери и плода.

Результаты: В данной статье описывается лечение беременной с COVID-19 на 21-й неделе беременности, которая была госпитализирована в городской инфекционный диспансер, а через неделю, при ухудшении состояния, переведена в кардиологический диспансер, для экстракорпоральной мембранной оксигенации. Через 10 дней после отключения от аппарата женщина была направлена обратно в городской инфекционный центр, для определения тактики дальнейшего лечения. Через месяц, когда состояние больной улучшилось, ее выписали из больницы.

Беременность 41 неделя, пациентке проводилась индукция в течение 3 дней под наблюдением врачей, родоразрешение живым доношенным плодом с 7 и 8 баллами по шкале Апгар. Роды прошли без осложнений.

Заключение: Беременные женщины менее устойчивы к респираторным патогенам, поэтому они могут быть более восприимчивы к инфекции COVID-19. Кроме того, из-за иммунологических изменений во время беременности и потенциальных рисков атаки цитокинов при инфекции COVID-19 беременные женщины могут испытывать тяжелое течение болезни, и даже смерть.

Ключевые слова: COVID-19, инфекция, клинический случай, диагноз, поражение, исход.

Кіріспе: Жүкті әйелдердің тыныс алу жолдарының қоздырғыштарына төзімділігі төмен және COVID-19 инфекциясына сезімтал болуы мүмкін. Сонымен қатар, жүктілік кезіндегі иммунологиялық өзгерістерге және COVID-19 инфекциясындағы цитокиндік шабуылдың ықтимал қаупіне байланысты жүкті әйелдерде аурудың ауыр ағымы және тіпті өлім болуы мүмкін. Бүгінгі күні бұл қоздырғыштың халық арасында жылдам берілуімен және ауруханашілік инфекциялардың дамуымен сипатталатыны анықталды, сондықтан ауруды ерте диагностикалау, инфекцияға жедел әрекет ету шараларын қабылдау және жүзеге асыру қажет. Әсіресе жүктілік кезінде әйелдер COVID-19 бен ауырса тез арада дәрігерге қаралып, әрі қарай жүктілікті қалай жүргізу керек екенін шешу керек.

Көптеген клиникалық нұсқаулар ана мен ұрықтың өміріне қауіп төндіретін жағдай болмаған кезде жүктілікті ұзарту қажеттілігін көрсетеді, өйткені жүктіліктің тоқтатылуы және аурудың өршу кезінде босануы ана өлімінің жоғары көрсеткіштерімен және ауыр асқынулардың дамуымен байланысты болады [1]. Қазіргі уақытта вирустың ұрықтың дамуына әсер етуі екіталай деп саналады. Сонымен қатар вирустың іштегі нәрестеге тератогенді екендігі туралы ешқандай дәлел жоқ. Зерттеулердің басым көпшілігі инфекцияның тік берілу қаупінің жоқтығын көрсетеді, бұл салыстырмалы түрде қанағаттанарлық функционалдық жағдайдағы ұрықтың мүдделері үшін жүктіліктің ұзартылуына негіздейді [1]. Жүкті әйелдің соматикалық жағдайы және акушерлік жағдай мүмкіндік берсе, босандық ең жақсы нұсқасы – табиғи босану жолдары арқылы босану. Дегенмен жүкті әйелдің табиғи толғағын күту керекпа немесе босандық индукциялау арқылы жүргізу керектігі әйелдің жалпы жағдайына байланысты болады. Созылмалы аурулары бар жүкті әйелдерге көбірек көңіл бөлу керек, олар коронавирустық инфекциямен бірге ана мен баланың денсаулығына теріс әсер етуі мүмкін. Егер жүктілікке байланысты немесе соматикалық ауруларына байланысты жедел асқынулар болып жатса әйелді жедел ота арқылы босандыру жолдарын қарастыру керек. Сондай-ақ, пандемия жүкті әйелдер үшін стресс факторы екенін ұмытпаңыз, бұл ана мен баланың жағдайына теріс әсер етуі мүмкін. Американдық ауруларды бақылау және алдын алу орталықтары COVID-19 жұқтырған жүкті науқастың реанимация бөліміне жатқызу жүкті емес науқасқа қарағанда жоғары болғанымен, өлім-жітім басқа жүкті емес науқастарға ұқсас екенін айтады [2]. COVID-19 қан ұю факторларына әсер ететіні туралы дәлелдер болғандықтан, әсіресе жүктілікке тән гиперкоагуляцияны ескере отырып, жүктілікке кері әсер етуі мүмкін [3]. Бірінші триместрде COVID-19-ға байланысты өздігінен түсік түсіру туралы деректердің болмауы жүктіліктің ерте кезеңінде бұл инфекцияның әсері туралы нақты дәлелдер алуға мүмкіндік бермейді. COVID-19 белгілерінің кең ауқымы, асимптоматикалық формалардың жоғары жиілігі және мұрын-жұтқыншақ жағындысын талдаудың төмен дәлдігі оның инфекциясының таралуын және жүкті әйел мен ұрыққа әсерін түсінудің негізгі кедергілері болады [4]. Жүктіліктің бірінші триместрінде көптеген вирустық инфекциялардың ұрыққа зиянды екенін білсекте, COVID-19-ның бірінші триместрдегі ұрыққа әсері қандай екені әлі белгісіз. Жүктіліктің үшінші триместрінде инфекция пайда болған кезде SARS-CoV-2 инфекциясының вертикалды берілуіне ешқандай дәлел жоқ [5, 6].

Зерттеудің мақсаты – жүктілік кезінде SARS-CoV-2 коронавирусын жұқтырудың ана мен туылмаған балаға ықтимал салдарын клиникалық мысалда сипаттау, әр кезеңде диагностика мен емдеуді талдау.

Материалдар мен әдістері: Мақалада өкпенің жалпыланған зақымдануы бар жүкті әйелде өте ауыр SARS-CoV-2 инфекциясының қолайлы нәтижесінің клиникалық жағдайына талдау келтірілген.

Әрі қарай клиникалық жағдайдың сипаттамасы берілген

Клиникалық жағдай. 02.02.2022 ж. 13:10. Шымкент қаласының қалалық перинаталдық орталығына портал арқылы жүктілігі мерзімінен асқан әйел қайта түсті. Шағымдары жоқ. Анамнезден бір ай бұрын клиникалық диагностикалық блокқа қаралған: Диагноз: 41 апта 3 күн. Көп босанушы. Асқынған гинекологиялық акушерлік анамнез. Ковидтен кейінгі (айқын әлсіздік, кеудедегі ауырлық) синдром. Орташа ауырлықтағы созылмалы бронхит, тыныс алу жеткіліксіздігі 0 дәреже. Отадан кейінгі жағдай 28.09.2021 ж. Іштің алдыңғы қабырғасының бұлшықет аралық гематомасына байланысты лапаротомия. Йод жетіспеушілігіне байланысты субклиникалық гипотиреоз. 2 дәрежелі семіздік дене салмағының индексі -32. Ұсынылды: Алматы қаласындағы Ұлттық акушерлік және гинекология және перинатология орталығында жоғары мамандандырылған медициналық көмек алу үшін орталықта босану ұсынылды. Анамнезден жүктіліктің 22 аптасында Шымкент қаласының жұқпалы аурулар ауруханасында 10 күн бойы анестезиология, реанимация және қарқынды терапия бөлімшесінде мынадай диагнозбен емделіп шыққан: Коронавирустық инфекция, расталған жағдай. Пневмониямен асқынған Ковид 19. КТ 4 тыныс жетіспеушілігі 3, жүктілік 21-22 апта. «17.09.2021 ж. экстракорпоральды мембраналық оттегімен қанықтыру үшін Коронавирустық инфекция, расталған жағдай. Пневмониямен асқынған Ковид 19. КТ 4 тыныс жетіспеушілігі 3 жүктілік 22-23 апта. Асқынған жедел жүрек-қан тамырлары жеткіліксіздігі, септикалық шок» диагнозымен Шымкент қаласының жүрек аурулары орталығына ауыстырылды.

27.09.2021 экстракорпоральды мембраналық оттегімен қанықтыру аппаратынан алынып, Шымкент қаласының қалалық инфекциялық орталығына ауыстырылды. 28.09.2021 алдыңғы іш қабырғасының бұлшықет аралық гематомасына лапаротомия отасы жасалынды. 29.09.2021 - 26.10.2021 ж. - қалық инфекциялық орталығында ем алды, ем жақсартумен аяқталды. Ауруханадан шығарылғаннан кейін пульмикорт қабылдаған. Эндокринологтың 29.11.2021 жылғы кеңесінде болған диагноз: Йод жетіспеушілігіне байланысты субклиникалық гипотиреоз. Алиментарлы семіздік 1 дәреже. Жүктілік 32 апта. 29.11.2021 ж. Пульмонологтың кеңесінде болған, диагноз: Ковидтан кейінгі (айқын әлсіздік, кеудедегі ауырлық) синдром. Созылмалы бронхит орташа ауырлық дәрежелі, тыныс алу жеткіліксіздігі 0 дәреже. 28.09.2021 ж. отадан кейінгі жағдай іштің алдыңғы қабырғасының бұлшықет аралық гематомасына қатысты лапаротомия. Кардиологтың кеңесі 29.11.2021 ж. болған, диагноз: Ковидтан кейінгі синдром. Созылмалы бронхит, ауырлығы орташа, тыныс алу жеткіліксіздігі 0 дәрежесі. 28.09.2021 ж. отадан кейінгі жағдай іштің алдыңғы қабырғасының бұлшықет аралық гематомасына қатысты лапаротомия.

Диагностика: Өмір тарихынан: жасына сәйкес өсіп дамыған. Басынан өткерген аурулары: туберкулезді-теріске шығарады, тері және венерологиялық аурулар-теріске шығарады. Вирустық гепатит – балалық шақтағы "А" мен ауырған. Апат пен бас жаракатын жоққа шығарады. Өткерген оталары - 2021 алдыңғы іш қабырғасының бұлшықет аралық гематомасына арналған лапаротомия. 2021 жылы гемотрансфузия 8 доза алған. Жаман әдеттерді-жоққа шығарады. Акушерлік-гинекологиялық анамнез: етеккір 16 жастан бастап, 4-5 күнге дейін, тұрақты, аз мөлшерде, ауырсынусыз, бірден, 28 күннен сайын. Соңғы етеккірі: 15.04.21, некеде тұрады. Жүктілік-10. Гинекологиялық аурулар: жоққа шығарады. Бұл жүктілік – 10, алдында – 6 босану. Эпид. анамнез: әйелдің айтуы бойынша: 1 жыл ішінде жануарлармен байланыс болмаған. 21 күн ішінде инфекциялық науқастармен байла-

ныс жоққа шығарылады, 14 күн ішінде кене шағу болған жоқ, үлкен дәреті тұрақты. Ампициллинге, гентамицинге аллергиясы бар.

Объективті: жалпы жағдайы қанағаттанарлық. Бас ауруы жоқ. Санасы анық. Тері және көрінетін шырышты қабаттар бозғылт қызғылт түсті, таза. Дене температурасы 36,4, дене бітімі гиперстеникалық типті. Өкпеде везикулярлы тыныс, сырыл жоқ. Жүрек тондары анық, ырғақты, шулар естілмейді. Сатурация 97%, пульс 94 мин. АҚҚ 110/70 мм. сын. бағ. Іші жұмсақ, жүктілікке байланысты көлемі ұлғайған. Бауыр мен көкбауыр ұлғаймаған. Ұрғылау симптомты екі жағынан да теріс мәнді. Зәр шығаруы еркін, ауырсынусыз. Лимфа бездері ұлғаймаған, ауырсынусыз.

Status Localis: іштің алдыңғы қабырғасында төменгі ортаңғы бөлігінде отадан кейінгі тыртық, ауырсынусыз, "ниша" симптомты теріс. Акушерлік статус: жатыр айқын контурлы, жергілікті ауырсыну жоқ, босану белгілері жоқ. Ұрықтың позициясы ұзына бойы, басы кіші жамбастың кіреберісінен жоғары. Ұрықтың жүрек соғысы айқын, ритмді, минутына 140 соққы.

02.02.2022 16:00 Дәрігерлердің консилиумы жүргізілді. Зертханалық деректер: 02.02.2022 15:50 Қандағы гематокрит (НКТ) анализаторы бойынша KLA (6 параметр) – 36,70000%; моноциттер – 5,00000%; лимфоциттер – 27,60000%; тромбоциттер – 212,00000/л; эритро-

циттер – 4,00000/л; лейкоциттер – 9,40000/л; гемоглобин – 131,00000 г/л УДЗ (02.02.2022 14:28) Қорытынды: Жатыр плацентарлы қан ағымының бұзылуы анықталмады. Ұрықтың қиғаш орналасуы анықталды. Диагноз: 10/6 Жүктілік 41 апта 3 күн. Ковидтан кейінгі синдром. Созылмалы бронхит, орташа ауырлықта, тыныс алу жеткіліксіздігі 0 дәреже. 2021 жылғы 28 қыркүйектегі отадан кейінгі жағдай (іштің алдыңғы қабырғасының бұлшықет аралық гематомасына лапаротомия). Йод тапшылығына байланысты субклиникалық гипотиреоз. Семіздік 1-ші дәрежелі (дене салмағы индексі-32).

Емдеу: Жүктілікті басқару жоспары: Бақылау: қан қысымын, пульсті, дене температурасын, ұрықтың жүрек соғу жиілігін бақылау. КТГ мониторингі. Босануды ұйымдастыру жоспары: дәрігерлер консилиумының шешімімен: Мерзімінен асқан жүктілік, жатыр мойнының жетілмегендігін ескере отырып – 03.02.22 сағат 06:00 простагландин таблеткаларымен босануды индукциялау: 200 мл суда сұйылтылған мизопростол 200 мг, 25 мл ауызға, әр 2 сағат сайын, 8 доза мөлшерінде. 03.02.22 сағат 06:00-де простагландиндер таблеткаларымен босануды индукциялау басталады. 200 мг мизопростолды 200 мл. суда сұйылтылған, 25 мл пероральді түрде, әр 2 сағат сайын, 8 дозада берілді. Босану неонатологтың қатысуымен, дайындалған жылы жөргектермен, консервативті түрде жүргізілді. Босанудың III кезеңі белсенді жүргізілді.

1-кесте – өкпенің жалпы зақымдануы бар жүкті әйелдегі SARS-COV-2 клиникалық жағдайының уақыт шкаласы

| Уақыты | Іс-шара |
|----------------------------|--|
| 10.09.2021 ж. | Шымкент қаласының жұқпалы аурулар ауруханасында 10 күн бойы анестезиология, реанимация және қарқынды терапия бөлімшесінде: Коронавирустық инфекция, расталған жағдай. Пневмониямен асқынған Ковид 19. КТ 4 тыныс жетіспеушілігі 3, жүктілік 21-22 апта диагнозымен емделіп шыққан. |
| 17.09.2021 ж. | Экстракорпоральды мембраналық оттегімен қанықтыру үшін Коронавирустық инфекция, расталған жағдай. Пневмониямен асқынған Ковид 19. КТ 4 тыныс жетіспеушілігі 3 жүктілік 22-23 апта. Асқынған жедел жүрек-қан тамырлары жеткіліксіздігі, септикалық шок диагнозымен Шымкент қаласының жүрек аурулары орталығына ауыстырылды. |
| 27.09.2021 ж. | Экстракорпоральды мембраналық оттегімен қанықтыру аппаратынан алынып, Шымкент қаласының қалалық инфекциялық орталығына ауыстырылды. |
| 28.09.2021 ж. | Алдыңғы іш қабырғасының бұлшықет аралық гематома пайда болып лапаротомия отасы жасалынды. |
| 29.09.2021 – 26.10.2021 ж. | Қалалық инфекциялық орталығында ем алды, ем жақсартумен аяқталды. Ауруханадан шығарылғаннан кейін пульмикорт қабылдаған. |
| 29.11.2021 ж. | Эндокринологтың жылғы кеңесінде болған, диагноз: Йод жетіспеушілігіне байланысты субклиникалық гипотиреоз. Алиментарлы семіздік 1 дәреже. Жүктілік 32 апта. Пульмонологтың кеңесінде болған, диагноз: Ковидтан кейінгі (айқын әлсіздік, кеудедегі ауырлық) синдром. Созылмалы бронхит орташа ауырлық дәрежелі, тыныс алу жеткіліксіздігі 0 дәреже. |
| 02.02.2022 ж. сағат 13:10 | Шымкент қаласының қалалық перинаталдық орталығына портал арқылы түсті. Диагноз: 41 апта 3 күн. Көп босанушы. Асқынған гинекологиялық акушерлік анамнез. Ковидтен кейінгі (айқын әлсіздік, кеудедегі ауырлық) синдром. Орташа ауырлықтағы созылмалы бронхит, тыныс алу жеткіліксіздігі 0 дәреже. Отадан кейінгі жағдай |
| 03.02.22 сағат 06:00 | Босануды ұйымдастыру жоспары: дәрігерлер консилиумының шешімімен: Мерзімінен асқан жүктілік, жатыр мойнының жетілмегендігін ескере отырып - простагландин таблеткаларымен босануды индукциялау. |
| 04.02.2022 сағат 10:50 | Босану әрекеттердің бірінің биіктігінде Апгар шкаласы бойынша бағалай отырып 7 және 8 баллды, тірі толыққанды ер бала туылуымен индукцияланған босану орын алды. |
| 05.02.2022 сағат 11:00 | №601В флюорографиясындағы зерттеу нәтижелері: өкпеде ошақты және инфильтративті көлеңкелері жоқ. Торлы-ілімекті типтегі өкпе үлгісі. Тамырлар тығыздалған, құрылымдық. Синустар бос. Медиастинаның көлеңкесі өзгермеген, жүрек пен қолқа көлеңкесінде өзгерістер жоқ. Патология жоқ |
| 07.02.2022 сағат 10:19 | Баламен бірге босанғаннан кейін үйге қанағаттанарлық жағдайда шығарылды. Емдік және еңбек ұсынымдары берілді. |

Акушерлік патология немесе ұрықтың қауіпті жағдайы байқалса, босану жедел түрде отамен аяқталады.

04.02.2022 10:50 босану әрекеттердің бірінің биіктігінде Апгар шкаласы бойынша бағалай отырып 7 және 8 баллды, тірі толыққанды ер бала туылуымен индукцияланған босану орын алды. Босанғаннан кейінгі ерте қан кетудің алдын алу мақсатында Пабал ерітіндісі 100мкг/к/т болосты жасалды. Жатырдың тонусы бақыланды, жатыр консистенциясы тығыз. Жыныс жолдарынан орташа мөлшерде қанды бөлінділер. Қан жоғалту – 200,0 мл босану жолдары тексерілді – бүтін. Жағдайы тұрақты, ауырлығы орташа. Бас ауруы жоқ. Көру анық. Диагноз: 10 жүктілік 41 Апта 3 күн. 6 уақытында босану. Ковидтен кейінгі синдром. 28.09.2021 ж. отадан кейінгі жағдай (іштің алдыңғы қабырғасының бұлшықет аралық гематомасына қатысты лапаротомия). Йод жетіспеушілігіне байланысты субклиникалық гипотиреоз. Семіздік 1 дәрежелі (дене салмағының индексі-32). Дәрі-дәрмектермен босануды индукциялау (мизопростол).

05.02.2022 11:00 №601В флюорографиясындағы зерттеу нәтижелері: өкпеде ошақты және инфилтративті көлеңкелері жоқ. Торлы-ілмекті типтегі өкпе үлгісі. Тамырлар тығыздалған, құрылымдық. Синустар бос. Медиастинаның көлеңкесі өзгермеген, жүрек пен қолқа көлеңкесінде өзгерістер жоқ. Патология жоқ

Нәтижелері: 07.02.2022 10:19 перзентханада одан әрі болудан және емделуден бас тартады, отбасылық жағдайлар бойынша шығаруды талап етеді. Түсіндірме әңгімелер өткізілді. Ықтимал асқынулар туралы ескертілді және таныстырылды. Қолжал алынды. Шұғыл өтініш бойынша баламен бірге босанғаннан кейін үйге қанағаттанарлық жағдайда шығарылды. Емдік және еңбек ұсынымдары берілді.

Клиникалық жағдайдың уақыт шкаласы 1-кестеде сипатталған.

Талқылау: Жоғарыда сипатталған клиникалық жағдайда 21 апталық жүкті әйел COVID-19-мен ауырып, емдеу кезінде жүктілігін жалғастырды. Жүкті әйел жүктіліктің 21-ші аптасында қалалық инфекция орталығына түсіп, бір аптадан кейін жағдайы нашарлап, экстракорпоральды мембраналарды оттегімен қанықтыру үшін кардиоорталыққа ауыстырылды. Аппараттан шығарылғаннан кейін 10 күн өткен соң, одан әрі емдеу тактикасы үшін қалалық инфекциялық орталыққа қайтадан портал арқылы жіберілді, бір айдан кейін жағдайы жақсарады және ауруханадан шығарылады. Жүктіліктің 41 аптасы 3 күн жүкті әйелді индукциялады және Апгар шкаласы бойынша 7 және 8 баллмен тірі толыққанды ұрықтың мерзімінде индукцияланған босану болды. Босану асқынусыз болды. Диагноз: 10 жүктілік 41 апта 3 күн. 6 уақытында босану. Ковидтен кейінгі синдром. 28.09.2021 ж. отадан кейінгі жағдай (іштің алдыңғы қабырғасының бұлшықет аралық гематомасына қатысты Лапаротомия). Йод жетіспеушілігіне байланысты субклиникалық гипотиреоз. Семіздік 1 дәреже (дене салмағының индексі – 32). Дәрі-дәрмектермен босануды индукциялау (мизопростол). Жүкті әйелдер жалпы халықтың осал тобын құрайды. Жүкті әйелдердегі COVID-19 инфекциясының әртүрлі аспектілері осы кіші топты басқару стратегияларын әзірлеу үшін егжей-тегжейлі зерттелуі керек. COVID-19 инфекциясы жақында пайда болғандықтан, жағдайлардың шағын серияларымен шектелген шектеулі деректер бар. COVID –19 көптген авторлардың зерттеулеріне сәйкес, вирус жүктіліктің ағымын нашарлатпайды, бірақ мұндай науқастарды бақылау керек, өйткені ауыр жағдайдың жылдам дамып кетуі мүмкін [7]. Адамдардың ең осал категориясы егде жастағы адамдармен қатар жүкті әйелдерде жатады. Иммундық реактивтілігі төмен болғандықтан, олар басқаларға қарағанда ауыр асқынуларға бейім болады. COVID-19 жұқтырған жүкті әйелдерде аурудың жанама әсерлері

инфекция жұқтырған кездегі жүктіліктің мерзіміне тікелей байланысты [8]. Өйткені жүктілік мерзімі кіші болған сайын асқынулар жиі дамуы мүмкін. Бірінші триместрде түсік түсіру, дамымайтын жүктілік, туа біткен ауытқулар вирустың зиянды әсерінен де, COVID-19 емдеу үшін қолданылатын препараттардың әсерінен де болуы мүмкін. Екінші триместрде қауіп плацентаның фетоплацентальды кешенінің зақымдалуына байланысты болады. Ал үшінші триместр плацентадағы микроциркуляциялық өзгерістерге байланысты мембраналардың мерзімінен бұрын жарылуы (PROM), мерзімінен бұрын босану және ұрықтың жедел гипоксиясымен қауіпті жоғары болады [9]. Жүктілікті ұзарту мүмкіндігі, босану тактикасы сияқты тақырыптарға қатысты көптеген талқылаулар жүріп жатыр. Айта кету керек, анадағы патологиялық процесс неғұрлым ерте дамыса, соғұрлым ауыр жүктілік асқынуларын байқаймыз. Кез келген көрінісінде жаңа коронавирустық инфекциямен ауыратын науқастарда плацентарлы кешенге мұқият назар аудару қажеттілігі ұрықтың антенатальды өлімі сияқты ықтимал асқынуларды жою және болдырмау болып табылады [10]. Сонымен қатар жүктілікті жүргізу кезінде әйелдің қосымша соматикалық ауруларына да мән берген жөн. Созылмалы аурулары бар жүкті әйелдерге көбірек көңіл бөлу керек, олар коронавирустық инфекциямен бірге ана мен баланың денсаулығына теріс әсер етуі мүмкін. Сондай-ақ, пандемия жүкті әйелдер үшін стресс факторы екенін ұмытпаңыз, ол ана мен баланың жағдайына теріс әсер етуі мүмкін. Жүкті әйелдер COVID-19 әсер етуі мүмкін осал топты құрайды [10, 11].

Біздің елімізде COVID-19 инфекциясы бар жүкті әйелдерді жүргізу жүктілікті және босану жүргізудің клиникалық хаттамаларына сәйкес келесідегідей жүзеге асырылады [12];

– барлық жағдайларда босану уақыты мен әдісі туралы мәселе әйелдің жағдайына байланысты жеке шешіледі. Пациенттің ауырлық дәрежесін, оның жай-күйін тұрақтандыру әдістерін, ұрықтың жай-күйін бағалауды, қосымша тексеру әдістерін жүргізуді, мерзімінен бұрын босанудың орындылығын және босану әдісін таңдауды айқындау мақсатында консилиум жүргізу қажет.

– Жеңіл және орташа ауырлықтағы COVID-19 кезінде ана мен ұрықтың жағдайын бақылау арқылы, стандартты қарсы көрсетілімдер мен көп мүшелік жеткіліксіздік белгілері болмаған жағдайда, табиғи босану жолдары арқылы босандырылған жөн.

– COVID-19 ауыр симптомдары болмаған кезде (көп органдық жеткіліксіздіктің болмауы) босану акушерлік жағдайға сәйкес жеке бокста: персоналдың босанатын әйелмен байланыстарды санын шектеу; динамикалық бақылау: дене температурасы, ТЖД, АҚ, SpO₂; үздіксіз КТГ-мониторинг шарттарында жүргізіледі.

– Аурудың өршу кезінде (пневмония) өздігінен босану әрекеті басталған жағдайда, ана мен ұрықтың жағдайын бақылай отырып, табиғи босану жолдары арқылы босанған жөн.

– Жүкті әйелде covid-19 ауыр дәрежесінде акушерлік тактика және босану тәсілі жүкті әйелдің жағдайы тұрақтанғаннан кейін көпсалалы консилиумның (акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, пульмонолог және т.б.) шешімі бойынша жеке анықталады.

– Ауыр COVID-19 жағдайында, егер жүкті әйел жасанды тыныс алу апаратында болса, ана мен ұрықтың акушерлік асқынуларын болдыртпау үшін кесарь тілігі арқылы босануға көрсеткіш болып табылады. Егер COVID-19 бар емделушілерде жоспарлы кесарь тілігі (стандартты акушерлік көрсеткіш бойынша) үшін көрсеткіштер болса, оны орындау туралы шешім жүкті әйелдің жағдайы тұрақтанғанға және оның жақсаруына дейін кешіктірілуі мүмкін [12]. COVID-19 коронавирустық инфекциясы бар

жүкті әйелдерде шұғыл босану немесе жүктілікті тоқтату, жоспарлы (элективті) индукцияны немесе кесарь тілігін кейінге қалдыру туралы шешім жүктілік мерзімін, ананың жағдайының ауырлығын және ұрықтың өміршеңдігін ескере отырып, жеке қабылданады [12].

Егер COVID-19 пациенттерінде босану индукциясы үшін көрсеткіштер болса, жүкті және ұрық үшін 41 аптадан кейін босану мерзімін ауыстыру қауіпсіздігін анықтау үшін тәуекелдерді жеке бағалау қажет. Жүктілік кезінде 20 аптаға дейін шұғыл кесарь тілігі жасалмауы мүмкін, өйткені жүкті жатыр бұл кезеңде жүрек жұмысына әсер етпейді. Жүктіліктің 20-23 аптасында шұғыл кесарь тілігі ананың өмірін сақтау үшін жасалады, 24 аптадан астам уақыт ішінде ана мен ұрықтың өмірін сақтап қалу үшін жасалады [12]. Жүкті әйелмен босанар алдында босану кезіндегі ықтимал қауіптер, оны баладан уақытша оқшаулау және емшек сүтінен айыру туралы әңгіме жүргізіледі, егер ана немесе бала тарапынан қарсы көрсетілімдер болмаса, емшек сүтімен емізу мүмкін. COVID-19 инфекциясының ықтимал, расталған жағдайлары кезінде инфекция қаупін азайту үшін серіктестік босануға жақын адамдарға жол берілмейді [12].

Қорытынды: Қолданыстағы деректер жатырышілік вертикальды берілуді қолдамаса да, аналық инфекция және COVID-19-ға жауап ретінде пайда болған қабыну нәрсенің жатырышілік және босанғаннан кейінгі дамуына әсер етуі мүмкін, сондықтан жалғасып жатқан пандемия жағдайында ана мен ұрықты қорғау үшін көбірек күш

салу және COVID-19 бар әйелдердегі жүктіліктің барысы мен нәтижелерін болжау үшін қосымша зерттеулерді жалғастыру қажет. Біз бұл COVID-19 пациенттерін жүктіліктің соңында жақында басқаруды және емдеуді қорытындыладық және тиімді өкпе немесе қарапайым пациенттер деп санаймыз. Алайда, пневмониямен ауыратын ананың жағдайы нашарлаған кезде, босану процесінде жүрек-өкпе жүктемесін жеңілдету үшін босануды тоқтату үшін кесарь тілігін таңдаған жөн, ал отадан кейін ананың өмір қауіпсіздігіне басымдық беру үшін вирустық пневмонияға тиімді терапия тағайындау керек. Ерте, орта және кеш кезеңдерде COVID-19 пациенттерінің жүктілік процесін бақылау және нәрестелерді ұзақ мерзімді бақылау арқылы біз COVID-19 мен байланысты жүктілік қаупін толық түсінеміз. COVID-19 инфекциясы бар жүкті әйелдерді, әсіресе ауруы ауыр әйелдерді басқару үшін мультидисциплинарлық тәсіл қажет. Егер басқа акушерлік көрсеткіштер болмаса, қалыпты вагинальды босану болады. Қазіргі уақытта вирустың вертикалды таралуы туралы ешқандай дәлел жоқ. Осы уақытта туылған нәрестелердегі туа біткен инфекциялар қаупіне қатысты сұрақтарға жауап беру үшін зерттеулер мен мәліметтер жинау жалғасуда [12, 13]. Біздің елімізде COVID-19 инфекциясы бар жүкті әйелдерді жүргізу жүктілікті және босану жүргізудің клиникалық хаттамаларына сәйкес жүзеге асырылады [14].

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ:

1. Вуколова В.А., Енькова Е.В., Рыжиков Ю.С., Сокол Е.Б., Ипполитова Л.И., Киселева Е.В., Корж Е.В. Оценка течения беременности, родов и состояния плода у женщин с covid-19 // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – №14(6). – С. 56-62 [Vukolova V.A., En'kova E.V., Ryzhikov Ju.S., Sokol E.B., Ippolitova L.I., Kiseleva E.V., Korzh E.V. Ocenka techenija beremennosti, rodov i sostojaniya ploda u zhenshin s covid-19 // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. – 2020. – №14(6). – S. 56-62 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-techeniya-beremennosti-rodov-i-sostoyaniya-ploda-u-zhenschin-s-covid-19>
2. Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А., Нестеров И.М., Баутин А.Е. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Акушерство и гинекология. – 2020. – Т. 5. – С. 13-21 [Bezhenar' V.F., Zazerskaja I.E., Bettither O.A., Nesterov I.M., Bautin A.E. Spornye voprosy akusherskoj taktiki pri vedenii beremennosti i rodorazreshenii pacientok s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 // Akusherstvo i ginekologija. – 2020. – Т. 5. – S. 13-21 (in Russ.)] https://1med.spb.ru/static/uploads/files/elibrary_42906825_50407388.pdf
3. Celewicz A., Celewicz M., Michalczyk M., Woźniakowska-Gondek P., Krejczyk K., Misiak M., Rzepka R. Pregnancy as a risk factor of severe COVID-19 // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10(22). – P. 54-58. <https://doi.org/10.3390/jcm10225458>
4. Huang, Z., Xia S., Mei S., Wen Y., Liu J., Dong C., Zheng L., Integrated analysis reveals the characteristics and effects of SARS-CoV-2 maternal-fetal transmission // Frontiers in Microbiology. – 2022. – Vol. 13. – P. 813-187. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.813187>
5. Wu Y. Liu C. Dong L. Zhang C. Chen Y. Liu J. Huang H. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding // BJOG: Intern. J. Obstet. Gynecol.. – 2020. – Vol. 127(9). – P. 1109-1115. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16276>
6. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A., Wen T.S., Jamieson D.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 5(222). – P. 415-426, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
7. Baracy Jr.M., Afzal F., Szpunar S.M., Tremp M., Grace K., Liovas M., Aslam M.F. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study // Hypertension in Pregnancy. – 2021. – Vol. 40(3). – P. 226-235. <https://doi.org/10.1080/10641955.2021.1965621>
8. Sharps M.C., Hayes D.J.L., Lee S., Zou Zh., Brady Ch.A., Almoghrabi Y., Kerby A., Tamber K.K., Jones C.J., Adams Waldorf K.M., Heazell A.E.P. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection // Placenta. – 2020. – Vol. 101. – P. 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>
9. Porsoleiman L. Sadeghi M. A Survey on the effect, of Covid-19 on pregnant women and its complications on their fetuses and newborn children (from February 2020 to January 2021) // Paramed. Sci. Milit. Health. – 2020. – Vol. 15(3). – P. 65-72. https://jps.ajaums.ac.ir/browse.php?a_id=236&sid=1&slc_lang=en
10. Zhang L., Dong L., Ming L., Wei M., Li J., Hu R., Yang J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection during late pregnancy: a report of 18 patients from Wuhan, China // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2020. – Vol. 20. – P. 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03026-3>

11. Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Михайлова С.А., Александров Д.И., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда // Акуш. Гинекол. – 2021. – Т. 10. – С. 179-186. [Voropaeva E.E., Ishchenko L.S., Mihajlova S.A., Aleksandrov D.I., Hajdukova Ju.V., Kazachkova Je.A., Kazachkov E.L. Blagoprijatnyj ishod krajne tjazhelogo techenija novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19, pri beremennosti s total'nyum porazheniem legkih, ostrym miokarditom i infarktom miokarda // Akush. Ginekol. – 2021. – Т. 10. – С. 179-186. (in Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.179-186>
12. Жабченко И.А., Геревич Н.В., Кравцова Ю.А., Сюдмак О.Р., Коваленко Т.Н., Бондаренко Е.Н., Лищенко И.С. Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2): обзор литературы (часть I) // Репродуктивная медицина. – 2022. – №1(50). – С. 7-14. [Zhabchenko I.A., Gerevich N.V., Kravcova Ju.A., Sjudmak O.R., Kovalenko T.N., Bondarenko E.N., Lishhenko I.S. Perinatal'nye posledstvija COVID-19 (SARS-CoV-2): obzor literatury (chast' I) // Reproductivnaja medicina. – 2022. – №1(50). – С. 7-14. (in Russ.).] <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.7-14>
13. Жабченко И.А., Геревич Н.В., Кравцова Ю.А., Сюдмак О.Р., Коваленко Т.Н., Бондаренко Е.Н., Лищенко И.С. Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2): обзор литературы (часть II) // Репродуктивная медицина. – 2022. – №2(51). – С. 31-37. [Zhabchenko I.A., Gerevich N.V., Kravcova Ju.A., Sjudmak O.R., Kovalenko T.N., Bondarenko E.N., Lishhenko I.S. Perinatal'nye posledstvija COVID-19 (SARS-CoV-2): obzor literatury (chast' II) // Reproductivnaja medicina. – 2022. – №2(51). – С. 31-37. (in Russ.).] <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.31-37>
14. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у беременных, рожениц и родильниц. Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2022 (Казахстан). Одобрено ОККМУ МЗ РК 04 марта 2022 г., Протокол №158 [Koronavirusnaya infekciya (COVID-19) u beremennyx, rozhenic i rodil'nic. Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK – 2022 (Kazakhstan). Odobren OKKMU MZ RK 04 marta 2022 g., Protokol №158 (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-у-беременных-рожиц-и-родильниц-кп-рк-3-редакция-2022/17139>

Авторлар туралы мәлімет:

Кулбаева Салтанат Налибековна – Phd, қауымдастырылған профессор, Акушерлік және гинекология кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан, тел: 87015717933, e-mail: saltanat_phd@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-715X>

Жолымбекова Лейла Даулетбековна – м.ғ.к., акушерлік және гинекология кафедрасының оқытушысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы АҚ, Шымкент, Қазақстан, e-mail: Doktorleila01@mail.ru, тел.: 87078410803, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0388-7164>.

Саркулова Ирода Сабиржановна – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің Акушерлік және гинекология кафедрасының оқытушысы, Шымкент қаласы, Қазақстан, e-mail: iroda_8822@mail.ru, тел: 87054979731, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1425-9286>.

Омирбаева Арайлым Толегеновна – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің пропедевтика және ішкі аурулар кафедрасының оқытушысы, Түркістан, Қазақстан, тел: 87073316460, e-mail: araylimkz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2547-699X>

Түлегенова Индира Жумабаевна – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің пропедевтика және ішкі аурулар кафедрасының оқытушысы, Түркістан, Қазақстан, тел: 87011751708, e-mail: indi.nur89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-8482-9367>

Нурманова Нургуль Жумахановна – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің пропедевтика және ішкі аурулар кафедрасының оқытушысы, Түркістан, Қазақстан, тел: 87017032229, e-mail: nurgulofficial@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8740-9936>

Сатов Даулет Яменович – дәрігер акушер-гинеколог, қалалық перинаталдық орталық, Шымкент, Қазақстан, тел: 87015717933, e-mail: saltanat_phd@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2164-0880>

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Саркулова И.С., Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің, Таукехан д. 3/33, Шымкент 160009, Қазақстан Республикасы.

Авторлардың қосқан үлесі:

концепцияға қосқан үлесі – **Кулбаева С.Н., Саркулова И.С.;**

ғылыми дизайн – **Кулбаева С.Н., Саркулова И.С., Жолымбекова Л.Д.;**

мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – **Кулбаева С.Н., Жолымбекова Л.Д., Саркулова И.С., Сатов Д.Я.,**

Омирбаева А.Т., Түлегенова И.Ж., Нурманова Н.Ж.;

мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – **Кулбаева С.Н., Саркулова И.С., Сатов Д.Я.;**

ғылыми мақаланың құрылуы – **Кулбаева С.Н., Жолымбекова Л.Д., Саркулова И.С., Сатов Д.Я., Омирбаева А.Т., Түлегенова И.Ж., Нурманова Н.Ж.**

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.

ЖАҢА КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯНЫҢ (COVID-19) ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

С.А. Туктибаева^{1,2}, Л.Д. Жолымбекова², И.С. Саркулова¹, К.Н. Рыскельдиева¹

¹«Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті» мекемесі,
Түркістан, Қазақстан Республикасы;

²«Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: 2019 жылы SARS-COV-2 вирусынан туындаған жаңа коронавирустық инфекция алғаш рет Қытайда сол кезде белгісіз этиологиясы бар пневмониямен ауыратын науқастарда анықталды. Бұл мәселе барлық мамандықтағы дәрігерлер үшін, соның ішінде акушер-гинекологтар үшін өзекті болып отыр. Жүкті әйелдердегі жаңа коронавирустық инфекцияның ерекшеліктері әлі зерттелмеген, бірақ осы кезеңде біз кейбір тұжырымдарды жасай аламыз. Жүктілік - бұл ерекше үрдіс, жүктілік кезінде физиологиялық қалыпты жағдай біршама өзгеруі мүмкін, сондықтан да оны COVID-19 диагностикасы мен емдеу кезінде ескеру қажет.

Зерттеудің мақсаты – COVID-19 вирусын жұқтырған жүкті әйелдердегі жүктілік ағымының ерекшеліктерін зерттеу және жүктілік кезінде кездесетін әртүрлі асқынулар мен ілеспе патологияларды бағалау.

Материалдар мен әдістері: клиникалық бақылаулар мен зерттеулер 2020 жылдың сәуір айы мен 2021 жылдың қыркүйек айы аралығында Түркістан облысы мен Шымкент қаласының перинаталдық орталықтарында жүкті және босанатын әйелдерге жүргізілді. COVID-19 инфекциямен ауыратын және дені сау жүкті әйелдерге зерттеудің мақсаты мен дизайны туралы алдын ала түсініктемелер берілді, сондай-ақ олардың ақпараттандырылған жазбаша келісімдері алынды.

Нәтижелері: Зерттеу кезінде интенсивті терапия бөліміне жатқызылған вирустық-бактериялық пневмониямен ауыратын 21 жүкті әйелде қарқынды нашарлау байқалды. Жедел респираторлы вирусты инфекция тұмауға байланысты пневмонияның ең ауыр асқынуы ретінде пациенттердің 80,9% (17/21) анықталды және COVID-19 пандемиясының алғашқы белгілері пайда болғаннан кейін 7,2±4,6 күннен кейін дамыды. Клиникада жедел тыныс жетіспеушілігі симптомдарының тез өсуі байқалады (минутына 20-дан астам тыныс алу қозғалысы тахипноэ, пульсоксиметрия кезінде қанның оттегімен қанықтылығы 90% - дан аз), тахикардия және артериялық гипотензия. Қанның оттегімен қанықтылығы орташа есеппен 84,4±5,1% құрады, бұл прогрессивті гипоксемия мен жедел тыныс жетіспеушілігінің дамуын көрсетеді.

Қорытынды: COVID-19 вирусы 3 жүкті әйелдің өлімінің негізгі себебі болды. Бұл қайғылы жағдайдың себептері медициналық көмекке кеш жүгіну және этиотропты терапияны кеш бастау, ауру басталғаннан кейін 5 күннен кейін мамандандырылған стационарға жатқызу, химиофилактиканың болмауы және ауыр преморбидті фон деп санауға болады.

Түйінді сөздер: COVID-19, парциальды пневмония, интоксикация, миалгия, геморрагиялық синдром, қызба.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У БЕРЕМЕННЫХ

С.А. Туктибаева^{1,2}, Л.Д. Жолымбекова², И.С. Саркулова¹, К.Н. Рыскельдиева¹

¹Учреждение «Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясауи»,
Туркестан, Республика Казахстан;

²АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В 2019 году новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-COV-2, была впервые обнаружена в Китае у пациентов с пневмонией неизвестной на тот момент этиологии. Этот вопрос стал актуальным для врачей всех специальностей, в том числе акушеров-гинекологов. Особенности новой коронавирусной инфекции у беременных еще не изучены, но на этом этапе мы можем сделать некоторые выводы. Беременность – это особое состояние, физиологическая норма во время беременности может несколько отличаться, поэтому ее также необходимо учитывать при диагностике и лечении COVID-19.

Цель исследования – изучить особенности течения беременности у женщин, инфицированных вирусом COVID-19, и оценить различные осложнения и сопутствующие патологии, возникающие во время беременности.

Материалы и методы: Клинические наблюдения и исследования проводились с апреля 2020 года по сентябрь 2021 года в перинатальных центрах Туркестанской области и города Шымкент и охватывали беременных и рожениц. Беременным женщинам, инфицированным COVID-19, и здоровым были даны предварительные объяснения цели и дизайна исследования, а также получены их информированные письменные согласия.

Результаты: Во время исследования у 21 беременной женщины с вирусно-бактериальной пневмонией, госпитализированной в отделение интенсивной терапии, наблюдалось сильное ухудшение состояния. Острая респираторная ви-



русная инфекция как наиболее серьезное осложнение пневмонии, связанной с гриппом, развилась у 80,9% (17/21) пациенток через 7,2±4,6 дня после появления первых симптомов пандемии COVID-19. В клинике наблюдался быстрый рост симптомов острой дыхательной недостаточности (более 20 дыхательных движений в минуту тахипноэ, насыщение крови кислородом при пульсоксиметрии менее 90%), тахикардии и артериальной гипотензии. Насыщение крови кислородом составило в среднем 84,4±5,1%, что свидетельствовало о прогрессировании прогрессирующей гипоксемии и острой дыхательной недостаточности.

Заключение: Вирус COVID-19 стал основной причиной смерти 3 беременных женщин. Причиной этой трагедии можно считать позднее обращение за медицинской помощью и позднее начало этиотропной терапии, госпитализацию в специализированный стационар через 5 дней после начала заболевания, отсутствие химиопрофилактики и тяжелый преморбидный фон.

Ключевые слова: COVID-19, парциальная пневмония, интоксикация, миалгия, геморрагический синдром, лихорадка

FEATURES OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN PREGNANT WOMEN

S.A. Tuktibayeva^{1,2}, L.D. Zholymbekova², I.S. Sarkulova¹, K.N. Ryskeldieva¹

¹«Akhmed Yassawi International Kazakh-Turkish University» Institution, Turkistan, the Republic of Kazakhstan;
²«South Kazakhstan Medical Academy» JSC, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: In 2019, a new coronavirus infection caused by the SARS-COV-2 virus was first detected in China in patients with pneumonia of unknown etiology. This issue is becoming relevant for doctors of all specialties, including obstetricians and Gynecologists. The features of the new coronavirus infection in pregnant women have not yet been studied, but we can draw some conclusions at this stage. Pregnancy is a special condition, and physiological norms during pregnancy can differ to a certain extent, so this should be considered when diagnosing and treating COVID-19.

The study aimed to explore the features of pregnancy in COVID-19-infected women and evaluate various complications and concomitant pathologies occurring during pregnancy.

Materials and Methods: Clinical observations and studies were performed from April 2020 to September 2021 at perinatal centers of the Turkestan region and the city of Shymkent and covered pregnant and postpartum women. Pregnant women with and without COVID-19 infection were given preliminary explanations on the study purpose and design and provided informed written consent.

Results: During the study, an intense deterioration was observed in 21 pregnant women with viral-bacterial pneumonia admitted to the intensive care unit. Acute respiratory viral infection was the most serious complication of influenza-related pneumonia in 80.9% (17/21) of patients. It developed 7.2±4.6 days after the first symptoms of the COVID-19 pandemic. Clinically, there was a rapid increase in symptoms of acute respiratory failure (tachypnea with more than 20 respiratory movements per minute, blood oxygen saturation with pulse oximetry of less than 90%), tachycardia, and arterial hypotension. The blood oxygen saturation averaged 84.4±5.1%, indicating the development of progressive hypoxemia and acute respiratory failure.

Conclusion: The COVID-19 virus was the leading cause of death in three pregnant women. Possible reasons for the fatal outcome included late seeking medical help and late initiation of etiotropic therapy, admission to a specialized hospital five days after the onset of the disease, lack of chemoprophylaxis, and a severe premorbid background.

Keywords: COVID-19, partial pneumonia, intoxication, myalgia, hemorrhagic syndrome, fever.

Кіріспе: Қазіргі уақытта ең өзекті тақырыптардың бірі - жаңа SARS-CoV-2 коронавирусынан туындаған инфекция, ол бүгінде медициналық ғана емес, сонымен бірге әлеуметтік маңызға ие. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) 2020 жылғы 11 наурызда COVID-19 пандемиясын жариялады. Коронавирустық инфекция (COVID-19) - бұл SARS-CoV-2 тудыратын, аэрозольді-тамшылы және тұрмыстық жұқтыру механизмі бар жедел жұқпалы ауру. Патогенетикалық тұрғыдан COVID-19 вирусымен, жергілікті және жүйелік иммундық қабыну процесімен, эндотелиопатиямен, коагуляциялық каскадтың шамадан тыс белсенділігімен сипатталады, бұл микро - макротромбоздар мен гипоксияның дамуына әкелуі мүмкін [1]. Бүкіл әлемде патогенез аспектілері, жаңа инфекцияның алдын-алу, диагностикалау және емдеудің мүмкін әдістері белсенді зерттелуде. Әлемдік қоғамдастықтың маңызды және өзекті мәселелері - бұл COVID-19 вакцинасымен алдын-алу және оны дамыту, сондай-ақ бұл инфекцияның жүктілік пен ұрықтың құрсақішілік дамуына ықтимал әсерін анықтау [2, 3].

Бастапқыда ДДСҰ, RCOG, RANZCOG жүкті әйелдерді SARS-CoV-2 жұқтыру қаупі жоғары болмады [4, 5]. Алайда, жүктілікке тән бейімделу өзгерістері, мысалы, айналымдағы қан көлемінің жоғарылауы, оттегінің жоғарылауы, сондай-ақ белгілі бір иммунологиялық өзгерістер инфекцияларға жоғары сезімталдыққа және асқыну қаупінің жоғарылауына ықпал етуі мүмкін. Сонымен қатар, коронавирустық инфекциялардың алдыңғы эпидемиялары - SARS және MERS тәжірибесін ескеру қажет. 2002-2003 жылдары SARS індеті кезінде ана өлімі (жедел ауыр респираторлық дистресс-синдром), бірінші триместрде өздігінен түсік тастау, ұрықтың құрсақішілік дамуының кідіруі, мерзімінен бұрын босану жағдайлары байқалды [6, 7]. 2012 жылы MERS (Таяу шығыс респираторлық синдромы) эпидемиясы кезінде ана мен перинаталдық өлім-жітім, мерзімінен бұрын босану жағдайлары тіркелді [6]. SARS-CoV және MERS-CoV вирусының вертикальды берілуі расталған жоқ, бірақ жүкті әйелдерде жүкті емес әйелдерге қарағанда инфекциялардың анағұрлым ауыр клиникалық ағымы байқалды. Осы фактілерді ескере отырып, жүкті әйелдерді мұқият қадағалап, барлық алдын-алу шараларының (өзін-өзі оқшаулау, қолды жиі жуу, маска кию, үстел беттерін дезинфекциялау және т.б.) сақталуын бақылау қажет.

RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) және RANZCOG (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists) деректері бойынша жүкті әйелдер коронавирустық инфекцияға бейім болуы мүмкін, сондықтан олар әлеуметтік қашықтық шараларын қатаң сақтау керек. Қолда бар деректер ересектердің жалпы популяциясымен салыстырғанда жүкті әйелдерде COVID-19-ның анағұрлым ауыр ағымын көрсетпейтіні атап өтілді. Жүкті әйелдердің басым көпшілігінде респираторлық вирустық инфекцияның жеңіл немесе орташа белгілері болады деп күтілуде (жөтел, қызба, ентігу, бас ауруы және иіс сезбеуі мүмкін) [8]. АҚШ-дағы ауруларды бақылау және алдын алу орталығы (CDC) сонымен қатар жүкті әйелдердің жұқтыру қаупі ересектердің жалпы популяциясынан ерекшеленбейтінін айтады [9].

Нью-Йорк дәрігерлерінің тәжірибесіне арналған мақалада COVID-19 расталған 43 жүкті әйел сипатталған, олардың 29-ы аурудың белгілерін көрсеткен, ал 14 жағдайда SARS-CoV-2-ге оң тест әмбебап тестілеу кезінде кездейсоқ табылған. Бұл топта аурудың жеңіл ағымы 43 әйелдің 37-де (86%), ауыр - 4-те (9,3%) және критикалық-2-де (4,7%) байқалды. Бұл деректер (пайыздық қатынаста) жалпы популяция бойынша деректерге статистикалық ұқсас [10].

Кәсіби қауымдастықтардың мәліметтеріне сәйкес, жүктілік кезіндегі барлық тексерулер гестация мерзіміне, әсіресе скринингтік бағдарламалар мен тексерулерге

сәйкес уақытылы жүргізілуі керек, олардың қажеттілігі жүктілік ағымына байланысты. Скринингтік бағдарламалардың орындалуын елемей ана мен бала өлімінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Телемедицина ресурстарын пайдалана отырып, консультациялық қабылдауды қашықтықтан жүргізу мүмкіндігі емдеуші дәрігермен талқылануы тиіс.

Жүктілік кезіндегі оттегімен сатурация деңгейі 95% немесе одан жоғары болуы керек. Бұл көрсеткіш төмендеген кезде артериялық қандағы оттегінің парциалды қысымын (PaO₂) өлшеу үшін қанның газ құрамын тексеру қажет. Плацентаның аналық бөлігінен плацентаның ұрық бөлігіне оттегінің диффузиясының оңтайлы градиентін сақтау үшін PaO₂ деңгейі 70 мм рт.ст. - ден асуы керек [11].

Жүкті әйелдерде COVID-19 асқынбаған ағымы кезінде және жедел босануға медициналық көрсеткіш болмаған кезде SARS-CoV-2-де талдаудың теріс нәтижесін алғаннан кейін немесе оқшаулау режимі аяқталғаннан кейін босану ұсынылады. Бұл тактика жаңа туған нәрестенің босанғаннан кейінгі инфекция қаупін барынша азайтуға бағытталған [12]. Қытайдан келген дәрігерлердің айтуынша, коронавирустық инфекция белгілері бар кейбір науқастарда мерзімінен бұрын босану байқалды, бірақ COVID-19 инфекциясы жүктіліктің мұндай нәтижесінің тікелей себебі болғандығы белгісіз [12].

ДДСҰ сарапшыларының пікірінше, RCOG және RANZCOG, FIGO (2020), жүкті әйелдер ағзадағы өзгерістерге байланысты коронавирустық инфекцияға бейім (ең алдымен тыныс алу және иммундық жүйелер органдарында), сондықтан әлеуметтік қашықтық шараларын сақтау керек. Сонымен қатар, қолда бар деректер ересек адамдардың жалпы популяциясымен салыстырғанда жүкті әйелдерде COVID-19 аса ауыр ағымын көрсетпейді [13].

Қосымша аурулары бар адамдарда (әсіресе қант диабетімен, гипертониямен және т.б.) жұқтырудың жоғары қаупі мен салдарын, оның ішінде өлім-жітімнің жоғарылауын ескере отырып, алдыңғы гипергликемия мен гипертензияның жүкті әйелдерде COVID-19 нәтижесіне ықтимал әсерін ескеру маңызды [14].

Соматикалық аурулары бар жүкті әйелдер COVID-19 ауыр түрлерінің даму қаупі жоғары тобын құрайды: өкпенің созылмалы аурулары, оның ішінде ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі бронх демікпесі; жүрек-қан тамырлары жүйесінің аурулары, артериялық гипертензия; қант диабеті; иммуносупрессия, оның ішінде онкологиялық ауруларды емдеу аясында; семіздік (ДСИ>40); бүйректің созылмалы ауруы, бауыр аурулары [15].

Қазіргі уақытта COVID-19 бар жүкті әйелдің жүктілік немесе босану кезінде балаға вирус жұқтыруы мүмкін екендігі белгісіз. Бүгінгі күні вирус амниотикалық сұйықтық, плацента және емшек сүтінің үлгілерінде табылған жоқ [16].

Зерттеудің мақсаты – COVID-19 вирусымен ауырған жүкті әйелдерде жүктілік ағымының ерекшелігін зерттеу және жүктілік кезінде кездескен түрлі асқынулар мен қосарланған патологияларға баға беру.

Материалдар мен әдістері: Зерттелетін адамдармен жұмыста Дүниежүзілік Медицина қауымдастығының (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 редакцияланған) Хельсинки декларациясы болып табылатын және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық қызмет сапасы жөніндегі біріккен комиссиясы 2021 жылғы 5 тамызда мақұлдаған "жүкті, босанатын және босанған әйелдердегі коронавирустық инфекция (Ковид-19)" клиникалық хаттамасына сәйкес жүргізілді. Клиникалық бақылаулар мен зерттеулер 2020 жылдың сәуір айынан 2021 жылдың қыркүйек айына дейінгі аралықта Түркістан Облысы мен Шымкент қалаларындағы «Перинаталды орталықтарындағы» жүкті және босанған әйелдерге жүргізілді. Коронавирустық инфекциямен ауырған және дені сау жүкті әйелдерге зерттеудің мақсаты мен зерттеу дизайны туралы ақпараттармен алдын ала

түсіндіру жұмыстары жүргізілді және ақпараттық жазбаша келісімдері алынды

Зерттеу кезеңін жүзеге асыру мақсатында жалпы 120 жүкті әйелдерге кешенді тексерулер жүргізілді. Жүкті әйелдердегі COVID-19 диагнозы эпидемиологиялық анамнездері, осы сырқатқа тән клиникалық симптомдардың кешендеріне, зертханалық және аспаптық тексерулердің нәтижелеріне қарап қойылды. Негізгі топта - COVID-19 ауырған 60 жүкті әйел. Бақылау тобында - COVID-19 ауырмаған 60 жүкті әйел

COVID-19 вирусын вирификациялау үшін мұрын жұтқыншақтан алынған жағындыны экспереcc «полимеразды тізбекті реакциялардың» нәтижелеріне қарап қалды (сенімділік 96%).

Зерттеу кезеңінде коронавирустық инфекцияны жұқтырған жүктілердегі сырқаттың ауырлық ағымына байланысты клиникалық-зертханалық ерекшеліктері, жүктілердің жасына, жүктілік мерзіміне, әлеуметтік-биологиялық факторларға және инфекциялық анамнездері байланысты жүктілік пен босану ағымының клиникалық сипаттамасы беріледі. Жүктілердегі коронавирустық инфекцияның орташа ауыр және ауыр ағымындағы емдеуіне ретроспективті талдаулар жасалынады.

Нәтижелері: Шымкент қаласында 2020-2021 жылдары пандемиялық жағдайдың өршу кезеңдері жаз айлары маусым-шілде айларында циркуляцияда COVID-19 вирустың альфа-омикрон штаммдары басымырақ таралуы орын алды. Біздің зерттеуімізде COVID-19 вирустың жеңіл формасы жүкті әйелдердің-33,3%, орташа ауыр формасы – 41,7%, ал ауыр формасы -25% кездесті.

Жүкті әйелдердегі COVID-19 вирустық жұқпамен ауруханаға жатқызудың көрсеткіштері аурудың ауыр және орташа ауыр ағымы, сондай-ақ жүкті әйелдердегі интоксикация синдромы, пневмонияның дамуы болды. Аурудың жеңіл белгілері бар жүкті әйелдер тобы акушерлік көрсеткіштер бойынша қалалық перинаталдық орталыққа түскен 66,7% (40) әйелден және бақылауы мен емі амбулаториялық жағдайларда жүзеге асырылған 33,3% (20) әйелден құрылды. Жүкті әйелдердегі COVID-19 вирустық жұқпасының клиникалық көріністері кестеде көрсетілген (кесте 1).

COVID-19 вирустық жұқпасының жеңіл түрлерінде салыстырмалы түрде жеңіл ағыммен байқалады, катаральды құбылыстардың (81,6%) және субфебрильді температура-ның (65,8%) басым болуымен ауыр формаларға тән белгілер айтарлықтай төмен. Бас ауруы 31,6% пациенттерде, 50% жағдайда жөтел, 8,9% миалгия және 4,9% әйелдерде қалтырау байқалды.

Жүкті әйелдерде COVID -19 вирустық жұқпасының 25% - дан астам жағдайда ауыр (60/15) және 41,7% (60/25) орташа ауыр жағдайда жедел пайда болды және тез дамыды.

Пандемиялық COVID-19 вирустық жұқпасына байланысты ауруханаға жатқызылған жүкті әйелдердің 89,6% - ында (54) бастапқы клиникалық симптом қызба болды. Аурудың алғашқы сағаттарынан бастап 38-39 фебрильді қызба тұмаудың асқынған ағымымен 48,6% - да және оның асқынбаған түрлерімен ауыратын науқастардың 29,2% - ында анықталды ($p=0,000$).

Зерттеу жұмысымызда негізгі топты COVID -19 вирустық жұқпасымен стационарда емделген науқастар, яғни орта және ауыр жағдайдағы науқастар деп қарастырдық, ал салыстырмалы топ деп амбулаторлы емделген науқастарды қарастырдық. Субфебрильді температура мен пиретикалық қызба амбулаторлы емделген науқастармен, стационарда емделген науқастарда айтарлықтай айырмашылықсыз байқалады ($p>0,05$). Тұмаудың асқынбаған және асқынған ағымы бар науқастарда температуралық реакцияның болмауы бойынша айтарлықтай айырмашылықтар анықталды: сәйкесінше 16,3% және 2,9%. Мүмкіндік қатынасын есептеу фебрильді қызбаның болуы асқынған формалардың даму қаупін 2,3 есе арттыратынын көрсетті (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,4-3,6) және пиретикалық қызбаны тіркеу кезінде COVID-19 вирустық жұқпасының асқину ықтималдығы 2,6 есе артады (ОШ 2,6; 95% ДИ: 0,7 - 8,9). Пандемиялық COVID -19 вирустық жұқпасының әдеттегі көрінісі жөтел болды, оның пайда болу ықтималдығы асқынған ағым бағытында 5,8 есе көп болды, өйткені ауыр COVID-19 вирустық жұқпасы бар жүкті әйелдерде ол 92,9%, асқынбаған жағдайда - 69,1% ($p=0,000$).

Кесте 1 – Жүкті әйелдердегі COVID-19 жұқпасының клиникалық сипаттамасы

| Симптомдар | Жеңіл ағымы, n=20 (1) | Орташа ауыр, n=25 (2) | Ауыр ағымы, n=15 (3) | V-Крамер критерий өлшемі | p (1-2) | p (1-3) | p (2-3) | ОШ (95% ДИ) (3-2) |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|---------|---------|---------|-------------------|
| Бас ауруы | 31,6% | 30,1% | 46,4% | 0,1 | 0,9 | 0,0* | 0,0* | (1,2-3,1) |
| Субфебрильді қызба 37-38 °С | 65,8% | 52,3% | 42,9% | 0,2 | 0,0 | 0,0* | 0,1 | (0,4-1,1) |
| Фебрильді қызба 38-39 °С | 0 | 29,2% | 48,6% | | 0,0* | 0,0* | 0,0* | (1,4-3,6) |
| Пиретикалық қызба 39 °С жоғары | 0 | 2,2% | 5,7% | | 0,3 | 0,0* | 0,1 | (0,7-8,9) |
| Құрғақ жөтел | 18,4% | 38,8% | 83,4% | 0,3 | 0,0* | 0,0* | 0,0* | (4,7-13,8) |
| Сирек жөтел | 31,6% | 30,3% | 9,3% | 0,2 | 0,3 | 0,0* | 0,0* | (0,1-0,4) |
| Қалтырау | 4,9% | 13,5% | 32,1% | 0,2 | 0,0* | 0,0* | 0,0* | (1,7-5,3) |
| Суықтау, тамақтағы ауырсыну | 81,6% | 83,1% | 52,3% | 0,2 | 0,0* | 0,8 | 0,0* | (0,2-0,5) |
| Миалгия | 8,9% | 19,7% | 44,6% | 0,301 | 0,0* | 0,0* | 0,0* | (1,9-5,3) |
| Артралгия | 0 | 6,1% | 18,6% | 0,179 | 0,0* | 0,0* | 0,0* | (1,6-7,3) |

Ескерту: p (1-2) - жеңіл және орташа ауыр формадағы сырқат топтарын салыстырмалы статистикасы, p (1-3) - жеңіл және ауыр формадағы сырқат топтарын салыстырмалы статистикасы, p (2-3) орташа ауыр және ауыр формадағы сырқат топтарын салыстырмалы статистикасы; * - статистикалық сенімділік айырмашылығы ($p<0,05$).

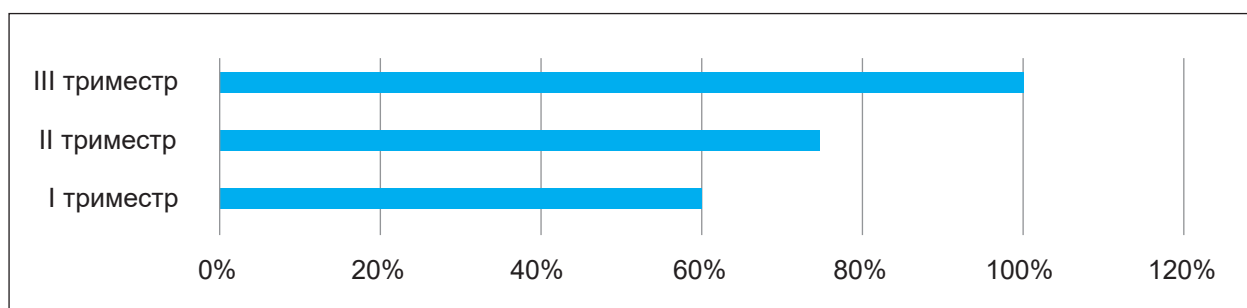
Бас ауруы туралы шағымдар 1,9 есе ауыр COVID -19 вирустық жұқпасының даму ықтималдығын көрсетті, онда ол орташа ауырлыққа қарағанда 46,4% жағдайда байқалды (30,1%, $p=0,007$). Интоксикация белгілері, мысалы, қалтырау, миалгия және артралгия тұмаудың асқынған тобында жиі байқалады және орташа ауырлыққа қарағанда соңғысының даму қаупін 3-3, 4 есе көп көрсетті. Сонымен қатар, мұрынның ағуы түріндегі катаральды құбылыстар орташа COVID -19 вирустық жұқпасына көбірек тән болды (ОШ 0,3; 95%: 0,2-0,5), тұмаудың ауыр ағымымен салыстырғанда олар 83,1% жағдайда тіркелген (52,3%, $p=0,000$).

Жүрек айнуы, құсу түріндегі диспепсиялық көріністер амбулаторлы емделген және стационарлы емделген науқастарда де жиі тіркелді ($p>0,05$). Алайда диарея вируспен байланысты пневмониямен ауыратын әйелдердің 13,6%-ында және асқынбаған тұмауы бар жүкті әйелдердің 4,5% - ында байқалды ($p=0,007$). Осылайша, жүкті әйелдерде диареяның болуы

3,3 есе ауыр COVID -19 инфекциясының даму қаупін көрсетеді.

Тұмаудың ауыр түрлерімен ауыратын науқастарда 17,1 геморрагиялық синдром орын алды, ол гемоптизиямен, өкпе мен мұрыннан қан кетумен, терідегі және шырышты қабығындағы геморрагиялармен аурудың жедел және созылмалы кезеңдерінде көрінді. Геморрагиялық синдром асқынбаған тұмау тобында болмады-0% ($p=0,000$).

COVID -19 инфекциясымен байланысты пневмонияның дамуы орта есеппен 4,9-шы тәулікте тіркелді (95% ДИ: 4,5 - 5,3) және 85% жағдайда тыныс алу актісімен байланысты кеуде қуысының еңтігуімен және ауырсынумен қатар жүрді. COVID -19 инфекциясының орташа ауыр формасында еңтігуанық байқалмады. COVID-19 инфекциясының пневмониясымен ауыратын науқастарда демалу кезінде немесе аз физикалық жүктеме кезінде пайда болған еңтігу I (60%) және II (74,5%) триместрге қарағанда жүктіліктің III триместрінде (100% науқастарда) жиі тіркелді ($p=0,000$) (сурет).



Сурет 1 – COVID-19 инфекциясымен қосарласқан пневмониядағы еңтігу

Ескерту: * - статистикалық сенімділік айырмашылығы ($P<0,05$)

Әрі қарай, біз COVID-19 ауыр ағымымен байланысты ең маңызды белгілерді анықтауға тырыстық. Барлық COVID -19 белгілерінің ішінен жаңа штамм еңтігудің пайда болуы COVID-19 ауыр ағымымен V-Крамер өлшемін мөлшерімен ($V=0,6$), геморрагиялық синдромның ($V=0,373$), жөтелдің (өнімсіз) ($V=0,371$), содан кейін миалгиямен ($V = 0,3$) анықталған ең үлкен байланысты көрсетті).

Пандемиялық тұмауы бар жүкті әйелдердегі жүрек-тамыр жүйесінің өзгеруі тахикардиямен, артериялық қысымның төмендеуімен, құлдырауға дейін, жүрек дыбыстарының әлсіреуімен, реполяризация процестерінің бұзылуы түріндегі ЭКГ өзгерістерімен және миокардиттің дамуымен көрінді. COVID -19 асқынған ағымы бар науқастар тобындағы тахикардия 55,7% жағдайда дамыды, бұл COVID -19 асқынбаған ағымы тобындағы көрсеткіштен 6,7% – ға ($p=0,000$) едәуір асып түсті. Коллапсқа дейін арте-риялық қысымның төмендеуі COVID-19 орташа ағымының тобында вирустық-бактериалдық пневмо-

ния ауруының 41,4% (58/140) 0% (0/178, $p=0,000$) байқалды. Реполяризация процестерінің бұзылуы түріндегі ЭКГ өзгерістері ауыр ағым жағдайларының 30,7%- ында, пандемиялық COVID -19 асқынбаған жағдайда 2,2% - да ($p=0,000$) диагноз қойылған. 3,5% жағдайда вирустық бактериалды пневмониямен жүкті әйелдерге миокардит диагнозы қойылған.

Пневмонияның клиникалық белгілері, тыныс алу жеткіліксіздігінің жоғарылауы анықталған кезде 2 проекцияда өкпе рентгенографиясы жүргізілді; зерттеудің қажеттілігі мен жиілігін дәрігерлер консилиумы анықтады [17]. Пневмониямен ауыратын науқастардың өкпесінде рентгенографиялық көрініс тұмау аясында жаңа штамм бірдей сипатта болды: тамырлы тамырдың күшеюі, өкпе тамырларының кеңеюі, ағзуды негізінен интерстициалды типтегі инфильтративті өзгерістер.

Пневмонияның локализациясы 2-кестеде келтірілген. Субтотальды пневмонияның дамуы кезінде өте ауыр ағымы, ол 3 жағдайда өліммен аяқталды.

Кесте 2 – COVID-19 пневмониясының локализациясына байланысты түрлері

| Пневмония түрлері | n=60 абс., % |
|--------------------------------------|--------------|
| Оң жақ төменгі бөліктік пневмония | 43,6% |
| Қос жақты төменгі бөліктік пневмония | 27,8% |
| Сол жақ төменгі бөліктік пневмония | 18,6% |
| Субтотальды пневмония | 5,7% |
| Оң жақ жоғары бөліктік пневмония | 2,9% |
| Түбірлік пневмония | 0,7% |
| Орта бөліктік пневмония | 0,7% |

Аурудың ұзақтығын талдау кезінде мыналар анықталды: жедел респираторлы вирусты инфекцияның алғашқы симптомдары пайда болу сәтінен бастап медициналық көмекке жүгінуге және емдеуге жатқызуға дейін 1-ден 8 тәулікке дейін, орташа асқынған тұмаумен $4,4 \pm 1,9$, асқынбаған $2,7 \pm 1,3$ ($p < 0,001$) (кесте 3).

Аурудың ауыр ағымы бар пациенттердің стационарда болуы асқынбаған COVID-19 емдеу мерзімінен асып кетті және орта есеппен $14,3 \pm 6,2$ тәулікті құрады ($p < 0,001$) (кесте 3).

Кесте 3 – Аурудың дамуы мен стационарда болу ұзақтығы

| Ұзақтығы (тәул) | Асқынбаған формасы (n=48) | Асқынған формасы (n=12) | p |
|--|---------------------------|-------------------------|-----------|
| Аурудың басталуынан стационарға түскенге дейін | $2,7 \pm 1,3$ | $4,4 \pm 1,9$ | $< 0,001$ |
| Стационарда болу ұзақтығы | $7,7 \pm 2,3$ | $14,3 \pm 6,2$ | $< 0,001$ |

Ескерту: * - статистикалық сенімділік айырмашылығы

Пандемиялық тұмаумен ауыратын науқастардағы негізгі зертханалық көрсеткіштердің өзгерістері 4 кестеде көрсетілген. Стационарға келіп түскен жүкті әйелдердің жалпы қан анализінде лейкопения $4,0 \times 10^9 / л$ - ден төмен, вирустық-бактериялық пневмониясы бар науқастарда COVID – 21,4 орташа ауыр ағымы тобына қарағанда 19%-дан 8,4% – ға жиі кездесетіні анықталды. Осылайша, лейкопения болған кезде ауыр COVID-19 даму мүмкіндігі 2,9 есе өсті.

Кесте 4 – Пандемиялық COVID-19 бар жүкті әйелдердегі негізгі зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі

| Көрсеткіштер | Ауыр ағымы (n = 140), абс., % | Орташа ауыр ағымы (n = 178), абс., % | χ^2 | p | МҚ 95% СИ |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------|------|------------|
| Лейкопения | 21,4% | 8,4% | 9,8 | 0,0* | (1,5-5,7) |
| Лейкоцитоз | 27,1% | 12,9% | 9,3 | 0,0* | (1,4-4,3) |
| Анемия | 77,8% | 34,3% | 58,1 | 0,0* | (4,1-11,2) |
| Тромбоцитопения | 24,2% | 5,1% | 3 | 0,0* | (2,8-13,1) |
| Эритроциттердің тұну жоғарлауы | 72,8% | 94 (52,8%) | 6 | 0,0* | (1,5- 3,8) |
| Гиперкоагуляция | 29,2% | 29 (16,3%) | 6,9 | 0,0* | (1,2-3,6) |
| Лактатдегидрогеназаның жоғарлауы | 60% | 104 (58,4%) | 0,0 | 0,8 | (0,7-1,6) |
| Креатинфосфокиназаның жоғарлауы | 7,8% | 0 | 0 | 0,0* | (1,9-119) |
| Аспартаминотрансферазаның жоғарлауы | 34,2% | 26 (14,6%) | 2 | 0,0* | (1,8-5,2) |
| Аланинаминотрансферазаның жоғарлауы | 14,3% | 16 (9%) | 1,6 | 0,1 | (0,8-3,4) |

Ескерту: * - статистикалық сенімділік айырмашылығы ($p \chi^2 < 0,05$); МҚ – мүмкіндік қатынасы; СИ – сенімділік интервал

Лейкоциттік формуланың солға таяқша - ядролық нысандарға ауысуымен лейкоцитоз асқынбаған нысандарға қарағанда COVID-19 (27,1%) асқынған нысандарымен ауырған жағдайда 2,1 есе жиі тіркелді (12,9%). Тұмау пневмониясының даму қаупі жүкті әйелдерде қан анализінде лейкоцитоз анықталған кезде жаңа штамм 2,4 есе артты.

Ауыр пандемиялық тұмауы бар жүкті әйелдер арасында анемия 77,8% жағдайда байқалады, бұл COVID-19 орташа ағымы тобына қарағанда 2,3 есе жиі – 34,3%. $140 \times 10^9 / л$ дейінгі тромбоцитопения әйелдердің төрттен бірінде (24,2%) ауыр тұмаумен, COVID-19 асқынбаған түрлерімен-5,1% (МҚ=6,0) анықталды.

Эритроциттердің тұну жоғарылауы вирустық - бактериялық пневмониясы бар жүкті әйелдердің 72,8% - ында және ауырлық дәрежесі орташа тұмауы бар әйелдердің жартысында (52,8%) тіркелді ($p = 0,000$, ОШ=2,4).

Қан үю жүйесін талдау кезінде ауыр әйелдердің 29,2%-ында және 16,3 орташа ауыр ағымы бар 19% - да ($p \chi^2 = 0,008$) гиперкоагуляциялық өзгерістер анықталды.

Пандемиялық тұмаумен ауыратын науқастарда да сарысулық трансаминазалардың: аспартаминотрансферазаның (АСТ) және аланинаминотрансфе-

разаның (АЛТ), лактатта - гидрогеназаның (ЛДГ) 500 ХБ/л -ден астам, креатинфосфокиназаның (КФК) 250 ХБ/л -ден он есе артқаны анықталды. ауыр ковид- 19 кезінде бұлшықет тінінің пайда болуы-бұл тыныс алу жеткіліксіздігі мен гипоксемияны күшейтетін жаңа штамм. 250 ХБ/л -ден астам ҚБК вирустық - бактериялық пнев-мониясы бар пациенттердің тек 7,8%-да тіркелген (COVID-19 асқынбаған ағымы кезінде - 0%, $p \chi^2 = 0,000$; ОШ=15,2). ЛДГ кестелердегі екі топта да жиі тіркелді.

Алайда, COVID-19 ауыр ағымында ЛДГ саны 1700 бірлік/л -ге жетті, орташа 632 ± 108 , орташа ауыр ағымда 423 ± 38 ($p = 0,006$). Пневмониямен ауыратын жүкті әйелдерде АСТ және АЛТ жоғарылауы 34,2% және 14,3% жауапкершілікпен, COVID-19 пандемиясының асқынбаған түрлерімен ауыратын науқастарда сәйкесінше 14,6% және 8,8% анықталды. COVID-19 ауыр ағымының мүмкіндігі АСТ - ның жоғарылауымен 3,1 есе және АЛТ деңгейінің жоғарылауымен 1,7 есе артты.

Талқылау: Біздің зерттеуімізде қарқынды емдеу және реанимация бөліміне жатқызылған вирустық-бактериялық пневмониямен ауыратын 21 жүкті әйелде байқалды.

Интоксикация синдрома ерекше көріністерімен сипатталды, мысалы, менингит белгілері, қозу, құрысулар, ұйқышылдық, шатасқан сана. Өкпе тінінің зақымдануы дамыған сайын тыныс алу жеткіліксіздігі құбылыстары күшейе түсті: еңтігу, тері мен шырышты қабықтардың цианозы күшейе түсті, пульсоксиметрия кезінде қанның оттегімен сатурациясы 90% төмендеді.

Пневмонияның өте ауыр ағымында өкпе де, өкпеден тыс асқынулар да дамыды. Септикалық шок пневмонияның ағымын 19,1% (4/21) бақылаумен қиындатты.

Жедел респираторлы вирусты инфекция тұмаумен байланысты пневмонияның ең ауыр асқынуы ретінде науқастардың 80,9%-ында (17/21) анықталды және COVID-19 пандемиясының алғашқы белгілері пайда болғаннан кейін 7,2±4,6 тәуліктен кейін дамыды. Клиникада жедел тыныс жетіспеушілігінің белгілерінің тез өсуі байқалады (минутына 20 - дан астам тыныс алу қозғалысы тахипноз, пульсоксиметрия кезінде қанның оттегімен сатурациясы 90% - дан аз), тахикардия және артериалды гипотония. Қанның оттегімен сатурациясы орта есеппен 84,4±5,1% құрады, бұл үдемелі гипоксемия мен жедел тыныс жетіспеушілігінің дамуын дәлелдейді.

Өкпеді рентгенологиялық жолмен 52,9% (9/17) екі-жақты инфильтрация ошақтары; 47,1% (8/17) пациенттерде субтотальды пневмония анықталды. Зертханалық тексеру кезінде анемия жіті респираторлық дистресс синдромы бар барлық аналарда, лейкоциттік формуланың сол жаққа ығысуымен лейкоцитоз 47,1% - да (8/17), лейкопения – 52,9% - да (9/17) анықталды.

Жіті респираторлық дистресс синдром бар пациенттерде ең жиі фондық патология осы топтағы науқастардың 58,8% - ын (10/17) құрайтын алуметтік семіздік болды. Тыныс алу жүйесінің аурулары 35,2%-да (6/17), жүрек - тамыр жүйесі - 11,7% - да (2/17), бүйрек патологиясы - 29,4% - да, қалқанша безінің патологиясы - 17,6% - да, аурухана ішілік инфекция - 29,4%. Темекі шегудің жаман әдеті жедел респираторлы вирусты инфекция бар әйелдердің 70,5% - ында анықталды. Жедел респираторлы вирусты инфекция бар пациенттердің үштен бірінде (35,2%) фондық созылмалы аурулар болған жоқ.

Пандемиялық COVID-19 H1N12009 басқа асқынуларымен біріктірілді: иридокорнеальды эндотелий синдромдары, жұқпалы токсикалық шок. Осы топтағы 17 (64,7%) әйелдің 11-інде жедел респираторлы вирусты инфекция кезінде ішектің жедел қабыну - синдромының жалпыланған көріністері. 52,9% жағдайда (17 науқастың 9-ында) жедел респираторлы вирусты инфекция инфекциялық-уытты шокпен бірге жүрді. Миокардит тек

7/17 (41,1%) жедел респираторлық ауру бар науқастарда анықталды.

COVID-19 инфекциясын жұқтырған кезде барлық жүкті әйелдердің, босанатын әйелдердің және босанған әйелдердің 4% -дан 5% -ға дейін қиын жағдайда болуы және интенсивті терапия және реанимация бөлімшесі бақылау мен емдеуді қажет етуі мүмкін, шамамен 20-30%, әдетте, COVID-19-да өкпенің ерекше зақымдануы және/немесе жіті респираторлық дистресс-синдром дамиды, олар өкпені жасанды желдету қажет.

Ұсынылған зерттеуімізде COVID-19 3 ананың өлімінің негізгі себебі болды. Осы қайғылы жағдайдың орын алуы ауырған жүкті әйелдердің медициналық көмекке кеш жүгінуі яғни ауру бастағаннан кейін 4-5 тәулікте медициналық көмекке жүгінген. Сол себепті аурудың басталуынан 3-5 күн өткен соң этиотропты терапияның кеш басталуы, бейінді (профильный) стационарға кеш жатқызу, тексеру барысында химиопротективті болмауы, сонымен қатар ауыр преморбидті фон ана өліміне себеп болған. Бұл әйелдер туралы толық зерттеу және статистикалық талдау жүргізілмеді, өйткені осы әйелдердің ауру тарихтары толық қол жетімді болмады.

COVID-19 инфекциясы кезінде барлық жүкті әйелдердің, босанатын әйелдердің немесе босанған әйелдердің 4% - дан 5% - на дейін ауыр жағдайда болуы мүмкін және бұндай науқастар реанимация және қарқынды терапия бөлімінде бақылау мен емдеуді қажет етеді. Шамамен 20-30%-да науқастарда өкпенің арнайы зақымдануы мен жедел респираторлық дистресс синдромы дамуы мүмкін және оларға өкпені жасанды желдету қажет [18].

Қорытынды: Жүкті әйелдерде COVID-19 асқынған түрлері үшін жеңіл формалармен салыстырғанда бастапқы клиникалық белгілер тән (саралау тәртібімен): еңтігу (82,1%), өнімсіз жөтел (83,4%), геморрагиялық синдром (20%), миалгия (44,6%) (p<0,05). Жүкті әйелдерде COVID-19 ауыр ағымының лабораторлық критерийлері: анемия (77,8%), лейкопения (21,4%) немесе лейкоцитоз (27,1%), тромбоцитопения (24,2%), гиперкоагуляция (29,2%), аспаратаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауы (34,2%), креатинфосфокиназа ұлғаюы (7,8%) (P<0,05) тән.

COVID-19 вирусы 3 жүкті әйелдің өлімінің негізгі себепкері болды. Осы қайғылы жағдайдың орын алуы: медициналық көмекке кеш жүгіну және этиотропты терапияның кеш басталуы, аурудың басталуынан 5 күн өткен соң бейінді стационарға жатқызу, химиопротективті болмауы, ауыр преморбидті фон деп есептеген жөн.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ:

1. Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых: клинический протокол диагностики и лечения. Одобрено ОККМУ МЗ РК 25 июля 2022 г., Протокол №166 [Koronavirusnaya infekciya COVID-19 u vzroslykh: klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya. Odobren OKKMU MZ RK 25 iyulya 2022 g., Protokol №166 (in Russ.)]. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36043894&pos=6;-106#pos=6;-106&sel_link=1009646761
2. Жабченко И.А., Геревич Н.В., Кравцова Ю.А., Сюдмак О.Р., Коваленко Т.Н., Бондаренко Е.Н., Лищенко И.С. Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2): обзор литературы (часть I) // Репродуктивная медицина. – 2022. – №1(50). – С. 7-14. [Zhabchenko I.A., Gerevich N.V., Kravcova Ju.A., Sjudmak O.R., Kovalenko T.N., Bondarenko E.N., Lishhenko I.S. Perinatal'nye posledstviya COVID-19 (SARS-CoV-2): obzor literatury (chast' I) // Reproduktivnaja medicina. – 2022. – №1(50). – S. 7-14. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.7-14>
3. Жабченко И.А., Геревич Н.В., Кравцова Ю.А., Сюдмак О.Р., Коваленко Т.Н., Бондаренко Е.Н., Лищенко И.С. Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2): обзор литературы (часть II) // Репродуктивная медицина. – 2022. – №2(51). – С. 31-37. [Zhabchenko I.A., Gerevich N.V., Kravcova Ju.A., Sjudmak O.R., Kovalenko T.N., Bondarenko E.N., Lishhenko I.S. Perinatal'nye posledstviya COVID-19 (SARS-CoV-2): obzor literatury (chast' II) // Reproduktivnaja medicina. – 2022. – №2(51). – S. 31-37. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.31-37>
4. Chen S., Liao E., Cao D., Gao Y., Sun G., Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92 (9). – P. 1556-1561. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25789>
5. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10226). – P. 809-815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)

6. Favre G., Pomar L., Musso D., Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10224). – Art. no. e40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
7. Mullins E., Evans D., Viner R.M., O'Brien P., Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 55(5). – P. 586-592. <https://doi.org/10.1002/uog.22014>
8. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections // Viruses. – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 194. <https://doi.org/10.3390/v12020194>
9. Panahi L., Amiri M., Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 8(1). – Art. no. e34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232217/>
10. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2020. – Vol. 99 (7). – P. 823-829. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
11. Hantoushadeh S., Shamshirsaz A.A., Aleyasin A., Seferovic M.D., Aski S.K., Arian S.E., Pooransari P., Ghotbizadeh F., Aalipour S., Soleimani Z., Naemi M., Molaei B., Ahangari R., Salehi M., Oskoei A.D., Pirozan P., Darkhaneh R.F., Laki M.G., Farani A.K., Atrak S., Miri M.M., Koucheh M., Shojaei S., Hadavand F., Keikha F., Hosseini M.S., Borna S., Ariana S., Shariat M., Fatemi A., Nouri B., Nekooghadam S.M., Aagaard K. Maternal death due to COVID-19 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 223(1). – P. 109.e1-109.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.030>
12. Chen D., Yang H., Cao Y., Cheng W., Duan T., Fan C., Fan S., Feng L., Gao Y., He F., He J., Hu Y., Jiang Y., Li Y., Li J., Li X., Li X., Lin K., Liu C., Liu J., Liu X., Pan X., Pang Q., Pu M., Qi H., Shi C., Sun Y., Sun J., Wang X., Wang Y., Wang Z., Wang Z., Wang C., Wu S., Xin H., Yan J., Zhao Y., Zheng J., Zhou Y., Zou L., Zeng Y., Zhang Y., Guan X. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2020. – Vol. 149 (2). – P. 130-136. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13146>
13. Davanzo R. Breast feeding at the time of COVID-19: do not forget expressed mother's milk, please // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2020. – Vol. 105 (4). – P. 455. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319149>
14. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Liang B., Yang L., Zheng C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A preliminary analysis // AJR. – 2020. – Vol. 215. – P. 127-132. <https://www.ajronline.org/doi/pdfplus/10.2214/AJR.20.23072?src=recsys>
15. Lacro U. COVID-19 Preparedness and Response – UNFPA Interim Technical Briefs Gender Equality and GBV. <https://policycommons.net/artifacts/3824377/covid-19-preparedness-and-response/4630293/>. 23 March 2020.
16. Jardine J., Relph S., Magee L.A., von Dadelszen P., Morris E., Ross-Davie M., Khalil A. Maternity services in the UK during the coronavirus disease 2019 pandemic: a national survey of modifications to standard care // BJOG. – 2021. – Vol. 128 (5). – P. 880-889. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16547>
17. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10226). – P. 760-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
18. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у беременных, рожениц и родильниц. Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2022 (Казахстан). Одобрен ОККМУ МЗ РК 04 марта 2022 г., Протокол №158 [Коронавирусная инфекция (COVID-19) u beremennyx, rozhenic i rodil'nic. Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK – 2022 (Kazakhstan). Odobren OKKMU MZ RK 04 marta 2022 g., Protokol №158 (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-у-беременных-рожиц-и-родильниц-кп-рк-3-редакция-2022/17139>

Авторлар туралы мәлімет:

Туктибаева Сауле Актлеуовна – PhD, факультет деканы «Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті», Шымкент қаласы, А.Байтұрсынов, 7/7, тел.: 87026512379, e-mail: Saule79s@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1266-3381>.

Жолымбекова Лейла Даулетбековна – м.ғ.к., акушерлік және гинекология кафедрасының оқытушысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы АҚ, Шымкент, Қазақстан, e-mail: Doktorleila01@mail.ru, тел.: 87078410803, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0388-7164>.

Рыскельдиева Кенжегүл Жаньсабаевна – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің Акушерлік және гинекология кафедрасының оқытушысы, Туркестан қаласы, e-mail: kenzhe@mail.ru, тел.: 87758531272, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6082-6283>.

Саркулова Ирода Сабиржановна – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің Акушерлік және гинекология кафедрасының оқытушысы, Шымкент қаласы, Қазақстан, e-mail: iroda_8822@mail.ru, тел.: 87054979731, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1425-9286>.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Саркулова И.С., Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің, Таукехан даңғылы 3/33, Шымкент қ. 160009, Қазақстан Республикасы.

Авторлардың қосқан үлесі:

концепцияға қосқан үлесі – **Туктибаева С.А., Саркулова И.С.**

ғылыми дизайн – **Туктибаева С.А., Саркулова И.С.**

мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – **Туктибаева С.А., Саркулова И.С., Рыскельдиева К.Н., Жолымбекова Л.Д.**

мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – **Туктибаева С.А., Рыскельдиева К.Н., Жолымбекова Л.Д.**

ғылыми мақаланың құрылуы – **Туктибаева С.А., Саркулова И.С., Рыскельдиева К.Н., Жолымбекова Л.Д.**

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.

ДОЛГОСРОЧНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ LONG COVID НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ш.М. Мойынбаева¹, А.М. Ауезова¹, М.А. Камалиев¹, С.Е. Еркенова¹

¹ТОО «Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ»», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Пандемия COVID-19 существенно повлияла на показатели общественного здоровья. Хотя коронавирус известен в первую очередь своим воздействием на дыхательную систему, появляющиеся данные свидетельствуют о том, что коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом SARS-CoV-2 может также оказывать воздействие на другие системы органов, включая репродуктивную систему женщин.

Цель исследования – анализ существующей литературы о долгосрочном воздействии COVID-19 на женскую репродуктивную систему.

Материалы и методы: Проведен анализ публикаций, опубликованных с 2020 года по июль 2023 года, находящихся в базе данных PubMed, используя такие ключевые слова как «COVID-19», «женская репродуктивная система», «долгосрочное влияние COVID-19», «Long COVID», «миома», «фиброзы».

Результаты: Анализ существующей современной литературы свидетельствует о малом количестве статей по исследованию долгосрочного влияния COVID-19 на репродуктивную систему женщин, тогда как достаточно много работ о том, как SARS-CoV-2 повлиял на различные аспекты женской репродуктивной системы вскоре после заражения вирусом. К ним относятся различные нарушения менструального цикла, задержки развития фолликулов, изменения функции яичников, осложнений беременности, а также психосоматические расстройства у женщин.

Заключение: Имеющиеся литературные данные указывают на возможную роль «Длительного ковида (Long COVID)» в поражении репродуктивной системы женщин, однако мало известно о механизмах воздействия и долгосрочных последствиях инфекции. Поэтому важно провести дальнейшие углубленные исследования долгосрочного влияния инфекции на репродуктивные органы женщин.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, Long COVID, женская репродуктивная система, постковидный синдром, новообразования, миома, фиброзы.

LONG-TERM EFFECTS OF LONG COVID ON THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM: A LITERATURE REVIEW

Sh.M. Moynbayeva¹, A.M. Auezova¹, M.A. Kamaliev¹, S.E. Erkenova¹

¹«Kazakhstan Medical University «Graduate School of Public Health»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The COVID-19 pandemic has posed significant challenges to global healthcare since its emergence in late 2019. While primarily known for its respiratory effects, emerging data suggests that the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) can impact various other organ systems, including the female reproductive system.

The study aimed to analyze existing literature on the long-term effects of COVID-19 on the female reproductive system and investigate post-COVID conditions in women through ultrasonographic analysis of pelvic organs and mammary glands.

Materials and Methods: An analysis of articles published from 2020 to July 2023 was conducted using the PubMed database, using keywords such as «COVID-19», «Female reproductive system», «Long-term impact of COVID-19», «Long COVID», «fibroids», and «endometriosis.» The study of structural changes in women's mammary glands and pelvic organs was performed using ultrasonographic imaging (USG).

Results: Analysis of contemporary literature revealed a limited number of studies investigating the long-term impact of COVID-19 on the female reproductive system, in contrast to numerous works exploring how SARS-CoV-2 has affected various aspects of the female reproductive system. These encompass disruptions in the menstrual cycle, follicular developmental delays, ovarian function alterations, pregnancy complications, and psychosomatic disorders in women. Findings from examining 150 women who had recovered from COVID-19 indicated significant alterations in pelvic organs. Notably, ovarian cysts were observed in 10.8% of women, uterine fibroids in 12%, oophoritis in 12.8%, pelvic venous varicosities in 8.7%, chronic endometriosis signs in 6%, and endometrial hyperplasia in 2.7%. The structural integrity of pelvic organs was retained in only 46.5% of cases. Results from mammary gland examinations revealed cysts in 10.7% and fibrocystic changes in 6.7%, while 82.5% exhibited no structural anomalies.

Conclusion: Existing literature and findings on structural changes in pelvic organs and mammary glands suggest a potential role of COVID-19 in affecting the female reproductive system. However, knowledge regarding mechanisms of impact and long-term consequences of infection remains limited. Thus, further comprehensive research on the enduring effects of infection on women's reproductive organs is imperative.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Long COVID, female reproductive system, post-covid syndrome, neoplasms, myoma, fibrosis.

LONG COVID-ТІҢ ӘЙЕЛДЕРДІҢ РЕПРОДУКТИВТІ ЖҮЙЕСІНЕ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ ӘСЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Ш.М. Мойынбаева¹, А.М. Ауезова¹, А.М. Камалиев¹, С.Е. Еркенова¹

¹«Қазақстандық Медицина Университеті «ҚДСЖМ»» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: COVID-19 пандемиясы 2019 жылдың аяғында пайда болғаннан бері бүкіл әлемде денсаулық сақтау саласында елеулі проблемалар туғызды. Коронавирус, ең алдымен, тыныс алу жүйесіне әсер етуімен танымал болғанымен, пайда болған дәлелдер SARS-CoV-2 ауыр жедел респираторлық синдромы бар коронавирус басқа органдардың әртүрлі жүйелеріне, соның ішінде әйелдердің репродуктивті, яғни ұрпақты болу жүйесіне де әсер етуі мүмкін екенін көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты – COVID-19-дың әйелдердің ұрпақты болу жүйесіне ұзақ мерзімді әсері туралы бар әдебиеттерді талдау, сондай-ақ жамбас пен сүт бездерінің ультрадыбыстық диагностикасы арқылы COVID-19 жұқтырған әйелдердің репродуктивті жүйесінің постковидтік жағдайын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: «COVID-19», «әйелдердің репродуктивті жүйесі», «COVID-19 ұзақ мерзімді әсері», «Long COVID», «миома», «фиброздар» сияқты кілт сөздерді қолдана отырып, PubMed дерекқорында 2020 жылдан 2023 жылдың шілдесіне дейін жарияланған мақалаларға талдау жасалды. Әйелдердің сүт безі мен жамбас мүшелерінің құрылымдық өзгерістерін зерттеу ультрадыбыстық әдіспен жүргізілді.

Нәтижелері: Жаңа әдебиеттерді талдау COVID-19-дың әйелдердің репродуктивті жүйесіне ұзақ мерзімді әсерін зерттеуге арналған мақалалардың аздығын көрсетті, керісінше SARS-CoV-2 вирусының әйелдердің репродуктивті жүйесіндегі етеккір циклінің бұзылуы, фолликулалардың дамуының кешігуі, аналық без функциясының өзгеруі сияқты, сондай-ақ, жүктіліктің асқинуы және әйелдердегі психосоматикалық бұзылулармен байланысты көптеген жұмыстар бар. Мақалада COVID-19 жұқтырған 150 әйелдің сүт безі мен жамбас мүшелерін зерттеу бойынша нәтижелер алынған. Алынған нәтижелер көптеген әйелдердің жамбас мүшелерінде айтарлықтай өзгерістердің бар екендігін көрсетеді. Сонымен, әйелдердің 10,8%-да аналық без кистасы анықталды, 12% - да жатыр миомасы тіркелді, оофорит зерттелгендердің 12,8%-да байқалады, 8,7% -да жамбас мүшелерінің тамыр варикоздары, 6% - да созылмалы эндометриоз белгілері, 2,7% - да эндометриялық гиперплазия, тек 46,5% әйелдердің жамбас мүшелері құрылымдық өзгеріссіз болды. Сүт безінің зерттеу нәтижелері зерттелгендердің 10,7% -да киста және 6,7% - фиброзды мастопатия бар екенін көрсетті, ал зерттелгендердің 82,5% -да құрылымдық өзгерістер байқалмады.

Қорытынды: Бүгінгі таңға дейінгі жарық көрген әдеби деректер, сондай-ақ жамбас пен сүт бездерінің құрылымдық өзгерістері туралы нәтижелер әйелдердің репродуктивті жүйесінің зақымдануындағы COVID-19 ықтимал рөлін көрсетеді, бірақ әсер ету механизмдері және инфекцияның ұзақ мерзімді салдары туралы мәліметтер аз. Сондықтан инфекцияның әйелдердің репродуктивті органдарына ұзақ мерзімді әсері туралы қосымша терең зерттеулер жүргізу маңызды.

Түйінді сөздер: COVID-19, SARS-CoV-2, Long COVID, әйелдердің репродуктивті жүйесі, ковидтен кейінгі синдром, неоплазмалар, миома, фиброздар.

Введение: Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, оказала глубокое воздействие на глобальное здравоохранение и стала серьезной угрозой репродуктивному здоровью. Несмотря на то, что острые последствия COVID-19 были тщательно изучены, его долгосрочные последствия для репродуктивного здоровья женщин остаются развивающейся областью исследований. Репродуктивное здоровье женщин имеет решающее значение как для благополучия отдельных людей, так и для общества, что требует всестороннего понимания любого потенциального воздействия COVID-19 на эту систему.

В опубликованной работе [1] нами был проведен обзор имеющейся литературы о воздействии COVID-19 на репродуктивную систему женщин. На основе про-

веденного нами анализа литературы были выделены следующие основные аспекты репродуктивной системы женщины, на которые повлиял COVID-19: нарушение менструального цикла, влияние на средства контрацепции, изменения уровня стероидных гормонов, влияние на качество гинекологического ухода, а также воздействие на психосоматическое здоровье женщин, связанного со стрессом, тревогой и социальной изоляцией. В более ранних исследованиях отмечено, что рецептор ACE2 (ангиотензин-превращающий фермент), основной рецептор для входа вируса SARS-CoV-2 в клетки, экспрессируется в женской репродуктивной системе [2-4], хотя все еще нет систематических и всеобъемлющих доказательств связи COVID-19 с женской фертильностью.

Данные литературы о воздействии вакцинации от коронавирусной инфекции на менструальный цикл носят противоречивый характер. В ряде исследований отмечается влияние вакцинации на течение менструального цикла [5-8]. В работе [6] Taşkaldıran I. с соавторами проведен очный опрос среди менструирующих женщин в возрасте 18-50 лет в период с 31 мая по 31 июля 2022 года. Женщин опрашивали об их первых трех менструальных циклах, которые произошли после заражения COVID-19 или вакцинации. Из 241 женщины, инфицированной COVID-19, 86 (35,7%) отметили, что в течение первых трех циклов после заражения у них наблюдались различные изменения в менструальном цикле. Из 537 участниц, получивших различные вакцины против COVID-19, 82 (15,1%) заявили, что после вакцинации у них изменились менструальные циклы. Частота появления изменений в менструальном цикле после вакцинации была выше у женщин, получивших вакцины Pfizer-BioNTech и Sinovac (CoronaVac). Однако, авторы перекрестного исследования, где участвовали 300 женщин в возрасте от 15 до 50 лет, сообщают о необходимости вакцинации против COVID-19 для предотвращения тяжелой инфекции, а также о ее безопасности для женщин репродуктивного возраста, независимо от того, пытаются они забеременеть или кормят грудью. Авторы отмечают отсутствие существенного влияния вакцинации на менструальный цикл [9].

В работе Markiewicz-Gospodarek и др. [10] приведен обзор литературы, касающейся потенциального воздействия инфекции SARS-CoV-2 на женскую и мужскую репродуктивные системы, а также на фертильность в целом. На основе анализа 95 различных исследований авторы пришли к выводу, что несмотря на имеющиеся сообщения, указывающие на возможную роль вирусной инфекции в поражении репродуктивных органов, очень мало известно о долгосрочных последствиях инфекции.

Поэтому крайне важно провести углубленное исследование, объясняющее механизм, лежащий в основе инфекции SARS-CoV-2, и ее влияние на репродуктивные органы человека и фертильность.

Цель исследования – анализ существующей литературы о долгосрочном воздействии COVID-19 на женскую репродуктивную систему.

Материалы и методы: Проведен анализ статей, опубликованных с января 2020 года по июль 2023 года, находящихся в базе данных PubMed, используя такие ключевые слова как, «COVID-19», «женская репродуктивная система», «долгосрочное влияние COVID-19», «длительный ковид», «киста», «миома», «фиброзы».

Результаты: Результаты данной работы отличаются от ранее опубликованного нами обзора [1], поскольку здесь обращается больше внимания на долгосрочные последствия вируса на репродуктивную систему женщин, избегая повторения множества фактов, показывающих его влияние на различные аспекты женской репродуктивной системы вскоре после заражения. Некоторые более поздние исследования показывают противоречивые результаты с ранее опубликованными фактами. Это касается, например, изменений менструального цикла [9, 13] и воздействия вакцинации [9, 11, 12].

Термин «Длительный ковид» или «Постковидный синдром» определен ВОЗ как состояние, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе [15]. Сегодня, согласно оценкам, по меньшей мере 65 миллионов человек во всем мире уже давно болеют длительным ковидом, и число выявленных случаев растет с каждым днем [16]. На сегодняшний день существует множество исследовательских задач и множество открытых вопросов, особенно касающихся патофизиологии, эффективных методов лечения и факторов риска длительного ковида. Некоторые из них описаны в обзоре, недавно опубликованном в журнале Nature Review [17].

Авторы обзора сообщают, что уже выявлено более 200 симптомов, подтверждающих воздействие длительного ковида на организм человека. В то же время, исследования усложняются тем, что симптомы длительного ковида имеют сходство с другими вирусными заболеваниями, такими как миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) и синдром постуральной ортостатической тахикардии [17].

К сожалению, на сегодняшний день имеется очень мало данных о долгосрочном воздействии COVID-19 на женскую репродуктивную систему. Один из недавних обзоров по исследованию «Длительного ковида (Long COVID)» рассматривает влияние перекрывающихся и ассоциированных заболеваний на репродуктивное здоровье, включая миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (ME/CFS), синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS), нарушения соединительной ткани, такие как синдром Элерса-Данлоса (EDS), и эндометриоз, поскольку эти заболевания могут помочь прояснить репродуктивные проблемы [14]. По мнению авторов, эти сопутствующие заболевания приводят к увеличению частоты дисменореи, аменореи, олигоменореи, диспареунии, эндометриоза, бесплодия, вульводинии, межменструальных кровотечений, кист яичников, миомы матки и кровотечений, синдрома застоя в малом тазу, гинекологических операций и неблагоприятных осложнений беременности, таких как преэклампсия, материнская смертность и преждевременные роды [14].

L. Medina-Perucha и соавторы отмечают, что нарушения менструального цикла у женщин, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 наблюдаются чаще, чем у женщин, у которых менструации не сопровождалась в анамнезе с инфекцией [18]. Женщины с изменениями менструального цикла с большей вероятностью испытывали усталость, головную боль, ломоту в теле и одышку, чем те, у кого не было изменений менструального цикла. При этом наиболее распространенными изменениями менструального цикла были нерегулярные менструации, усиление предменструальных симптомов и редкие менструации [19]. Сообщается о снижении овариального резерва и нарушении репродуктивной эндокринной системы у женщин, которые перенесли COVID-19 [20]. Исследование МЭ/СХУ показывает связь между МЭ/СХУ и предменструальным дисфорическим расстройством, синдромом поликистозных яичников, нарушениями менструального цикла, кистами яичников, ранней менопаузой и эндометриозом [21]. Беременность, послеродовые изменения, перименопауза и колебания менструального цикла воздействуют на МЭ/СХУ и влияют на изменения метаболизма и иммунной системы в целом [21]. Поэтому исследования по влиянию длительного ковида должны быть сосредоточены на вышесказанных взаимосвязях, чтобы лучше понять патофизиологию.

Мало известно о том, могут ли инфекция SARS-CoV-2 и Long COVID способствовать сдвигу гомеостаза в сторону онкопатологии или хронического фиброза FRS в виде фиброза матки (UF). К сожалению, публикаций на эту тему недостаточно [22]. В то же время все большее число наблюдений указывает на значительное влияние перенесенного COVID-19 на состояние микробной среды. Установлено, что инфекция SARS-CoV-2 может привести к реактивации онкогенных вирусов в тканях. Например, тяжелая форма COVID-19 вызывает реактивацию цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса (ВПГ) [23].

Обсуждение: Полученные результаты свидетельствуют о необходимости углубленного изучения вопросов Long COVID. Наличие структурных изменений в ОМТ, наблюдаемые нарушения менструального цикла, появление новых новообразований и другие изменения могут иметь серьезные последствия для общего репродуктивного здоровья женщин. Авторы работы [24] на основе проведенного обзора литературы также утверждают о необходимости

дальнейших исследований, в том числе по предгравидарной подготовке в естественном цикле и программах ВРТ у женщин, перенесших COVID-19. Авторы выделяют следующие механизмы повреждения женской репродуктивной системы: поражение тканей яичников с нарушением овуляторной функции, повреждение эмбрионов с получением анеуплоидных ооцитов, поражение эндометрия с нарушением процессов имплантации эмбриона, что соответствует результатам более поздней работы, связанной с поражениями тканей [22]. Это делает COVID-19 и его последствия одним из потенциальных регуляторов сдвига гомеостаза в сторону онкопатологии и фиброза в тканях женской репродуктивной системы. Вызывает тревогу исследователей и возможная роль инфекции SARS-CoV-2 и Long COVID-19 в развитии перехода гомеостаза в онкопатологию или хронический фиброз, таких как фиброз матки, хотя по этой тематике все еще мало публикаций. Понимание механизмов влияния вируса SARS CoV-2 на репродуктивную систему будет способствовать разработке путей профилактики бесплодия, репродуктивных по-

терь и осложнений беременности у женщин, перенесших COVID-19. В этой связи, нами будет продолжено дальнейшее исследование по влиянию Long COVID на репродуктивную систему женщин. В качестве следующего шага запланировано исследование структурных изменений молочной железы и органов малого таза женщин методом ультразвукового исследования.

Заключение: Потенциальное влияние COVID-19 на женское репродуктивное здоровье вызывает все больше беспокойства. Важно отметить, что значительное количество, по некоторым оценкам, до 40% выживших после COVID-19 будет подвергаться «постковидному синдрому», известному как Long COVID. Многие последствия будут связаны с поражениями тканей внутренних органов, в том числе женской репродуктивной системы [22]. Крайне важно продолжать отслеживать воздействие Long COVID на репродуктивное здоровье женщин и разрабатывать эффективные стратегии для обеспечения женщинам доступа к уходу и поддержке, в которых они нуждаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Еркенова С., Мойынбаева Ш., Ауезова А., Кауышева, А., Карибаева Ш., Бедельбаева Г., Нурматова А. и Кулмаганбетов М. Влияние коронавирусной инфекции на женскую репродуктивную систему: обзор литературы // Репрод. Мед. – 2023. – №2 (55). – С. 46-52 [Erkenova S., Moynbaeva Sh., Auezova A., Kauysheva, A., Karibaeva Sh., Bedel'baeva G., Nurmatova A. i Kulmaganbetov M. Vliyanie koronavirusnoj infekcii na zhenskuyu reproduktivnuju sistemu: obzor literatury // *Reprod. Med.* – 2023. – №2 (55). – S. 46–52 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.2.2023.46-52>
2. Li F., Lu H., Zhang Q., Li X., Wang T., Liu Q., Yang Q. & Qiang L. Impact of COVID-19 on female fertility: a systematic review and meta-analysis protocol // *BMJ open.* – 2021 – Vol. 11(2). – Art. no. e045524. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045524>
3. Li R., Yin T., Fang F., Li Q., Chen J., Wang Y., Hao Y., Wu G., Duan P., Wang Y., Cheng D., Zhou Q., Zafar M.I., Xiong C., Li H., Yang J., Qiao J. Potential risks of SARS-Cov-2 infection on reproductive health // *Reprod. Bio. Med. Online.* – 2020. – Vol.41, Issue 1. – P. 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>
4. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G., Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system // *Mol. Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 26. – P. 367-373. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>
5. Bilgin Z., Çalik K.B. Effect of COVID-19 Vaccines on Menstrual Cycle Changes and Quality of Life // *Reprod. Med. Int.* – 2022. – Vol. 5(1). – Art. no. 020. <https://doi.org/10.23937/2643-4555/1710020>
6. Taşkaldiran I., Vuraloğlu E., Bozkuş Y., Turhan İyidir Ö., Nar A., Başçıl Tütüncü N. Menstrual Changes after COVID-19 Infection and COVID-19 Vaccination // *Int. J. Clin. Pract.* – 2022 – Art. no. 3199758. <https://doi.org/10.1155/2022/3199758>
7. Farland L. V., Khan S. M., Shilen A., Heslin K. M., Ishimwe P., Allen A. M., Herbst-Kralovetz M.M., Mahner N.D., Pogreba-Brown K., Ernst K. C. & Jacobs E. T. COVID-19 vaccination and changes in the menstrual cycle among vaccinated persons // *Fertility and sterility.* – 2023. – 119(3). – P. 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.12.023>
8. Wang S., Mortazavi J., Hart J.E., Hankins J.A., Katuska L.M., Farland L.V., Gaskins A.J., Wang Y.X., Tamimi R.M., Terry K.L., Rich-Edwards J.W., Missmer S.A., Chavarro J.E. A prospective study of the association between SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination with changes in usual menstrual cycle characteristics // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022 – Vol. 227(5). – P. 739.e1–739.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.003>
9. Wali R., Alhindi H., Saber A., Algethami K., Alhumaidah R. The Effect of COVID-19 Vaccine on Women's Reproductive Health: A Cross-Sectional Study // *Cureus.* – 2023. – Vol.15(6). – Art no. e40076. <https://doi.org/10.7759/cureus.40076>
10. Markiewicz-Gospodarek A., Wdowiak P., Czezelewski M., Forma A., Fliieger J., Januszewski J., Radzikowska-Büchner E., Baj J. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Fertility and Female and Male Reproductive Systems // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol.10. – Art. no. 4520. <https://doi.org/10.3390/jcm10194520>
11. Baena-García L., Aparicio V.A., Molina-López A., Aranda P., Cámara-Roca L., Ocón-Hernández O. Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-19 vaccination: the EVA project // *Womens' Health.* – 2022. – Vol. 18. <https://doi.org/10.1177/17455057221112237>
12. Harb J., Debs N., Rima M., Wu Y., Cao Z., Kovacic H., Fajloun Z., Sabatier J.-M. SARS-CoV-2, COVID-19, and Reproduction: Effects on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Life // *Biomedicines.* – 2022. – Vol.10. – Art.no. 1775. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081775>
13. Cherenack E.M., Salazar A.S., Nogueira N.F., Raccamarich P., Rodriguez V.J., Mantero A.M. Marsh A., Gerard S., Maddalon M., Jones D., Klatt N., Alcaideet M. Infection with SARS-CoV-2 is associated with menstrual irregularities among women of reproductive age // *PLoS ONE.* – 2022. – Vol.17(10). – Art. no. e0276131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276131>
14. Pollack B., von Saltza E., McCorkell L., Santos L., Hultman A., Cohen A.K., Soares L. Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review // *Front. Rehabil. Sci.* – 2023. – Vol.4 – Art. no. 1122673. <https://doi.org/10.3389/fresc.2023.1122673>
15. de Sire A., Moggio L., Marotta N., Agostini F., Tasselli A., Drago Ferrante V., Curci C., Calafiore D., Ferraro F., Bernetti A., Ozden O., Ammendolia A. Impact of Rehabilitation on Fatigue in Post-COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Appl. Sci.* – 2022. – Vol.12. – Art. no. 8593. <https://doi.org/10.3390/app12178593>

16. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., Williams T., Gokhale K., Taverner T., Chandan J., Brown K., Simms-Williams N., Shah A., Singh M., Kidy F., Okoth K., Hotham R., Bashir N., Cockburn N., Lee S., Turner G., Gkoutos G., Aiyegbusi O., McMullan Ch., Denniston A., Sapey E., Lord J., Wraith D., Leggett E., Iles C., Marshall T., Price M., Marwaha S., Haf Davies E., Jackson L., Matthews K., Camaradou J., Calvert M., Haroonet Sh. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // *Nature Med.* – 2022. – Vol. 28. – P. 1706-1714. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
17. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2023. – Vol. 21. – P. 133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
18. Medina-Perucha L., López-Jiménez T., Holst A.S., Jacques-Aviñó C., Munrós-Feliu J., Martínez-Bueno C., Valls-Llobet C., Pinzón-Sanabria D., Vicente-Hernández M.M., Berenguera A. Self-reported menstrual alterations during the COVID-19 syndemic in Spain: a cross-sectional study // *Int. J. Womens' Health.* – 2022. – Vol. 14. – P. 529-544. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S354655>
19. Khan S.M., Shilen A., Heslin K.M., Ishimwe P., Allen A.M., Jacobs E.T., Farland L.V. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – P. 270-273. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.016>
20. Ding T., Wang T., Zhang J., Cui P., Chen Zh., Zhou S., Yuan S., Ma W., Zhang M., Rong Yu., Chang J., Miao Xi., Ma Xi., Wang Sh. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8. – Art. No. 635255. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>
21. Thomas N., Gurvich C., Huang K., Gooley P. R. & Armstrong C. W. The underlying sex differences in neuroendocrine adaptations relevant to myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome // *Front. Neuroendocrinol.* – 2022. – Vol. 66. – Art. no. 100995. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100995>
22. Petersen E., Chudakova D., Erdyneeva D., Zorigt D., Shabalina E., Gudkov D., Karalkin P., Reshetov I., Mynbaev O. A. COVID-19-The Shift of Homeostasis into Oncopathology or Chronic Fibrosis in Terms of Female Reproductive System Involvement // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24(10). – Art. no. 8579. <https://doi.org/10.3390/ijms24108579>
23. Balch L., Pinceaux K., Pronier C, Seguin, P., Tadié J.-M., Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients // *Crit. Care* – 2020. – Vol. 24. – P. 530. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3>
24. Еркенова С.Е., Локшин В.Н., Садуақасова Ш.М., Джардемалиева Н.Ж., Тажекова А.Б., Джарикова Б.Н., Әбден А.Ғ., Жұмабек А.Қ. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на репродуктивную систему (обзор литературы) // *Вестник КазНМУ.* – 2022. – №1. – С. 28-36 [Erkenova S.E., Lokshin V.N., Saduakasova Sh.M., Dzhardemaliev N.Zh., Tazheкова A.B., Dzharikova B.N., Abden A.G., Zhumabek A.Q. Blijanie infekcii SARS-CoV-2 na reproduktivnuju sistemu (obzor literatury) // *Vestnik KazNMU.* – 2022. – №1. – С. 28-36 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2022.57.99.004>

Данные авторов:

Мойынбаева Ш.М. (корреспондирующий автор) – научный сотрудник Департамента науки и консалтинга, Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан, тел.: 87074278634, e-mail: moyinbaeva@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-1720-5064.

Еркенова С.Е. – PhD докторант 2 года обучения, по специальности «Медицина», Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан, тел.: 87014227132, e-mail: sanduka-85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5922-8371

Ауезова А.М. – PhD, ассоциированный профессор, и.о. ректора, Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан, тел.: 87777700002, e-mail: auezova_ardak@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-5620-1651.

Камалиев М.А. – Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой менеджмента здравоохранения, Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан, тел.: 87773830353, e-mail: mkamaliev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0240-5007.

Адрес для корреспонденции: Мойынбаева Ш.М., Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», ул. Утепова 19А, Алматы 050060, Республика Казахстан.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Мойынбаева Ш.М.**

научный дизайн – **Мойынбаева Ш.М., Еркенова С.Е.**

исполнение заявленного научного исследования – **Мойынбаева Ш.М., Еркенова С.Е.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Мойынбаева Ш.М., Ауезова А.М., Камалиев М.А.**

создание научной статьи – **Мойынбаева Ш.М.**

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP14872263)»

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ В ПРАКТИКЕ РЕПРОДУКТОЛОГА

Ш.К. Каробаева^{1,2}, Э.Е. Мухаметова¹, А.С. Байболат^{1,2}, А.Ю. Храмова³

¹ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «Persona»», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»,
Алматы, Республика Казахстан;

³ФГБУ «НИИ охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Врожденные пороки развития женских половых путей определяются как отклонения от нормальной анатомии, возникающие в результате эмбрионального недоразвития мюллеровых или парамезонефральных протоков. В зависимости от типа и степени анатомических искажений они связаны со здоровьем и проблемами с репродуктивной функцией. Из-за распространенности (4-7%) и клинической важности надежная система классификации представляется чрезвычайно полезной для их лечения. Эффективная категоризация обеспечивает более эффективную диагностику и лечение, а также лучшее понимание их патогенеза и репродуктивного исхода.

Цель исследования – представить общий обзор репродуктивных случаев, связанных с мюллеровыми аномалиями, по данным литературы.

Материалы и методы: В базах PUBMED, Web of Science, EMBASE проведен поиск литературных источников, опубликованных в период с января 2018 года до января 2023 года. Было найдено 42 статей, из них 16 включены в данный литературный обзор. Для поиска использовались комбинации следующих ключевых слов: «Аномалии женской половой системы», «женские половые органы», «бесплодие и аномалия Мюллера», «диагностика и лечение аномалии Мюллера».

Результаты: Врожденные аномалии мюллеровых протоков являются причиной неблагоприятного исхода беременности, по крайней мере, в 25% случаев. Беременность в аномальной матке может протекать без происшествий и завершиться нормальными родами. Общий подход к ведению женщин с мюллеровой аномалией с годами совершенствуется.

Появление вспомогательных репродуктивных технологий позволило многим пациентам с обструктивными мюллеровыми аномалиями успешно зачать ребенка. ЭКО даёт возможность достичь беременности у пациенток со спаечной болезнью и предшествующей сальпингоэктомией из-за ретроградной менструации, эндометриоза и спаечной болезни. Беременность достигалась также при использовании трансмиотриального переноса эмбрионов в случае агенезии шейки матки.

Заключение: Практикующий репродуктолог должен иметь практические знания о доказательных методах лечения женщин с врожденными аномалиями репродуктивной системы. Растущий успех вспомогательных репродуктивных технологий даёт бесплодным парам возможность продолжения рода. Рассматривая наиболее распространенные аномалии и репродуктивные последствия для пациенток, мы считаем, что специалисты по бесплодию могут лучше консультировать своих пациентов с врожденными аномалиями относительно вариантов планирования семьи и благоприятного течения беременности.

Ключевые слова: Врожденные пороки развития женских половых путей, Мюллеровы аномалии, бесплодие, диагностика и лечения аномалий женской репродуктивной системы.

РЕПРОДУКТОЛОГ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ ӘЙЕЛ ЖЫНЫС МҮШЕЛЕРІНІҢ ДАМУЫНДАҒЫ АНОМАЛИЯЛАР

Ш.К. Каробаева^{1,2}, Э.Е. Мухаметова², А.Б. Байболат^{1,2}, А.Ю. Храмова³

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

²«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Ана мен нәрестені қорғау ғылыми-зерттеу институты» Ресей Федерациясы ДСМ ФБМ,
Екатеринбург, Ресей Федерациясы

АНДАТПА

Өзектілігі: Әйел жыныс жолдарының туа біткен ақаулары Мюллер немесе парамезонефральды түтіктердің эмбрионалдық дамуына нәтижесінде пайда болатын қалыпты анатомиядан ауытқулар ретінде анықталады. Таралуы 4-7%. Анатомиялық бұрмаланулардың түрі мен дәрежесіне қарай олар денсаулық пен репродуктивті мәселелерді туындатады. Олардың таралуы мен клиникалық маңыздылығына байланысты сенімді жіктеу жүйесі оларды емдеу үшін пайдалы болып табылады. Тиімді санаттау диагностика мен емдеуді тиімдірек етеді және олардың патогенезін және репродуктивтік нәтижені түсінуде өз үлесін қосады.

Зерттеудің мақсаты – авторлардың әдебиеті мен клиникалық тәжірибесіне сәйкес Мюллер аномалияларымен байланысты репродуктивті жағдайларға жалпы шолу жасау.

Материалдар мен әдістері: PUBMED, Web of Science, EMBASE базаларында 2018 жылғы қаңтары мен 2023 жылғы қаңтары аралығында жарияланған әдеби дереккөздерді іздеу жүргізілді. 42 мақала табылды, оның 16-сы осы әдеби шолуға енгізілген. Іздеу үшін келесі кілт сөздердің тіркесімдері қолданылды: «Әйелдердің ұрпақты болу жүйесінің аномалиялары», «әйел жыныс мүшелері», «бедеулік және Мюллер аномалиясы», «Мюллер аномалиясының диагностикасы және емі».

Нәтижелері: Мюллер түтіктерінің туа біткен аномалиялары жүктіліктің 25%-ның қолайсыз нәтижесінің себебі болып табылады. Аномальды жатырдағы жүктілік кездейсоқ болуы мүмкін және қалыпты босанумен аяқталуы мүмкін. Мюллер аномалиясы бар әйелдерге жалпы көзқарас жылдар бойы өзгеріп келеді.

ҚРТ пайда болуы көптеген обструктивті Мюллер аномалиялары бар науқастарға жүкті болуға мүмкіндік берді. ЭҚҰ қолдану арқылы анамнезінде адгезиясы бар және ретроградтық етеккір, эндометриоз және адгезия ауруы салдарынан сальпингэктомиясы бар науқастарда жүктілік мүмкін. Жүктілік жатыр мойны агенезиясы жағдайында трансмиометриялық эмбрионды тасымалдауды қолдану арқылы да қол жеткізілді.

Қорытынды: Тәжірибелі репродуктолог ұрпақты болу жүйесінің туа біткен аномалиялары бар әйелдерді емдеудің дәлелді әдістері туралы практикалық білімі болуы керек. ҚРТ-ның өсіп келе жатқан табысының арқасында бедеулік мәселелі жұптар қазір отбасын құруда ақылға қонымды табысқа қол жеткізе алады. Нәтижесінде туа біткен аномалиялары бар әйелдер қазір осындай көмекке жүгінуде. Әйел жынысы үшін ең жиі кездесетін аномалиялар мен репродуктивті әсерлерді талқылай отырып, біз бедеулік мамандары отбасын жоспарлау нұсқаларына және жүктіліктің қолайлы ағымына қатысты туа біткен аномалиялары бар науқастарға жақсырақ кеңес бере алады деп санаймыз.

Түйінді сөздер: *әйелдердің ұрпақты болу жолдарының туа біткен ақаулары, Мюллер аномалиялары, бедеулік, әйелдердің ұрпақты болу жүйесінің аномалияларын диагностикалау және емдеу.*

DEVELOPMENTAL ANOMALIES OF FEMALE GENITAL ORGANS IN THE PRACTICE OF A REPRODUCTOLOGIST

Sh.K. Karibaeva^{1,2}, E.E. Mukhametova², A.S. Baibolat^{1,2}, A.Yu. Khramtsova³

¹“PERSONA International Clinical Center for Reproductology” LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Ural Research Institute of Maternity and Child Care» FSBI at MoH RF, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance: Congenital malformations of the female genital tract are defined as deviations from normal anatomy resulting from embryonal underdevelopment of the Muller or paramesonephric ducts. Depending on the type and degree of anatomical distortions, they are associated with health and problems with reproductive function. Because of their prevalence (4-7%) and clinical importance, a reliable classification system seems extremely useful for their treatment. Effective categorization provides more effective diagnosis and treatment and a better understanding of their pathogenesis and reproductive outcomes.

The study aimed to review reproductive cases with Mullerian duct anomalies from the literature sources and the authors' experience.

Materials and Methods: The PUBMED, Web of Science, and EMBASE databases were searched for literary sources published from January 2018 to January 2023. Out of 42 articles found, 16 were included in this literary review. Combinations of the following keywords were used for the search: «Anomalies of the female reproductive system,» «female genital organs,» «infertility and Mullerian anomaly,» and «diagnosis and treatment Mullerian anomaly.»

Results: Women with congenital anomalies of the Mullerian ducts have unfavorable pregnancy outcomes in at least 25% of cases. However, a pregnancy in an abnormal uterus can proceed without incident and end with a normal birth. The general approach to a woman with a Mullerian duct anomaly has improved over the years.

The emergence of assisted reproductive technologies (ART) enabled many patients with obstructive Mullerian duct anomalies to successfully conceive a child. In-vitro fertilization gives a chance for pregnancy to patients with a history of adhesions and salpingectomy due to retrograde menstruation, endometriosis, and adhesive disease. In the case of cervical agenesis, pregnancy can be achieved through transmyometrial embryo transfer.

Conclusion: A practicing reproductologist should be proficient in scientifically based methods of treating female reproductive system congenital anomalies. The growing success of ART is allowing infertile couples to procreate. Considering the most common anomalies and reproductive consequences for female patients, we believe infertility specialists can better advise their patients with congenital anomalies regarding family planning options and a favorable course of pregnancy.

Keywords: *Congenital malformations of the female genital organs, Mullerian duct anomalies, infertility, diagnosis and treatment of anomalies of the female reproductive system.*

Введение: Врожденные аномалии матки — это пороки развития матки, которые развиваются во время внутриутробного развития. Когда девочка находится в утробе матери, ее матка развивается как две отдельные половины из двух трубчатых структур, называемых «мюллеровыми протоками», которые сливаются вместе до ее рождения. Аномалии, возникающие во время развития ребенка, могут варьироваться от полного отсутствия матки до более тонких аномалий.

В большинстве случаев ВПР не вызывает у женщины затруднений с беременностью, и исход беременности благоприятный. Однако эти аномалии матки часто обнаруживаются во время исследований по поводу бесплодия или невынашивания беременности.

Общая распространенность:

5,5% в неотобранной популяции,

8,0% у женщин с бесплодием,

13,3% у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе,

24,5% у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием [1].

Цель исследования – представить общий обзор репродуктивных случаев, связанных с мюллеровыми аномалиями, по данным литературы.

Материалы и методы: В базах PUBMED, Web of Science, EMBASE проведен поиск литературных источни-

ков, опубликованных в период с января 2018 года до января 2023 года. Было найдено 42 статей, из них 16 включены в данный литературный обзор. Для поиска использовались комбинации следующих ключевых слов: «Аномалии женской половой системы», «женские половые органы», «бесплодие и аномалия Мюллера», «диагностика и лечение аномалии Мюллера».

Результаты:

Репродуктивные последствия

Врожденные аномалии мюллеровых протоков являются причиной неблагоприятного исхода беременности, по крайней мере, в 25% случаев. Беременность в аномальной матке может протекать без происшествий и завершиться нормальными родами. Общий подход к женщине с мюллеровой аномалией с годами совершенствуется.

Появление вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило многим пациенткам с obstructивными мюллеровыми аномалиями успешно зачать ребенка даёт возможность достичь беременности у пациенток со спаечным процессом и предшествующей сальпингоэктомией из-за ретроградной менструации, эндометриоза и спаечной болезни. Беременность достигалась также при использовании трансмиотриального переноса эмбрионов в случае агенезии шейки матки [2].

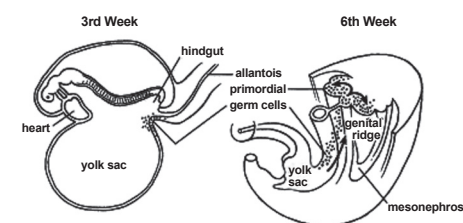


Рис. 1 Схема первичных зародышевых клеток, мигрирующих из желточного мешка в генитальный

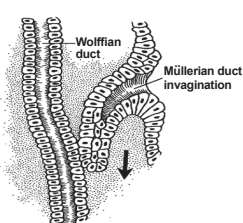


Рис. 3 Схема инвагинации мюллеровых протоков в целомический эпителий по ходу существующих вольфовых протоков.

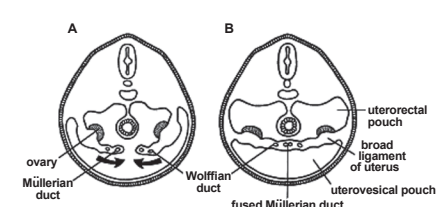


Рис. 7 Медиальное продвижение половых протоков с образованием широких связок, маточно-прямокишечного и маточно-пузырного мешочков.

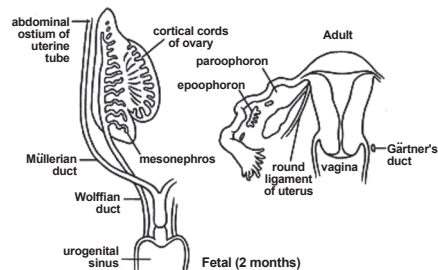


Рис. 2 Схема половых протоков на 2-м месяце беременности и их зрелых остатков во взрослом состоянии.

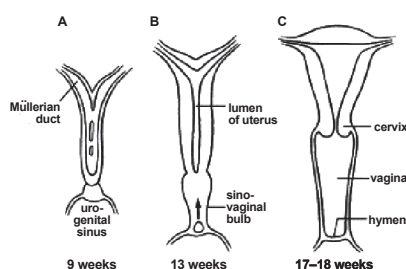


Рис. 4 Слияние каудальных отделов мюллеровых протоков и их последующее формирование рогов матки с 9-й недели беременности до завершения на 17-18 неделе беременности. Синовагинальная луковичка продвигается краниально, образуя прорвот влагалища.



Рис. 7 Показывает тесную взаимосвязь мюллерова и вольфова протоков. Это может быть возможной этиологией аномалий мюллерова протока и связанных с ними почечных (мезонефроса) аномалий.

Рисунок 1 – Нормальное эмбриональное развитие [3]

На 10-12 неделе развития эмбриона женского пола мюллеровы протоки начинают преобразовываться во внутренние половые органы:

- Верхний отдел протоков Мюллера образует фаллопиевы трубы
- Средняя часть сливается и формирует тело и шейку матки
- Нижний отдел образует влагалище (верхнюю его часть).

Мюллеровы протоки возникают во время эмбрионального развития в виде двух отдельных трубок, которые срастаются по срединной линии, резорбируются перегородки и в конечном итоге сливаются с уrogenитальным синусом. Эта эмбриональная структура, наконец, дифференцируется в женский репродуктивный тракт [4].

Классификация аномалии женских половых путей предлагались тремя системами [5]:

- Американское общество фертильности (AFS), в настоящее время Американского общества репродуктивной медицины (ASRM)
- Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE)
- Эмбриологически-клинической классификации пороков развития мочеполовой системы и влагалища, шейки матки, матки, придатков и ассоциированная система пороков развития, основанная на принципе метастазов опухолевых узлов (TNM) в онкологии.

ESHRE и Европейское общество гинекологической эндоскопии (ESGE), признавая клиническое значение аномалий женских половых органов, создали общую классификацию врожденных пороков развития женских половых путей под названием CONgenital UTerine Anomalies (CONUTA). Она имеет преимущественно клиническую направленность и основана на анатомии женских половых органов.

| ESHRE/ESGE classification Female genital tract anomalies | | Cervical/vaginal anomaly | |
|---|--|--------------------------|---|
| Main class | Sub-class | Co-existent class | |
| | | U0 | Normal uterus |
| U1 | Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantilis c. Others | C1 | <i>Septate cervix</i> |
| | | C2 | <i>Double 'normal' cervix</i> |
| | | C3 | <i>Unilateral cervical aplasia</i> |
| U2 | Septate uterus a. Partial b. Complete | C4 | <i>Cervical aplasia</i> |
| | | V0 | <i>Normal vagina</i> |
| U3 | Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate | V1 | <i>Longitudinal non-obstructing vaginal septum</i> |
| | | V2 | <i>Longitudinal obstructing vaginal septum</i> |
| U4 | Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn) | V3 | <i>Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen</i> |
| | | V4 | <i>Vaginal aplasia</i> |
| U5 | Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia) | | |
| U6 | Unclassified malformations | | |
| U | | C | V |

Associated anomalies of non-Müllerian origin:

Рисунок 2 – Врожденные пороки развития женских половых путей, классификация Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE)/Европейского общества гинекологической эндоскопии (ESGE) [5]

Система ESHRE/ESGE для классификации ВПР [4]:

Класс 0, нормальная матка: определяет нормальную матку и включает нарушения, при которых поражается только шейка матки или влагалище.

Класс 1, дисморфия матки: описывает врожденные пороки развития полости матки, за исключением перегородок.

Класс 2, септированная матка: включает аномалии, влияющие на нормальную резорбцию перегородки при нарушениях неполного срединного слияния мюллеровых протоков.

Класс 3, бикорпоральная матка: включает нарушения, возникающие в результате аномального слияния конвергентных мюллеровых протоков. Подкласс с этой категорией включает случаи с дополнительными дефектами резорбции перегородки. Кроме того, к этому классу относится полная бикорпоральная матка, расстройство класса C2, проявляющееся двойной шейкой матки, которое тра-

диционно называлось дидельфией матки. В настоящее время использование этого термина не рекомендуется.

Класс 4, полуматка: этот класс описывает пороки развития, возникающие в результате частичного мюллерова нарушения развития, при котором полностью развивается только одна труба, а другая частично или полностью отсутствует.

Класс 5, апластическая матка: эта категория описывает более тяжелую версию нарушений, характеризующихся полным отсутствием или серьезным недоразвитием мюллеровых труб. В некоторых случаях он может представлять собой двусторонний/односторонний рудиментарный рог с полостью матки или без нее.

Класс 6, неклассифицированные случаи: все пороки развития и комбинированные патологии или расстройства, не подпадающие под классы 0-5 [4].

Таблица 1 – Семь основных категорий аномалий матки, определенных Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM) [6]

| Стадия дисфункции | Мюллеровы аномалии |
|---|---------------------------------------|
| Ранний органогенез | Агенезия/гипоплазия матки |
| | Однорогая матка |
| Несостоятельность канализации | Однорогая матка с рудиментарным рогом |
| Нарушение сращения протоков | Двурогая матка |
| | Дидельфис |
| Последующая резорбция центральной перегородки | Перегородка |
| | Дугообразная матка |

Класс I по ASRM: Агенезия/гипоплазия матки

Эта аномалия составляет от 5 до 10% всех аномалий матки. Агенезия определяется как отсутствие идентифицируемой матки или идентификация исключительно рудиментарной ткани. Это может проявляться первичной аменореей с нормальными вторичными половыми признаками в период полового созревания. Вторичные половые признаки обусловлены полностью развитыми яичниками. При гипоплазии матки имеется небольшая, но полностью дифференцированная матка. Наиболее распространенной формой агенезии матки является синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (МРКХ). МРКХ является аутосомно-доминантным заболеванием с неполной пенетрантностью и переменной экспрессивностью. МРКХ определяется как агенезия матки, шейки матки и верхней 1/3 влагалища. Среди агенезии этих частей репродуктивного тракта у лиц с МРКХ также могут быть скелетные, почечные, сердечные, слуховые и пальцевые аномалии. Существует два типа МРКХ: тип 1 имеет агенезию матки с двумя рудиментарными рогами и нормальными маточными трубами; тип 2 определяется либо симметричной, либо асимметричной гипоплазией матки с аплазией одного из двух рогов и пороками развития фаллопиевых труб [7]. Также называемый мюллеровой аплазией, данный синдром представляет собой врожденное заболевание, характеризующееся аплазией матки и верхней части влагалища у женщин с нормальными вторичными половыми признаками и нормальным женским кариотипом (46, XX). Диагноз часто ставится в подростковом возрасте после обследования на предмет первичной аменореи и, по оценкам, встречается у 1 на 5000 живорожденных девочек. Синдром МРКХ связан с абсолютным маточным фактором бесплодия. До недавнего времени единственным вариантом достижения биологического материнства для пациенток было гестационное суррогатное материнство, запрещенное в большинстве стран. Тем не менее, успешное клиническое испытание трансплантации матки (УТх), проведенное шведской командой, за которым последовало первое живорождение в сентябре 2014 года в Гетеборге, подтвердило первое доступное лечение бесплодия при синдроме МРКХ, и теперь УТх проводится в других странах по всему миру и позволяет женщинам с синдромом МРКХ вынашивать собственного ребенка и добиваться биологического материнства [8].

Класс II по ASRM: Однорогая матка

Это состояние обусловлено остановкой развития одного из мюллеровых протоков. На эту аномалию приходится 20% всех аномалий матки. Существует четыре различных подтипа однорогой матки: отсутствие рудиментарного рога, бесполостной рудиментарный рог, полостной сообщающийся рог и полостной не сообщающийся рудиментарный рог. Полостной не сообщающийся рудиментарный рог может вызвать обструкцию, которая может привести к боли в животе и в конечном итоге потребовать хирургического вмешательства. Аномальное предлежание плода и задержка внутриутробного развития являются распространенными акушерскими проблемами [7].

Класс III по ASRM: дидельфиозная матка (Дидельфис матка)

Дидельфиозная матка возникает из-за невозможности слияния мюллеровых протоков с образованием матки и составляет 5% аномалий матки. В дидельфиозной матке каждый из маточных рогов полностью развивается за счет полного незаращения мюллеровых протоков. Имеются две шейки матки и глубокая фундальная расщелина. Также может быть поперечная или продольная перегородка влагалища. Сообщения между двумя матками нет.

Из-за этой аномалии увеличивается число самопроизвольных аборт и преждевременных родов [7].

Класс IV по ASRM: двурогая матка

Двурогая матка возникает из-за неполного слияния мюллеровых протоков. Она встречается в 10% всех аномалий матки. Исследования показали незначительное влияние двурогой матки на акушерские исходы; тем не менее, есть лучшие результаты для частичной двурогой матки, чем для полной. Исследования показали, что двурогая матка имеет самый высокий уровень несостоятельности шейки матки среди аномалий мюллеровых протоков. Проблемы могут возникнуть во время менархе, если присутствует непроходимость матки [7].

Класс V по ASRM: Септированная матка

Септированная матка является наиболее распространенной аномалией матки, составляющей 55% аномалий. Это связано с дефектной резорбцией фиброзной перегородки между двумя мюллеровыми протоками. Благодаря этой перегородке матка делится на две полости.

Перегородка может состоять из мышц, фиброзной ткани или из того и другого. Септированные матки имеют самые неблагоприятные акушерские исходы с частотой самопроизвольных аборт до 94% и частотой преждевременных родов до 33%. Лечение перегородки матки заключается в хирургическом вмешательстве по удалению перегородки [7].

Класс VI по ASRM: Дугообразная матка

Дугообразная матка возникает из-за вдавления эндометрия в дно матки. Дугообразная матка возникает из-за почти полной, но не полной резорбции маточной перегородки. Имеются ограниченные данные о влиянии дугообразной формы матки на акушерский исход [7].

Другие виды генитальных аномалий:

Гемато/гидрокольпос

Гемато/гидрокольпос — это заболевание, при котором менструальная кровь или секреторная жидкость накапливаются во влагалище из-за обструкции влагалища. Гемато/гидрокольпос вызываются врожденными урогенитальными аномалиями или приобретенной вагинальной окклюзией вследствие инфекции, травмы или сексуального насилия. В основном существует пять врожденных причины: неперфорированная девственная плева, дистальная агенезия влагалища, полная поперечная перегородка влагалища и обструктивная гемивагина и ипсилатеральная почечная аномалия (OHVIRA). Гемато/гидрокольпос вследствие врожденных урогенитальных аномалий — редкие состояния, выявляемые у новорожденных, младенцев и девочек-подростков. Диагноз часто пропускается или задерживается из-за его редкой заболеваемости и неспецифических симптомов. Если ранняя правильная диагностика и лечение не могут быть выполнены, могут развиться поздние осложнения, такие как сращение маточных труб, тазовый эндометриоз и бесплодие [9].

Неперфорированная девственная плева

При неперфорированной девственной плеве вход во влагалище закрыт девственной плевой без отверстия. Распространенность неперфорированной девственной плевы оценивается от одной на 1000 до одной на 2000 женщин. Хотя сообщалось о редких случаях семейной неперфорированной девственной плевы, считается, что большинство случаев происходят спорадически. У новорожденных девочек с неперфорированной девственной плевой случайно обнаруживают гидрокольпос или гидрометрокольпос, вызванный матринским эстрогеном. Однако у большинства пациенток с неперфорированной девственной плевой наблюдается первичная аменорея, циклическая тазовая боль или задержка мочи, вторичная по отношению к гематокольпосу или гематометрокольпосу в период полового созревания. Неperфорированную девственную плевку обычно лечат с помощью гименотомии (хирургического разреза девственной плевы) или гименэктомии (хирургического удаления девственной плевы) [9].

Таблица 2 – Консенсус ESHRE/ESGE по диагностике аномалий женских половых органов [12]

| Виды диагностики | Преимущества | Недостатки |
|--|---|---|
| Гинекологический осмотр | Всегда является отправной точкой и неотъемлемой частью клинического обследования любой женщины. Это неинвазивно, просто, легко и недорого. | Данный метод не следует использовать для диагностики аномалий матки из-за присущей ему неспособности предоставить достоверную информацию об анатомии матки. |
| Рентгеновская гистеро-сальпингография | Широко доступна и предлагает дополнительную полезную информацию в случаях бесплодия женщин о потенциальной внутриматочной патологии. | Болезненность, риск инфицирования и облучения больного. Он более инвазивен, чем УЗИ, не всегда прост и требует рентгенологического отделения. |
| 2D УЗИ | Это неинвазивная, простая, недорогая и доступная практически в любой ситуации процедура. | Диагностическая точность двухмерного УЗИ (2D УЗИ), являющегося динамическим исследованием, в значительной степени зависит от опыта исследователя и от правильного и систематического выполнения процедуры. |
| Гистеросальпинго-контрастная сонография (HyCoSy) | Это минимально инвазивная, простая, недорогая процедура, потенциально доступная практически в любых условиях (поскольку требуется только контрастное вещество). | Отсутствие достоверной визуализации просвета маточной трубы при использовании анэхогенных контрастов. Операторо- и аппаратозависимый метод. |
| Магнитно-резонансная томография | Неинвазивная и не имеет излучения. Она дает надежное и объективное представление об исследуемых органах в сагиттальной, поперечной и коронарной плоскостях (три измерения). | Данный метод дороже и менее доступен, чем УЗИ, и не подходит для пациентов с клаустрофобией и морбидным ожирением. Требуется опыт и подготовка по оценке результатов. |
| Гистероскопия | Мало инвазивна, что дает дополнительную возможность лечения Т-образной, септированной и бикорпоральной септированной матки. В её задачу входит оценка состояния цервикального канала и полости матки. | Данный метод сложнее использовать, при этом он не даёт информацию о толщине стенки и контуре матки и не может предложить дифференциальную диагностику между маткой с перегородкой и бикорпоральной маткой. Требуется опыт и обучение. |
| 3D УЗИ | Это неинвазивная, простая, недорогая и доступная практически в любой ситуации процедура и 3D-объемы дают надежное и объективное представление об исследуемых органах | Данный метод до сих пор не так широко доступен, как 2D УЗИ. Для его применения требуются опытные специалисты по УЗИ, прошедшие специальную и адекватную подготовку по получению трехмерных изображений и методам постобработки. |
| Эндоскопия, лапароскопия | Эндоскопический доступ представляет собой минимально инвазивный метод выбора при лечении широкого спектра аномалий женских половых органов. | Данный инвазивный метод не даёт объективной оценки толщины стенки матки. Диагноз в основном основывается на субъективном впечатлении лечащего врача, что считается ограничением для объективной оценки аномалии. Требуется опыт и обучение. |

Дистальная агенезия влагалища

Сообщается, что распространенность агенезии влагалища составляет от одной на 4000 до одной на 10 000 женщин. Агенезия влагалища классифицируется как полная, проксимальная и дистальная агенезия, причем последняя оценивается в 5% от общего числа. Поскольку нижний сегмент влагалища развивается из уrogenитального синуса, дистальная агенезия влагалища представляет собой неспособность уrogenитального синуса сформировать нижний сегмент влагалища или частичную неспособность вагинальной пластинки канализоваться. Большинство пациенток с агенезией дистального отдела влагалища имеют несколько симптомов, связанных с задержкой менструальной крови в период полового созревания. Дистальная агенезия влагалища, а также неперфорированная девственная плева могут быть диагностированы при осмотре половых органов [9].

Поперечная вагинальная перегородка

Поперечная вагинальная перегородка присутствует, когда имеется дефект канализации вагинальной бляшки в месте слияния уrogenитального синуса с мюллеровым протоком. Вариации присутствуют в этом типе перегородки, включая перфорацию. Перфорация поперечной перегородки влагалища обычно вызывает меньше симптомов, поскольку у пациентки могут быть менструации. Расположение перегородки определяет тяжесть и лечение. Легче всего лечить поперечную перегородку, которая тонкая, расположена низко и перфорирована. Самое сложное – это высокая и толстая перегородка. Этот тип

может проявляться ректовагинальным свищом и требует гистерэктомии [9].

ОНВИРА

Распространенность ОНВИРА до сих пор неизвестна; однако, по оценкам, он составляет от одной на 4000 до одной на 50 000 женщин. ОНВИРА представляет собой врожденную аномалию, связанную с аномальным развитием мюллеровых и вольфовых протоков, которая характеризуется триадой «дидельфис матки, обструктивная гемивагина и ипсилатеральная агенезия почки». ОНВИРА с полной непроходимостью влагалища обычно обнаруживается в период полового созревания с такими симптомами, как циклическая тазовая боль и дисменорея из-за задержки менструальной крови. Напротив, у пациенток с неполной вагинальной обструкцией регулярные менструации и медленное распространение гематокольпоса приводят к поздней диагностике, а пиометрокольпос может возникать из-за вторичного инфицирования скопившейся жидкости. При неполной обструктивной гемивагине инфекция часто обостряется во время беременности, вероятно, из-за повышенной активности желез [9].

Одностороннее отсутствие яичников

Одностороннее отсутствие яичников является редкой находкой с распространенностью, ранее зарегистрированной как 1 случай на 11,241 женщину. Это состояние включает отсутствие одного яичника, часто с частичным или полным отсутствием ипсилатеральной фаллопиевой трубы и/или придатков, а также иногда с сопутствующими аномалиями [10].

Использование классификации ESHRE-ESGE по сравнению с классификацией ASRM значительно увеличило частоту распознавания перегородки матки. В диагностике перегородки матки с помощью ESHRE-ESGE количественно преобладали морфологические состояния, соответствующие дугообразной матке, или случаи, которые не были диагностированы как врожденные пороки развития с помощью ASRM.

Относительная гипердиагностика перегородки матки с помощью ESHRE-ESGE в этих случаях может привести к ненужному избыточному лечению без ожидаемой пользы [11].

Консенсус ESHRE/ESGE по диагностике аномалии женских половых органов [12]

В настоящее время доступен широкий спектр неинвазивных диагностических процедур, расширяющих возможности точного определения анатомического статуса

женских половых путей. Однако различные существующие методы имеют разные характеристики, доступность, инвазивность и точность диагностики.

Целью консенсуса ESHRE/ESGE является предоставление исследователям рекомендаций по диагностике аномалий женских половых органов. Определения классификации ESHRE/ESGE были использованы в качестве основы для их разработки [12].

Ретроспективное популяционное когортное исследование, проведенное в рамках проекта Healthcare Cost and Utilization Project – общенациональная стационарная выборка (HCUP-NIS) включала 3 846 342 рождения (2010–2014 гг.). Из них, 6195 родов были у женщин с двуругой маткой, 798 – с дугообразной маткой, 2255 – с двуругой маткой, 802 – с одноругой маткой и 1404 – с перегородкой матки [13].

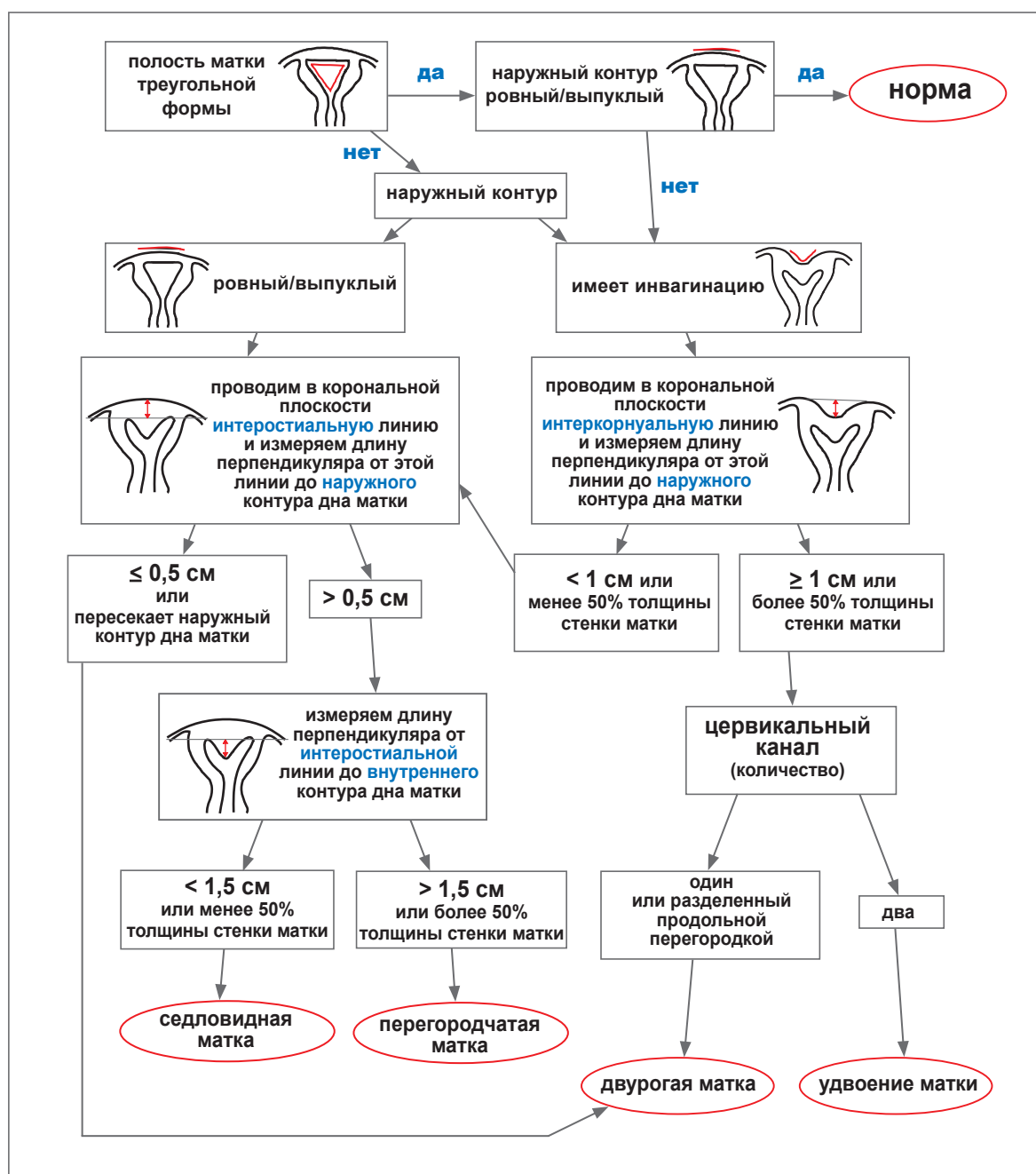


Рисунок 3 – Алгоритм дифференциальной диагностики удвоения матки, двуругой матки, перегородчатой и седловидной маток при помощи МРТ [14]

Хирургические подходы:

– Варианты корригирующих хирургических вмешательств включают в себя создание анастомоза между влагалищем и полостью матки, иссечение атрезированной шейки матки, формирование маточно-влагалищного свища или абдоминальную гистерэктомию с сохранением яичников.

– Операция Веккетти – это метод, позволяющий осуществлять постоянную круглосуточную тракцию для формирования нового влагалища.

– При агенезии влагалища с использованием прогрессирующей дилатации. В этой методике используются расширители, сначала направленные кзади в течение 2 недель, а затем кпереди на 20 минут в день. Использование расширителей всё большего размера позволяет добиться функционального влагалища за несколько месяцев.

– Гистероскопическая метропластика рекомендуется пациенткам с привычными выкидышами в анамнезе, потерями во втором триместре, аномалиями предлежания плода или преждевременными родами из-за перегородки матки. В исследованиях выявили значительное увеличение живорождения с 7% до 73%, до- и после гистероскопической метропластики, соответственно, у 55 женщин с повторными потерями беременности в анамнезе из-за перегородки матки. Другие преимущества включали увеличение срока беременности с 30 до 37 недель, снижение акушерских расходов и сокращение времени пребывания в стационаре [2, 3]. В другом недавнем наблюдательном исследовании оценивались репродуктивные функции до и после метропластики и было обнаружено значительное снижение числа аборт (с 64 до 20%) и увеличение числа живорождений (0-80%) [2, 3]. Несколько исследований поддерживают метропластику при бесплодии, хирургические методы лечения, которые, возможно, могут улучшить фертильность у таких женщин [2, 3].

– Трансцервикальная резекция перегородки матки была заменена абдоминальными процедурами, такими как клиновидная резекция (операция Джонса) и инцизионная метропластика (операция Томпкинса). Недавняя литература отдает предпочтение простоте и преимуществам гистероскопической метропластики по сравнению с абдоминальной метропластикой через лапаротомный разрез [2, 3].

– Резекция перегородки матки эффективна у женщин с подтвержденным привычным невынашиванием беременности. Дугообразная матка мало влияет на репродуктивную функцию. Хирургическое исследование устанавливает окончательный диагноз. Большинство современных хирургов предпочитают эндоскопический подход, но его следует применять после надлежащей оценки изображений для окончательного диагноза и лечения в специализированных центрах [2, 3].

Резекция перегородки не улучшает репродуктивные исходы: правда?

Минимально инвазивная хирургия предлагается во всем мире женщинам для улучшения репродуктивных результатов. Существующая в настоящее время вера в положительный эффект гистероскопической метропластики основана на данных наблюдений, показывающих, что резекция перегородки помогает женщинам с привычным невынашиванием беременности зачать, выносить и родить здорового доношенного ребенка. Кроме того, данные исследований низкого качества с контрольными группами показывают, что гистероскопическая метропластика снижает частоту выкидышей в три раза [15].

Женщины с перегородкой матки подвержены повышенному риску бесплодия, невынашивания беременности и преждевременных родов. Гистероскопическая резекция перегородки в настоящее время является стан-

дартной практикой для восстановления нормальной анатомии матки с целью улучшения репродуктивных результатов. В настоящее время руководство ASRM по лечению перегородки матки рекомендует гистероскопическую резекцию. Напротив, рекомендации ESHRE, Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE) и Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG) по привычному невынашиванию беременности, связанному с перегородкой матки, не поддерживать использование процедуры до тех пор, пока адекватные исследования не продемонстрируют ее эффективность. В международном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании у женщин с перегородкой матки резекция перегородки не привела к улучшению показателей живорождения по сравнению с выжидательной тактикой. Также не было доказательств различий в других репродуктивных исходах, таких как продолжающаяся беременность, невынашивание беременности и частота преждевременных родов. Одно осложнение лечения — перфорация матки — развилось при резекции перегородки [16].

Обсуждение: Матка является секреторным органом с функциональным эндометрием, который должен обеспечить синхронный, сложный набор эндокринных, паракринных и интракринных событий для успешного размножения. Любое отклонение, в том числе анатомические аномалии, нарушит эту синхронность. Общий подход к ведению женщин с мюллеровой аномалией с годами совершенствуется, который обеспечил лучшие репродуктивные возможности для человека, что позволило участвовать в процессе принятия решений, который в конечном итоге влияет на ее жизнь.

Для специалистов, которые имеют дело с данной проблемой, непременно важную роль играют их профессионализм, самоотдача и индивидуальный подход к каждому пациенту. Благодаря симультанному подходу специалистов, участвующих в решении проблем лиц, столкнувшихся с врожденными аномалиями женской репродуктивной системы, повышается вероятность беременности и родов у женщин с врожденными аномалиями.

В работе данных специалистов нужно выделить немаловажные критерии:

Что важно для акушеров-гинекологов?

– Аномалии матки оказывают значительное влияние на фертильность женщин, проблемы родового и послеродового периода.

– Внутритрутные инфекции в течение первого триместра (например, краснуха) могут вызывать дефекты половых путей.

– Большинство женщин с врожденными аномалиями матки имеют кариотип 46XX. Аномальные кариотипы обнаруживаются у 7,7% женщин с врожденными аномалиями матки.

– Этиология акушерских осложнений и плодовитости при аномальной матке может быть связана со степенью дефицита васкуляризации. Нарушение кровоснабжения может поставить под угрозу способность плаценты должным образом имплантироваться в аномальную матку.

Аномалии развития матки связаны с увеличением акушерских осложнений, таких как ранние и поздние самопроизвольные выкидыши, внематочная беременность, аномальные предлежания, несостоятельность шейки матки, тазовое и поперечное предлежание, отслойка плаценты, преждевременный, разрыв плодных оболочек, задержка внутриутробного развития, оперативное родоразрешение, преждевременные роды, послеродовое кровотечение, повышенная смертность плода [3].

Что важно для гинекологов-хирургов?

Хирургические подходы к лечению мюллеровых аномалий развиваются. Достижения в области визуализации позволили проводить неинвазивную и более точную диагностику аномалий, что привело к лучшему хирургическому планированию с меньшим количеством необходимых диагностических операций. В последнее время хирургические подходы учитывают будущие репродуктивные возможности человека, а также позволяют самой пациентке участвовать в принятии этих решений.

Стандартным критерием для диагностики мюллеровых аномалий раньше была лапароскопия в сочетании с гистероскопией. Однако визуализация с использованием ультразвука, 3D-УЗИ и МРТ в значительной степени заменила необходимость в этих диагностических процедурах.

Поскольку эти пациенты обычно обращаются в подростковом возрасте для отсрочки окончательного хирургического вмешательства можно использовать минимально инвазивные процедуры, такие как аспирация гематоколлапоза или гематометры в сочетании с последующим гормональным подавлением менструаций с использованием гормональной контрацепции, прогестинов и агонистов ГнРГ [2].

Что важно для репродуктологов?

Для репродуктологов важны знания в области эмбриогенеза плода и связь в развитии аномалии женских половых органов, анатомии врожденных и приобретенных патологий женской репродуктивной системы. Такие различия в анатомии могут привести к репродуктивным проблемам как у молодых девушек, так и у женщин репродуктивного возраста.

Уход за пациентами с этими аномалиями зачастую затруднен, и часто нужно мыслить нестандартно и проявлять творческий подход при планировании подхода к лечению. Развитие методов диагностики и хирургических вмешательств за последнее десятилетие является захватывающим и поддерживает нашу страсть к заботе об этих людях [2].

До 45% пациентов, страдающих бесплодием, нуждаются в применении ВРТ. Сложившуюся ситуацию усугубляет тот факт, что многие пары, в надежде обрести

счастье стать родителями, идут к любым специалистам, включая целителей и знахарей. Несмотря на огромное количество информации, в данном вопросе есть «шоры», которые не позволяют пациентам взглянуть на проблему реально. Поэтому значимо умение донести до общества основополагающую информацию о том, что бесплодие – это не просто болезнь, а состояние, обусловленное множеством факторов как со стороны женщины, так и со стороны мужчины. Важно понимать, что не каждый специалист (гинеколог, уролог) в состоянии решить данную проблему. Требуется не только опыт, но и широкие возможности для обследования пациентов. Для оказания необходимой помощи врачи должны быть специалистами именно по бесплодию. Перед центрами репродуктологии стоит непростая задача: довести до сведения пациентов, куда им нужно обратиться и что предпринять. В последние годы подход к лечению бесплодия с помощью ВРТ становится более персонифицированным. Для этого существуют реальные возможности: детализированное обследование супружеской пары с помощью самых современных методик, позволяющее точнее установить причины infertility, и расширенный выбор медикаментов, позволяющих индивидуально, с учетом особенностей организма женщины, подобрать персональную схему стимуляции овуляции, принять персонифицированное решение о качестве и количестве переносимых эмбрионов, выбрать наиболее оптимальный эмбриологический протокол, а при необходимости провести предимплантационную генетическую диагностику [17].

Заключение: Практикующий репродуктолог должен иметь практические знания о доказательных методах лечения женщин с врожденными аномалиями репродуктивной системы. Благодаря растущему успеху ВРТ, бесплодные пары теперь имеют доступ к разумному успеху в создании семьи. Обсуждая наиболее распространенные аномалии и репродуктивные последствия для пациентов женского пола, мы считаем, что специалисты по бесплодию могут лучше консультировать своих пациентов с врожденными аномалиями относительно вариантов планирования семьи и благоприятного течения беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Akhtar M.A., Saravelos S.H., Li T.C., Jayaprakasan K., the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies // BJOG. – 2020. – Vol. 127(5). – P. e1-e13. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15968>
2. Ludwin A., Pfeifer S.M. Reproductive surgery for müllerian anomalies: a review of progress in the last decade // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 112. – P. 408-416. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.005>
3. Lin P.C., Bhatnagar K.P., Nettleton G.S., Nakajima S.T. Female genital anomalies affecting reproduction // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78. – P. 899-915. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03368-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03368-x)
4. Santana González L., Artibani M., Ashour A.A. Studying Müllerian duct anomalies – from cataloguing phenotypes to discovering causation // Dis. Model. Mech. – 2021. – Vol. 14. – P. 1-15. <https://doi.org/10.1242/dmm.047977>
5. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T.C., Tanos V., Brölmann H., Gianaroli L., Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28. – P. 20-23. <https://doi.org/10.1093/humrep/det098>
6. Gitas G., Eckhoff K., Rody A., Ertan A.K., Baum S., Hoffmans E., Alkatout I. An unprecedented occult non-communicating rudimentary uterine horn treated with laparoscopic excision and preservation of both fallopian tubes: a case report and review of the literature // J. Med. Case Rep. – 2021. – Vol. 15. – P. 51. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02636-x>
7. Wilson D., Bordoni B. Embryology, Mullerian Ducts (Paramesonephric Ducts) // In: StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491659/>
8. Herlin M.K., Petersen M.B., Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MPKX) syndrome: a comprehensive update // Orphanet. J. Rare Dis. – 2020. – Vol. 15. – Art. no. 214. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01491-9>
9. Tanitame K., Tanitame N., Urayama S., Ohtsu K. Congenital anomalies causing hemato/hydrocolpos: imaging findings, treatments, and outcomes // Jpn. J. Radiol. – 2021 – Vol. 39. – P. 733-740. <https://doi.org/10.1007/s11604-021-01115-7>

10. Chen H.A., Grimshaw A.A., Taylor-Giorlando M., Vijayakumar P., Li D., Margetts M., Pelosi E., Vash-Margita A. Ovarian absence: a systematic literature review and case series report // J. Ovarian Res. – 2023. – Vol. 16. – Art. no. 13. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01090-1>
11. Ludwin A., Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 30. – P. 569-580. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu344>
12. Grimbizis G.F., Di Spiezio Sardo A., Saravelos S.H., Gordts S., Exacoustos C., Van Schoubroeck D., Bermejo C., Amso N.N., Nargund G., Timmermann D., Athanasiadis A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T.C., Tanos V., Tarlatzis B., Farquharson R., Gianaroli L., Campo R. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies // Gynecol. Surg. – 2016. – Vol. 13. – P. 1-16. <https://doi.org/10.1093/humrep/det098>
13. Peero E.K., Badeghiesh A., Baghlah H., Dahan M.H. What type of uterine anomalies had an additional effect on pregnancy outcomes, compared to other uterine anomalies? An evaluation of a large population database // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35. – P. 10494-10501. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2130240>
14. Темникова М.О., Измалков Д.В. Алгоритм дифференциальной мр-диагностики удвоения, двурогой, перегородчатой и седловидной маток с применением метода мультипланарной реконструкции (обзор литературы) [Temnikova M.O., Izmalkov D.V. Algoritm differencial'noĭ mr-diagnostiki udvoeniya, dvurogoĭ, peregorodchatoĭ i sedlovidnoĭ matok s primeneniem metoda mul'tiplanarnoĭ rekonstrukcii (obzor literatury) (in Russ.)]. https://univerexpert.ru/upload/pdf/temnicova_Izmalkov_4_.pdf
15. Ludwin A. Septum resection does not improve reproductive outcomes: truly? // Hum. Reprod. – 2020. – Vol. 35. – P. 1495-1498. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa142>
16. Rikken J.F.W., Kowalik C.R., Emanuel M.H., Bongers M.Y., Spinder T., Jansen F.W., Mulders A.G.M.G.J., Padmehr R., Clark T.J., van Vliet H.A., Stephenson M.D., van der Veen F., Mol B.W.J., van Wely M., Goddijn M. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial // Hum. Reprod. – 2021. – Vol. 36. – P. 1260-1267. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab037>
17. Локшина А. Анализ рынка медицинских услуг в сфере ВРТ и маркетинговая стратегия медицинских учреждений в Казахстане на примере работы МЦКР PERSONA // Репрод. Мед. – 2020. – № 4(45). – С. 38-47 [Lokshina A. Analiz rynka medicinskih uslug v sfere VRT i marketingovaya strategiya medicinskih uchrezhdenij v Kazaxstane na primere raboty MCKR PERSONA // Reprod. Med. – 2020. – № 4(45). – S. 38-47 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-39>

Данные авторов:

Карибаева Ш.К. (корреспондирующий автор) – кандидат медицинских наук, директор по стратегическому развитию МКЦР «Persona», Алматы, Казахстан, тел.: 87017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5691-8652

Мухаметова Э.Е. – ассистент кафедры Акушерства и гинекологии КазНМУ, Алматы, Казахстан, тел.: 87077754814, e-mail: mukhelmira@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-8839-0028

Байболат А.С. – резидент акушерства и гинекологии КазНМУ, Алматы, Казахстан, тел.: 87752773204, e-mail: akbope.baibolatova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1577-0836

Храмцова А.Ю. – к.м.н., врач акушер-гинеколог, научный сотрудник Отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация, тел.: +7(912)68-26-726, e-mail: aleksaxr@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-3516>

Адрес для корреспонденции: Карибаева Ш.К. – МКЦР «Persona», ул. Утепова 32а, 050060, Алматы, Казахстан

Вклад авторов:

Вклад в концепцию – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С., Храмцова А.Ю.

Научный дизайн – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С.

Исполнение заявленного научного исследования – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С.

Интерпретация заявленного научного исследования – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С.

Создание научной статьи – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ВИТАМИН D И ПЕРВИЧНАЯ ДИСМНОРЕЯ

Д.С. Кульжанова¹, А.Е. Донаева¹, А.М. Аккожина¹, А. Аманжолкызы¹,
А.Т. Калдыбаева¹, Р.Е. Нурғалиева¹, А.Б. Омарова¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»,
Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: По проблеме дефицита витамина D было проанализировано много научных статей. Несмотря на то, что влияние дефицита витамина D на здоровье детей и подростков изучается достаточно давно, сведения о роли витамина D в формировании менструальной функции у девочек полового созревания скудны и неоднозначны.

Турецкие, иранские и индийские авторы отмечают значительную отрицательную корреляцию между уровнем витамина D и интенсивностью боли, оцениваемой с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) ($r = -0,61$), а также длительностью боли ($r = -0,43$). Это указывает на возможную роль дефицита витамина D в первичной дисменорее.

Цель исследования – оценить влияние применения витамина D на интенсивность и длительность боли при первичной дисменорее у девочек-подростков.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 96 девочек-подростков в возрасте от 13 до 16 лет, которые были распределены случайным образом на 2 группы: группа, получавшая витамин D, и группа, получавшая плацебо. Первичным результатом этого исследования была тяжесть боли внизу живота, которую оценивали при помощи ВАШ. Пациенты отмечали интенсивность боли по ВАШ до начала лечения, а затем 2 и 3 месяца спустя. Вторичным результатом являлась длительность боли в днях.

Результаты: У девочек-подростков с первичной дисменореей наблюдается снижение уровня витамина D. В группе «витамин D» после исследования было выявлено статистически значимое повышение содержания витамина D ($p < 0,001$), статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ после 2 месяцев ($p = 0,029$) и после 3 месяцев ($p = 0,003$), а также снижение длительности боли после 2 месяцев ($p = 0,041$) и после 3 месяцев ($p = 0,003$).

Заключение: Коррекция уровня витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей приводит к уменьшению интенсивности боли по ВАШ и сокращению длительности боли в днях.

Ключевые слова: подростки, первичная дисменорея, витамин D, визуально-аналоговая шкала (ВАШ), рандомизированное контролируемое исследование.

D ДӘРУМЕНІ ЖӘНЕ БІРІНШІЛІК ДИСМНОРЕЯ

Д.С. Кульжанова¹, А.Е. Донаева¹, А.М. Аккожина¹, А. Аманжолкызы¹,
А.Т. Калдыбаева¹, Р.Е. Нурғалиева¹, А.Б. Омарова¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ,
Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: D дәруменінің жетіспеушілігі мәселесі бойынша көптеген ғылыми мақалалар талданды, D дәруменінің жетіспеушілігінің балалар мен жасөспірімдердің денсаулығына әсері ұзақ уақыт зерттелгеніне қарамастан, жыныстық жетілу қыздарында етеккір функциясын қалыптастырудағы D дәруменінің рөлі туралы ақпарат аз және аралас.

Түрік, Иран және Үнді авторлары D дәрумені деңгейі мен визуалды аналогтық шкала (ВАШ) бойынша бағаланатын, ауырсыну қарқындылығы ($r = -0,61$) және ауырсыну ұзақтығы ($r = -0,43$) арасындағы айтарлықтай теріс корреляцияны атап өтті. Бұл біріншілік дисменореядағы D дәрумені тапшылығының ықтимал рөлін көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты – жасөспірім қыздардағы біріншілік дисменореядағы ауырсынудың қарқындылығы мен ұзақтығына D дәруменін қолданудың әсерін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеуге 13 пен 16 жас аралығындағы 96 жасөспірім қыз қатысты, олар кездейсоқ түрде 2 топқа: D дәрумені және плацебо топтарына бөлінді. Бұл зерттеудің негізгі нәтижесі іштің төменгі бөлігіндегі ауырсынудың қарқындылығын болды. Пациенттердің ауырсынудың қарқындылығы визуалды аналогтық шкала (ВАШ) бойынша зерттеуге дейін, 2 және 3 айдан кейін бағаланды. Екінші нәтиже ауырсынудың ұзақтығы болды.

Нәтижелері: Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздарда D дәруменінің деңгейінің төмендеуі байқалады. «D дәрумені» тобында зерттеуден кейін D дәруменінің деңгейінің статистикалық маңызды жоғарылауы анықталды ($p < 0,001$), ауырсыну қарқындылығының төмендеуіне сәйкес ВАШ бойынша 2 айдан кейін ($p = 0,029$) және 3 айдан кейін ($p = 0,003$), сондай-ақ 2 айдан кейін ауырсыну ұзақтығының төмендеуі ($p = 0,041$) және 3 айдан кейін ($p = 0,003$).

Қорытынды: Бастапқы дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы D дәрумені деңгейін түзету ВАШ бойынша ауырсыну қарқындылығының төмендеуіне және ауырсыну ұзақтығының қысқаруына әкеледі.

Түйінді сөздер: жасөспірімдер, біріншілік дисменорея, D дәрумені, визуалды аналогтық шкала (ВАШ), рандомизацияланған бақыланатын сынақ.

VITAMIN D AND PRIMARY DYSMENORRHEA

*D.S. Kulzhanova¹, A.E. Donayeva¹, A.M. Akkozshina¹, A. Amanzholkyzy¹,
A.T. Kaldybayeva¹, R.E. Nurgalieva¹, A.B. Omarova¹*

¹«West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: We have analyzed many scientific publications on vitamin D deficiency. Although the effect of vitamin D deficiency on the health of children and adolescents has been studied for a long time, information about the role of vitamin D in the formation of menstrual function in puberty girls is scarce and ambiguous.

Turkish, Iranian, and Indian authors note a significant negative correlation between vitamin D levels and pain intensity assessed using a visual analog scale (VAS) ($r = -0.61$) and pain duration ($r = -0.43$). This indicates a possible role of vitamin D deficiency in primary dysmenorrhea.

The study aimed to evaluate the effect of vitamin D on the intensity and duration of pain in primary dysmenorrhea in adolescent girls.

Materials and Methods: The study involved 96 adolescent girls aged 13 to 16 randomly assigned to 2 groups: a vitamin D group and a placebo group. The primary outcome of this study was the severity of lower abdominal pain, which was assessed using a visual analog scale (VAS). Patients noted the intensity of pain on the VAS before the start of treatment and then after 2 and 3 months later. The secondary outcome was the duration of pain by day.

Results: A decrease in vitamin D levels is observed in adolescent girls with primary dysmenorrhea. In the “vitamin D” group, after the study, a statistically significant increase in vitamin D levels was revealed ($p < 0.001$), a decrease in pain intensity according to VAS after two months ($p = 0.029$) and after three months ($p = 0.003$), as well as a decrease in pain duration after two months ($p = 0.041$) and after three months ($p = 0.003$).

Conclusion: Correction of Vitamin B levels in adolescent girls with primary dysmenorrhea decreases pain intensity on VAS and reduces the duration of pain in days.

Keywords: *adolescents, primary dysmenorrhea, vitamin D, visual analog scale (VAS), randomized controlled trial.*

Введение: В период подросткового возраста происходят значительные изменения в физическом и психическом состоянии организма. В связи с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, нарушения менструального цикла в этот период являются распространенным явлением и могут ухудшить общее состояние, как подростков, так и их родителей. Проблемы могут быть разными: обильные кровотечения, болезненные менструации, нерегулярные циклы, задержки месячных и т.д. Такие проблемы могут стать причиной обращения к врачу, а дисменорея (или тазовые боли) может привести к пропуску занятий в школе [1].

Симптомы первичной дисменореи (ПД) включают надлобковую боль, вызванную спазмами матки, которая проявляется перед или во время менструации при отсутствии патологических состояний малого таза. Данная форма дисменореи встречается у половины женщин в период менструации, что может приводить к прерыванию образовательного и трудового графика, а также к экономическим проблемам [2-4].

Согласно литературным данным отечественных и зарубежных коллег, распространенность первичной дисменореи среди девочек-подростков варьирует от 8% до 90%. А тяжелое течение первичной дисменореи, которое приводит к снижению социальной активности и утрате работоспособности, составляет 15% случаев, из-за чего данная патология представляет собой серьезную медико-социальную проблему, с которой нужно бороться [5, 6].

Для подростков первичная дисменорея является самой распространенной гинекологической жалобой. Обычные методы лечения включают применение нестероидных противовоспалительных препаратов и гормональных контрацептивов, но все больше людей проявляют интерес к комплементарной и альтернативной медицине [7-10].

В настоящее время большое количество опубликованных научных исследований, связанных с различными

стратегиями и тактиками лечения, указывают на значимость уровня витамина D в развитии дисменореи [11-14].

Витамин D известен своими многочисленными эффектами, так как его рецепторы имеются в различных тканях организма, включая женские репродуктивные органы [15-18].

Широкое распространение рецепторов витамина D в организме человека и экспрессия 1 α -гидроксилазы в децидуальных клетках подтверждают, что витамин D играет важную роль в патогенезе дисменореи [19, 20].

Несмотря на то, что по проблеме влияния дефицита витамина D на здоровье детей и подростков опубликовано много научных статей, сведений о роли витамина D в формировании менструальной функции у девочек недостаточно.

Турецкие и индийские авторы отмечают значительную отрицательную корреляцию между уровнем витамина D и интенсивностью боли, оцениваемой с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) ($r = -0,61$), а также длительностью боли ($r = -0,43$). Значительное снижение уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов с дисменореей указывает на возможную роль дефицита витамина D в первичной дисменорее [21].

Исследование иранских ученых показало, что лечение дефицита витамина D у пациентов с первичной дисменореей уменьшает боль и снижает потребность в применении нестероидных противовоспалительных препаратов. После двух месяцев лечения концентрация витамина D в сыворотке крови значительно возросла в группе, получавшей витамин D, в сравнении с группой, получавшей плацебо. Наблюдалась значительная разница в концентрации витамина D между группами ($p \leq 0,001$) [22, 23].

Цель исследования – оценить влияние применения витамина D на интенсивность и длительность боли при первичной дисменорее у девочек-подростков.

Материалы и методы: Данное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование проводилось с января по декабрь 2022 года в «Областном перинатальном центре» города Актобе. Работа была одобрена локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова (заседание №9 от 19.11.2021 г.). На сегодняшний день данная работа продолжается, полученные предварительные результаты указывают на углубленное исследование.

До начала исследования все девочки-подростки и их родители были проинформированы о целях и проводимых лечебных процедурах, а также заполняли письменное информированное согласие. Участие в этом исследовании было добровольным, и пациенты могли отказаться на любом этапе исследования.

В исследовании приняли участие 96 девочек-подростков в возрасте от 13 до 16 лет. Так как участвовавшие в исследовании пациенты являются несовершеннолетними, информированное согласие на участие в исследовании было взято у их родителей или опекунов.

Участники были случайным образом с использованием метода случайных чисел распределены на 2 группы, которые были идентичными и сопоставимыми: группа, получавшая витамин D, и группа контроля, получавшая плацебо (таблетки-пустышка). Каждая группа состояла из 48 участников. Всем участникам определялся уровень витамина D в нг/мл (норма ≥ 30). Для группы витамина D фактором воздействия являлся прием витамина D (Детримакс 4000 МЕ таблетки, изготовитель Польша) в течение трех месяцев. В настоящее время нет единого мирового соглашения относительно оптимальной дозы витаминных добавок D. Рекомендации различаются в разных странах и варьируются от 400 до 2000 МЕ в день [11]. Хотя верхняя дневная норма, установленная Эндокринным обществом, составляет 10 000 МЕ [12]. Ученые из США D. Gold с соавт. считают 4000 МЕ безопасным верхним пределом дневной дозы витамина D [24].

Препараты были упакованы и маркированы независимым экспертом так, чтобы ни участники исследования, ни исследователи не узнали, какой препарат получает каждая из групп. Затем исследователи получили доступ к списку номеров участников и соответствующих им лекарственных форм.

Пациентов включали в исследование при соблюдении следующих критериев: девочки-подростки от 13 до 16 лет; впервые выявленный признак первичной дисменореи; менархе в течение 1 года; девочки, не принимавшие в течение 1 года экзогенные гормоны и препараты, влияющие на центральную нервную систему; УЗИ органов брюшной полости без аномалий; интенсивность боли по ВАШ – средняя и выше. К участию в исследовании не допускались пациенты, у которых в анамнезе были какие-либо предшествующие хирургические вмешательства на органах брюшной полости, тазовые инфекции и психические заболевания.

Определение содержания 25-ОН витамина D в сыворотке крови проводилось электрохемилюминесцентным иммунотестом, который выполняется на автоматическом иммунологическом анализаторе "Cobas E411" ("Roshe Diagnostics", Швейцария).

Проводился мониторинг в течение трех месяцев: каждый месяц оценивали интенсивность боли по ВАШ и длительность боли в днях. Первичным результатом этого исследования была тяжесть боли внизу живота, которую оценивали по ВАШ. Пациенты отмечали интенсивность боли по ВАШ до начала лечения, а затем после 2 и 3 месяцев спустя. Вторичным результатом была длительность боли в днях.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью программ SPSS 25 и StatTech v. 3.1.6 (ООО "Статтех", Россия).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Числовые переменные были описаны с использованием среднего значения и стандартного отклонения (SD). Независимый t критерий Стьюдента использовался для сравнения средних значений числовых переменных между двумя группами. Для оценки внутригруппового анализа показателей ВАШ был проведен парный T-тест.

Результаты: Параметры в обеих группах были сопоставимы и не имели значимых различий до исследования (таблица 1). С точки зрения семейного анамнеза дисменореи и уровня образования девочек в группе витамина D и плацебо были сопоставимы.

Таблица 1 – Описательная статистика антропометрических данных участников до начала исследования

| Параметры | Группы | |
|---------------------------|-------------|-------------|
| | Витамин D | Плацебо |
| Возраст | 13,9 ± 1,1 | 14 ± 1,2 |
| Рост (см) | 162,5 ± 5,7 | 160,7 ± 5,7 |
| Вес (кг) | 51,9 ± 9,3 | 52,6 ± 9,6 |
| ИМТ (кг/см ²) | 19,6 ± 3,2 | 20,4 ± 3,9 |

При оценке показателя уровня 25(ОН) D до исследования в обеих группах (таблица 2) в зависимости от вмешательства не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,195$), тогда как при оценке показателя уровня 25(ОН) D после трех месяцев исследования в зависимости от вмешательства были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Так, в группе плацебо отмечено статистически незначимое снижение уровня 25(ОН) D, тогда как в группе витамина D приём витамина D в течение трех месяцев всё-таки повлиял на повышение уровня 25ОН D ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Анализ показателя "Уровень 25(ОН) D до и после исследования" в зависимости от вмешательства

| Показатель | Категории | n | Уровень 25(ОН) D | | p |
|---------------|-----------|----|------------------|--------------------|-----------|
| | | | до исследования | после исследования | |
| | | | M ± SD (нг/мл) | | |
| Вмешательство | Плацебо | 48 | 15,2 ± 7,8 | 11,4 ± 5,7* | p ≥ 0,05 |
| | Витамин D | 48 | 15,7 ± 5,7* | 29,1 ± 14,5* | p < 0,001 |
| p | | | p = 0,195 | p < 0,001 | |

* – различия между группами в зависимости от вмешательства (плацебо и витамин D) статистически значимы (p < 0,05)

В таблице 3 представлены результаты анализа динамики ВАШ в зависимости от вмешательства. До исследования статистически значимых различий между группами по показателю ВАШ не выявлено (p = 0,929). В группе плацебо не выявлено различий между показателями до и после 2 и 3 месяцев. При этом в группе «Витамина D» обнаружено статистически значимое снижение показателя ВАШ после 2 месяцев (p = 0,029) и после 3 месяцев (p = 0,003).

Таблица 3 – Анализ динамики ВАШ в зависимости от вмешательства

| Вмешательство | ВАШ, M ± SD | | | p | |
|------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|
| | до исследования (1) | после 2 месяцев вмешательства (2) | после 3 месяцев вмешательства (3) | Для (1) и (2) | Для (1) и (3) |
| Плацебо (n=48) | 5,8 ± 2,1 | 4,9 ± 2,2 | 4,4 ± 2,4 | – | – |
| Витамин D (n=48) | 5,9 ± 2,2* | 3,7 ± 2,0* | 2,7 ± 2,1* | 0,029 | 0,003 |

Нами был проведен анализ динамики длительности боли в зависимости от вмешательства (таблица 4). До исследования статистически значимых различий между группами по показателю «Длительность боли» не выявлено (p = 0,929). В группе плацебо не выявлено различий между показателями до и после 2 и 3 месяцев. При этом в группе «Витамина D» обнаружено статистически значимое снижение «Длительность боли» после 2 месяцев (p = 0,041) и после 3 месяцев (p = 0,003).

Таблица 4 – Анализ динамики длительности боли в зависимости от вмешательства

| Вмешательство | Длительность боли, M ± SD | | | p | |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|
| | до исследования (1) | после 2 месяцев вмешательства (2) | после 3 месяцев вмешательства (3) | Для (1) и (2) | Для (1) и (3) |
| Плацебо (n=48) | 2,4 ± 0,9 | 2,3 ± 1,2 | 2,1 ± 1,3 | – | – |
| Витамин D (n=48) | 2,2 ± 0,9* | 1,7 ± 0,8* | 1,3 ± 0,6* | 0,041 | 0,003 |

Обсуждение: В настоящем исследовании нами выявлено, что пероральный прием витамина D в профилактической дозе (5000 МЕ) нормализует уровень витамина D в крови и снижает интенсивность и длительность болевого синдрома при первичной дисменорее у девочек-подростков. Эти результаты согласуются с выводами турецких и иранских авторов и подтверждают идею о том, что использование витамина D у девочек-подростков с дисменореей может уменьшить интенсивность боли, то есть имеют обратные корреляции между уровнями 25(ОН) D и оценками по ВАШ. В исследовании А. Moini и соавторы использовали 50 000 МЕ перорального витамина D в лечебной группе, а контрольная группа получала плацебо еженедельно в течение восьми недель. После двух месяцев лечения наблюдалась значительная разница в концентрации 25(ОН) D в сыворотке между двумя группами (p < 0,001). Тяжесть боли значительно уменьшилась в группе лечения после восьми недель лечения. Между двумя группами наблюдалась значительная разница в интенсивности боли через восемь недель лечения и через один месяц после окончания лечения (p < 0,001 для обеих). Еженедельный пероральный прием высоких доз витамина D (50 000 МЕ) в течение восьми недель

у пациентов с первичной дисменореей и дефицитом витамина D может улучшить интенсивность боли. [25-28]. Несмотря на то, что в нашем исследовании использовались не такие высокие дозы витамина D, как в других исследованиях, полученный результат контрастировал с результатами М. Zangene с соавт. [22] и О. Karacın с соавт. [3], которые отметили улучшение течения первичной дисменореи у пациентов, получавших холекальциферол. Так, в группе больных была назначена однократная доза витамина D 300 000 МЕ за 5 дней до начала менструации в течение трех последовательных циклов. Контрольной группе назначали плацебо. На втором и третьем месяцах выраженность боли снизилась в группе витамина D и усилилась в группе плацебо. Не было выявлено значимой корреляции между витамином D и выраженностью боли на четырех стадиях (до и на трех стадиях после) (p=0,526, p=0,248, p=0,513). По результатам исследования О. Karacın с соавт. пришли к выводу, что однократная доза витамина D уменьшает дисменореей и может использоваться наряду с НПВП. [3]. М. Zangene с соавт. выяснили, что показатели по ВАШ значимо отрицательно коррелировали с уровнями витамина D в сыворотке (r = -0,713, p = 0,001) [22].

Однако, в некоторых клинических исследованиях не было выявлено значимого влияния витамина D на течение первичной дисменореи, что, возможно, связано с различиями по выборкам населения - по возрасту, расе, болевому порогу [29-31]. В работах P. Skowrońska и соавт. говорится, что в сыворотке женщин с дисменореей наблюдались достоверно более высокие уровни 25(OH) D по сравнению со здоровыми лицами (24,9±14,8 нг/мл против 20,4±11,8 нг/мл) [30]. Это говорит о том, что витамин D не всегда может являться причиной боли при дисменорее.

При анализе сезонности российские авторы отметили достоверное отличие уровня 25(OH) D между летним и зимним сезонами года ($p = 0,001$). Наибольшее снижение обеспеченности витамином D выявлено зимой (медиана уровня 25(OH)D 17,0 (11,0; 25,0) нг/мл). В летние месяцы зафиксирован относительный прирост кальцидиола (медиана 22,9 (18,0; 33,0) нг/мл), когда как в нашем исследовании средний уровень 25(OH)D в летний период составил 15,5 нг/мл, который, не достигает уровня нормальной обеспеченности. Дети и особенно подростки нуждаются в круглогодичной профилактике гиповитаминоза D препаратами холекальциферола [32].

Исходя из доступных научных данных и распространенности недостатка витамина D, международный опыт указывает на необходимость увеличения рекомендуемой

дневной дозы витамина D, чтобы удовлетворить физиологические потребности. В то же время, стоит отметить, что потребление до 25 мкг (1000 МЕ/сут) витамина D в день является эффективным и безопасным способом улучшить статус витамина D в организме. Более высокий прием витамина D может надежно корректировать дефицит этого витамина в населении и поддерживать оптимальный уровень 25(OH)D в крови, что положительно сказывается на здоровье [33-34].

Дефицит витамина D обусловлен недостаточной способностью организма к эндогенному синтезу этого витамина в коже, вызванной ограниченной инсоляцией в связи с географическим положением нашей страны, а также недостаточным поступлением данного витамина из пищи, что связано с ограниченным потреблением основного источника витамина D [35].

В итоге можно сказать, что низкий уровень 25(OH)D не зависит от сезона и географического расположения, и что витамин D должен быть включен в рацион круглый год для нормализации и поддержания уровня 25(OH)D в крови.

Заключение: Наше исследование показало, что при коррекции уровня витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей отмечалось уменьшение интенсивности боли по ВАШ и сокращение длительности боли в днях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bahrami A., Avan A., Sadeghnia H.R., Esmaeili H., Tayefi M., Ghasemi F., Nejati Salehkhani F., Arabpour-Dahoue M., Rastgar-Moghadam A., Ferns G.A., Bahrami-Taghanaki H. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents // *Gynecol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 34(8). – P. 659-663. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1423466>
2. Vincenzo De Sanctis M., Soliman A., Bernasconi S., Bianchini L., Bona G., Bozzola M., Buzi F., De C., Sanctis M.D., Tonini G. and Rigon F. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge // *PER.* – 2015. – Vol. 13(2). – P. 465-473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841639/>
3. Karacin O., Mutlu I., Kose M., Celik F., Kanat-Pektas M. and Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled study // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57(1). – P. 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.12.009>
4. Жуковская И., Якупова И. Влияние витамина D на состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин // *Мед. Совет.* – 2019. – №21. – С. 253-258. [Zhukovskaja I., Jakupova I. Vlijanie vitamina D na sostojanie somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ja zhenshin // *Med. Sovet.* – 2019. – №21. – S. 253-258. (in Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-268-273>
5. Kazama M., Keiko M., Nakamura K. Prevalence of Dysmenorrhea and Its Correlating Lifestyle Factors in Japanese Female Junior High School Students // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 236, N. 2. – P. 107-113. <https://doi.org/10.1620/tjem.236.107>
6. Исенова С.Ш., Сапаралиева А.М., Абдыкалыкова Б.И., Бодыков Г.Ж. Медико-социальные аспекты дисменореи в Казахстане // *Вестник КазНМУ.* – 2020. – №2. – С. 24-27 [Isenova S.Sh., Saparaliev A.M., Abdykalykova B.I., Bodykov G.Zh. Mediko-social'nye aspekty dismenorei v Kazaxstane // *Vestnik KazNMU.* – 2020. – №2. – S. 24-27 (in Russ.)]. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2020/09/Вестник-КазНМУ-№2-2020-1.pdf>
7. Yu A. Complementary and alternative treatments for primary dysmenorrhea in adolescents // *Nurse Pract.* – 2014. – Vol. 39(11). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000454984.19413.28>
8. Atae M., Zangeneh M., Mahboubi M. Cholecalciferol for Primary Dysmenorrhea in a College aged Population – A Clinical Trial // *J. Biol. Today's World.* – 2015. – Vol. 4. – P. 54-57. <https://doi.org/10.370229655335743109>
9. Геворгян А.П., Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Иванова Г.И. Эффективность применения комбинированного препарата, содержащего кальций и витамин D, в лечении первичной дисменореей у девочек-подростков // *Мед. алфавит.* – 2020. – №4. – С. 49-54. [Gevorgjan A.P., Adamjan L.V., Arslanjan K.N., Ivanova G.I. Jefferktivnost' primenenija kombinirovannogo preparata, soderzhashhego kal'cij i vitamin D, v lechenii pervichnoj dismenorei u devoček-podrostkov // *Med. alfavit.* – 2020. – №4. – S. 49-54. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-49-54>
10. Bashmakova N.V., Lisovskaya T.V., Vlasova V.Y. Pathogenetic role of vitamin D deficiency in the development of menstrual dysfunction in pubertal girls: a literature review // *Gynecol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 33(1). – P. 52-55. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1404235>
11. Насырова С.Ф., Бадретдинова Ф.Ф., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у девушек-подростков с первичной дисменореей // *Мед. вестник Башкортостана.* – 2017. – Т. 12, № 5(71). – С. 42-46 [Nasyrova S.F., Badretdinova F.F., Ziganshin A.M., Kulavskij E.V. Profilaktika narushenij reproduktivnogo zdorov'ja u devushek-podrostkov s pervichnoj dismenoreej // *Med. vestnik Bashkortostana.* – 2017. – T. 12, № 5(71). – S. 42-46. (in Russ.)]. https://mvs-bmsu.ru/files/journals/5_2017.pdf

12. Rahnamaei F.A., Gholamrezaei A., Afrakhteh M., Zayeri F., Vafa M.R., Rashidi A., Ozgoli G. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2021. – Vol. 64(4). – P. 353-363. <https://doi.org/10.3390/healthcare11091289>
13. Abdul-Razzak K.K., Obeidat B.A., Al-Farras M.I., Dauod A.S. Vitamin D and PTH status among adolescent and young females with severe dysmenorrhea // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2014. – Vol. 27(2). – P. 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2013.07.005>
14. Lerchbaum E., Rabe T. Vitamin D and female fertility // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 26(3). – P. 145-150. <https://doi.org/10.1097/GCO.000000000000065>
15. Arslan S., Akdevelioğlu Y. The relationship between female reproductive functions and vitamin D // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2018. – Vol. 37(6). – P. 546-551. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1431160>
16. Анартаева Г., Курманова А., Мамедалиева Н., Байкошкарлова С. Рецептивность эндометрия как залог успеха ВРТ программ: обзор литературы // *Репрод. Мед.* – 2021. – №3(48). – С. 15-24 [Anartaeva G., Kurmanova A., Mamedalieva N., Bajkoshkarova S. Receptivnost' jendometrija kak zalog uspeha VRT programm: obzor literatury // *Reprod. Med.* – 2021. – №3(48). – С. 15-24 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.38800/RM.3.2021.17-26>
17. Донаева А., Аккожина А., Кульжанова Д., Аманжолкызы А., Калдыбаева А., Нурғалиева Р., Балмагамбетова С., Губашева Г., Бимагамбетова К. Индекс массы тела и минеральная плотность костной ткани как ассоциированные показатели при первичной дисменорее // *Репрод. Мед.* – 2023. – №1(54). – С. 71-78 [Donaeva A., Akkozshina A., Kul'zhanova D., Amanzholyzy A., Kaldybaeva A., Nurgaliev R., Balmagambetova S., Gubasheva G., Bimagambetova K. Indeks massy tela i mineral'naja plotnost' kostnoj tkani kak associirovannye pokazateli pri pervichnoj dismenoree // *Reproduktivnaja medicina.* – 2023. – №1(54). – С. 71-78 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.71-78>
18. Yarmolinskaya M., Denisova A., Tkachenko N., Ivashenko T., Bespalova O., Tolibova G., Tral T. Vitamin D significance in pathogenesis of endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 37(1). – P. 40-43. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2006516>
19. Ayşegül Ö., Seda A., ŞEVKET O., ÖZDEMİR M., İLHAN G., DAVUTOĞLU E. A randomized controlled study of vitamin D in the treatment of primary dysmenorrhea // *Duzce Med. J.* – 2019. – Vol. 21(1). – P. 32-36. <https://doi.org/10.18678/dtfd.480596>
20. Zufarova D., Egamberdieva D. Influence of vitamin d on the formation of the menstrual function in teenage girls // *AJMR.* – 2020. – Vol. 9(3). – P. 123-130. <https://doi.org/10.5958/2278-4853.2020.00071.3>
21. Haghghian H. K. Is there a relationship between serum vitamin D with dysmenorrhea pain in young women? // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 48(9). – P. 711-714. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.002>
22. Zangene M., Veisi F., Nankali A., Rezaei M., Ataee M. Evaluation of the effects of oral vitamin-D for pelvic pain reduction in primary dysmenorrhea // *Iranian J. Obstet. Gynecol. Infertil.* – 2014. – Vol. 16(88). – P. 14-20. <https://doi.org/10.22038/IJOGI.2014.2512>
23. Rajaei S., Sene A.A., Norouzi S., Berangi Y., Arabian S., Lak P., Dabbagh, A. The relationship between serum vitamin D level and premenstrual syndrome in Iranian women // *Int. J. Reprod. BioMed.* – 2016. – Vol. 14(10). – P. 665. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921091/>
24. Gold D.R., Litonjua A.A., Carey V.J., Manson J.E., Buring J.E., Lee I.M., Gordon D., Walter J., Friedenber G., Hankinson J.L., Copeland T., Luttmann-Gibson H. Lung VITAL: Rationale, design, and baseline characteristics of an ancillary study evaluating the effects of vitamin D and/or marine omega-3 fatty acid supplements on acute exacerbations of chronic respiratory disease, asthma control, pneumonia and lung function in adults // *Contemp. Clin. Trials.* – 2016. – Vol. 47. – P. 185-195. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.01.003>
25. Ghaderi F., Asghari Jafarabadi M., Mohseni Bandpei M.A. Dysmenorrhea and self-care strategies in Iranian female students: a regression modeling of pain severity and underlying factors // *Int. J. Adolesc. Med. Health.* – 2016. – Vol. 29(6). – P. 10-17. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2016-0017>
26. Moini A., Ebrahimi T., Shirzad N., Hosseini R., Radfar M., Bandarian F., Jafari-Adli S., Qorbani M., Hemmatabadi M. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32(6). – P. 502-505. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1136617>
27. Abdi F., Amjadi M.A., Zaheri F., Rahnamaei F.A. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2021. – Vol. 64(1). – P. 13-26. <https://doi.org/10.5468/ogs.20205>
28. Kucukceran H., Ozdemir O., Kiral S., Berker D.S., Kahveci R., Ozkara A., Atalay C.R., Ates İ. The impact of circulating 25-hydroxyvitamin and oral cholecalciferol treatment on menstrual pain in dysmenorrhic patients // *Gynecol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 35(1). – P. 53-57. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1490407>
29. Voulgaris N., Papanastasiou L., Piaditis G., Angelousi A., Kaltsas G., Mastorakos G., Kassi E. Vitamin D and aspects of female fertility // *Hormones.* – 2017. – Vol. 16(1). – P. 5-21. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1715>
30. Skowrońska P., Pastuszek E., Kuczyński W., Jaszczol M., Kuć P., Jakiel G., Wocławek-Potocka I., Łukaszuk K. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women-a systematic review // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2016. – Vol. 23(4). – P. 58-73. <https://doi.org/10.5604/12321966.1226865>
31. Triunfo S., Lanzon, A. Potential impact of maternal vitamin D status on obstetric well-being // *J. Endocrinol. Investing.* – 2016. – Vol. 39. – P. 37-44. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0330-7>
32. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Сугян Н.Г., Антоненко Н.Э., Балашова Н.Д., Куулар Н.К., Марченко В.В., Перова С.В., Простакова В.Н., Симакова Н.Ю., Симоненко И.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Королева Е.Ю., Рахтеенко А.В., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Плудовски П. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года // *ПМ.* – 2017. – №5 (106). – С. 28-31 [Zaxarova I.N., Tvorogova T.M., Solov'eva E.A., Sugyan N.G., Antonenko N.E., Balashova N.D., Kuular N.K., Marchenko V.V., Perova S.V., Prostakova V.N., Simakova N.Yu., Simonenko I.M., Vasil'eva S.V., Mozhuxina M.V., Koroleva E.Yu., Raxteenko A.V., Klimov L.Ya., Kur'yaninova V.A., Pludovski P. Nedostatochnost' vitamina D u detej goroda Moskvy v zavisimosti ot sezona goda // *PM.* – 2017. – №5 (106). – С. 28-31. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatochnost-vitamina-d-u-detey-goroda-moskvy-v-zavisimosti-ot-sezona-goda>
33. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина d для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы // *Вопр. Питания.* – 2017. – № 86 (2). – С. 47-62 [Kodencova V.M., Mendel' O.I., Хотимченко S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Fiziologicheskaya potrebnost' i effektivnye dozy vitamina d dlya korektsii ego defitsita. Sovremennoe sostoyaniye problemy // *Voпр. Pitaniya.* – 2017. – № 86 (2). – С. 47-62]

- korrekcii ego deficita. *Sovremennoe sostoyanie problemy // Vopr. Pitaniya.* – 2017. – № 86 (2). – S. 47-62 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00033>
34. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Сугян Н.Г. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве // *Педиатр. фармакол.* – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 528-531 [Zaxarova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., Evseeva E.A., Lazareva S.I., Majkova I.D., Sugyan N.G. Nedostatochnost' vitamina D u podrostkov: rezul'taty kruglogodichnogo skringinga v Moskve // *Pediatr. farmakol.* – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 528-531 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1453>
35. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Эколого-географическая и пищевая составляющие обеспеченности населения витамином D // *Экология. Экономика. Информатика.* – Сборник статей: в 2 т. – Т. 1: Системный анализ и моделирование экономических и экологических систем. – Вып. 1. – Ростов н/Д: Изд-во ЮНЦ РАН, 2016. – С. 486-498 [Kodencova V.M., Risnik D.V. E'kologo-geograficheskaya i pishhevaya sostavlyayushhie obespechennosti naseleniya vitaminom D // *E'kologiya. E'konomika. Informatika.* – Sbornik statej: v 2 t. – T. 1: Sistemnyj analiz i modelirovanie e'konomicheskix i e'kologicheskix sistem. – Vyp. 1. – Rostov n/D: Izd-vo YuNC RAN, 2016. – S. 486-498 (in Russ.)]. http://conf-durso.ru/docs/SAMES_cov.pdf

Данные авторов:

Кульжанова Д.С. (корреспондирующий автор) – докторант 3-го года обучения, магистр мед. наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», тел.: 87051949256, e-mail: kulzhanova.dinara@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-7343>

Донаева А.Е. – преподаватель кафедры нормальной физиологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», тел.: 8(7132) 549813, e-mail: ainurzhan_ed@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7363-0789>

Аккожина А.М. – магистр мед. наук, преподаватель кафедры нормальной физиологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», тел.: 87478435459, e-mail: akkozhinaakmaral@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8779-6141>

Аманжолкызы А. - Ph.D., асс. проф., доцент кафедры нормальной физиологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», тел.: 8(7132) 549813, e-mail: a.ainur.82@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1980-9032>

Калдыбаева А.Т. – канд. мед. наук, доцент, руководитель кафедры нормальной физиологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», тел.: 8(7132) 549813, e-mail: aiman.kaldybayeva.1962@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-8703>

Нурғалиева Р.Е. – д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», тел.: 8(7132) 549813, e-mail: nuroz61@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0541-7545>

Омарова А.Б. – магистр естеств. наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», тел.: 87012512252, e-mail: ms.aine80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7720-5192>

Адрес для корреспонденции: Кульжанова Д.С., пр. Алии Молдагуловой 56Д/1, кв. 101, Актобе 030000, Республика Казахстан.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Аманжолкызы А.**

научный дизайн – **Нурғалиева Р.Е.**

исполнение заявленного научного исследования – **Омарова А.Б., Аккожина А.М.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Калдыбаева А.Т., Донаева А.Е.**

создание научной статьи – **Кульжанова Д.С.**

Финансирование: Исследование проведено с грантовым финансированием научно-технических проектов по программе «Влияние витамина D на нейроэндокринную регуляцию менструального цикла у девочек-подростков с первичной дисменореей» на 2022-2024 гг.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы полностью отвечают за содержание этой статьи.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕРОЖДЕНИЯ БЕССИМПТОМНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В АДЕНОКАРЦИНОМУ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Б.И. Имашева¹, М.А. Камалиев¹, В.Н. Локшин²,
М.А. Баймуратова¹, А.Д. Туреханова³, Б.У. Умбетов³**

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

²ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский национальный университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Гиперплазия эндометрия – это патологическое состояние матки, которое характеризуется аномальной пролиферацией желез эндометрия под хроническим беспрепятственным действием эстрогенов. Клиническое значение гиперплазии эндометрия заключается в ассоциированном риске прогрессирования рака эндометрия. Рак матки является четвертым по частоте онкологическим заболеванием у женщин.

Цель исследования – на примере клинического случая показать необходимость проведения ежегодного целевого медицинского осмотра женщин постменопаузального возраста с наличием факторов риска рака эндометрия.

Материалы и методы: Описано клиническое наблюдение случая перерождения бессимптомно протекающей гиперплазии эндометрия в аденокарциному эндометрия. Также представлены результаты лабораторных и инструментальных исследований, и гистологического исследования послеоперационного соскоба эндометрия.

Результаты: На основании анализа жалоб, анамнеза, осмотра, клинико-лабораторных данных пациентке Н. был выставлен клинический диагноз: Аномальное маточное кровотечение (N93.9). Гиперплазия эндометрия (N85.0). Постменопаузальный период. Артериальная гипертензия 2 степени (I 10). Ожирение 2 степени (E 66). Анемия средней степени (D 64). Медикаментозная аллергия (L 27.1). На основании выставленного диагноза произведена операция: раздельное диагностическое выскабливание полости матки с последующей биопсией соскоба эндометрия. С учетом морфологической структуры исследуемого образца сделано гистологическое заключение: аденокарцинома эндометрия.

Заключение: Отсутствие в течение длительного времени симптомов заболевания и нерегулярность посещения пациенткой участкового врача-гинеколога препятствовали своевременной диагностике предракового заболевания на этапе ПМСП и привели к экстренной госпитализации пациентки. Поэтому женщинам постменопаузального возраста рекомендуется проходить ежегодное обязательное медицинское обследование, несмотря на отсутствия каких-либо симптомов заболевания, чтобы избежать перехода фоновых заболеваний в онкологические.

Ключевые слова: аденокарцинома, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, факторы риска, бессимптомное течение, ПМСП, пациент-ориентированный подход.

СИМПТОМСЫЗ ЭНДОМЕТРИЯЛЫҚ ГИПЕРПЛАЗИЯНЫҢ АДЕНОКАРЦИНОМАҒА АЙНАЛУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

**Б.И. Имашева¹, М.А. Камалиев¹, В.Н. Локшин², М.А. Баймуратова¹,
А.Д. Туреханова³, Б.У. Умбетов³**

¹«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«PERSONA» Халықаралық репродуктология клиникалық орталығы», Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Эндометриялық гиперплазия – эстрогендердің созылмалы кедергісіз әсерінен эндометрий бездерінің қалыптан тыс пролиферациясымен сипатталатын жатырдың патологиялық жағдайы. Эндометриялық гиперплазияның клиникалық маңызы, оның эндометриялық қатерлі ісікке айналу қауіптілігімен байланысты. Жатырдың қатерлі ісігі – әйелдердегі төртінші жиі кездесетін қатерлі ісіктердің бірі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – клиникалық жағдайдың мысалын пайдалана отырып, эндометриялық қатерлі ісік қаупінің факторлары бар менопауздан кейінгі кезеңдегі әйелдерді жыл сайынғы мақсатты медициналық тексеру қажеттілігін көрсету болып табылады.

Материалдар мен әдістері: симптомсыз эндометриялық гиперплазияның эндометриялық аденокарциномаға қайта туылу жағдайы клиникалық бақылау түрінде көрсетілген. Сондай-ақ зертханалық пен аспаптық зерттеулердің нәтижелері, және операциядан кейінгі эндометрийді қырып алудың гистологиялық зерттеуі ұсынылған.

Нәтижелері: Шағымдарды талдау, анамнез, тексеру, клиникалық-зертханалық мәліметтер негізінде науқасқа Н. клиникалық диагноз қойылды: Жатырдан қалыптан тыс қан кету (N93.9). Эндометриялық гиперплазия (N85.0). Менопаузадан кейінгі кезең. Артериялық гипертензияның 2 дәрежесі (I 10). Семіздіктің 2 дәрежесі (E66). Орташа дәрежелі анемия (D 64). Дәрілік аллергия (L 27.1). Қойылған диагноздың негізінде операция жасалды: жатыр қуысын бөлек диагностикалық қыру, содан кейін эндометрий қырындысының биопсиясын зерттеу. Зерттелетін үлгінің морфологиялық құрылымын ескере отырып, гистологиялық қорытынды жасалынды: эндометриялық аденокарцинома.

Қорытынды: ұзақ уақыт бойы аурудың симптомдарының болмауы және пациенттің учаскелік гинекологта қаралу жүйелілігінің жоқ болуы біріншілік медициналық санитарлық көмек (БМСК) сатысында қатерлі ісікке дейінгі аурудың уақтылы диагностикасына кедергі келтіріп, пациенттің шұғыл ауруханаға жатқызылуына әкелді. Сондықтан менопаузадан кейінгі әйелдерге фондық аурулардың онкологиялық ауруларға ауысуын болдырмау үшін аурудың қандай да бір белгілерінің жоқтығына қарамастан, жыл сайынғы міндетті медициналық тексеруден өту ұсынылады.

Түйінді сөздер: аденокарцинома, эндометриялық гиперплазия, эндометриялық қатерлі ісік, қауіп факторлары, симптомсыз ағым, БМСК, пациентке бағытталған тәсіл.

FEATURES OF ASYMPTOMATIC ENDOMETRIAL HYPERPLASIA DEGENERATION INTO ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA: A CLINICAL CASE

*B.I. Imasheva¹, M.A. Kamaliev¹, V.N. Lokshin², M.A. Baimuratova¹,
A.D. Turekhanova³, B.U. Umbetov³*

¹«Kazakhstan's medical university «Higher School of Public Health»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«International Clinic of Reproductive Health «PERSONA»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Endometrial hyperplasia is a pathological condition of the uterus, characterized by abnormal proliferation of endometrial glands under the chronic unhindered action of estrogens. The clinical significance of endometrial hyperplasia lies in the associated risk of endometrial cancer progression. Uterine cancer is the fourth most common cancer in women.

The study aimed to show the need for an annual targeted medical examination of postmenopausal women with risk factors for endometrial cancer on the example of a clinical case.

Materials and Methods: A clinical case of the degeneration of asymptomatic endometrial hyperplasia into endometrial adenocarcinoma is described. The results of laboratory and instrumental studies and histological examination of postoperative endometrial scraping are also presented.

Results: Based on the analysis of complaints, anamnesis, examination, and clinical and laboratory data, patient N. was given a clinical diagnosis: Abnormal uterine bleeding (N93.9). Endometrial hyperplasia (N85.0). Postmenopausal period. Arterial hypertension of the 2nd degree (I 10). Obesity of the 2nd degree (E66). Anemia of moderate degree (D 64). Drug allergy (L 27.1). Based on the diagnosis, an operation was performed: separate diagnostic curettage of the uterine cavity followed by a biopsy of endometrial scraping. Considering the morphological structure of the test sample, the histological conclusion was “endometrial adenocarcinoma.”

Conclusion: The absence of symptoms of the disease for a long time and the irregularity of the patient's visit to the local gynecologist prevented the timely diagnosis of precancerous disease at the PHC stage. It led to the emergency hospitalization of the patient. Therefore, postmenopausal women are recommended to undergo an annual mandatory medical examination, despite the absence of any disease symptoms, to avoid the transition of background diseases to oncological ones.

Keywords: adenocarcinoma, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, risk factors, asymptomatic course, PHC, patient-oriented approach.

Введение: Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представляет собой патологическое разрастание эндометриальных желез, что является фоном для развития рака эндометрия (РЭ) [1, 2]. В США РЭ является четвертым наиболее распространенным видом рака среди женщин: в 2019 г. было зарегистрировано более 60 000 новых случаев. Наиболее распространенным типом РЭ является аденокарцинома эндометрия, на которую приходится от 70 до 80 % случаев [3]. В 2015 г. в Российской Федерации удельный вес РЭ составил 7,7% среди всех злокачественных новообразований [4]. Согласно статистическим данным онкологи-

ческой службы Республики Казахстан, удельный вес РЭ на 2020 г. составил 8% среди всех онкологических заболеваний [5]. В странах СНГ (Узбекистан, Кыргызстан, Азербайджан, Молдавия) показатель заболеваемости РЭ варьирует в пределах 18-23 (на 100 тыс. населения, мировой стандарт) с 2011 по 2016 гг. [6]. Частота ГЭ увеличивается с возрастом и составляет 133 случая на 100 000 женщин. Она редко наблюдается у женщин моложе 30 лет и достигает своего пика у женщин в возрасте от 50 до 54 лет [7]. Согласно современным представлениям, развитию ГЭ и РЭ способствуют снижение уровня сома-

тического здоровья, особенности акушерско-гинекологического анамнеза, и образа жизни женщин [8]. Факторы риска развития ГЭ можно разделить на акушерско-гинекологические (пожилой возраст, постменопаузальный статус, отсутствие родов, бесплодие, раннее менархе, поздняя менопауза, ановуляция, синдром поликистозных яичников), ятрогенные (безальтернативная экзогенная терапия эстрогенами или тамоксифеном) и сопутствующие заболевания (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, синдром Линча) [7].

Ведущим симптомом этой патологии являются: а) обильные маточные кровотечения, б) межменструальные кровотечения, г) постменопаузальные кровотечения. Однако, в 10-30% насчитывают случаи ГЭ с бессимптомным течением [9].

Цель исследования – на примере клинического случая показать необходимость проведения ежегодно целевого медицинского осмотра женщин постменопаузального возраста с наличием факторов риска рака эндометрия.

Описание клинического случая: В ноябре 2022 г. пациентка Н. 62 лет была доставлена в экстренном порядке бригадой скорой медицинской помощи в отделение гинекологии городской клинической больницы №7 г. Алматы с жалобами на обильные кровянистые выделения из половых путей, общую слабость, головокружение.

Анамнез заболевания: Со слов пациентки известно, что кровянистые выделения из половых путей появились внезапно и беспокоили в течение 10 дней, что произошло на фоне менопаузы 20 лет. Самостоятельно дома принимала этамзилат 250 мг внутримышечно, но эффекта от данного лечения достигнуто не было. Последние 2 дня отмечалось усиление кровянистых выделений, слабости, головокружения. Существенным фактом являлось то, что ранее у пациентки не было гинекологических операций и заболеваний. Профилактические осмотры акушера-гинеколога и УЗИ матки в условиях ПМСП не проходила несколько лет. Ухудшением общего самочувствия вынудило пациентку вызвать бригаду скорой медицинской помощи, которая доставила ее в стационар.

Анамнез жизни: Росла и развивалась согласно физиологическим нормам, соответственно возрасту. Туберкулез, вирусные гепатиты, кожно-венерические заболевания отрицает. В 1972 г. прооперирована по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Травм, гемотрансфузий не было. Страдает артериальной гипертензией (АГ) 2 степени в течение 21 года и состоит на диспансерном учете у участкового терапевта по месту жительства. Принимает регулярно берлиприл 20 мг.

Аллергоанамнез: на лидокаин (зуд, покраснение).

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, по 3-4 дня, регулярные, безболезненные. Последняя менструация: 2002г., менопауза в течении 20 лет. Половая жизнь с 25 лет, разведена. Беременностей не было. Контрацепцию отрицает. Гинекологические заболевания отрицает. Ранее диагностическое выскабливание полости матки не проводилось. Гормонально-заместительную терапию не принимает.

Объективный статус: Рост больной – 165 см, вес – 98 кг, индекс массы тела – 36 (ожирение 2 степени). Состояние – средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые – бледно-розовой окраски. Язык – чистый, влажный. В легких – везикулярное дыхание. Частота дыхания – 16 в мин. Температура – 36,2 °С. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Артериальное давление – 110/70 и 100/70 мм рт. ст. Частота сердечных

сокращений – 96 ударов в минуту. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Гинекологический статус: Наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Уретра, пара уретральные ходы, бартолиновые железы – без особенностей. На зеркалах отмечаются обильные кровянистые выделения. Вагинально: влагалище нерожавшей, шейка матки конической формы, наружный зев закрыт. Матка нормальной величины, плотная, безболезненная. Придатки с обеих сторон не определяются. Своды глубокие, свободные.

Диагностика:

Лабораторные исследования: В общем анализе крови отмечались признаки анемии средней степени (эритроциты – $3,39 \times 10^{12}/л$; НСТ – 28,7%; HGB – 88 г/л). В остальных проведенных лабораторных исследованиях (общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, свертываемость по Сухареву, мазок на степень частоты из влагалища, микрореакция, кровь на ВИЧ и вирусные гепатиты) все показатели были в пределах нормы.

Инструментальные исследования:

ЭКГ: синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси.

Рентгенография органов грудной клетки: органы грудной клетки без патологии.

УЗИ органов малого таза (трансвагинально): матка в ante flexio, длина тела – 6,4 см, ширина тела матки – 6,2 см, толщина тела – 4,7 см, размеры шейки матки – 2,9 x 2,6 см. Контуры матки ровные. М-эхо – 1,9 см, неоднородной структуры. Оба яичника нормальных размеров, атрофичны. Заключение: ГЭ в менопаузе. Не исключается заболевание эндометрия.

На основании жалоб, анамнеза, объективного статуса, лабораторных и инструментальных данных выставлен предварительный диагноз: Аномальное маточное кровотечение (N93.9). Гиперплазия эндометрия (N85.0). Постменопаузальный период. Артериальная гипертензия 2 степени (I 10). Ожирение 2 степени (E 66). Анемия средней степени (D64). Медикаментозная аллергия (L27.1).

Учитывая выше поставленный диагноз и продолжающееся кровотечение из половых путей было показано произвести биопсию эндометрия путем гистероскопии.

Лечение: Произведена операция согласно клиническому протоколу МЗ РК «Гиперпластические процессы эндометрия от 01 марта 2019 года» (протокол №56): гистероскопия. Показание: кровотечение. Для гистологического исследования был взят интраоперационно соскоб эндометрия и на основании изучения размеров и морфологической структуры исследуемого образца сделано заключение: аденокарцинома эндометрия.

Результаты: Таким образом, обобщая полученные сведения, установлен окончательный клинический диагноз: Рак эндометрия (C54). Артериальная гипертензия 2 степени (I 10). Ожирение 2 степени (E 66). Анемия средней степени (D64). Медикаментозная аллергия (L27.1)

В послеоперационном периоде осложнений не отмечалось, пациентка осмотрена консилиумом в составе заведующего отделения, лечащего врача, терапевта и выписана из стационара с рекомендациями (пройти консультацию участкового акушера-гинеколога, онкогинеколога, терапевта, кардиолога, эндокринолога; продолжить прием гипотензивных препаратов; антианемическая терапия; проводить регулярные занятия физкультурой и активными видами спорта для снижения массы тела). Было передано извещение в Алмагинский онкологический центр и в поликлинику по месту жительства для дальнейшего решения вопроса диспансерного наблюдения и объема хирургического лечения.

Временная шкала клинического случая представлена в таблице 1.

| Сроки | Событие |
|--------------|---|
| 14.11.2022г. | Пациентка Н. 62 лет доставлена в экстренном порядке в отделение гинекологии городской клинической больницы №7 г. Алматы с жалобами на обильные кровянистые выделения из половых путей, общую слабость, головокружение. Проведены лабораторно-инструментальные исследования: в общем анализе крови отмечались признаки анемии средней степени (эритроциты – $3,39 \times 10^{12}/л$; HCT – 28,7%; HGB – 88 г/л). УЗИ органов малого таза, заключение: ГЭ в менопаузе. Не исключается заболевание эндометрия. В остальных исследованиях показатели в пределах нормы. Выставлен клинический диагноз: Аномальное маточное кровотечение (N93.9). Гиперплазия эндометрия (N85.0). Постменопаузальный период. Артериальная гипертензия 2 степени (I 10). Ожирение 2 степени (E 66). Анемия средней степени (D64). Медикаментозная аллергия (L27.1). |
| 15.11.2022г. | Произведена операция: гистероскопия с последующей биопсией эндометрия. Соскоб эндометрия отправлен на гистологическое исследование. |
| 21.11.2022г. | Гистологическое исследование соскоба эндометрия: аденокарцинома эндометрия. Учитывая гистологическое заключение, выставлен окончательный клинический диагноз: Рак эндометрия (C54). Артериальная гипертензия 2 степени (I 10). Ожирение 2 степени (E 66). Анемия средней степени (D64). Медикаментозная аллергия (L27.1). |
| 22.11.2022г. | Пациентка осмотрена консилиумом в составе заведующего отделения, лечащего врача, терапевта и выписана из стационара с рекомендациями. Передано извещение в Алматинский онкологический центр и поликлинику по месту жительства для решения вопроса диспансерного наблюдения и объема хирургического лечения. |

Обсуждение: Отсутствие жалоб и наличия симптомокомплекса у пациентки оказалось препятствием в своевременной постановке клинического диагноза, а нерегулярность посещения пациенткой участкового гинеколога свела на нет все шансы ранней диагностики на этапе ПМСП. Допустимо предположить, что отсутствие мониторинга за состоянием пациентки Н. привело к перерождению гиперплазии в аденокарциному эндометрия, что характерно в уязвимом возрасте ≥ 60 лет. Основой профилактики гинекологической патологии является организация раннего выявления лиц с риском развития онкологических форм заболевания, в т.ч. ГЭ. Из доступной литературы известно, что риск возникновения РЭ увеличивается с возрастом, в том числе, в постменопаузальном периоде – у женщин старше 60 лет [10]. К женщинам, особенно с ГЭ в возрасте ≥ 45 лет, в клинической практике следует относиться с особым вниманием и должной оценкой гинекологического статуса, обращая внимание на существующие факторы риска, исключая ГЭ назначением дополнительных лабораторно-инструментальных исследований (УЗИ органов малого таза, гистероскопия с последующей биопсией эндометрия) [11].

Другим фактором риска перерождения ГЭ в РЭ, в обсуждаемом нами случае являлось установленное у разбираемой пациентки Н. ожирение II степени. Следует отметить, что жировая ткань (адипоциты) может превращать некоторые другие гормоны в эстрогены, тем самым повышая уровень эстрогена в циркулирующей крови [12, 13]. Зарубежные авторы сообщали, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на каждые $5 \text{ кг}/\text{м}^2$ высока вероятность возникновения развития РЭ на 60% [14]. Следующим очевидным фактором риска, требующим настороженности участкового гинеколога, должно было явиться наличие АГ (Д-учет), что способно было, согласно основам коморбидности, повлиять и ухудшить развитие патологического процесса. Ray с соавторами в своем исследовании обнаружили, что гипертензия являлась значительным фактором риска в возникновении РЭ (с ОШ-18,31) [12]. Не менее важным фактором риска, который должен был привлечь внимание практикующих врачей на уровне ПМСП являлось отсутствие беременностей у данной пациентки, то есть неудовлетворительный акушер-

ский статус. Полученные результаты коррелируют с ранее опубликованными данными о наличии сильной прямой связи отсутствия беременностей и риском РЭ, проведенном научными работниками Шри-Ланки. Исследователи обнаружили, что среди женщин в постменопаузе имевших РЭ, отсутствие беременностей являлось значительным фактором риска РЭ с отношением шансов 3,84 (95% ДИ: 1,37-10,7) [15].

УЗИ органов малого таза является одним из главных методов диагностики патологии эндометрия. Широкое использование трансвагинального УЗИ в гинекологической практике позволило обнаруживать поражения эндометрия у большего числа бессимптомных женщин в постменопаузе [16]. К сожалению, у нашей пациентки патологические изменения в эндометрии обнаружались, лишь при экстренном поступлении в стационар. По данным трансвагинального УЗИ пациентки Н. толщина эндометрия составила М-эхо 1,9 мм, что явилось прогностическим признаком гиперплазированного эндометрия. L. Neffler и соавт. разделяют мнение относительно ценности данных УЗИ, полагая, что порог > 11 мм следует рассматривать как патологический критерий в оценке состояния эндометрия [17]. Следовательно, наличие утолщенного эндометрия, по данным УЗИ, у женщин с бессимптомным течением ГЭ, нужно трактовать как фактор риска развития РЭ, наряду с не менее ключевыми доказательными фактами, как ожирение, АГ и поздняя менопауза.

Выводы:

1. Данный клинический случай демонстрирует сложность оценки перерождения предраковых заболеваний в злокачественные новообразования, особенно если они протекают бессимптомно, а врач ПМСП не насторожен относительно неблагоприятного течения имеющейся патологии эндометрия.

2. Риск перерождения гиперплазии эндометрия в злокачественное новообразование увеличивается под воздействием таких факторов, как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и заболевания желудочно-кишечного тракта.

3. Практикующим врачам-гинекологам ПМСП рекомендуется на первичном и последующих осмотрах учи-

тывать высокую степень риска развития РЭ при ГЭ на фоне имеющихся соматических дисфункций.

4. Следует повышать уровень приверженности к ЗОЖ и медицинской грамотности по вопросам повышения осведомленности о ценности скрининговых исследований, а также возможностях ультразвукового исследования, гистероскопии, гистологическом исследовании соскоба эндометрия.

5. Широкое применение пациент-ориентированного подхода при обследовании женщин ≥ 60 лет в постменопаузальном периоде должно основываться на укреплении междисциплинарной диагностики в случаях подозрения на ГЭ на уровне ПМСП.

Заключение: ГЭ – это полиэтиологическое заболевание, которое является наиболее частой причиной формирования злокачественных опухолей, если ее не лечить и не выявлять ранние факторы риска. В связи с этим большое значение имеют вопросы организации амбулаторной и стационарной гинекологической помощи данной категории пациентам, внедрение принципов пациент-ориентированного подхода. Важной организационной проблемой является активное выявление неинфекционных заболеваний (НИЗ), а также предупреждение перехода фоновых гинекологических заболеваний в онкологические, своевременный скрининг, квалифицированное лечение и диспансерное наблюдение, профилактика.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A., Sorokina I., Yermachenko A., Dvornyk V. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia // *Gene*. - 2020. - V 757. - P.1433-1449. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
- Travaglino A., Raffone A., Saccone G., Mascolo M., Guida M., Mollo A. Congruence between 1994 WHO classification of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia system // *Am J Clin Pathol*. – 2020. – V. 153(1). – P. 40-48. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz132>
- Russo M., Newell M., Budurlean L., Houser K., Sheldon K., Kesterson J. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma // *Cancer*. – 2020. – V. 126(12). – P. 2775-2783. <https://doi.org/10.1002/cncr.32822>
- Бехтерева С.А., Важенин А.В., Доможирова А.С., Яйцев С.В. Частота и патогенетические варианты первично-множественного рака эндометрия в Челябинской области // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2018. – Т. 7(3). – С. 38-41 [Bextereva S.A., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Yajcev S.V. Chastota i patogeneticheskie varianty pervichno-mnozhestvennogo raka e'ndometriya v Chelyabinskoy oblasti // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. – 2018. – Т. 7(3). – С. 38-41 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187338>
- Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 г. [Kajdarova D.R., Baltabekov N.T. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazakstan za 2020 g. (in Russ.)]. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2020-god/>
- Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // *Онкогинекология*. – 2018. – №3. – С.64-78 [Aksel', E.M., Vinogradova N.N. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh reproduktivnykh organov // *Onkoginekologiya*. – 2018. – №3. – S. 64-78 (in Russ.)]. https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2018_3/03_18_64.pdf
- Auclair M., Yong P., Salvador S., Thurston J., Colgan T., Sebastianelli A. Classification and management of endometrial hyperplasia // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2019. – V. 41(12). – P. 1789-1800. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.025>
- Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Левченко В.Г., Волков О.А., Третьякова Т.В. Гиперплазии эндометрия: без атипии и с атипией // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23 (1). – С. 18-24 [Sabancev M.A., Shramko S.V., Levchenko V.G., Volkov O.A., Tret'yakova T.V. Giperplazii e'ndometriya: bez atipii i s atipiej // *Ginekologiya*. – 2021. – Т. 23 (1). – S. 18-24 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200666>
- Wolfman W. Asymptomatic endometrial thickening // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2018. – V. 40 (5). – P. 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.005>
- Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia // In: *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693>
- Jha S., Singh A., Sinha H., Bhadani P., Anant M., Agarwal M. Rate of premalignant and malignant endometrial lesion in “low-risk” premenopausal women with abnormal uterine bleeding undergoing endometrial biopsy // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2021. – V. 64(6). – P. 517-523. <https://doi.org/10.5468/ogs.21150>
- Ray S., Zohorinia S., Bhattacharyya D., Chakravorty S., Ray S. Risk factors for endometrial cancer among postmenopausal women in South Africa // *Asian Pac. J. Cancer Biol.* – 2019. – V. 4(2). – P. 41-45. <https://doi.org/10.31557/apjcb.2019.4.2.41-45>
- Радзинский В., Оразов М., Хамошина М., Муллина И., Артеменко Ю. «Уязвимый» эндометрий: современный взгляд на патогенез и патогенетическую терапию гиперпластических процессов эндометрия // *Репродуктивная медицина*. – 2021. – Т. 3(48). – С. 52-58. [Radzinskij V., Orazov M., Xamoshina M., Mullina I., Artemenko Yu. «Uyazvimyj» e'ndometriy: sovremennyy vzglyad na patogenez i patogeneticheskuyu terapiyu giperplasticheskix processov e'ndometriya // *Reproduktivnaya medicina*. – 2021. – Т. 3(48). – S.52-58. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.3.2021.54-60>
- Kitson S.J., Crosbie E.J. Endometrial cancer and obesity // *Obstet. Gynaecol.* – 2019. – V. 21(4). – P. 237-245. <https://doi.org/10.1111/tog.12601>
- Jayawickrama W., Abeysena C. Risk factors for endometrial carcinoma among postmenopausal women in Sri Lanka: a case-control study // *BMC Public Health*. – 2019. – V. 19(1). – P. 1387-1392. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7757-2>
- Yao L., Li C., Cheng J. The relationship between endometrial thickening and endometrial lesions in postmenopausal women // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2022. – V. 25(5). – P. 45-53. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06734-7>
- Hefler L., Laffleur J., Kickmaier S., Leipold H., Siebenhofer C., Tringler B. Risk of endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients with thickened endometrium: data from the FAME-Endo study: an observational register study // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – V. 298(4). – P. 813-820. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4885-3>

Данные авторов:

Имашева Баян Имашкызы (корреспондирующий автор) – магистр здравоохранения, докторант Казахского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87011333359, e-mail: imasheva_bayan@nbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2261-4428>

Камалиев Максат Адильханович – 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 ID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-5417>

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

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

Туреханова Айжан Джамбылбаевна – магистр медицинских наук, ассистент кафедры Клинических дисциплин, Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87089680232, e-mail: Aizhan_tt@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6040-4187>

Умбетов Базарбай Умбетович – ассистент кафедры «Клинических дисциплин», Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, bazarbaj.umbetov@yandex.kz, г. Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87017452066, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4285-1948>

Адрес для корреспонденции: Имашева Б.И., Казахский 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., Умбетов Б.У.**

создание научной статьи – **Имашева Б.И., Камалиев М.А.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

УДК: 618.39-089.888.14

DOI: 10.37800/RM.3.2023.63-71

ПРЕДИКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И БИОМАРКЕРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Б.К. Кабыл^{1,2}, С.Ш. Исенова^{1,2}, Г.К. Нурланова², Ж.К. Бурибаева³, К.М. Адилова¹,
К.М. Аязбай¹, Ж.А. Толенова¹, А.О. Махамбет¹**

¹НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

²РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Республика Казахстан;

³ТОО «Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ»», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Преждевременные роды (ПР) являются ведущей проблемой здравоохранения во всем мире и в настоящее время считаются основной причиной смерти новорожденных. Ежегодно во всем мире приблизительно 15 миллионов детей рождаются недоношенными, что составляет около 11% всех родов в мире. Поскольку этиология ПР не совсем ясна, идентификация факторов риска и определение индивидуального риска имеют важное значение в ведении беременных женщин. Несмотря на значительные усилия, направленные на снижение частоты спонтанных ПР (СПР), они остаются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Имеющиеся стратегии скрининга несовершенны.

Цель исследования – изучение и анализ текущих данных касательно факторов риска и предикторов для прогнозирования преждевременных родов.

Материалы и методы: В обзор включены опубликованные данные касательно факторов риска и предикторов СПР за последние 10 лет. Поиск литературы проводился в базах данных Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley и Cochrane Library. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «спонтанные преждевременные роды», «предикторы преждевременных родов», «факторы риска преждевременных родов» с использованием MeSH.

Результаты: Из всех известных факторов, ПР в анамнезе и невынашивание являются ведущими факторами риска СПР. Цервикометрия, или измерение длины шейки матки при ультразвуковом исследовании, является распространенным и довольно эффективным методом прогнозирования СПР. Фетальный фибронектин является одним из распространенных маркеров для прогнозирования ПР. Помимо шеечных факторов, маркеры сыворотки крови матери тоже предложены для прогнозирования ПР.

Заключение: Выявление факторов риска СПР является важным компонентом акушерской помощи в связи с эффективностью ранних вмешательств для снижения риска ПР. Не существует единого или комбинированного метода скрининга ПР с высокой чувствительностью, который действительно выявлял бы женщин с риском ПР, а также с высокой специфичностью для предотвращения ненужных вмешательств и высоких затрат на лечение. Цервикометрия является наиболее экономичным методом в клинической практике. Исследования по метаболизму и протеомике, а также профилирование микроРНК привнесли новый аспект в эту тему. Возможно, в будущем, при четком выявлении женщин с истинным риском ПР, появится возможность разработки более эффективных превентивных стратегий.

Ключевые слова: спонтанные преждевременные роды (СПР), предикторы преждевременных родов, факторы риска преждевременных родов.

ТАБИҒИ ЖОЛМЕН МЕРЗІМІНЕН БҰРЫН БОСАНУДЫҢ БОЛЖАУШЫЛАРЫ МЕН ҚАУІП-ҚАТЕР ФАКТОРЛАРЫ: АНАМНЕЗДІК СИПАТТАМАЛАРЫ, УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ ЖӘНЕ БИОМАРКЕРЛЕР (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

**Б.Қ. Кабыл^{1,2}, С.Ш. Исенова^{1,2}, Г.К. Нурланова², Ж.К. Бурибаева³, К.М. Адилова¹,
К.М. Аязбай¹, Ж.А. Толенова¹, А.О. Махамбет¹**

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«ҚДСЖМ» Қазақстандық Медицина Университеті» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Мерзімінен бұрын босану (МББ) бүкіл әлем бойынша жетекші денсаулық мәселесі болып табылады және қазір жаңа туған нәрестелер өлімінің басты себебі болып саналады. Жыл сайын дүние жүзінде 15 миллионға жуық нәресте мерзімінен бұрын дүниеге келеді, бұл дүние жүзіндегі барлық туылғандардың шамамен 11% құрайды. Мерзімінен бұрын босану этиологиясы толығымен анық емес болғандықтан, қауіп факторларын анықтау және жүкті әйелдер үшін жеке қауіп-қатерді анықтау заманауи емдеу әдістерімен (гестагендер, пессарийлер және жатыр мойны церклажы және т.б.) көмектесетін әйелдерді басқаруда өте маңызды. Өздігінен мерзімінен бұрын босану жиілігін төмендету бойынша

айтарлықтай күш-жігерге қарамастан, олар перинаталдық сырқаттанушылық пен өлімнің негізгі себебі болып қала береді. Қолданыстағы скринингтік стратегиялар жетілмеген.

Зерттеудің мақсаты – мерзімінен бұрын босануды болжау үшін қауіп факторлары мен мерзімінен бұрын босану болжаушылары туралы ағымдағы деректерді зерттеу және талдау.

Материалдар мен әдістері: Бұл шолу соңғы 10 жылдағы мерзімінен бұрын босанудың қауіп факторлары мен болжаушыларына қатысты жарияланған деректерді қамтиды. Әдебиеттерді іздеу мәліметтер базасында жүргізілді: Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Willey және Cochrane Library. Mesh көмегімен "өздігінен мерзімінен бұрын босану", "мерзімінен бұрын босануды болжаушылар", "мерзімінен бұрын босану қауіпінің факторлары" түйінді сөздері бойынша жүргізілді.

Нәтижелері: Барлық белгілі факторлардың ішінде мерзімінен бұрын босану және түсік түсіру өздігінен мерзімінен бұрын босанудың жетекші қауіп факторлары болып табылады. Цервикометрия немесе ультрадыбыстық зерттеу кезінде жатыр мойнының ұзындығын өлшеу өздігінен мерзімінен бұрын босануды болжаудың кең таралған және тиімді әдісі болып табылады. Ұрық фибронектині мерзімінен бұрын босануды болжаудың кең таралған маркерлерінің бірі. Жатыр мойны факторларынан басқа, мерзімінен бұрын босануды болжау үшін ананың қан сарысуының маркерлері де ұсынылады.

Қорытынды: Мерзімінен бұрын босану қауіп факторларын анықтау акушерлік көмектің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады, өйткені ерте араласу МББ қауіпін төмендетуде тиімді болуы мүмкін. Мерзімінен бұрын босану қауіпі бар әйелдерді шынымен анықтайтын, қажетсіз араласулар мен жоғары емдеу шығындарын болдырмау үшін жоғары сезімталдығы бар МББ үшін бірыңғай немесе біріктірілген скрининг әдісі жоқ. Цервикометрия клиникалық тәжірибеде қолданылатын ең үнемді әдіс болып табылады. Метабомика, протеомика және микроРНК профилін зерттеу осы тақырыпқа жаңа аспект әкелді. Мүмкін болашақта, мерзімінен бұрын босану қауіпі бар әйелдерді нақты анықтаған кезде, тиімді алдын алу стратегияларын әзірлеу мүмкіндігі пайда болады.

Түйінді сөздер: табиғи жолмен мерзімінен бұрын босану, мерзімінен бұрын босануды болжаушылар, мерзімінен бұрын босану қауіп-қатер факторлары.

PREDICTORS AND RISK FACTORS OF SPONTANEOUS PREMATURE BIRTH: ANAMNESTIC CHARACTERISTICS, ULTRASOUND, AND BIOMARKERS (A LITERATURE REVIEW)

B.K. Kabil^{1,2}, S.Sh. Isenova^{1,2}, G.K. Nurlanova², Zh.K. Buribayeva³, K.M. Adilova¹, K.M. Ayazbay¹, Zh.A. Tolonova¹, A.O. Makhambet¹

¹“Asfendiyarov Kazakh National Medical University” NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²“Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery” MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Kazakhstan Medical University “Kazakhstan’s School of Public Health” LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Premature birth (PB) is the leading health problem worldwide and is currently considered the leading cause of newborn mortality. Approximately 15 million babies are born prematurely yearly, accounting for about 11% of all births worldwide. Since the PB etiology remains unclear, identifying risk factors and determining individual risk is important in managing pregnant women. Despite significant efforts to reduce the incidence of spontaneous premature birth (SPB), they remain the leading cause of perinatal morbidity and mortality. The existing screening strategies are not perfect.

The study aimed to examine and analyze current data on risk factors and predictors of premature birth for predicting premature birth.

Materials and Methods: The review covered data on SPB risk factors and predictors over the past decade published in Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Willey, and the Cochrane Library. The search utilized such keywords as “spontaneous premature birth,” “predictors of premature birth,” and “risk factors for premature birth” using MeSH.

Results: Of all the known factors, a history of birth control and miscarriage are the leading risk factors for SPB. Cervicometry, or measuring the length of the cervix during ultrasound examination, is a common and fairly effective method for predicting SPB. Fetal fibronectin is one of the common markers for predicting PB. In addition to cervical factors, maternal serum markers have also been proposed for predicting PB.

Conclusion: Identifying SPB risk factors is an important component of obstetric care, as early intervention can effectively reduce the risk of SPB. There is no single or combined screening method for PB sensitive enough to identify women at risk of PB and specific enough to prevent unnecessary interventions and high treatment costs. Cervicometry is the most economical method used in clinical practice. Studies on metabolomics, proteomics, and microRNA profiling have brought a new dimension to this topic. Perhaps in the future, with a clear identification of women at true risk of PB, more effective preventive strategies will be developed.

Keywords: spontaneous premature birth, predictors of premature birth, risk factors for premature birth.

Введение: Преждевременные роды (ПР) являются ведущей проблемой здравоохранения во всем мире и в настоящее время считаются основной причиной смерти новорожденных [1]. Ежегодно во всем мире приблизительно 15 миллионов детей рождаются недоношенными, что составляет около 11% всех родов в мире. При этом ПР являются ведущей причиной смертности среди детей: на их долю приходится 18% всех смертей детей в возрасте до 5 лет и до 35% всех смертей новорожденных в возрасте до 28 дней [2, 3].

ПР также являются ведущей причиной нарушений развития нервной системы у детей во всем мире, и это остается серьезной проблемой для здравоохранения [4].

Наше знание о биологических механизмах, приводящих к возникновению спонтанных ПР (СПР), ограничено. Тем не менее, хорошо известны факторы риска ПР, которые позволяют выявлять группу беременных женщин, нуждающихся в проведении целенаправленных вмешательств для профилактики ПР и снижения младенческой смертности и инвалидизации ввиду недоношенности [5].

Поскольку этиология ПР не совсем ясна, идентификация факторов риска и определение индивидуального риска для беременных женщин имеют важное значение в ведении женщин, которым могут помочь современные методы лечения (гестагены, пессарии, цервикальный серкляж и т.д.) [6].

Несмотря на значительные усилия, направленные на снижение частоты СПР, они остаются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Доступные на сегодняшний день стратегии скрининга несовершенны. Предикторы, используемые для выявления женщин с риском ПР, продолжают совершенствоваться [7].

Цель исследования – изучение и анализ текущих данных касательно факторов риска и предикторов для прогнозирования преждевременных родов.

Материалы и методы: Этот обзор включает анализ опубликованных данных касательно факторов риска и предикторов СПР за последние 10 лет. Поиск литературы проводился в следующих базах данных: Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley и Cochrane Library. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «спонтанные преждевременные роды», «предикторы преждевременных родов», «факторы риска преждевременных родов» с использованием MeSH. Всего по ключевым словам было найдено 257 статей, после удаления дубликатов осталось 154 статьи. Далее были проанализированы аннотации и отобраны 56 статей, 4 из которых не включены в обзор по причине недоступности полного текста статьи. Итого в обзор включено 52 источника.

Результаты:

1. Анамnestические факторы ПР

Из всех известных факторов, ПР в анамнезе и невынашивание являются ведущими факторами риска СПР.

Phillips и др. провели систематический обзор 32 исследований с участием 55 197 женщин, которые имели низкий риск систематической ошибки. Установлено, что абсолютный риск ПР при сроке беременности <37 недель составил 30% (95% доверительный интервал (ДИ): 27-34%). Риск рецидива по причине преждевременного разрыва плодных оболочек на сроке менее 37 недель беременности составил 7% (95% ДИ: 6-9%), а риск рецидива по причине ПР на сроке менее 37 недель беременности составил 23% (95% ДИ: 13-33%). Таким образом, риск ПР у женщин с ПР в анамнезе высок. Эта информация важна для клиницистов для оценки риска ПР у этой категории пациенток [8].

Согласно данным R. Omani-Samani и др., самопроизвольный аборт в анамнезе и привычное невынашивание беременности в анамнезе были связаны с увеличением вероятности ПР. Чем больше в анамнезе самопроизвольных аборт, тем выше вероятность ПР [9].

В то же время, исследование L. Ke и др. показало, что предыдущий искусственный аборт не увеличивает риск ПР или низкой массы тела плода при последующей беременности у первородящих женщин [10].

Кроме того, выявлено увеличение частоты неблагоприятных перинатальных исходов с увеличением количества хирургических аборт. Достоверно высокий риск экстремальных ПР (отношение шансов (ОШ) 1,51, 95% ДИ: 1,03-2,23) был обнаружен у женщины, перенесших повторные хирургические прерывания беременности с дилатацией шейки матки [11].

Женщины с цервикальной интраэпителиальной неоплазией имеют более высокий исходный риск ПР. Эксцизионное и абляционное лечение указанного заболевания еще больше увеличивает этот риск. Частота и тяжесть неблагоприятных последствий возрастает с увеличением глубины конуса и выше при иссечении, чем при абляции [12].

В метаанализе исследований, описывающих 256 650 одноплодных родов с участием 12 309 женщин с миомой и 244 341 без миомы, частота ПР была выше у рожениц с миомой (11,6% против 9,0%; ОШ 1,66, 95% ДИ: 1,29-2,14). Наличие миомы матки также было связано с ПР <34 недель (ОШ 1,88, 95% ДИ: 1,34-2,65), <32 недель (ОШ 2,03, 95% ДИ: 1,40-2,95) и <28 недель (ОШ 2,24, 95% ДИ: 1,45-3,47) беременности. Таким образом, миомы матки связаны с повышенным риском ПР, особенно на более ранних сроках беременности. Основными ограничениями включенных исследований были отсутствие поправок на искажающие факторы и риск систематической ошибки в оценке из-за возможного занижения сведений о миомах. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для выяснения связи между миомой и ПР путем систематической оценки миометрия во время беременности [13].

В таблице 1 приведен обзор факторов риска ПР из опубликованных в 2016 году работ V. Koullali с соавт. [14] и H.A. Frey с соавт. [15].

A. Staneva с соавт. [16] выявили связь стресса во время беременности с СПР. Медицинские работники, занимающиеся оказанием перинатальной помощи женщинам, такие как акушер-гинекологи, акушерки, медсестры и специалисты по психическому здоровью, должны оказывать соответствующую поддержку женщинам, испытывающим психологический стресс, чтобы улучшить исходы беременности.

S. Cai и др. [17] определили, что работа в фиксированные ночные смены была связана с увеличением вероятности ПР (ОШ 1,21; 95% ДИ: 1,03-1,42) и выкидыша (ОШ 1,23; 95% ДИ: 1,03-1,47). По сравнению со стандартным рабочим днем более продолжительный рабочий день был связан с увеличением вероятности выкидыша (ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,08-1,77), ПР (ОШ 1,21; 95% ДИ: 1,03-1,42), низкой массой тела ребенка при рождении (ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,11-1,84) или малым весом для гестационного возраста (ОШ 1,16, 95% ДИ: 1,00-1,36). Анализ доза-реакция показал увеличение вероятности ПР на 10% у женщин, работающих более 55,5 часов в неделю (против 40 часов). Беременные женщины, которые работают посменно, в фиксированные ночные смены или работают дольше, имеют повышенный риск неблагоприятных исходов беременности.

В исследовании F. Fuchs с соавт., которое включало данные 165 282 родов, было выявлено, что хроническая гипертензия, методы вспомогательной репродукции, прегестационный диабет, инвазивные процедуры во время беременности, гестационный диабет и предлежание плаценты линейно коррелируют с увеличением возраста матери. В многомерном анализе скорректированного ОШ недоношенности возраст матери 40 лет и старше был связан с риском ПР, а возраст матери 30-34 года – с самым низким риском недоношенности [18].

По данным A. Roman и др., близнецы составляют 3,2% всех живорождений, однако на них приходится 20,0% всех ПР. При этом, 60,0% детей и 10,7% близнецов рождаются до 37 и 32 недель беременности, соответственно. При беременности двойней риск ранней неонатальной и младенческой смерти, связанной с недоношенностью, возрастает в 5 раз. У монохориальных близнецов частота СПР выше, чем у дихориальных близнецов [19].

Таблица 1 – Факторы риска преждевременных родов (ПР), предложенные В. Koullali и Н.А. Frey [14, 15]

| |
|--|
| Репродуктивная история матери |
| Предшествующие ПР (особенно множественные ПР или ПР в раннем гестационном возрасте) |
| Предшествующая операция на шейке матки (конусная биопсия, эксцизия шейки матки и т.д.) |
| Несколько искусственных абортс с дилатацией шейки матки и самопроизвольные аборты |
| Врожденные и приобретённые аномалии матки |
| Социально-демографические факторы |
| Возраст матери <17 или >35 лет |
| Короткий интервал между беременностями (например, <18 месяцев) |
| Другие социальные факторы (низкий уровень образования, низкий социально-экономический статус, плохой доступ к медицинской помощи, физическое насилие и т.д.) |
| Пищевой статус/физическая активность |
| ИМТ <18,5 кг/м ² или вес до беременности <50 кг, ожирение |
| Плохой пищевой статус |
| Продолжительный рабочий день (например, >80 часов в неделю) |
| Тяжелый физический труд (например, посменная работа, работа в положении стоя в течение более 8 часов) |
| Текущие характеристики матери/беременности |
| Зачатие с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (например, ЭКО) |
| Многоплодная беременность |
| Патология плода (например, хромосомная аномалия, структурная аномалия, задержка роста, смерть и т.д.) |
| Вагинальное кровотечение (предлежание плаценты, отслойка нормально расположенной плаценты) |
| Многоводие или маловодие |
| Экстрагенитальные заболевания матери (гипертония, диабет, заболевания щитовидной железы, парадонтоз, астма и т.д.) |
| Абдоминальные хирургические вмешательства у матери во время беременности |
| Психологические проблемы (например, стресс, депрессия, незапланированная беременность) |
| Вредные привычки: курение, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами |
| Инфекционные заболевания: бактериальный вагиноз, инфекции, передающиеся половым путем, инфекции мочевых путей (бессимптомная бактериурия, пиелонефрит), тяжелая вирусная инфекция, внутриутробная инфекция |

Р. Savoretto и др. провели ретроспективное когортное исследование, в котором выявили, что высокая частота СПР при беременности двойней, зачатой с помощью ЭКО, коррелирует с более короткой длиной шейки матки в середине триместра, а также более низким гестационным возрастом при беременности, зачатой с помощью ЭКО, по сравнению со спонтанно зачатой двойней [20].

У.Р. Wang и др. провели метаанализ 61 677 родов, включавший 8044 одноплодных беременностей, зачатых после ЭКО/ИКСИ, и 53 633 спонтанных беременностей. Анализ объединенных необработанных данных показал значительное увеличение частоты ПР <37 недель при одноплодной беременности ЭКО/ИКСИ по сравнению с беременностями, зачатыми спонтанно (810/8044, или 10,1% против 2932/53633, или 5,5%; ОШ 1,75; 95% ДИ, 1,50-2,03). Риск ПР при одноплодной беременности в результате ЭКО/ИКСИ были значительно выше, чем при спонтанных одноплодных беременностях. Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая низкое качество имеющихся доказательств. Бесплодие и применение ВРТ связаны с более высоким риском как СПР, так и индуцированных ПР даже при одноплодной беременности. Необходимы стратегии для снижения риска ПР у этой категории женщин [21].

Ожирение матери до беременности значительно связано с риском ПР в общей популяции, но риск различается в зависимости от возраста матери, расы или этнической принадлежности. В общей популяции материнское ожирение до беременности было в значительной степени связано с

повышенным риском ПР по сравнению со здоровым весом матери до беременности (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²; скорректированное ОШ 1,18 [95% ДИ: 1,18-1,19]) [22].

Заболевания пародонта у матери могут быть одним из возможных факторов риска для недоношенных детей с низкой массой тела при рождении. Однако для подтверждения этой связи необходимо провести более точные исследования с рандомизированным клиническим исследованием с достаточным периодом наблюдения [23].

Некоторые авторы связывают ПР с дефицитом некоторых витаминов.

L.L. Qin и др. выявили, что беременные женщины с уровнем витамина D в сыворотке крови менее 20 нг/мл подвергаются повышенному риску ПР (ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,16-1,45) [24].

В исследовании Т. Rogne и др. дефицит витамина B12 был связан с более высоким риском ПР (скорректированное отношение рисков 1,21, 95% ДИ: 0,99-1,49). Для подтверждения необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний с применением витамина B12 во время беременности [25].

Отказ от курения на ранних сроках беременности был связан со снижением риска ПР даже у часто курящих женщин [26].

Появляется все больше доказательств того, что состав вагинальной микробиоты женщины значительно влияет на ее сексуальное и репродуктивное здоровье, включая риск выкидыша и ПР [27].

А. Mosbah и др. выявили, что вирус папилломы человека, особенно генотипы ВПЧ высокого риска, коррелировал с СПР у египетских женщин за счет увеличения ранней экспрессии гена ММР2. При этом на время возникновения ПР влияла вирусная нагрузка и, следовательно, скорость экспрессии гена ММР2 [28].

Некоторые авторы связывают наличие *Mycoplasma spp.* и *U. urealyticum* с неблагоприятными исходами беременности. Однако одного присутствия этих микроорганизмов в вагинальной флоре может быть недостаточно, чтобы вызвать патологические проблемы, но их сочетание с другими факторами, такими как бактериальный вагиноз или несостоятельность шейки матки, может спровоцировать ПР [29].

Во время беременности восходящая инфекция из влагалища во внутриутробное пространство связана с ПР, мертворождением и травмами плода [30].

2. Ультразвуковые маркеры

Цервикометрия, или измерение длины шейки матки при ультразвуковом исследовании, является распространенным и довольно эффективным методом прогнозирования СПР. По данным систематического обзора Barros-Silva и др., установлена положительная связь между короткой шейкой матки и ПР. Большинство исследований показали высокую специфичность и положительное отношение правдоподобия, в то время как чувствительность и отрицательное отношение правдоподобия были непостоянными и, в целом, низкими. Лучшие значения были обнаружены при высоком риске и многоплодной беременности, а также во всех исследованных подгруппах при ПР в более низких сроках гестации. Таким образом, короткая шейка матки является предиктором ПР и может выявить женщин, которым могут помочь профилактические и терапевтические меры, однако отрицательный результат не всегда обнадеживает [31].

Помимо длины шейки матки существуют и другие ультразвуковые параметры ПР, такие как маточно-цервикальный угол и передний цервикальный угол, а также индекс консистенции шейки матки.

По данным G. Daskalakis и др., измерение маточно-цервикального угла во втором триместре может быть использовано в качестве прогностического фактора ПР <34 недель. Наиболее часто сообщаемыми пороговыми значениями были 105° и 95°. Однако необходимы дополнительные исследования для оценки воспроизводимости этих результатов и получения убедительных доказательств [32].

Hessami и др. провели систематический обзор и метаанализ 11 исследований, включающий 5 061 беременность. Результаты метаанализа показывают, что более широкий ультразвуковой показатель маточно-цервикального угла во втором триместре, по-видимому, связан с повышенным риском СПР как при одноплодной, так и при многоплодной беременности, что подтверждает клинические данные о том, что измерение маточно-цервикального угла может использоваться в качестве прогностического маркера СПР [33].

I.V. Samen и др. сравнивали соотношение длины шейки матки и индекс консистенции шейки матки для прогнозирования СПР. Среднее значение трех измерений: маточно-цервикальный угол и передний цервикальный угол, а также индекс консистенции шейки матки – было статистически значимым при ПР ($p < 0,05$). Длина шейки матки <25 мм была очень значимой в прогнозировании ПР с чувствительностью 99%, специфичностью 61%, положительной прогностической ценностью (PPV) 78%, отрицательной прогностической ценностью (NPV) 97%, положительной вероятностью отношения (LR+) 2,54 и отрицательным отношением правдоподобия (LR-) 0,02. Индекс консистенции шейки матки также остается, несмотря на низкую специфичность и значения PPV, потенциальным прогностическим параметром в прогнозировании ПР с чувствительностью 73%, NPV 92%, LR+ 1,32 и

LR- 0,6, также коррелирующими с длиной шейки матки, но индекс консистенции шейки матки труднее интерпретировать как независимый прогностический параметр. Длина шейки матки остается стандартным параметром для прогнозирования ПР, но в сочетании с другими параметрами частота прогнозирования может значительно увеличиваться [34].

В. Wang и др. [35] провели метаанализ, в котором эластография шейки матки показала суммарную чувствительность 0,84 (95% ДИ: 0,68-0,93), специфичность 0,82 (95% ДИ: 0,63-0,93) и площадь под кривой суммарной рабочей характеристики приемника (AUC SROC) 0,90 (95% ДИ: 0,87-0,93). Измерение длины шейки матки показало, что AUC SROC составляла 0,60 (95% ДИ: 0,56-0,64). Авторы пришли к выводу, что эластография шейки матки является перспективным и надежным методом прогнозирования ПР, поскольку имеет более высокую диагностическую эффективность для прогнозирования ПР, чем измерение длины шейки матки.

Помимо данных шейки матки, есть и другие ультразвуковые параметры, которые являются маркерами ПР. К примеру, отмечено достоверное различие между размерами центральной зоны надпочечников плода у пациенток, родивших преждевременно, и контрольной группой ($p < 0,01$). Идеальное пороговое значение доли расширения центральной зоны надпочечников плода как предиктора ПР до 37-й недели составило 45,1% с чувствительностью 87,5% и специфичностью 85,4%. Простое измерение роста центральной зоны надпочечников плода в В-режиме может быть использовано в качестве дополнительного маркера для прогнозирования СПР. Естественный биометрический общий рост надпочечников, по-видимому, зависит от гестационного возраста, тогда как рост центральной зоны надпочечников, вероятно, не зависит от него [36].

Также были предприняты попытки измерить толщину плодных оболочек для прогнозирования ПР вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек. В настоящее время отсутствует достаточно информативный скрининговый тест на преждевременный разрыв плодных оболочек у пациенток с низким риском. Предлагаемые улучшения в методологии и дизайне исследования приведут к прогрессу в этой области исследований, а также к использованию новых технологий. Кроме того, для улучшения разрешения следует использовать трансвагинальное ультразвуковое исследование, а также новые методики, такие как МРТ-объединение с использованием ультразвука и эластографии сдвиговой волны [37].

Эластография также может применяться для определения коэффициента деформации плаценты с целью прогнозирования СПР. Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что коэффициент деформации плаценты ($\beta = 0,609$, $P = 0,002$) является значимым предиктором ПР и может быть эффективным для прогнозирования СПР [38].

3. Биохимические маркеры

Фетальный фибронектин является одним из распространенных маркеров для прогнозирования ПР. Это гликопротеин, продуцируемый амниоцитами и цитотрофобластами, который связывает мембраны хориона с материнской децидуальной оболочкой. Обычно он обнаруживается в шеечно-влагалищной жидкости до 22 недель беременности, но его присутствие между 24 и 34 неделями беременности указывает на риск ПР. Фибронектин шейки матки, альфа-фетопrotein, С-реактивный белок и интерлейкин-6 могут иметь в целом хорошую диагностическую ценность при выявлении беременностей с риском развития СПР [39].

S.J.E. Stock и др. обнаружили, что модель прогнозирования риска, включающая вагинальную концентрацию фетального фибронектина и клинические факторы риска, показала многообещающую эффективность в прогнозировании СПР в течение 7 дней после теста и может быть

использована при принятии решений по ведению женщин с угрозой ПР. Однако требуется дальнейшая оценка модели прогнозирования риска в клинической практике, чтобы определить, улучшает ли модель прогнозирования риска клинические исходы при использовании на практике [40].

Недавние исследования показывают, что обнаружение плацентарного α -микроглобулина-1 (ПАМГ-1) в вагинальном секрете у женщин с симптомами ПР с интактными плодными оболочками имеет высокое прогностическое значение развития СПР в течение 7 дней. Использование ПАМГ-1 может позволить нацелиться на женщин из группы риска с укороченной шейкой матки по данным УЗИ (<25 мм), женщин с неизбежными ПР и, следовательно, адаптировать тактику ведения, особенно назначение антенатальной кортикостероидной терапии [41].

J.C. Melchor и др. также провели систематический обзор и метаанализ исследований касательно применения плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1), фетального фибронектина и фосфорилированного инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-1 (phIGFBP-1) в прогнозировании СПР в течение 7 дней у женщин с симптомами ПР. При этом уровень ПАМГ-1 был значительно выше, чем phIGFBP-1 или фетального фибронектина [42].

С учетом низкой чувствительности биомаркеров принимались также попытки создать комбинированные методы прогнозирования ПР. Было изучено 12 статей: семь – по фетальному фибронектину, четыре – по фосфорилированному инсулиноподобному фактору роста, связывающему белок-1, а также одна статья, где сравнивались оба маркера. Однако результаты не показали преимуществ комбинированного метода над отдельными методами прогнозирования. Нехватка и недостаточное качество данных в этом систематическом обзоре не позволяют продемонстрировать превосходство какого-либо прогностического теста на ПР: комбинированного либо одиночного. Необходимы дальнейшие исследования для сравнения эффективности доступных биомаркеров [43].

Также были разработаны экспресс тесты для выявления риска ПР на основе биомаркеров. Тест PartoSure (на основе обнаружения ПАМГ-1) является предиктором спонтанных родов в течение 7 дней по сравнению с фетальным фибронектином и цервикометрией. В условиях, когда цервикометрия используется в качестве начального скрининга, PartoSure имеет наибольшую клиническую ценность у пациенток с длиной шейки матки от 15 до 35 мм. В ситуации, когда цервикометрия не является начальным скринингом, PartoSure является наиболее точным тестом по сравнению с фетальным фибронектином [44].

Premaquick является комбинированным тестом, основанным на определении соотношения инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок 1 (IGFBP-1), и интерлейкина-6 (ИЛ-6) для прогнозирования СПР [45].

Согласно М.М.С. Vrijn и др., тест Actim Partus в сочетании с длиной шейки матки можно использовать в качестве альтернативы тесту на фетальный фибронектин для выявления женщин, у которых роды наступят в течение семи дней после поступления [46].

Однако использование данных тестов не связано с профилактикой ПР или улучшением перинатального исхода, но связано с более высокими затратами [47].

Помимо шеечных факторов, маркеры сыворотки крови матери тоже предложены для прогнозирования ПР. По данным О. Setin и др., уровень кальпонины 1 в материнской сыворотке может быть полезным биомаркером для краткосрочного прогнозирования ПР среди беременных, осложненных угрозой ПР, в дополнение к измерению длины шейки матки [48].

По данным I. Hudić и др., ПР можно предсказать по более низким, чем обычно, значениям прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF) в течение 5 дней до родов, что может способствовать диагностике ПР ($p < 0,0001$) [49].

Кроме сывороточных факторов, исследование уровня гормонов в слюне беременной женщины также может иметь прогностическую значимость. По данным Cando и др., низкий уровень прогестерона в слюне после 28-й недели беременности в значительной степени связан с ПР. В этом исследовании также подчеркивается использование образцов слюны для мониторинга половых стероидных гормонов на протяжении всей беременности [50].

Согласно данным К. Soghra и др., однократное измерение эстриола в слюне на 25-34 неделе беременности с его высокой отрицательной прогностической ценностью может быть полезным для выявления женщин, у которых не разовьются ПР. Этот результат предполагает, что следует избегать ненужных вмешательств для предотвращения ПР [51].

По данным недавнего обзора К.К. Hornaday и др., в настоящее время не существует эффективного прогностического биомаркера СПР. Воспалительные и иммунные биомаркеры кажутся многообещающими, но систематическая ошибка в положительных отчетах ограничивает полезность результатов. Идентифицированные биомаркеры могут быть более прогностическими в моделях с несколькими маркерами, а не в качестве отдельных предикторов. Исследования в стиле Omics открывают многообещающие возможности для идентификации новых (и множественных) биомаркеров [52].

Обсуждение: Выявление факторов риска на ранних сроках беременности является важным компонентом клинической акушерской помощи, поскольку ранние вмешательства могут быть эффективными для снижения риска ПР. К основным факторам риска ПР относятся: отягощенный акушерский анамнез (ПР в анамнезе), многоплодная беременность, инфекции, хронические заболевания матери, вредные привычки, длительный стресс и т.д.

Однако осведомленность об этих факторах позволяет проводить более тщательный мониторинг и принимать меры для минимизации риска. Беременные женщины, особенно те, у которых есть эти факторы риска, должны регулярно обращаться к врачу для углубленного обследования и выявления предикторов ПР.

Многие результаты, такие как материнские факторы риска, ультразвуковые маркеры и биомаркеры в материнской сыворотке, амниотической жидкости или цервикальной жидкости, определены в литературе и могут быть эффективными в прогнозировании ПР. Не существует рутинного метода, рекомендованного для скрининга ПР у бессимптомной популяции низкого риска. Измерение длины шейки матки с помощью трансвагинального УЗИ является единственным экономически эффективным методом у женщин с ПР в анамнезе или симптомами угрозы ПР. Тем не менее, ни один из ранее описанных скрининговых тестов не может считаться идеальным, поэтому необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования прогностической ценности биомаркеров и других методов скрининга, способных с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывать ПР.

Заключение: Выявление факторов риска СПР является важным компонентом акушерской помощи, поскольку ранние вмешательства могут быть эффективными для снижения риска ПР. Дифференциация тяжести факторов риска важна для оценки наилучшей стратегии профилактики СПР. Не существует единого или комбинированного метода скрининга ПР с высокой чувствительностью, который действительно выявлял бы женщин с риском ПР, а также с высокой специфичностью для предотвращения ненужных вмешательств и высоких затрат на лечение. Измерение длины шейки матки является наиболее экономичным методом, который используется в клинической практике. Исследования по метаболомике, протеомике и профилированию микроРНК привнесли новый аспект в эту тему. Возможно, в будущем, четкое выявление женщин с истинным риском ПР позволит разработать более эффективные стратегии профилактики ПР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Rocha T.A.H., Thomaz E.B.A.F., Almeida D.G., Silva N.C., Queiroz R.C.S., Andrade L., Facchini L.A., Sartori M.L.L., Costa D.B., Campos M.A.G., Silva A.A.M., Staton C., Vissoci J.R.N. Data-driven risk stratification for preterm birth in Brazil: a population-based study to develop of a machine learning risk assessment approach // *The Lancet Regional Health – Americas*. – 2021. – Vol. 3. – P. 100053. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100053>
2. Walani S.R. Global burden of preterm birth // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 1. – P. 31-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>
3. Исенова С.Ш., Казыбаева А.С., Божбанбаева Н.С., Асемов А., Баймусанова Г.Н., Кабыл Б.К., Исина Г.М. Преждевременные роды и Streptococcus группы В – есть ли связь? (обзор литературы) // *Репродуктивная медицина*. – 2022 – №4(53). – С. 47-54. [Isenova S.Sh., Kazybaeva A.S., Bozhbanbaeva N.S., Asemov A., Bajmusanova G.N., Kabyl B.K., Isina G.M. Prezhdevremennyye rody i Streptococcus gruppy B – est' li svjaz'? (obzor literatury) // *Reproduktivnaja medicina*. – 2022 – №4(53). – S. 47-54. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.47-54>
4. Torchin H., Ancel P.Y. Epidemiology and risk factors of preterm birth // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2016. – Vol. 10(45). – P. 1213-1230. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.013>
5. Cobo T., Kacerovsky M., Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 1(150). – P. 17-23. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13184>
6. Koullali B., Oudijk M.A., Nijman T.A.J., Mol B.W.J., Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 21(2). – P. 80-88. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2016.01.005>
7. Glover A.V., Manuck T.A. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 2(23). – P. 126-132. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2017.11.007>
8. Phillips C., Velji Z., Hanly C., Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis // *J. BMJ. Open*. – 2017. – Vol. 7(6). – P. e015402. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2016-015402>
9. Omani-Samani R., Mansournia M.A., Sepidarkish M., Almasi-Hashiani A., Safiri S., Vesali S., Maroufizadeh S. Cross-sectional study of associations between prior spontaneous abortions and preterm delivery // *Int. J. Gynaecol. & Obstet.* – 2017. – Vol. 1(140). – P. 81-86. <https://doi.org/10.1002/IJGO.12348>
10. Ke L., Lin W., Liu Y., Ou W., Lin Z. Association of induced abortion with preterm birth risk in first-time mothers // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 5353. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-23695-7>
11. KC S., Gissler M., Virtanen S.M., Klemetti R. Risks of Adverse Perinatal Outcomes after Repeat Terminations of Pregnancy by their Methods: a Nationwide Register-based Cohort Study in Finland 1996-2013 // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 6(31). – P. 485-492. <https://doi.org/10.1111/PPE.12389>
12. Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskevaidi M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2016. – Vol. 354. – P. i3633. <https://doi.org/10.1136/BMJ.I3633>
13. Landman A.J.E.M.C., Don E.E., Vissers G., Ket H.C.J., Oudijk M.A., De Groot C.J.M., Huirne J.A.F., de Boer M.A. The risk of preterm birth in women with uterine fibroids: A systematic review and meta-analysis // *PLoS. One*. – 2022. – Vol. 17(6). – P. e0269478. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0269478>
14. Koullali B., Oudijk M.A., Nijman T.A.J., Mol B.W.J., Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 2(21). – P. 80–88. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2016.01.005>
15. Frey H.A., Klebanoff M.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth // *Semin. Fetal. Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 2(21). – P. 68–73. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2015.12.011>
16. Staneva A., Bogossian F., Pritchard M., Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review // *Women Birth*. – 2015. – Vol. 3(28). – P. 179–193. <https://doi.org/10.1016/J.WOMBI.2015.02.003>
17. Cai C., Vandermeer B., Khurana R., Nerenberg K., Featherstone R., Sebastianski M., Davenport M.H. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 6(221). – P. 563–576. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2019.06.051>
18. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., Chaillet N., Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study // *PLoS. One*. – 2018. – Vol. 13(1). – P. e0191002. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0191002>
19. Roman A., Ramirez A., Fox N.S. Prevention of preterm birth in twin pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. – 2022. – Vol. 4(2S). – P. 100551. <https://doi.org/10.1016/J.AJOGMF.2021.100551>
20. Cavoretto P., Candiani M., Giorgione V., Inversetti A., Abu-Saba M.M., Tiberio F., Sigismondi C., Farina A. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 1(51). – P. 43-53. <https://doi.org/10.1002/uog.18930>
21. Wang Y.P., Ray J.G., Pudwell J., Gaudet L., Peng Y., Velez M.P. Mode of conception and risk of spontaneous vs. provider-initiated preterm birth: population-based cohort study // *Fertil. Steril.* – 2022. – Vol. 5(118). – P. 926–935. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2022.07.028>
22. Liu B., Xu G., Sun Y., Du Y., Gao R., Snetselaar L.G., Santillan M.K., Bao W. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study // *Lancet Diabetes. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 9(7). – P. 707-714. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30193-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30193-7)
23. Teshome A., Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review // *Pan. Afr. Med J.* – 2016. – Vol. 24. – P. 215. <https://doi.org/10.11604/PAMJ.2016.24.215.8727>
24. Qin L.L., Lu F.G., Yang S. H., Xu H.L., Luo B.A. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8(5). – P. 301. <https://doi.org/10.3390/NU8050301>
25. Rogne T., Tielemans M.J., Chong M.F.F., Yajnik C.S., Krishnaveni G.V., Poston L., Jaddoe V.W.V., Steegers E.A.P., Joshi S., Chong Y.S., Godfrey K.M., Yap F., Yahyaoui R., Thomas T., Hay G., Hogeveen M., Demir A., Saravanan P., Skovlund E., Martinussen M.P., Jacobsen G.W., Franco O.H., Bracken M.B., Risnes K.R. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy with the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic

- Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data // *Am. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 185(3). – P. 212-223. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWW212>
26. Soneji S., Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth // *JAMA. Netw. Open.* – 2019. – Vol. 2(4). – P. e192514. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.2514>
27. Moosa Y., Kwon D., Oliveira T., Wong E.B. Determinants of Vaginal Microbiota Composition // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 467. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.00467>
28. Mosbah A., Barakat R., Nabel Y., Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 6(31). – P. 720–725. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297403>
29. Capoccia R., Greub G., Baud D. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 26(3). – P. 231-240. <https://doi.org/10.1097/QCO.0B013E328360DB58>
30. Armistead B., Oler E., Adams W.K., Rajagopal L. The Double Life of Group B Streptococcus: Asymptomatic Colonizer and Potent Pathogen // *J. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 431(16). – P. 2914-2931. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.035>
31. Barros-Silva J., Pedrosa A.C., Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42(3). – P. 281-293. <https://doi.org/10.1515/JPM-2013-0115>
32. Daskalakis G., Theodora M., Antsaklis P., Sindos M., Grigoriadis T., Antsaklis A., Papantoniou N., Loutradis D., Pergialiotis V. Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1837478. <https://doi.org/10.1155/2018/1837478>
33. Hessami K., Kasraeian M., Sepulveda-Martinez A., Parra-Cordero M.C., Vafaei H., Asadi N., Vielba M.B. The Novel Ultrasonographic Marker of Uterocervical Angle for Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2021. – Vol. 48(2). – P. 81–87. <https://doi.org/10.1159/000510648>
34. Camen I.V., Manolea M.M., Vrabie S.C., Sandulescu M.S., Serbanescu M.S., Boldeanu M.V., Novac L., Istrate-Ofteru A.M., Neamtu S.D., Dijmarescu A.L. Prediction of Preterm Birth with Serial Measurements of Ultrasound Markers // *Curr. Health. Sci. J.* – 2022. – Vol. 48(2). – P. 162-168. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.48.02.04>
35. Wang B., Zhang Y., Chen S., Xiang X., Wen J., Yi M., He B., Hu B. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: A systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98(29). – P. e16449. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016449>
36. Gabor M., Kunochova I., Krizko M., Alfoldi M., Feriancova M., Ferianec V. Simple ultrasound evaluation of fetal adrenal glands as a marker of imminent preterm birth: a preliminary report // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2021. – Vol. 10(122). – P. 721-726. <https://doi.org/10.4149/BLL.2021.115>
37. Nunes V., Cross J., Speich J.E., Morgan D.R., Strauss J.F., Ramus R.M. Fetal membrane imaging and the prediction of preterm birth: a systematic review, current issues, and future directions // *BMC. Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 387. <https://doi.org/10.1186/S12884-016-1176-5>
38. Albayrak E., Dogru H., Ozmen Z., Altunkaş A., Kalayci T., Inci M., Server S., Sonmezgoz F., Aktash F., Demir O. Is evaluation of placenta with real-time sonoelastography during the second trimester of pregnancy an effective method for the assessment of spontaneous preterm birth risk // *Clin. Imaging.* – 2016. – Vol. 5(40). – P. 926-930. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.04.006>
39. Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G., Antonio F., Buonomo E., Palombi L., Arduini D. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 6(31). – P. 726–734. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297404>
40. Stock S.J.E., Horne M., Bruijn M., White H., Boyd K.A., Heggie R., Wotherspoon L., Aucott L., Morris R.K., Dorling J., Jackson L., Chandiramani M., David A.L., Khalil A., Shennan A., Gert-Jan V.B., Victoria H.M., Lavender T., Schuit E., Susan H.C., Mol B.W.J., Richard R., Norman J.E., Norrie J. Development and validation of a risk prediction model of preterm birth for women with preterm labour symptoms (the QUIDS study): A prospective cohort study and individual participant data meta-analysis // *PLoS. Med.* – 2021. – Vol. 7(18). – P. e1003686. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003686>
41. Dochez V., Ducarme G., Gueudry P., Joueidi Y., Boivin M., Boussamet L., Pelerin H., Thuaut A.L., Lamoureux Z., Riche V.P., Winer N., Thubert T., Marie E. Methods of detection and prevention of preterm labour and the PAMG-1 detection test: a review // *J. Perinat. Med.* – 2020. – Vol. 2(49). – P. 119-126. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0289>
42. Melchor J.C., Khalil A., Wing D., Schleussner E., Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 4(52). – P. 442–451. <https://doi.org/10.1002/UOG.19119>
43. Dehaene I., Lorthe E., Gurney L., Turtiainen P., Schwickert A., Svenvik M., Care A., Bergman L. Accuracy of the combination of commercially available biomarkers and cervical length measurement to predict preterm birth in symptomatic women: A systematic review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 258. – P. 198–207. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2020.12.026>
44. Nikolova T., Bayev O., Nikolova N., Di Renzo G.C. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor // *J. Perinat. Med.* – 2015. – Vol. 4(43). – P. 395-402. <https://doi.org/10.1515/JPM-2014-0300>
45. Eleje G.U., Ezugwu E.C., Eke A.C., Eleje L.I., Ikechebelu J.I., Ezebialu I.U., Obiora C.C., Nwosu B.O., Ezeama C.O., Udigwe G.O., Okafor C.I., Ezugwu F.O. Accuracy of a combined insulin-like growth factor-binding protein-1/interleukin-6 test (Premaquick) in predicting delivery in women with threatened preterm labor // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 8(45). – P. 915-924. <https://doi.org/10.1515/JPM-2016-0339>
46. Bruijn M.M.C., Vis J.Y., Wilms F.F., Oudijk M.A., Kwee A., Porath M.M., Oei G., Scheepers H.C.J., Spaanderman M.E.A., Bloemenkamp K.V.M., Haak M.C., Bolte A.C., Vandenbussche F.P.H.A., Woiski M.D., Bax C.J., Cornette J.M.J., Duvekot J.J., Bijvank B.W.A.N., Eyck J., Franssen M.T.M., Sollie K.M., Post J.A.M., Bossuyt P.M.M., Opmeer B.C., Kok M., Mol B.W.J., Baaren G.J. Comparison of the Actim Partus test and the fetal fibronectin test in the prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic women undergoing cervical length measurement // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 206. – P. 220-224. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2016.09.018>

47. Berghella V., Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 4(215). – P. 431-438. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2016.04.038>
48. Cetin O., Karaman E., Boza B., Cim N., Sahin H. G. Maternal serum calponin 1 level as a biomarker for the short-term prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2018. – Vol. 2(31). – P. 216-222. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1280021>
49. Hudić I., Stray-Pedersen B., Szekeres-Bartho J., Fatušić Z., Dizdarević-Hudić L., Tomić V., Polgar B., Hadžiefendić B., Fatušić J. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth // J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 109. – P. 36-40. <https://doi.org/10.1016/J.JRI.2015.02.006>
50. Cando L.F.T., Dispo M.D., Tantengco, O.A.G. Salivary progesterone as a biomarker for predicting preterm birth: A systematic review and meta-analysis // American Journal of Reproductive Immunology. – 2022. – Vol. 88(6). – P. e13628. <https://doi.org/10.1111/AJRI.13628>
51. Soghra K., Zohreh S., Kobra A.K., Reza M.M., Single measurement of salivary estriol as a predictor of preterm birth // Pak. J. Biol. Sci. – 2014. – Vol. 17(5). – P. 730-734. <https://doi.org/10.3923/PJBS.2014.730.734>
52. Hornaday K.K., Wood E.M., Slater D.M. Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labor onset? A systematic review // PLoS One. – 2022. – Vol. 17(4). – P. e0265853. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0265853>

Данные авторов:

Кабыл Б.К. (корреспондирующий автор) – PhD докторант, ассистент кафедры «Акушерства и гинекологии» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87051944547, e-mail: Bacut1979@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7027-4072>

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

Нурланова Г.К. – Директор РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87013203171, e-mail: nurlanova10@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5359-7343>

Бурибаева Ж.К. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Эпидемиологии, доказательной медицины и био-статистики», ТОО «Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: mm-antai@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>

Адилова К.М. – резидент кафедры «Акушерства и гинекологии» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87025408791, e-mail: adilova-91@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7677-7217>

Аязбай К.М. – резидент кафедры «Акушерства и гинекологии» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, врач-резидент акушер-гинеколог, тел.: 87077177078, e-mail: elightlasthero@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1876-7872>

Толенова Ж.А. – врач-резидент акушер-гинеколог, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87057141263, e-mail: Tolenovaj@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9451-6115>

Махамбет А.О. – врач-резидент-акушер-гинеколог, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87472885282, e-mail: makmaral12@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1481-1666>

Адрес для корреспонденции: Кабыл Б.К., ул. Кожамкулова д. 128, кв. 61, Алматы 050026, Республика Казахстан.

Вклады авторов:

Вклад в концепцию – **Исенова С.Ш.**

Научный дизайн – **Кабыл Б.К., Бурибаева Ж.К.**

исполнение заявленного научного исследования – **Кабыл Б.К., Махамбет А.О.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Исенова С.Ш., Нурланова Г.К.**

создание научной статьи – **Кабыл Б.К., Исенова С.Ш., Адилова К.М., Аязбай К.М., Толенова Ж.А.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

PLACENTA AS AN IMPORTANT COMPONENT OF THE «MOTHER-PLACENTA-FETUS» MEDICAL-BIOLOGICAL SYSTEM: A LITERATURE REVIEW

*M.M. Tussupbekova¹, L.M. Stabayeva¹, I. Muhammad¹, M.C. Useeva²,
K.N. Sharafutdinova³, T.B. Bisimbayev³*

¹«Medical University of Karaganda» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²«University Medical Center» Corporate Fund, JSC «NSCMCh», Astana, the Republic of Kazakhstan;

³«Regional Clinical Children's Hospital» MSE, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: To date, there is no single approach between clinicians and morphologists in assessing the role of placental insufficiency in the development of fetal and maternal pathology. This situation is due, firstly, to the complexity of the histological assessment of the degree of compensatory reaction of placental tissue, and secondly, to the assessment of the degree of its maturity and the level of circulatory disorders that affect the features of intrauterine development of the child.

The study aimed to review the placenta examination as an essential component of objective diagnostics to identify prenatal risks for the baby.

Materials and Methods: A comprehensive search was performed in the databases e-Library, Pubmed, Web of Science, Scopus, and Embase to identify relevant articles on the topic published over the past decade. A total of 78 publications were analyzed, of which 47 articles corresponded to the purpose of the study.

Results: By the nature of the structural state of the placenta, it is possible to diagnose vascular and dystrophic changes and verify inflammatory processes of nonspecific and specific genesis. Since the placenta serves as a mirror image of the infectious pathology of the mother, their children are at risk of infection.

Conclusion: Thus, the assessment of the nature of morphological changes in the placenta, both in the relatively physiological course of pregnancy and the presence of pathology of pregnancy and childbirth, with somatic or infectious pathology of the mother, makes it possible to make a prognosis about the condition of the child, both during intrauterine development, and to give a prognostic assessment during the newborn and postnatal period.

Keywords: *Placenta, antenatal death, placental insufficiency, fetal hypoxia, pregnancy, immaturity of villi, fetal programming*

«АНА-ПЛАЦЕНТА-ҰРЫҚ» МЕДИЦИНАЛЫҚ-БИОЛОГИЯЛЫҚ ЖҮЙЕСІНІҢ МАҢЫЗДЫ ҚҰРАМДАС БӨЛІГІ РЕТІНДЕ ПЛАЦЕНТА: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

*M.M. Тусупбекова¹, Л.М. Стабаева¹, И. Мухаммад¹, М.С. Усеева²,
К.Н. Шарафутдинова³, Т.Б. Бисимбаев³*

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²«University Medical Center» КҚ, АҰ «ҰҒАБДО», Астана, Қазақстан Республикасы;

³«Облыстық балалар клиникалық ауруханасы» КМК, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Бүгінгі күні ұрық пен ана патологиясының дамуындағы плацентарлы жеткіліксіздіктің рөлін бағалауда дәрігерлер мен морфологтар арасында бірыңғай тәсіл жоқ. Бұл жағдай, біріншіден, плацентарлы тіннің компенсаторлық реакциясының дәрежесін гистологиялық бағалаудың күрделілігіне, екіншіден, оның жетілу дәрежесін және баланың жатыршілік даму ерекшеліктеріне әсер ететін қан айналымының бұзылу деңгейін бағалауға байланысты. Плацентаның құрылымдық-функционалдық бұзылыстарына және олардың ұрыққа да, жатырдан тыс өмірдегі баланың бейімделу процестеріне де әсер етуіне байланысты ана патологиясы мен босану белсенділігінің асқинуы арасындағы байланыс мәселесі де өзекті болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты – бала өмірінің пренатальды кезеңінде қауіп факторларын анықтау үшін объективті диагностиканың маңызды құрамдас бөлігі ретінде плацентаны зерттеуге жан-жақты шолу жасаныз

Материалдар мен әдістері: Соңғы 10 жыл ішінде жарияланған тақырып бойынша тиісті мақалаларды анықтау үшін eLibrary, Pubmed, Web of Science, Scopus және Embase дерекқорларында жан-жақты іздеу жүргізілді. Барлығы 78 басылым талданды, оның ішінде зерттеу мақсаттары 47 мақалаға сәйкес келді.

Нәтижелері: Плацентаның құрылымдық күйінің сипаты бойынша тамырлы және дистрофиялық өзгерістерді ғана емес, сонымен қатар спецификалық емес және спецификалық генездің қабыну процестерін тексеруге болады. Сонымен, туберкулез, мерез, АИТВ-инфекциясы және басқа вирустық-бактериялық инфекциялармен байланысты плацентиттерді тек гистологиялық зерттеу арқылы тексеруге болады. Бұл ереже плацента ананың жұқпалы патологиясының айна бейнесі ретінде қызмет етеді, ал олардың балалары инфекцияны жүзеге асыру үшін қауіп тобына кіреді.

Қорытынды: Осылайша, плацентадағы морфологиялық өзгерістердің сипатын бағалау жүктіліктің салыстырмалы физиологиялық ағымында да, жүктілік, босану патологиясы болған кезде де, ананың соматикалық немесе инфекциялық патологиясында да баланың жағдайы туралы болжам жасауға мүмкіндік береді. жатыршілік даму кезеңінде де, жана туған және босанғаннан кейінгі кезеңде де болжамды бағалау

Түйінді сөздер: плацента, антенатальды өлім, плацентарлы жеткіліксіздік, ұрықтың гипоксиясы, жүктілік, вилланың жетілмегендігі, «ұрықтың бағдарламалануы».

ПЛАЦЕНТА КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД»: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*М.М. Тусунбекова¹, Л.М. Стабаева¹, И. Мухаммад¹, М.С. Усеева²,
К.Н. Шарафутдинова³, Т.Б. Бисимбаев³*

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

²КФ «University Medical Center», АО «ННЦМД», Астана, Республика Казахстан;

³КГП «Областная детская клиническая больница», Караганда, Республика Казахстан.

АННОТАЦИЯ

Актуальность: На сегодняшний день нет единого подхода между клиницистами и морфологами в оценке роли плацентарной недостаточности в развитии патологии плода и матери. Такое положение обусловлено, во-первых, сложностью гистологической оценки степени компенсаторной реакции плацентарной ткани, во-вторых – оценкой степени её зрелости и уровня нарушения кровообращения, оказывающее влияние на особенности внутриутробного развития ребенка. Остается также актуальным вопрос взаимосвязи патологии матери и осложнением родовой деятельности, обусловленные структурно-функциональными нарушениями плаценты и их влиянием, как на плод, так и на процессы адаптации ребенка во внеутробном периоде жизни.

Цель исследования – дать всесторонний обзор по исследованию плаценты, как важнейшего компонента объективной диагностики по выявлению факторов риска в пренатальном периоде жизни ребенка.

Материалы и методы: Всесторонний поиск был произведен в базах данных e-Library, Pubmed, Web of Science, Scopus и Embase, чтобы выявить соответствующие статьи по теме, опубликованные в течении последних 10 лет. Всего было проанализировано 78 публикаций, из них цели исследования соответствовали 47 статей.

Результаты: По характеру структурного состояния плаценты можно диагностировать не только сосудистые и дистрофические изменения, но и верифицировать воспалительные процессы неспецифической и специфического генеза. Так, плацентиты, ассоциированные с туберкулезом, сифилисом, ВИЧ-инфекцией и другими вирусно-бактериальными инфекциями, можно верифицировать только при гистологическом исследовании. Данное положение говорит о том, что плацента служит зеркальным отражением инфекционной патологии матери, а их дети входят в группу риска по реализации инфекции.

Заключение: Таким образом, оценка характера морфологических изменений в плаценте, как при относительно физиологическом течении беременности, так и при наличии патологии беременности, родов, при соматической или же инфекционной патологии матери позволяют сделать возможным прогноз о состоянии ребенка, как в период внутриутробного развития, так и дать прогностическую оценку в период новорожденности и постнатальном периоде.

Ключевые слова: плацента, антенатальная смерть, плацентарная недостаточность, гипоксия плода, беременность, незрелость ворсинок, «фетальное программирование».

Introduction: The placenta is an important component of the «mother-placenta-fetus» complex medical-biological system, which supports the relationship between the mother's body and the fetus. The degree of maturity of the structural elements of the placenta and its vascular component is of great importance in delivering the necessary nutrients and oxygen to the fetus, which is reflected in all stages of the anatomical and physiological formation of the child's organs and systems. It is well known that the state of health of the mother and the characteristics of the course of pregnancy affect the morphofunctional maturation of the placenta, which affects the development of the fetus and its adaptation in the postnatal period [1-4].

Placental insufficiency is one of the most common pregnancy complications, accompanied by fetal hypoxia. According to the time and mechanism of occurrence, primary placental

insufficiency is distinguished, which occurs before 16 weeks of pregnancy, and secondary, which develops after this period under the influence of various factors on the formed placenta. Primary placental dysfunction is caused by changes in the histological structure, location, attachment of the placenta, disruption of the maturation of the chorionic villi, and the formation of the placenta. Among the causes of primary placental insufficiency may be genetic factors, enzymatic disorders that interfere with the normal development of the ovum, viral-bacterial factors, or other infectious agents. Secondary placental insufficiency, as a rule, develops against the background of pregnancy complications as a threat of interruption, preeclampsia, or the presence of various diseases of the cardiovascular system, kidneys, lungs, diseases of the blood system, diabetes mellitus, and thyroid dysfunction in a woman. Placental dysfunction can have an acute and chronic

course. Acute - develops against the background of extensive structural changes and premature detachment of a normal or low-lying placenta, which, if untimely medical care, can lead to intrauterine fetal death. Chronic placental insufficiency develops because of a breakdown of compensatory-adaptive mechanisms in the placental system and a violation of the relationship in the "mother-placenta-fetus" system due to structural changes in the placenta [5, 6]. Each of the stages of placental growth and maturation of chorionic villi during pregnancy are important factors determining the function of the placenta at the end of pregnancy. Placental dysfunction triggers antenatal and neonatal mortality and increased postnatal morbidity [7].

The study aimed to review the placenta examination as an essential component of objective diagnostics to identify prenatal risks for the baby.

Materials and Methods: The search was made in the e-Library, PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase databases and involved articles published over the past decade. The search queries included a combination of the following keywords: «placenta,» «antenatal death,» «placental insufficiency,» «fetal hypoxia,» «pregnancy,» «immaturity of villi,» and «fetal programming.» Out of 78 analyzed publications, 47 corresponded to the purpose of the study.

Results: There are five known stages of the placenta formation or histological development: (1) the lacunar, or pre-villous stage; (2) the formation of secondary and tertiary villi; (3) the formation of cotyledon; (4) the fertilization stage, and (5) the formation of a mature placenta [8, 9].

The first lacunar, or pre-villous, stage begins from Day 6-7 after fertilization when the blastocyst is implanted in the endometrium, and a layer of cytotrophoblast with high lytic capacity proliferates at the site of contact. On Days 8-9, the foci of endometrial melting are combined into communicating cavities (lacunae), which serve as a prototype of the intervillous space. Subsequently, trabeculae from the primary cytotrophoblast or primary villi are formed between the lacunae. Gradually, the narrow maternal capillaries of the endometrium are transformed into sinusoids, which are aroused. Instead of the existing histotrophic, a chemotrophic type of nutrition is formed, corresponding to the period of uteroplacental blood circulation, and by about Day 12, the implantation phase is completed [10, 11].

The second stage is the stage of formation of secondary and tertiary villi from Days 12-13 when the extraembryonic mesenchyme from the wall of the fetal sac grows into the primary villi simultaneously with the differentiation of the villous cytotrophoblast and syncytiotrophoblast. By Days 14-15, branching secondary or final villi are formed, covered with bilayer epithelium with a stroma consisting exclusively of mesenchymal cells, so they are better called secondary or mesenchymal villi [12, 13]. An important stage in the placenta formation occurs on Days 21-22 when autochthonous angiogenesis occurs in the mesenchyme of the stroma of the villi, which become tertiary or vascularized. On Day 32, the allantoic vessels are connected to the capillaries of the villi, and fetoplacental blood circulation begins. From Day 32 to 50 of gestation, the tertiary villi differentiate towards the supporting villi or grow in length, giving numerous branches. In their stroma, capillaries intensively arise and connect, and young and mature fibroblasts are formed, the processes of which border special stromal canals with free-lying Hofbauer cells [14, 15]. By the period of embryogenesis - villi from Day 22 to 56 of gestation are designated embryonic, and it is necessary to distinguish them from mesenchymal.

The third is the stage of formation of cotyledons. It is indicated that the development of the placenta and its morphofunctional units, "cotyledons," occurs through a complex interaction of the villous tree, allantoic vessels, two waves of migration of the extravillous cytotrophoblast with an

erosion of the spiral arteries, as well as conjugate histogenesis of the epithelium, stroma and capillary bed of the villi, which is a structural prerequisite for possible disorders of placental maturation. The stage of cotyledon formation lasts from Day 51 till the end of the first trimester. From Week 9, the first intermediate immature branches are formed [16-18], in which stromal channels with Hofbauer cells and numerous capillaries are preserved. From Week 4 to 10, the first wave of cytotrophoblast migration into the endometrial segments of the spiral arteries and their sequential opening occurs, which leads to a sharp increase in uteroplacental blood flow. Gradually, 35-50 cotyledons are formed, and by Week 12, the placental phase is completed [19, 20].

The fourth stage, fertilization, lasts throughout the entire second trimester until Week 35 of the third trimester. During this period, the entire intervillous space is filled with an extensive system of intermediate immature villi. The maximum falls on Week 16. During Weeks 16-18, the increase in uterine blood flow is provided by the second wave of migration of the cytotrophoblast into the walls of those segments of the spiral arteries that are located above the endometrium in the adjacent part of the myometrium [21]. These hemodynamic processes stimulate further growth of the villous tree. From Weeks 19-20, the placenta is constructed using ultrasound examination, and until Week 28 corresponds to stage 0 according to the gradation of P. Grannum [22]. According to Milovanov A.P. [23], it is advisable to divide this segment of gestation into 2 phases: weeks 21-25, when an approximately equal number of intermediate immature and differentiated villi is histologically determined, and at weeks 26-28 with the dominance of densely packed intermediate differentiated villi and the beginning of the growth of terminal branches. According to the number of terminal villi and the total mass, the placenta grows up to 35-36 weeks. The echography image of the placenta at 30-32 weeks corresponds to stage I and at 33-36 weeks – stage II by P. Grannum [22].

The fifth stage is the stage of formation of a mature placenta, characteristic of the last month of pregnancy, when the continued weight gain of the fetus is not due to the formation of new villi but mainly through the transformation of narrow capillaries of terminal villi into wide sinusoids and the formation of scientia capillary membranes, i.e., functional specialization of small villi, which helps to reduce the diffusion distance through the placental barrier. Such villi are called terminal specialized forms. Scanning electron microscopy reveals a dichotomous type of branching of terminal villi with characteristic terminal extensions that correspond to specialized villi. From Week 37, according to ultrasound data, stage III of placental maturity is recorded [24, 25]. At the same time, involutivity changes occur in the mature placenta in the form of fibrinoid deposition and calcification.

Even with a thorough morphological examination, it is not always possible to establish the alleged cause of antenatal fetal death. At the same time, the study of damage to the placenta in cases of sudden fetal death, which is about 30% in the structure of antenatal mortality, is particularly important. Among all stillborn children, antenatal fetal death reaches 77.9% and remains an important clinical and socially significant problem. The antenatal stillbirth rate in Russia in 2010 was 4.05‰, with a minimum level of 0.87‰ in Kabardino-Balkaria and a maximum of 7.14‰ in the Chechen Republic. The low level of antenatal stillbirth corresponds to the range of 0.87-2.96‰, the average level is 2.97-5.05‰, and the high level is 5.06-7.14‰.

In most cases, antenatal fetal death occurs at Weeks 22-36 of gestation - 60.3%, with full-term pregnancy - 34.8%, with prolongation of pregnancy for more than 40 weeks - 4.9%. The stillbirth rate in different countries ranges from 5 per 1000 births in developed countries and up to 32 per 1000 births in South Asia and Africa. In Kazakhstan, the antenatal stillbirth rate was 9.2‰ in 2011, 9.6‰ in 2012, and 9.1‰ in 2013 [26].

The most common risk factors for antenatal fetal death are chronic fetal hypoxia against the background of severe anemia, preeclampsia, fetal growth retardation syndrome, and somatic and viral-bacterial diseases in the mother. The difference in stillbirth rates between developing and developed countries is because the main causes of perinatal mortality are manageable, and many causes are preventable, while the organization of antenatal care is important. However, antenatal fetal death may be accompanied by a clinically latent course due to damage to the placenta. Chronic placental insufficiency with antenatal hypoxia/asphyxia of the fetus in 63% of cases correlates with the morphological picture of pathological immaturity of the placenta [27].

Pathological immaturity of the villi of the placenta is often associated with post-term pregnancies, multiple pregnancies, and pregnancies of women suffering from obesity, hereditary or acquired thrombophilia, intrauterine, in particular viral infection, latent or manifest forms of diabetes mellitus, autoimmune diseases, chronic fetal anemia or chronic fetal transfusion syndrome. In 50%, we are talking about an "idiopathic form of placental immaturity" when the cause and pathophysiological mechanisms of delayed chorionic villi's delayed maturation are unknown. It was noted that in cases of pathological immaturity of the placenta, the risk of development and recurrence of fetal hypoxia significantly increases. Available clinical and epidemiological data and experimental studies have shown an association between an unfavorable intrauterine environment during fetal development, the occurrence of diseases in the postpartum period, and the development of diseases in adulthood [28-30].

Even with a clinically physiological pregnancy, hypoxia of the fetus can develop suddenly and lead to the antenatal death of the fetus. The criteria for assessing antenatal fetal death are gestational age, often more than 36 weeks of pregnancy, and the absence of obvious risk factors despite regular and professional observations during pregnancy. It is possible to establish and explain the pathogenesis of the cause of fetal hypoxia after a morphological study of the postpartum placenta, and the information obtained is essential in developing methods of prenatal prophylaxis [31, 32]. The study of the morpho-functional state of the placenta in conditions of chronic placental distress can help in the early stratification of the heterogeneous population of newborns with the determination of the individual risk of diseases in the postnatal period. The close relationship in the mother-placenta-fetus system is indicated by studies indicating that an increase in placental weight is associated with fetal macrosomia, gestational diabetes mellitus, a decrease in the growth potential of the placenta occurs in preeclampsia, HELLP syndrome, and is associated with intrauterine growth retardation. Chronic placental insufficiency with antenatal asphyxia of the fetus in 63% correlates with the morphological picture of pathological immaturity of the placenta [33, 34].

It has been noted that disruption of placental maturation processes is observed in gestational diabetes mellitus, idiopathic fetal macrosomia, congenital and/or chromosomal abnormalities of fetal development, chronic willies of unknown etiology, in the placenta of the donor fetus in monochorionic twin pregnancies with chronic fetal transfusion syndrome, chronic anemia of pregnant women [35, 36]. By the nature of the structural state of the placenta, it is possible to diagnose vascular and dystrophic changes and verify inflammatory processes of nonspecific and specific genesis. Thus, placentitis associated with tuberculosis, syphilis, HIV infection, and other viral and bacterial infections can be verified only by histological examination. This provision suggests that the placenta mirrors the mother's infectious pathology, and their children are at risk for the infection.

Assessment of the nature of morphological changes in the placenta, both in the relatively physiological course of pregnancy and in the presence of pathology of pregnancy and childbirth, with somatic or infectious pathology of the mother,

make it possible to predict the condition of the child both during fetal development and to give a prognostic assessment during the neonatal period and the postnatal period. The study of the morphofunctional state of the placenta is becoming relevant, especially in complicated pregnancy and obstetric history. It must be remembered that antenatal hypoxia is not always the main disease of the fetus, but most often serves as a direct cause of death in other nosological forms. The cause of intrauterine asphyxia of the fetus and newborn is often due to the mother's pathology, the peculiarities of the course of pregnancy, labor, the gestational maturity of the fetus, or the presence of structural pathology of the placenta or its anomalies. The main cause of fetal death can be objectively identified in a comprehensive assessment through clinical and morphological comparisons of maternal, placental, and fetal factors. It is also possible to obtain prognostic information for a favorable outcome of subsequent pregnancy or correction of monitoring of the child in the postpartum period.

Perinatal losses are one of the main indicators reflecting the quality of medical care for pregnant women, infants, and newborns. According to the conclusion of the United Nations Interdepartmental Mortality Assessment Group, Kazakhstan has made significant progress since the end of 2000 in reducing infant mortality rates by 64% and infant mortality rates by 65%. There is a downward trend in stillbirths, amounting to 10.7‰ in 2008 and 9.3‰ in 2015. At the same time, in 2015, in the structure of perinatal death, the stillbirth rate increased, and its ratio to early neonatal death was 3:1. In the structure of perinatal losses in 2015-2016, fetuses and newborns with a normal body weight of 2500g were in the lead in weight categories and account for about 30% [37]. According to Medinform official data, the causes of early neonatal mortality in the weight category of 2500 g or more in 2016 were congenital malformations (37%), asphyxia (15%), pneumonia (13), other causes (11%), aspiration syndromes (5%), sepsis (4%), respiratory distress syndrome (3%), intraventricular hemorrhages (3%), 1% each were such nosological forms as hemolytic disease of the newborn, hemorrhagic disease of the newborn and necrotizing enterocolitis. The most common causes of stillbirth in the category of antenatal losses were intrauterine growth retardation (11%), polyhydramnios (11%), hypertensive conditions of the mother (5%), premature detachment of the normally located placenta (9%), placental insufficiency (31%) [38]. Such causes of antenatal losses as chronic infection of the mother were identified by experts in 7%, placental insufficiency in 31% of cases based on ELISA and retrospective histological examination of the placenta, and requires clarification regarding the diagnosis legitimacy. In each case, etiological verification of the PCR factor in dynamics is needed to exclude an infection that affects the characteristics of the course of pregnancy. When analyzing intranatal losses, it is necessary to assess maternal and fetal risk factors, such as severe preeclampsia, uterine scar, prenatal rupture of amniotic fluid, and labor induction. There is epidemiological evidence of the influence of adverse conditions in the antenatal period, which increases the risk of developing diseases in the postnatal period and adulthood [39].

Evidence in the literature indicates a relationship between maternal health and fetal development in preeclampsia and low birth weight with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, referred to as "fetal programming." This should be reflected in the public health strategy for maternal and child health. The placenta study is among the important components of objective diagnostics to identify prenatal risks for the baby [40, 41].

In world statistics, the difference in the incidence of preeclampsia is mainly due to the criteria used to diagnose it. Thus, in economically developed countries, it is detected in 3-5% of all pregnant women; in developing countries, this figure reaches 17%. Children born from pregnancies with preeclampsia are twice as likely to be at risk of developing cerebrovascular diseases and diabetes in adulthood, more often

in this group of pre-escalation and childbirth high body mass index compared to those born in the normal course of pregnancy. To date, the etiological and Pathogenetic mechanisms of the development of preeclampsia are still insufficiently studied. It is known that a genetically determined decrease in the expression of the syncytin-2 gene, an imbalance of endothelial growth factors and factors inhibiting angiogenesis, causes superoxide distress of organs and tissues, which, according to most researchers, leads to impaired placentation with insufficient remodeling of the spiral arteries of the uterus and placental malperfusion [42-44]. It has been established that the identified abnormalities at the level of "uterus-placenta-fetus" affect the normal angiogenesis and structural maturation of the villi of the placenta and, therefore, affect the respiratory and metabolic potentials of the placenta, which certainly affects the features of intrauterine development. The ratio of compensatory-adaptive and pathological processes determines the severity of the mother's disease and the development of complications in the fetus and newborn.

There is evidence that the development of preeclampsia in full-term pregnancy (Weeks 37-42 of pregnancy) is more closely related to cardiac and metabolic dysfunction in the mother rather than to placentation pathology and angiopathy of decidual tissue. It has been suggested that preeclampsia in full-term pregnancy is a completely different pregnancy complication compared to very early and early preeclampsia [45, 46].

The diversity of views on the pathogenesis and clinical forms of preeclampsia determines the need for further study of the features of the histopathological manifestations of the placenta, which will allow a new attitude to the principles of identifying risk groups and optimize the tactics of treatment and prevention of an unfavorable outcome of pregnancy.

In recent years, thanks to a bilateral international scientific agreement between researchers from the Institute of Pathology of the Johannes Gutenberg University Hospital, Mainz (Germany) and the Department of Pathological Anatomy of the Medical University of Karaganda (Kazakhstan), as well as with the "maternity ward of the Regional Clinical Hospital (Karaganda, Kazakhstan), a prospective blind immunohistochemical study of 593 placentas in physiological and pathological Pregnancy [47]. The study aimed to assess the diagnostic significance of CD15-immunophenotyping of the placenta in diagnosing chronic antenatal hypoxia of the fetus in the third trimester of pregnancy due to placental insufficiency. During the study, a comparative morphological analysis was carried out by CD15 immunophenotyping of the placenta during the physiological and pathological course of pregnancy. The diagnostic significance of endothelial CD15 expression as a marker of the immaturity of the fetoplacental unit in antenatal fetal death, gestational diabetes mellitus, large fetal for gestational age, idiopathic intrauterine growth retardation, preeclampsia, HELLP syndrome, and premature placental abruption was evaluated.

The results of a retrospective study of normal and pathological placentas of different gestational ages using a new method made it possible to identify manifest and latent forms of chronic placental insufficiency, which is based on postnatal immunophenotyping of placental tissue with antibodies against CD15 antigen with the determination of its degree. It is indicated that the severity of pathological CD15 expression in placenta macro- and micro vessels reflects the placenta's pathological immaturity [47]. It was revealed that placentas from pregnancies with antenatal fetal death with chronic placental insufficiency are accompanied by a significant increase in CD15+ expression in the macro- and microvasculature, significantly distinguishable from other pathological pregnancies and placentas during physiological pregnancy, regardless of the histological phenotype and weight of the placenta. At the same time, in placentas with antenatal fetal death in acute placental insufficiency associated with premature detachment of the normally located placenta,

there was no statistically significant difference in endothelial expression CD15+ compared with placentas during physiological pregnancy.

In placentas with increased weight in the physiological and pathological course of pregnancy with a heterogeneous histological phenotype associated with gestational diabetes mellitus, high fetal weight for gestational age, idiopathic intrauterine growth retardation of the fetus, and preeclampsia, there was an increase in the expression of CD15+ endothelial cells with a statistically significant increase in the relative amount of CD15+ micro vessels and capillaries of the placental barrier. In placentas with a mature histological phenotype associated with HELLP syndrome, with normal or reduced weight, a statistically significant decrease in CD15+ endothelial cells in micro vessels were noted, which may indicate the pathogenetic specificity of this syndrome.

At the same time, in placentas with a mature histological phenotype with normal and low weight, associated with a small fetus for gestational age, preeclampsia, a large fetus for gestational age, intrauterine growth retardation of the fetus without clinical signs of placental insufficiency, there was no significant difference in CD15 expression in the macro- and microvascular bed from the placentas during physiological pregnancy. At the same time, with clinical signs of antenatal placental insufficiency with fetal hypoxia, there was a statistically significant increase in CD15 expression in the macro- and microvascular bed, in contrast to the placentas in physiological pregnancy, but significantly less than in placentas with antenatal fetal death in chronic placental insufficiency.

Discussion: The results obtained showed that the effect of stressful situations on the placental complex caused by latent chronic placental insufficiency is accompanied by adaptive processes and growth of the placental vasculature associated with the reactivation of immature CD15+ endothelial cells and, thereby, compensatory remodeling of the vascular bed of the placenta with prolongation of growth potential. The heterogeneity of placental weight, associated with both physiological and pathological pregnancy, reflects the different gestational periods of the onset of the disease and the stage of development of the adaptive capabilities of the placenta. It should be emphasized that CD15+ endothelial cells mark the vascular zones of adaptation and growth of the placental vasculature and also reflect the mechanism of prenatal adaptation and remodeling of the vascular bed to changes in fetal hemostasis in conditions of reduced respiratory diffusion and perfusion potentials of the placenta, which indicates the possibility of providing new therapeutic approaches in chronic placental insufficiency.

The study showed that the new method of CD15 immunophenotyping of the placenta makes it possible to postnatally determine latent clinical forms of placental insufficiency, which indicates the possibility of identifying risk groups in the neonatal period. This provision indicates the importance of histological examination of the placenta and that when stratifying the risk of morbidity, it is necessary to develop individual therapy for such newborns, and when diagnosing the inflammatory process in the placenta, it is a fact of the possibility of intrauterine infection and that newborns and their mothers should be at risk for the implementation of infectious pathology in the postpartum period.

Conclusion: Thus, a multidisciplinary approach is needed to study the morpho-functional maturity of the placenta in complicated pregnancy, taking into account the diagnostic significance of CD15 and their expression in the macro- and micro vessels of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus in order to objectively assess the degree of morphological maturity of the placenta, which is of practical importance not only for pathologists but also for obstetrician-gynecologists and neonatologists to develop methodological recommendations to protect the health of the child in different periods of development and to substantiate the pathogenetic mechanisms of fetal and placental disorders.

REFERENCES

1. Баринаова И.В., Котов Ю.Б., Кондриков Н.И. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода // Росс. Вест. Акуш.-Гинекол. – 2013. – №13(3). – С. 14-19 [Barinova I.V., Kotov YU.B., Kondrikov N.I. Kliniko-morfologicheskaya harakteristika fetoplacentarnogo kompleksa pri antenatal'noj smerti ploda // Ross. Vest. Akush.-Ginekol. – 2013. – №13(3). – S. 14-19 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekoLoga/2013/3/031726-6122201333>
2. Баринаова И.В., Савельев С.В., Котов Ю.Б. Особенности морфологической и пространственной структуры плаценты при антенатальной гипоксии плода // Росс. Мед.-Биол. Вест. им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – №11. – С. 25-29 [Barinova I.V., Savel'ev S.V., Kotov Yu.B. Osobennosti morfologicheskoy i prostranstvennoj struktury placenty pri antenatal'noj gipoksii ploda // Ross. Med.-Biol. Vest. im. akad. I.P. Pavlova. – 2015. – №11. – S. 25-29 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-morfologicheskoy-i-prostranstvennoj-struktury-platsenty-pri-antenatalnoy-gipoksii-ploda>
3. Баринаова И.В. Патогенез антенатальной смерти: фенотипы плодовых потерь и танатогенез // Росс. Вест. Акуш.-Гинекол. – 2015. – №15(1). – С. 68-78. [Barinova I.V. Patogenez antenatal'noj smerti: fenotipy plodovyx poter' i tanatogenez // Ross. Vest. Akush.-Ginekol. – 2015. – №15(1). – S. 68-78 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2020/3/downloads/ru/1172661222020031029>
4. Зайдман Л.Н., Камышанский Е.К., Тусупбекова М.М. Латентная хроническая недостаточность плаценты с антенатальной гибелью плода сопровождается увеличением CD15+ прогениторов в макроваскулярных сосудах плаценты // Матер. V Съезда Росс. Общ-ва патологоанатомов. – Челябинск. – 1-4 июня 2017 года [Zajdman L.N., Kamyshanskiy E.K., Tusupbekova M.M. Latentnaya khronicheskaya nedostatochnost' placenty s antenatal'noj gibel'yu ploda soprovozhdaetsya uvelicheniem CD15+ progenitorov v makrovaskulyarnyx sosudax placenty // Mater. V S'ezda Ross. Obshh-va patologoanatomov. – Chelyabinsk. – 1-4 iyunya 2017 goda (in Russ.)]. http://patolog.ru/sites/default/files/materialy_sezda_rop.pdf
5. Seidmann L., Suhan T., Kamyshanskiy Y., Nevmerzhietskaya A., Gerein V., Kirkpatrick C.J. CD15 – A new marker of pathological villous immaturity of the term placenta // Placenta. – 2014. – № 35(11). – P. 925-931. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25149387/>
6. Seidmann L., Suhan T., Unger R., Gerein V., Kirkpatrick C.J. Transient CD15- positive endothelial phenotype in the human placenta correlates with physiological and pathological fetoplacental immaturity // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 180. – P. 172-179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043745/>
7. Hentschke M.R., Poli-de-Figueiredo C.E., da Costa B.E., Kurlak L.O., Williams P.J., Mistry H.D. Is the atherosclerotic phenotype of preeclamptic placentas due to altered lipoprotein concentrations and placental lipoprotein receptors? Role of a small-for-gestational-age phenotype // J. Lipid. Res. – 2013. – Vol. 54(10). – P. 2658-2664. <https://doi.org/10.1194/jlr.M036699>
8. Камышанский Е.К., Костылева О.А., Тусупбекова М.М., Мусабекова С.А., Журавлев С.Н. Нарушение роста и незрелость плаценты как независимые факторы риска перинатальных осложнений // MEDICINE (Almaty). – 2016. – № 12(174). – С. 113-117 [Kamyshanskiy E.K., Kostyleva O.A., Tusupbekova M.M., Musabekova S.A., Zhuravlev S.N. Narushenie rosta i nezrelost' placenty kak nezavisimye faktory riska perinatal'nykh oslozhnenij // MEDICINE (Almaty). – 2016. – № 12(174). – S. 113-117 (in Russ.)] http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2016/2016-12/M_12-16_113-117.pdf
9. Kamyshanskiy Y.K., Bykova T., Bykova S., Altaev N., Dombaev A. Structural placental immaturity – A morphological diagnostic marker for assessment of hypoxic fetal distress // Science4Health 2017: матер. VIII Int. Sci. Conf. – M., 2017. – P. 117-119. <https://repository.rudn.ru/record/sources/recordsource/8942/>
10. Heider A. Fetal Vascular Malperfusion // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2017. – Vol. 141(11). – P. 1484-1489. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0212-RA>
11. Nikitina I., Boychuk A., Babar T., Dunaeva M. Prediction of threats to multiple pregnancy interruption depending on the cause of its occurrence // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. – 2016. – Vol. 7. – P. 764-771. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202007123.pdf>
12. Kostyleva O., Stabayeva L., Tussupbekova M., Mukhammad I., Kotov Y., Kossitsyn D., Zhuravlev S.N. Erythroblasts in the Vessels of the Placenta – An Independent Factor of Chronic Hypoxic Damage to the Fetus // Open Access Maced. J. Med. Sci. – 2022. – Vol. 10(A). – P. 1151-1156. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8745>
13. Lockwood C. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis // J. Perinatal. Med. – 2015. – S. 43 - 5. <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0261>
14. Ожиганова И.Н. Патоморфологические особенности взаимоотношения в системе мать-плацента-плод при осложненном течении беременности: автореферат дис. ... док. мед. наук : 14.00.15. - Новосибирск, 1994. - 52 с.: ил. [Ozhiganova I.N. Patomorfologicheskie osobennosti vzaimootnosheniya v sisteme mat-placenta-plod pri oslozhnennom techenii beremennosti : avtoreferat dis. ... doktora medicinskih nauk : 14.00.15. - Novosibirsk, 1994. - 52 s. : il. (in Russ.)]. <http://www.dslib.net/vnutrennie-bolezni/patomorfologicheskie-osobennosti-vzaimootnosheniya-v-sisteme-mat-placenta-plod-pri.html>
15. Bougas A.P., de Souza B.M., Bauer A.C. Role of innate immunity in preeclampsia: A systematic review // Reprod. Sci. – 2017. – Vol. 24. – P. 1362-1370. <https://doi.org/10.1177/1933719117691144>
16. Hashemi V. Natural killer T cells in preeclampsia: An updated review /V. Hashemi, S. Dolati, A. Hosseini //Biomed. Pharmacother. – 2017. – Vol. 95. – P. 412-418. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.077>
17. Roescher A.M., Timmer A., Hitzert M.M., de Vries N.K.S., Verhagen E., Erwich J.J.H.M., Bos A. Placental pathology and neurological morbidity in preterm infants during first two weeks after birth // Early Hum. Dev. – 2014. – Vol. 90. – P. 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.11.004>
18. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты // Акуш. Гинекол. – 2016. – №4. – С. 16-23 [Shhegolev A.I. Sovremennaya morfologicheskaya klassifikaciya povrezhdenij placenty // Akush. Ginekol. – 2016. – №4. – S. 16-23 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23>
19. Шорманов С.В., Павлов А.В., Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Адаптационные структуры артериального русла плода и плаценты в условиях хронической фетоплацентарной недостаточности // Арх. патол. – 2014. – №3. – С.

- 41-46 [Shormanov S.V., Pavlov A.V., Gansburgskij A.N., Yal'cev A.V. Adaptacionnye struktury arterial'nogo rusla ploda i placenty v usloviyax khronicheskoy fetoplacentalnoj nedostatochnosti // *Arx. patol.* – 2014. – №3. – S. 41-46 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/downloads/ru/1000419552014031041>
20. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Эндотоксинемия в акушерско-гинекологической практике // *Terra Medica.* – 2014. – №2. – С. 4-8 [Bondarenko V.M., Bondarenko K.R. E'ndotoksinemiya v akushersko-ginekologicheskoy praktike // *Terra Medica.* – 2014. – №2. – С. 4-8 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Sostoyanie-sistemy-Mat-placenta-plod-pri-beremennosti-oslojnennoi-inficirovaniem-ploda.html>
21. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеусская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями // *Мед. Нов.* – 2014. – №3. – С. 63-67 [Fomina M.P., Divakova T.S., Rzheusskaya L.D. E'ndotelial'naya disfunkciya i balans angiogennyx faktorov u beremennyx s placentarnymi narusheniyami // *Med. Nov.* – 2014. – №3. – С. 63-67] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.5-10>
22. Grannum P. A., Berkowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 133 (8). – P. 915-922. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(79\)90312-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(79)90312-0)
23. Милованов А.П., Расстригина И.М., Фокина Т.В. Морфометрическая оценка плотности распределения и диаметра клеток вневорсинчатого трофобласта в течение условно неосложненной беременности // *Арх. Патол.* – 2013. – №3. – С. 18-21 [Milovanov A.P., Rasstrigina I.M., Fokina T.V. Morfometricheskaya ocenka plotnosti raspredeleniya i diametra kletok vnevorsinchatogo trofoblasta v techenie uslovno neoslozhnennoj beremennosti // *Arx. Patol.* – 2013. – №3. – С. 18-21 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2020/3/1000419552013031018>
24. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Ametov A.S. Saxarnyj diabet 2 tipa. Problemy i resheniya. – М.: GE'OTAR-Media, 2013 (in Russ.)]. https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/6-744-palieve_natalya_viktorovna.pdf
25. Боташева Т.Л., Линде В.А., Ермолова Н.В., Хлопонина А.В. и соавт. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода // *Таврич. Мед.-Биол. Вест.* – 2016. – Т. 19, №2. – С. 22-27 [Botasheva T.L., Linde V.A., Ermolova N.V., Xloponina A.V. i soavt. Angiogennye faktory i citokiny u zhenshin pri fiziologicheskoy i oslozhnennoj beremennosti v zavisimosti ot pola ploda // *Tavrich. Med.-Biol. Vest.* – 2016. – Т. 19, №2. – С. 22-27 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/angiogennye-faktory-i-tsitokiny-u-zhenschin-pri-fiziologicheskoy-i-oslozhnennoj-beremennosti-v-zavisimosti-ot-pola-ploda>
26. Gaillard R., Steegers E.A., Tiemeier H., Hofman A., Jaddoe V.W. Placental vascular dysfunction, fetal and childhood growth, and cardiovascular development: the Generation R study // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 2202-2210. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003881>
27. Lannaman K., Romero R., Chaiworapongsa T., Kim Y.M., Korzeniewski S.J., Maymon E., Gomez-Lopez N., Panaitescu B., Hassan S.S., Yeo L., Yoon B.H., Jai Kim C., Erez O. Fetal death: an extreme manifestation of maternal anti-fetal rejection // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 45(7). – P. 851-868. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0073>
28. Сармулдаева Ш., Локшин В. Современные принципы ведения беременности и родов после вспомогательных репродуктивных технологий // *Репрод. мед.* – 2019. – №1 (38). – С. 37-43 [Sarmuldaeva Sh., Lokshin V. Sovremennye principy vedeniya beremennosti i rodov posle vspomogatel'nyx reproduktivnyx tekhnologij // *Reprod. med.* – 2019. – №1 (38). – С. 37-43 (in Russ.)]. <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/87>
29. Газиева И.А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: дисс. ... д-ра биол. наук: 14.03.09. – Екатеринбург, 2014. – 319 с. [Gazieva I.A. Immunopatogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya placentarnoj nedostatochnosti i rannix reproduktivnyx poter': diss. ... d-ra biol. nauk: 14.03.09. Ekaterinburg; 2014.] <https://www.dissercat.com/content/immunopatogeneticheskie-mekhanizmy-formirovaniya-platsentarnoi-nedostatochnosti-i-rannikh-re?ysclid=lmjaek5jp952162043>
30. Chan J.S. Villitis of Unknown Etiology and Massive Chronic Intervillositis // *Surg. Pathol. Clin.* – 2013. – Vol. 6(1). – P. 115-126. <https://doi.org/10.1016/j.path.2012.11.004>
31. Chen A, Roberts DJ. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk – what not to miss! // *APMIS.* – 2018. – Vol. 126(7). – P. 589-601. <https://doi.org/10.1111/apm.12796>
32. Slack J.C., Boyd T.K. Fetal Vascular Malperfusion Due To Long and Hypercoiled Umbilical Cords Resulting in Recurrent Second Trimester Pregnancy Loss: A Case Series and Literature Review // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2021. – Vol. 24(1). – P. 12-18. <https://doi.org/10.1177/1093526620962061>
33. Wang A.C., Xie J.L., Wang Y.N., Sun X.F., Lu L.J., Sun Y.F., Gu Y.Q. [Autopsies and placental examinations of perinatal fetal deaths: a clinicopathological analysis of 105 cases] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2022. – Vol. 51(5). – P. 431-436. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20210908-00657>
34. Gaillard R., Jaddoe V.W.V. Maternal cardiovascular disorders before and during pregnancy and offspring cardiovascular risk across the life course // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2023. – Vol. 20. – P. 617-630. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00869-z>
35. Booker W., Moroz L. Abnormal placentation // *Semin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 43(1). – P. 51-59. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.11.009>
36. Guimarães G.C., Alves L.A., Betarelli R.P., Guimarães C.S.O., Helmo F.R., Pereira Júnior C.D., Corrêa R.R.M., Zangeronimo M.G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and factor VIII in the gilt placenta and its relation to fetal development // *Theriogenology.* – 2017. – Vol. 92. – P. 63-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.01.002>
37. Sferruzzi-Perri A.N., Sandovici I., Constancia M., Fowden A.L. Placental phenotype and the insulin-like growth factors: resource allocation to fetal growth // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595 (15). – P. 5057-5093. <https://doi.org/10.1113/JP273330>
38. ЮНИСЕФ. Первый отчет по результатам перинатального аудита в пилотных организациях Республики Казахстан. – Астана, 2018. – 34 с. [YuNISEF. Pervyj otchet po rezul'tatam perinatalnogo audita v pilotnyh organizacijah Respubliki Kazahstan. – Astana, 2018. – 34 s. (in Russ.)]. https://www.unicef.org/kazakhstan/media/2701/file/Первый_отчет_по_результатам_перинатального_аудита_в_пилотных_организациях_РК.pdf
39. Mifsud W., Sebire N.J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction // *Fetal Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 36(2). – P. 117-128. <https://doi.org/10.1159/000359969>
40. Kovo M., Schreiber L., Bar J. Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 131 Suppl. – P. 18-21. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(13\)70013-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(13)70013-6)

41. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 221(5). – P. 437-456. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>
42. Fiorimanti M.R., Cristofolini A.L., Rabaglino M.B., Moreira-Espinoza M.J., Grosso M.C., Barbeito C.G., Merkis C.I. Vascular characterization and morphogenesis in porcine placenta at day 40 of gestation // *Reprod Domest Anim.* – 2023 Jun. – 58(6). – P. 840-850. <https://doi.org/10.1111/rda.14357>
43. Sun C., Groom K.M., Oyston C., Chamley L.W., Clark A.R., James J.L. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? // *Placenta.* – 2020. – Vol. 96. – P. 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.003>
44. Keshavarz E., Motevasselian M., Amirnazeri B., Bahramzadeh S., Mohammadkhani H., Mehrjardi Z., Razzaz M., Bakhtiyari M. Gestational age-specific reference values of placental thickness in normal pregnant women // *Women Health.* – 2019. – Vol. 59(7). – P. 718-729. <https://doi.org/10.1080/03630242.2018.1553816>
45. Rudolph A.M. Circulatory changes during gestational development of the sheep and human fetus // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 84(3). – P. 348-351. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0094-9>
46. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 2856-2869. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127>
47. Seidmann L., Kamyschanskiy Y., Martin S.Z., Fruth A., Roth W. Immaturity for gestational age of microvasculature and placental barrier in term placentas with high weight // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 134-140. <https://doi.org/10.1515%2Ffjpm-2020-0138>

Данные авторов:

Тусупбекова Майда Масхаповна – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии, НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87754590630; e-mail: M.Tusupbekova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>;

Стабаева Лейла Медеубаевна (автор для корреспонденции) – PhD, ассоциированный профессор кафедры патологии НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87013277033; e-mail: Stabaeva@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>;

Ирфан Мухаммад – магистр медицины, ассистент кафедры патологии НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87013277033, e-mail: MuhammadI@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2825-5983>;

Усеева Мария Садвокасовна – врач-патологоанатом отделения патологической анатомии КФ «УМС», Астана, Республика Казахстан, тел.: 87013277033, e-mail: mary@mail.ru; ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-0796-1726>;

Карина Наильевна Шарафутдинова – клинический наставник кафедры патологии НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87017088859, e-mail: karina_shara@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-3101-8911>;

Тарас Булатович Бисимбаев – заведующий патоморфологическим отделением КГП «Областная детская клиническая больница», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87053007915, e-mail: tasbulat-84@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-1992-2892>.

Адрес для корреспонденции: Стабаева Лейла Медеубаевна, НАО «Медицинский университет Караганды», ул. Гоголя 40, г. Караганда 1000008, Республика Казахстан.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М.**

научный дизайн – **Мухаммад И., Шарафутдинова К.Н.**

исполнение заявленного научного исследования – **Усеева М.С., Шарафутдинова К.Н.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Бисимбаев Т.Б., Мухаммад И.**

создание научной статьи – **Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

INTERRUPTED AORTIC ARCH IN CHILDREN: AN IN-DEPTH LOOK AT ETIOLOGY, EMBRYOLOGICAL MECHANISMS, AND MORPHOLOGY (A LITERATURE REVIEW)

*Zh.A. Moldakhanova¹, R.I. Rakhimzhanova², T.B. Dautov^{1,2},
L.A. Bastarbekova¹, B.B. Kaliyev³*

¹“National research Cardiac Surgery center” NCJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²“Astana Medical University” NCJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

³«National Scientific Center for Mothers and Children» NCJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

ABSTRACT

Relevance: Congenital heart defects (CHD) account for one-third of all congenital malformations and occur in 0.7-1.7% of newborns. Interrupted aortic arch (IAA) is quite rare, accounting for 1% of CHD. IAA is an unusual shape of critical neonatal heart disease in which there is a lack of continuity between the ascending aorta and the descending thoracic aorta. IAA is almost always severe in the neonatal period and requires urgent corrective surgery.

This study aimed to identify gaps in knowledge, suggest directions for in-depth research through critical analysis, and improve our understanding of risk factors and mechanisms of embryology that contribute to aortic arch interruption to improve the approach to diagnosis and treatment.

Materials and Methods: A literature search was conducted in electronic databases PubMed, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar, and e-library. The review covered 20 sources meeting the inclusion criteria.

Results: We systematize the available literature data on embryology and risk factors to improve the IAA diagnosis and treatment approach. We found that aorta development begins at Week 3 of pregnancy, and the main factor in further IAA etiology is the chromosomal deletion 22q11.2.

Conclusion: Understanding the timeline during early embryonic development plays a critical role in aortic arch formation. Abnormalities occurring in this period, such as chromosomal deletions, may contribute to IAA. This finding highlights the importance of genetic factors in the etiology of this condition and the potential for genetic screening and counseling for individuals with chromosomal abnormalities, especially those in the 22q11.2 region.

Keywords: congenital heart defect (CHD), anatomy, interrupted aortic arch (IAA), epidemiology.

ПЕРЕРЫВ ДУГИ АОРТЫ У ДЕТЕЙ: УГЛУБЛЁННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И МОРФОЛОГИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ж.А. Молдаханова¹, Р.И. Рахимжанова², Т.Б. Даутов^{1,2},
Л.А. Бастарбекова¹, Б.Б. Калиев³*

¹НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Республика Казахстан;

²НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан;

³НАО «Национальный Научный Центр Материнства и Детства», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют треть всех врожденных пороков развития и встречаются у 0,7-1,7% новорожденных. Перерыв дуга аорты (ПДА) встречается довольно редко, составляя 1% ВПС. ПДА является редкой формой критического неонатального порока сердца, при котором отсутствует преемственность между восходящей аортой и нисходящей грудной аортой. ПДА почти всегда протекает тяжело в неонатальном периоде и требует срочной корректирующей операции.

Цель исследования – выявление пробелов в знаниях, предложение направлений для углубленного исследования посредством критического анализа и улучшение нашего понимания факторов риска, механизмов эмбриологии, которые способствуют прерыванию дуги аорты, для совершенствования подхода к диагностике и лечению.

Материалы и методы: Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar и электронной библиотеке с использованием ключевых слов. В анализ были включены 20 источников, которые соответствовали критериям включения.

Результаты: Были систематизированы имеющиеся литературные данные по эмбриологии и факторам риска для совершенствования подхода к диагностике и лечению ПДА. Авторы обнаружили, что развитие аорты начинается на 3 неделе беременности, и основным фактором дальнейшей этиологии является хромосомная делеция 22q11.2.

Заключение: Понимание временной шкалы во время раннего эмбрионального развития играет решающую роль в формировании дуги аорты. Аномалии, возникающие в этот период, такие как хромосомные делеции, могут способствовать развитию ПДА. Этот вывод подчеркивает важность генетических факторов в этиологии этого состояния и потенциал для генетического скрининга и консультирования людей с хромосомными аномалиями, особенно в области 22q11.2.

Ключевые слова: врожденный порок сердца (ВПС), анатомия, перерыв дуги аорты (ПДА), эпидемиология.

БАЛАЛАРДАҒЫ АОРТА ДОҒАСЫНЫҢ ҮЗІЛУІ: ЭТИОЛОГИЯҒА, ЭМБРИОЛОГИЯЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРГЕ ЖӘНЕ МОРФОЛОГИЯҒА ТЕРЕҢ ШОЛУ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

**Ж.А. Молдаханова¹, Р.И. Рахимжанова², Т.Б. Даутов^{1,2},
Л.А. Бастарбекова¹, Б.Б. Калиев³**

¹«Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» КЕАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

²«Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

³«Ұлттық ана мен бала ғылыми орталығы» КЕАҚ Астана, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Туа біткен жүрек ақауы (ТБЖА) барлық туа біткен кемістіктердің үштен бір бөлігін құрайды және жаңа туған нәрестелердің 0,7-1,7%-ында болады. Аорта доғасының үзілуі (АДҮ) өте сирек кездеседі, оның үлесіне ТБЖА-ның 1%-ы тиесілі. АДҮ — көтеріңкі қолқа мен кеміп келе жатқан торақалды қолқа арасында сабақтастықтың жоқтығы байқалатын жүректің неонаталдық ақауының жиі кездесетін пішіні. АДҮ неонаталдық кезеңде әрдайым дерлік ауыр болады және шұғыл түзету операциясын талап етеді.

Зерттеудің мақсаты – олқылықтарды анықтауға, сыни талдау арқылы терең зерттеу бағыттарын ұсынуға және аорта доғасының үзілуіне ықпал ететін қауіп факторлары, эмбриология механизмдері туралы түсінігімізді жақсартуға, диагностика мен емдеуге көзқарасты жақсартуға бағытталған.

Материалдар мен әдістер: Әдістер: Әдебиетті іздеу PubMed, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar және e-library электрондық дерекқорларында кілт сөздерді пайдалана отырып жүргізілді. Талдауға қосу критерийлеріне сай келетін 20 дереккөз енгізілді.

Нәтижелері: АДҮ диагностикасы мен емдеу тәсілін жақсарту үшін эмбриология және қауіп факторлары туралы әдебиеттің қолда бар деректерін жүйелейміз. Аортаның дамуы жүктіліктің 3 аптасынан басталатынын анықтадық, ал одан әрі АДҮ этиологиясының негізгі факторы хромосомалық жою 22q11.2 болып табылады.

Қорытынды: Ерте эмбриондық даму кезіндегі уақыт шкаласын түсіну қолқа аркасының қалыптасуында маңызды рөл атқарады. Осы кезеңде орын алған ауытқулар, мысалы, хромосомалық жоюлар АДҮ-ға ықпал етуі мүмкін. Бұл қорытынды осы жағдайдың этиологиясындағы генетикалық факторлардың маңыздылығын және хромосомалық ауытқулары бар адамдарға, әсіресе 22q11.2 өңірдегі адамдарға генетикалық скрининг және кеңес беру әлеуетін көрсетеді.

Түйінді сөздер: туа біткен жүрек ақауы (ТБЖА), анатомия, аорта доғасының үзілуі (АДҮ), эпидемиология.

Introduction: Congenital heart defects (CHDs) account for a third of all congenital malformations and 17.9 per 1,000 newborns worldwide. Interrupted aortic arch (IAA) is quite rare, accounting for 1% of all CHD cases. IAA is a defect dependent on the patent ductus arteriosus, as it is the only way blood flow can move to places far from the rupture. In 1778, it was first described by Steidel, and then in 1959, it was classified into three types by Celoria and Patton [1]. Without treatment, the average age of patients is 4-10 days [2], usually after the physiological closure of the patent ductus arteriosus. However, fortunately, mortality from CHD decreased by 34.5% worldwide between 1990 and 2017, mainly due to the rapid development of diagnostic imaging, drugs, and accumulated surgical experience, and therefore improved postoperative survival, often requiring further intervention to eliminate the aortic arch residual or recurrent obstruction [3]. Congenital anomalies and variations of the aortic arch range from asymptomatic variations, mostly detected by chance, to clinically symptomatic variations that cause respiratory distress syndrome or esophageal compression [4]. Radiologists and clinicians should be aware of the options for IAA because they can have important consequences in diagnosis and classification, the choice of treatment tactics in managing patients, and further prognosis. IAA is a complex congenital cardiovascular malformation characterized by a lack of luminal continuity between the ascending and descending thoracic aorta. Also, an additional displacement of the posterior conical septum to this defect, leading to a defect in the interventricular septum as a concomitant defect, is present in approximately 73% of all cases. In addition to the defect of the interventricular septum, IAA can be associated with other more complex cardiac anomalies; for example, transposition of the main arteries, arterial trunk, aortopulmonary window, single ventricle, atresia of the aortic valve, double outlet right ventricle. Due to the incorrect location of the septum, there may also be an obstruction of the outflow tract of the left ventricle, which was previously considered the etiology of this defect. However, more recent evidence shows multiple genetic disorders associated with IAA, such as microdeletion of chromosome 22q11 or Di George syndrome, present in 50% of patients with IAA. It is currently the most well-known etiology of this defect [5]. This review will describe the embryological development and anatomy of the thoracic aorta and discuss the types and comorbidities of IAA.

This study aimed to identify knowledge gaps, suggest directions for deep research through critical analysis, and enhance our understanding of the anatomical factors contributing to interrupted aortic arch to better the approach to diagnosis and treatment.

Materials and Methods: A literature search was carried out in electronic databases PubMed, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar, and e-library, using keywords. The review included 18 full-text articles published in English or Russian over the past decade and excluded duplication or repetition of information and media articles.

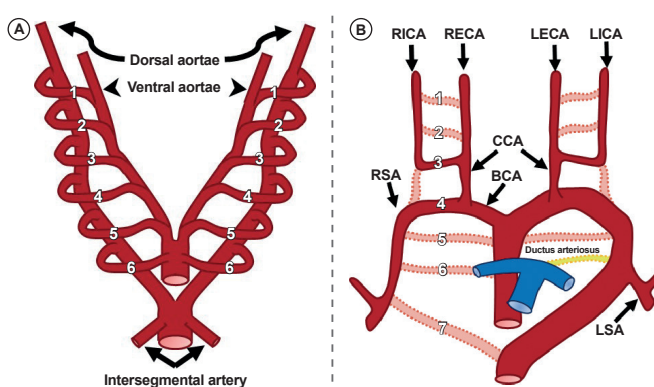
The review selected important publications and represented the aspects of the issue. Following the analysis of the article abstracts, the full-text versions of the associated articles were included in the Mendeley database and verified for duplication.

Results:

Embryology

Understanding the normal development of the aortic arch is essential to understanding and classifying the various subtypes of aortic arch anomalies and variants. Two distinct developmental models can explain the development of the great vessel system. The development of the aorta begins on Week 3 and is completed by Week 8 of pregnancy. The system of main arteries, including the aortic arch, arises from six pairs of pharyngeal arch arteries, each of which connects the dorsal and ventral primitive aorta. These

primitive arches appear separately, regress, and eventually reconstruct and transform into parts of the large vessel system, including the aortic arch, arch branches, ductus arteriosus, and proximal segments of the pulmonary arteries. This embryological model was originally proposed in Rathke's classic diagram (Fig. 1). The primitive first and second arch regress with the first, and the residual areas become maxillary, sublingual, and stirrup arteries. The primitive fifth aortic arch usually regresses but may rarely persist as a double aortic arch [6]. A mature system of aortic arches forms as some of the primitive arches regress while others persist and develop. After some arches regress, the remains of the third, fourth, and sixth primitive arch give rise to mature large vessels. The third arch becomes the common carotid and proximal internal carotid arteries, and the fourth arch forms the terminal arch of the mature aorta. The primitive sixth arch is preserved as a segment of the pulmonary arteries and arterial duct. The mechanism for determining the persistence or regression of segments of the aortic arch is not fully known [5, 6].



Legend: BCA – brachiocephalic artery, CCA – common carotid artery, LECA – left external carotid artery, LICA – left internal carotid artery, LSA – left subclavian artery, RECA – right external carotid artery, RICA – right internal carotid artery, RSA – right subclavian artery

Figure 1 – Schematic representation of a Rathke diagram: A – pair of intersegmental arteries (straight arrows) arises from the aortic sac; B – schematic representation of normal aortic arch and branch vessels development [3]

The transverse arch of the aorta is formed from the left fourth arch of the aorta (Fig.1 A). Six paired branchial arches (numbered 1 to 6) connect the paired ventral aortae (arrowheads) and dorsal aortae (curved arrows). A pair of intersegmental arteries (straight arrows) arises from the aortic sac (Fig.1 B). Selective involution of the branchial arch segments results in the final adult aortic arch and is thought to be the main mechanism underlying arch and branch vessel anomalies [3]). Abnormalities in the left fourth aortic arch formation lead to aortic arch break types B and C. Type A IAA is essentially the most severe form of aortic coarctation and is likely associated with conditions that result in decreased fetal left ventricular exit and, therefore, decreased flow through the aortic isthmus, including obstruction of the left ventricular outflow tract. Type B IAA occurs almost exclusively in combination with a posterior deviation of the septum, leading to a violation of the septum and a narrowing of the outflow of the left ventricle [6]. The aortic valve is often bicommissural (at least 30% of all IAAs) and may have varying degrees of hypoplasia. IAA is most commonly found in the left-sided aortic arch but can also occur in the right aortic arch [7].

Etiology

All newborns with IAA are identified when the patent ductus arteriosus closes within the first two weeks after birth. The exact etiologies of IAA have yet to be elucidated, but IAA can be considered a phenotype of heterogeneous etiologies. For example, approximately 50–80% of patients with type B IAA have a genetic etiology, such as Di George syndrome and chromosome deletion of 22q11 [8]. In 1968, Di George described a small group of patients identified in immunology clinics with distinct facial features, thymus hypoplasia or aplasia, parathyroid hypoplasia, and CHD. Cytogenetic and molecular analysis of patients with Di George syndromes and conotruncal facial abnormalities showed that almost 90% of such patients had a common genetic etiology, namely microdeletion of chromosome 22q11.2 [9]. 22q11.2DS is an autosomal dominant syndrome of deletion of adjacent genes. Descendants of patients have a 50% chance of inheriting the 22q11.2 deletion. The 22q11.2 deletion syndrome is the most common, occurring in about 1 in 4 to 6,000 live births. It is one of the most common chromosomal changes associated with congenital heart disease. The spectrum of CHDs associated with 22q11.2DupS has been described in only a few studies. CHD is less common among patients with 22q11.2DupS compared to patients with 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DelS) and is more diverse, including aortic arch-deluge conotruncal defects, septal defects, and left-sided obstructive lesions. Earlier studies in hospitals reported that 75–80% of patients with a score of 22q11.2 had CHD. The main clinical manifestations of 22q11.2DS include CHDs, especially malformations of conotruncus (defect of the interventricular septum, Tetralogy of Fallot, IAA, and common arterial trunk) [10]. Maternal factors such as advanced maternal age, maternal diabetes, and exposure of the mother to teratogenic agents during pregnancy are suggested potential risk factors for IAA. Maternal health and prenatal care are critical in reducing the likelihood of congenital heart anomalies, including IAA [11]. Certain infections during pregnancy, such as rubella, have been associated with an increased risk of congenital heart defects, including IAA. Additionally, exposure to environmental toxins or medications during critical periods of fetal development may contribute to the development of these anomalies [12]. The transverse aortic arch protrudes from the left quarter of the aortic arch, and abnormalities in the left quarter of the aortic arch are responsible for type B and type C IAA. Type A IAA is essentially the most severe form of aortic coarctation and is likely associated with the condition that leads to the development of fetal left ventricular exit and therefore to decreased flow through the aortic isthmus, including obstruction of the left ventricular outflow pathway.

Epidemiology

According to the latest epidemiological data, the incidence of IAA varies depending on the population studied, with rates ranging from 0.1 to 3.7 per 10,000 live births. The prevalence of IAA is generally low, estimated to be less than 1 per 10,000 live births.

Mortality

Infants with IAA are at high mortality risk, particularly if the defect is not diagnosed and treated promptly. The reported mortality rate for untreated IAA is approximately 90%, and even with prompt treatment, the mortality rate remains high (approximately 30%) [13].

Risk factors: The etiology of IAA is not fully understood, but some risk factors have been identified. These include chromosomal abnormalities (such as DiGeorge syndrome), maternal diabetes, and exposure to certain medications or toxins during pregnancy [14].

According to a retrospective study published in the *Journal of Pediatric Surgery* in 2019, aortic arch rupture is a rare but severe complication of aortic coarctation repair in children, with an estimated incidence of 0.15% (9/5947) in the study

population. The study also found that aortic arch rupture was associated with a high mortality rate (67%) and that younger age and low weight at surgery were risk factors for developing this complication.

Associated Conditions

Most (~95%) cases are associated with septal defects. The risk of mortality in IAA is increased due to the associated complex abnormalities. A more commonly associated heart defect with IAA is a defect in the interventricular septum. Posterior deviation of the conal septum (relative to the ventricular septum) leads to improper alignment of the VSD (ventricular septal defect) and can contribute to hemodynamically significant obstruction of the excretory tract of the left ventricle. Other anatomical features that may contribute to obstruction of the left ventricular excretory tract include the hypoplastic aortic ring and/or bicuspid aortic valve with commissural fusion and the bulge of the Moulart muscle (a bundle of muscles protruding from the wall of the left ventricle to the excretory tract of the left ventricle). A clinically significant atrial septal defect is more common in the form of a stretched (or large) patent foramen ovale. Various sporadic ventricular heart defects occur in 11% of patients with IAA. The development of a hemodynamically significant subaortic membrane may also occur within 1–2 years after surgical correction of IAA in newborns [14].

The conal septum is deflected posteriorly in almost all cases of type B IAA, which leads to VSD and narrowing of the outflow of the left ventricle. Type B IAA combined posterior deviation septum in 30% have a bicommissural aortic valve. A typical phenomenon, especially in type B IAA with concomitant Di George syndrome, is the aberrant right subclavian artery [15]. The aberrant right subclavian artery develops on the right side of the proximal descending aorta near the beginning of the left subclavian artery. The aortopulmonary window, a defect in the interventricular septum, or the transposition of the main arteries are more often associated with a type A break [16].

K. Friedman conducted a systematic review to examine the literature on the description of the embryology and anatomy of the aortic arch system and found that the aberrant right subclavian artery is common in type B with VSD and is associated with a worse outcome. The proposed mechanism for worse outcomes is that there is less outflow of the left ventricle and ascending aorta during the life of the fetus since the aberrant subclavian is distal to the patent ductus arteriosus (PDA) and, therefore, blood circulation goes through the IAA [15].

Hemodynamics

Physiology in IAA depends in part on associated heart disease. Regardless of concomitant lesions, lower extremity blood flow depends on the type of IAA. Normally, the fetal right ventricle provides most of the lower body circulation, with only 10% of the combined fetal cardiac output crossing the aortic isthmus. Thus, it is not surprising that the fetus tolerates IAA well. After birth, the IAA usually closes within the first week of life, resulting in lower body hypoperfusion and enlargement after left ventricular exercise, followed by metabolic acidosis, renal failure, left ventricular dysfunction, and circulatory collapse [17].

Classification

According to the Celoria and Patton classification, IAA can be grouped into three types, depending on the site of the disruption [2]:

Type A: The disruption is located distal to the left subclavian artery; the second most common disruption represents approximately 13% of the cases.

Type B: The disruption is located between the left carotid artery and the left subclavian artery; this is the most common anomaly, representing approximately 84% of the cases.

Type C: The disruption is located between the innominate artery and the left carotid artery; this rare type represents approximately 3% of all cases.

These three types of IAA can be sub-classified according to the origin of the subclavian artery:

Type 1: Normal origin of the subclavian artery.

Type 2: Aberrant right subclavian artery, found distal to the left subclavian artery.

Type 3: Isolated right subclavian artery; found originating from a right patent ductus arteriosus.

In IAA type A, the arch is interrupted distal to the left subclavian artery's origin. This anomaly is thought to be caused by an abnormal regression of a part of the left fourth arch at the end of development after the left subclavian artery has relocated to its normal position. Type A is the second most common type of IAA. It affects 30–40% of people with IAA [18].

In IAA type B, the arch is interrupted depending on where the left common carotid and the left subclavian arteries start. Type B is the most common type of IAA, accounting for 50–60% of cases. More than half of the time, IAA type B is associated with 22q11.2 microdeletion and other features outside the heart. Type B is often part of specific syndromes, such as DiGeorge's syndrome.

In type C IAA, the arch is ruptured between where the brachiocephalic artery and the left common carotid artery start. This anomaly is thought to be caused by the ventral part of the left third and fourth arches moving backward in an unusual way. Type C is the rarest form of IAA, making up less than 5% of cases [19].

Thus, it has been established that it is necessary to study the anatomical and morphological features of this defect for the diagnosis and development of treatment tactics in the pediatric population, and it is necessary to take into account the type and localization of the defect, which plays an important role in the outcome of this defect. This study showed that the aorta development starts on Week 3 of pregnancy, and the 22q11.2 chromosomal deletion is the main factor for the future disease etiology. Patient survival depends on the severity, time of diagnosis, and treatment of congenital heart disease. Factors associated with mortality include low birth weight [20].

Discussion: The presented article provides a comprehensive overview of the interrupted aortic arch (IAA), its embryological development, anatomy, associated conditions, and risk factors. It also highlights the importance of accurate diagnosis and timely management to improve patient outcomes. Overall, the article presents valuable insights into the understanding of IAA and offers suggestions for further research to enhance our knowledge in this field. The discussion of the embryological development of the aortic arch and the associated abnormalities leading to IAA provides a solid foundation for understanding the pathogenesis of this congenital heart defect. The description of Rathke's classic diagram and the transformation of primitive arches into mature large vessels is informative. The discussion emphasizes the significance of the left fourth aortic arch in forming the transverse arch of the aorta and its relation to type B and type C IAA. Understanding these anatomical factors is crucial for accurately diagnosing and classifying the different subtypes of IAA. The article highlights the role of genetic factors in the etiology of IAA, particularly the association with DiGeorge syndrome and microdeletion of chromosome 22q11.2. This section focuses on the importance of genetic testing and evaluation in patients with IAA, as it may influence treatment decisions and prognosis. The article effectively discusses the commonly associated heart defects with IAA, particularly the defect in the interventricular septum, and the impact of these conditions on the hemodynamics of the heart. The discussion highlights the complexity of IAA and the need for a comprehensive approach to managing patients with multiple coexisting anomalies. According to Celoria and Patton, the classification of IAA is well-described, along with the subtypes based on the origin of the subclavian artery.

Conclusion: The embryological development of the aortic arch is discussed, starting from Week 3 of pregnancy, involving six pairs of pharyngeal arch arteries that eventually form the aortic arch and related structures. Abnormalities during this process, like chromosomal deletion 22q11.2, are linked to IAA, emphasizing the importance of genetic factors in its etiology.

The article also discusses the classification of IAA into three types (A, B, and C) based on the disruption site, associated conditions, and risk factors. Timely diagnosis and management are crucial, as untreated IAA can have a mortality rate of approximately 90%.

REFERENCES:

1. Burbano-Vera N., Zaleski K.L., Latham G.J., Nasr V.G. Perioperative and anesthetic considerations in interrupted aortic arch // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2018. – Vol. 22(3). – P. 270-277. <https://doi.org/10.1177/1089253218775954>
2. Andrianova E.I., Naimo P.S., Fricke T.A., Robertson T., Bullock A., Brink J., d'Udekem Y., Brizard C.P., Konstantinov I.E. Outcomes of interrupted aortic arch repair in children with biventricular circulation // *Ann. Thorac. Surg.* – 2021. – Vol. 111(6). – P. 2050-2058. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.146>
3. Bae S.B., Kang E.J., Choo K.S., Lee J., Kim S.H., Lim K.J., Kwon H. Aortic arch variants and anomalies: embryology, imaging findings, and clinical considerations // *J. Cardiovasc. Imaging.* – 2022. – Vol. 30(4). – P. 231-262. <https://doi.org/10.4250/jcvi.2022.0058>
4. Scott M., Neal A.E. Congenital heart disease // *Prim. Care.* – 2021. – Vol. 48(3). – P. 351-366. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.005>
5. Hanneman K., Newman B., Chan F. Congenital variants and anomalies of the aortic arch // *Radiographics.* – 2017. – Vol. 37(1). – P. 32-51. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160033>
6. Ramirez Alcantara J., Mendez M.D. Interrupted aortic arch. – Stat. Pearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532902/>
7. Onalan M.A., Temur B., Aydın S., Suzan D., Demir I.H., Odemis E., Erek E. Management of interrupted aortic arch with associated anomalies: a single-center experience // *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* – 2021. – Vol. 12(6). – P. 706-714. <https://doi.org/10.1177/21501351211038508>
8. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease // *Am. J. Med. Genet.* – 2020. – Vol. 184 (1). – P. 64-72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31774>
9. Butensky A., De Rinaldis C.P., Patel S., Edman S., Bailey A., McGinn D.E., Zackai E., Crowley T.B., McDonald-McGinn D.M., Min J., Goldmuntz E. Cardiac evaluation of patients with 22q11.2 duplication syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2021. – Vol. 185 (3). – P. 753-758. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62032>

10. McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E., Marino B., Philip N., Swillen A., Vorstman J.A., Zackai E.H., Emanuel B.S., Vermeesch J.R., Morrow B.E., Scambler P.J., Bassett A.S. 22q11.2 deletion syndrome // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2015. – Vol. 1. – Art. no. 15071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
11. Alogab F.W., Almajed M.R., Binsanad N.A., Al Amer S.R., Kalis N.N. Maternal diabetes as a teratogenic factor for congenital heart defects in infants of diabetic mothers // Birth Defects Res. – 2023. – Vol. 115(7). – P. 764-769.
12. Hirano Y., Masuyama H., Hayata K., Eto E., Nobumoto E., Hiramatsu Y. Prenatal Diagnosis of Interrupted Aortic Arch: Usefulness of Three-Vessel and Four-Chamber Views // Acta Med. Okayama. – 2016. – Vol. 70(6). – P. 485-491.
13. Jonas R.A. Management of interrupted aortic arch // Sem. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2015. – Vol. 27. – P. 177-188. <https://doi.org/10.1053/j.semtevs.2015.04.003>
14. Bravo-Valenzuela N.J., Nacif M.S., Araujo Jr. E. Prenatal diagnosis of aortic arch anomalies: Echocardiography, 3D-ultrasonography, and computed tomography angiogram findings. A case report // J. Clin. Ultrasound. – 2021. – Vol. 49(4). – P. 423-427. <https://doi.org/10.1002/jcu.22935>
15. Friedman K. Preoperative physiology, imaging, and management of interrupted aortic arch // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2018. – Vol. 22(3). – P. 265-269. <https://doi.org/10.1177/1089253218770198>
16. LaPar D.J., Baird C.W. Surgical considerations in interrupted aortic arch // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2018. – Vol. 22(3). – P. 278-284. <https://doi.org/10.1177/1089253218776664>
17. Sanchez Mejia A.A., Cambronero N., Dongarwar D., Salihu H.M., Vigil-Mallete M.A., Garcia B.Y., Morris S.A. Hospital outcomes among infants with interrupted aortic arch with simple and complex associated heart defects // Am. J. Cardiol. – 2022. – Vol. 166. – P. 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.11.032>
18. Cirillo A., Lioncino M., Maratea A., Passariello A., Fusco A., Fratta F., Monda E., Caiazza M., Signore G., Esposito A., Baban A., Versacci P., Putotto C., Marino B., Pignata C., Cirillo E., Giardino G., Sarubbi B., Limongelli G., Russo M.G. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome // Heart Fail. Clin. – 2022. – Vol. 18(1). – P. 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.009>
19. Langley S.M., Sunstrom R.E., Reed R.D., Rekito A.J., Gerrah R. The neonatal hypoplastic aortic arch: decisions and more decisions // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu. – 2013. – Vol. 16(1). – P. 43-51. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2013.01.008>
20. Lopes S.A.V.D.A., Guimarães I.C.B., Costa S.F.O., Acosta A.X., Sandes K.A., Mendes C.M.C. Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study // Arq. Bras. Cardiol. – 2018. – Vol. 111(5). – P. 666-673. <https://doi.org/10.5935/abc.20180175>

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

Conflict of interests: Authors declare no conflict of interest.

Financing: Authors declare no financing of the study.

Authors' input: contribution to the study concept – Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B.; study design – Moldakhanova Zh.A., execution of the study – Kaliyev B.B., Bastarbekova L.A.; interpretation of the study – Moldakhanova Zh.A.; preparation of the manuscript – Moldakhanova Zh.A., Bastarbekova L.A.

Authors' data:

Moldakhanova Zh.A. (Corresponding author) – M.D., Department of Radiology, National Research Cardiac Surgery Center MOH RK, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 87716066716, e-mail: moldahanova1991@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5980-9563>;

Rakhimzhanova R.I. – Honored Worker of the RK, Academician of the Academy of Preventive Medicine of the RK, Head of the Department of Radiology No. 1 of JSC "Astana Medical University", Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 87012288058, e-mail: rakhimzhanova01@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>;

Dautov T.B. – Doctor of Science, M.D., Ass. Prof, Head of the Department of Radiology and Nuclear Medicine, Corporate fund "University Medical Center", Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 87077713367, e-mail: tairkhan.dautov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>;

Bastarbekova L.A. – M.D., M.Sc., Department of Radiology, National Research Cardiac Surgery Center MOH RK, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77022844036, e-mail: lbastarbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8246-4754>;

Kaliyev B.B. – Head of the Department of Stationary Radiology «National Scientific Center for Mothers and Children» Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, 010000, the Republic of Kazakhstan, tel. 87014011358, e-mail: baur233113@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4825-749X>;

Address for correspondence: Moldakhanova Zh.A., National Research Cardiac Surgery Center MOH RK, Turan ave. 38, Astana 020000, the Republic of Kazakhstan.

УДК: 618.019

DOI: 10.37800/RM.3.2023.86-90

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАМЕНЫ ОРИГИНАЛЬНОГО Фоллитропина альфа НА БИОСИМИЛЯРЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВРТ

Б.А. Ермекбаева¹, А.Е. Гуляев¹

¹Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в последнее время предоставляют большие возможности, которыми ранее медицина не располагала. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – наиболее эффективный способ преодоления бесплодия, который помогает стать родителями в самых сложных случаях. Одним из основных этапов ЭКО является контролируемая овариальная стимуляция (КОС) яичников, которая осуществляется биологически препаратами фоллитропина альфа – как оригинальным рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном человека (р-чФСГ), так и его биосимилярами. Безопасность, клиническая и экономическая эффективность оригинального фоллитропина и его биосимиляров изучаются в сравнительных клинических и фармакоэкономических исследованиях. Настоящий обзор содержит обобщающие данные сравнительной экономической эффективности оригинального препарата фоллитропина альфа в странах Европы и не рассматривает сравнение данных клинической эффективности.

Цель исследования – анализ результатов европейских фармакоэкономических исследований применения оригинального фоллитропина альфа и его биосимиляров в ВРТ.

Материалы и методы: Поиск публикаций по клинико-экономической эффективности проводился в базах данных MEDLINE/PubMed, <http://www.clinicaltrials.gov>. Поиск доказательств проведен по ключевым словам «in vitro fertilization», «recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)», «r-hFSH biosimilars», «economic efficiency». В результате, для включения в обзор оценки экономической эффективности оригинального фоллитропина альфа были отобраны публикации с основными результатами исследований в ВРТ.

Результаты: Постмаркетинговые фармакоэкономические исследования, проведенные в странах Европы, выявили преимущество оригинального препарата фоллитропина альфа (р-чФСГ) перед его биосимилярами как по эффективности достижения конечных точек, так и по затратной эффективности, что является доказательством экономической целесообразности использования оригинального препарата фоллитропина альфа, а не его биосимиляров.

Заключение: Оригинальный препарат фоллитропина альфа имеет фармакоэкономические преимущества перед его биосимилярами в условиях систем здравоохранения стран Европы.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека (р-чФСГ), биосимиляры рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека, экономическая эффективность.

ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДА ТҮПНҰСҚАЛЫҚ Фоллитропин альфаны биосимилярларға ауыстырудың ФАРМАКОЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ

Б.А. Ермекбаева¹, А.Е. Гуляев¹

¹Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивті технология (КРТ) соңғы кезде медицинада бұрын болмаған үлкен мүмкіндіктерді ұсынады. Экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭҚҰ) – ең күрделі жағдайларда ата-ана болуға көмектесетін бедеулікті жеңудің ең тиімді әдісі. ЭҚҰ-ның негізгі кезеңдерінің бірі – аналық бездерді бақыланатын овариальды ынталандыру (БОИ), бұлы фоллитропин альфаның биологиялық препараттарымен – түпнұсқалық адамның рекомбинантты фолликул ынталандырушы гормонымен (р-чФЫГ), оның биосимилярларымен да жүзеге асырылады. Түпнұсқалық фоллитропин мен оның биосимилярларының қауіпсіздігі, клиникалық және экономикалық тиімділігі салыстырмалы клиникалық және фармакоэкономикалық зерттеулерде зерттеледі. Осы шолу Еуропа елдеріндегі түпнұсқалық фоллитропин альфа препаратының экономикалық тиімділігі туралы жалпылама деректерді қамтиды және клиникалық тиімділік деректерін салыстыруды қарастырмайды.

Зерттеу мақсаты – Еуропалық нарықтағы фармаоэкономикалық зерттеулердің деректері негізінде КРТ-да түпнұсқалық альфа фоллитропин мен оның биосимилярларын қолданудың экономикалық тиімділігін талдау.

Материалдары мен әдістері: Клиникалық-экономикалық тиімділік бойынша жарияланымдарды іздеу MEDLINE / PubMed, <http://www.clinicaltrials.gov>. дерекқорларында жүргізілді. Дәлелдерді іздеу «in vitro fertilization», «recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)», «r-hFSH biosimilars», «экономикалық тиімділік» түйінді сөздері бойынша жүргізілді. Нәтижесінде, түпнұсқалық фоллитропин альфаның экономикалық тиімділігін бағалауды шолуға енгізу үшін КРТ-дағы зерттеулердің негізгі нәтижелері бар жарияланымдар таңдалды.

Нәтижелері: Еуропа елдерінде жүргізілген маркетингтен кейінгі фармаоэкономикалық зерттеулер түпнұсқалық фоллитропин альфа (р-чФЫГ) препаратының оның биосимилярларына қарағанда соңғы нүктелерге жету тиімділігі

жағынан да, шығын тиімділігі жағынан да артықшылықтарын анықтады, бұл оның биосимилярларына емес, түпнұсқалық фоллитропин альфа препаратын пайдаланудың экономикалық орындылығының дәлелі болып табылады.

Қорытынды: Фоллитропин альфасының түпнұсқалық препараты Еуропа елдерінің денсаулық сақтау жүйелері жағдайында оның биосимилярларына қарағанда фармакоэкономикалық артықшылықтарға ие.

Түйінді сөздер: *экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭКҰ), рекомбинантты фолликул ынталандырушы адам гормоны (р-чФЫГ), рекомбинантты фолликул ынталандырушы адам гормонының биосимилярлары, экономикалық тиімділік.*

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF REPLACEMENT OF ORIGINAL FOLLITROPIN ALFA WITH BIOSIMILARS IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

B.A. Yermekbayeva¹, A.Ye. Gulyaev¹

¹*Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan*

ABSTRACT

Relevance: Assisted reproductive technology (ART) has recently provided great opportunities that medicine did not have before. In vitro fertilization (IVF) is the most effective way to overcome infertility, which helps to become parents in the most difficult cases. One of the main stages of IVF is controlled ovarian stimulation (COS) of the ovaries, carried out with follitropin biological preparations – the original recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) and its biosimilars. The safety, clinical, and economic efficiency of the original follitropin and its biosimilars are studied in comparative clinical and pharmacoeconomic studies. This review contains generalized data on the cost-effectiveness of the original drug follitropin alfa in European countries and does not compare data on clinical efficiency.

The study aimed to analyze the economic efficiency of using the original recombinant follitropin alfa and its biosimilars in assisted reproductive technology based on the results of pharmacoeconomic studies in the European market.

Materials and Methods: Clinical and economic efficiency publications were searched in the MEDLINE/PubMed databases, <http://www.clinicaltrials.gov>. The PubMed, MEDLINE, and clinicaltrials.gov databases were searched for evidence using the keywords «in vitro fertilization,» «recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH),» «r-hFSH biosimilars,» and «economic efficiency.» As a result, publications with the main research results in IVF were selected for inclusion in the review of the evaluation of the cost-effectiveness of the original follitropin when using assisted reproductive technology.

Results: Post-marketing pharmacoeconomic studies conducted in European countries revealed the advantages of the original follitropin alfa drug (r-hFSH) over its biosimilars in terms of efficiency in achieving endpoints, in terms of better cost-effectiveness, which is evidence of the economic efficiency of using the original follitropin alfa drug rather than its biosimilars.

Conclusion: The original drug follitropin alfa has pharmacoeconomic advantages over its biosimilars in the settings of healthcare systems in European countries.

Keywords: *in vitro fertilization (IVF), recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH), biosimilars of recombinant human follicle-stimulating hormone, economic efficiency.*

Введение: Экзогенные гонадотропины в последние годы широко используются при бесплодии у женщин, проходящих лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека (фоллитропин альфа) был впервые одобрен в Европе в 1995 г. [2] и в США в 1997 г. [3] для стимуляции роста и развития фолликулов в яичниках у женщин с ановуляцией, а также индукции мультифолликулярного роста и получения достаточного количества яйцеклеток у женщин, проходящих лечение ВРТ. У женщин с прогнозируемым кумулятивным циклом лечения и зарегистрированным средним коэффициентом живорождения 21,7% [4-6] после лечения Gonal-f родилось более 4 миллионов детей.

Биосимиляры фоллитропина альфа, которые содержат вариант активного вещества, входящего в состав уже зарегистрированного оригинального биологического лекарственного средства [7], также доступны у различных производителей. По данным Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), сходство с референтным лекарственным средством должно быть установлено с точки зрения характеристик качества, биологической активности, безопасности и эффективности на основе

всесторонних исследований сопоставимости, прежде чем оно может быть одобрено для использования [8].

Поскольку рождение живого ребенка все чаще определяется как стандартный клинический подход к оценке успеха лечения бесплодия [9] и продолжающаяся беременность хорошо коррелирует с живорождением [10, 11], то логично, при сравнительной оценке препаратов гонадотропинов, используемых в ВРТ, оценивать и принимать во внимание доказательства эффективности биосимиляров фоллитропина альфа [10, 12].

Кроме того, поскольку существуют различия в стоимости лечения биосимилярами фоллитропина альфа по сравнению с оригинальным препаратом, используемым при стимуляции яичников, необходимо провести исследования экономической эффективности для принятия обоснованных решений с точки зрения экономики здравоохранения.

Цель исследования – анализ результатов европейских фармакоэкономических исследований применения оригинального фоллитропина альфа и его биосимиляров в ВРТ.

Материалы и методы: Поиск публикаций по клинико-экономической эффективности проводился в базах данных MEDLINE/PubMed, <http://www.clinicaltrials.gov>

за последние 10 лет. Чтобы определить все релевантные опубликованные исследования поиск проводился по ключевым словам «in vitro fertilization», «recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)», «r-hFSH biosimilars», «economic efficiency». По указанным ключевым словам за последние 10 лет в поисковых базах было найдено порядка 329 публикаций. Практически все публикации были на английском языке. Публикации, взятые для включения в данный обзор оценки экономической эффективности оригинального фоллитропина при применении ВРТ, были отобраны с учетом такой конечной точки исследования как живорождение.

Результаты: Данные, полученные в европейских фармакоэкономических исследованиях, практически однозначно свидетельствуют о более выгодной затратной эффективности оригинального препарата фоллитропина альфа Gonal-f по сравнению с Bemfola и Ovaleap и, соответственно, об экономической целесообразности ведения ВРТ с использованием именно оригинального препарата. Несколько более высокая исходная стоимость собственно препарата Gonal-f по сравнению с биосимилярами Bemfola и Ovaleap компенсируется достоверно более высокой эффективностью в достижении основной конечной точки клинической эффективности ЭКО – живорождения. Это обстоятельство позволяет констатировать большую привлекательность использования оригинального препарата фоллитропина альфа, а не его биосимиларов в странах Европы. Даже наличие некоторого, довольно низкого коэффициента добавочной экономической эффективности (ICER), например, для испанской или итальянской системы здравоохранения, несоизмеримо с порогом готовности платить в этих системах здравоохранения для достижения конечных целей ЭКО. Оригинальный препарат фоллитропина альфа имеет фармакоэкономические преимущества перед его биосимилярами в условиях систем здравоохранения стран Европы.

Обсуждение: При рассмотрении данной проблемы мы прежде всего обращаем внимание на наиболее полный обзор экономической эффективности биосимиларов фоллитропина альфа Ovaleap и Bemfola в сравнении с оригинальным препаратом фоллитропина альфа Gonal-f в странах Европы (в 16 странах по 4 крупным исследованиям) [13].

В этом обзоре констатируется, что производство биосимиларов в последние годы востребовано для снижения стоимости лекарств и снижения экономического воздействия на национальный бюджет. В качестве параметров для оценки воздействия биосимиларов на экономику национальной системы здравоохранения использовались анализ эффективности затрат (CE) и коэффициент приростной эффективности затрат (ICER).

Ключевые этапы одного свежего цикла вспомогательной репродукции были определены с точки зрения восьми отдельных состояний (извлечение ооцитов, отсутствие извлечения ооцитов, перенос эмбриона, отсутствие переноса эмбриона, беременность, отсутствие беременности, живорождение и выкидыш). Конечные точки исследования включали показатели живорождения, общие затраты, стоимость живорождения и коэффициент приростной экономической эффективности (ICER), рассчитанный как разница в затратах, деленная на разницу в коэффициентах живорождения двух компараторов.

Результаты показывают, что оригинальный препарат дает более высокий уровень живорождения при более низких затратах по сравнению с биосимилярами Ovaleap и Bemfola.

Фармакоэкономические исследования показали, что оригинальный препарат Gonal-f является предпочтительным для стимуляции яичников и внедрение данной стратегии при ЭКО зависит от порога готовности платить (ПП), установленного Национальной службой здравоо-

хранения (NHS) по отношению к ICER для каждой европейской страны.

В целом биосимиляры оказали незначительное влияние на снижение стоимости препаратов рекомбинантного фоллитропина альфа в Европе и мнение экспертов заключалось в следующем: с учетом анализа экономической эффективности Gonal-f остается препаратом первого выбора для национальных систем здравоохранения. Тем не менее, для оценки экономической эффективности биосимиларов крайне необходимы хорошо разработанные мощные методы в каждой стране.

Сходные результаты получены для Германии, Италии и Испании при моделировании экономической эффективности исходов живорождения с использованием оригинального фоллитропина альфа Gonal-f и биосимилара Ovaleap в ВРТ [14]. В этой работе были рассчитано соотношение затрат и эффективности, а также коэффициент добавочной экономической эффективности (ICER) и средняя стоимость одного живорождения.

В результате анализа установлено, что затраты на лекарства на одного пациента были выше для оригинального рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека (Gonal-f) во всех трех странах, причем в Германии (€ 157.38) и Италии (€ 141.50) наблюдались большие различия в стоимости, чем в Испании (€ 22.41). Но при этом показатели живорождений были выше при применении оригинального препарата по сравнению с биосимилярами и составили 32,2% для оригинального рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека против 26,8% для биосимиларов. ICER для оригинального препарата составил € 2,917.47 в Германии, € 415.43 в Испании и € 2,623.09 в Италии. Общие затраты на получение одного живорождения были выше для биосимиларов во всех трех странах: в Германии € 9,185.34 против € 8,135.04 для Gonal-f; в Италии € 9,733.37 против € 8,545.22 для Gonal-f; в Испании € 17,767.19 против € 14,859.53 для Gonal-f.

Таким образом, использование оригинального препарата фоллитропина альфа является более экономически эффективным, чем лечение биосимилярами фоллитропина альфа.

Сравнительную оценку экономической эффективности оригинального фоллитропина альфа Gonal-f с биосимиларом Bemfola провели в 2015 г. M. Rettenbacher и соавт. [15]. В этом первичном исследовании уже было установлено, что оригинальный фоллитропин альфа более экономически выгоден, чем биосимилар Bemfola в рамках условий медицинского возмещения, существующих в итальянских и испанских системах здравоохранения.

Еще одно исследование с оценкой экономической эффективности оригинального фоллитропина альфа Gonal-f и биосимилара Bemfola проведено для Италии и Испании [16]. Были учтены расходы, ассоциированные с назначением лекарственных препаратов, стационарным лечением, консультациями специалистов и проведением обследований в соответствии с итальянскими и испанскими тарифами. Оценка проводилась на основании перспектив затрат Национальной службы здравоохранения (NHS). В результате анализа стоимость оригинального р-чФСГ составила € 3,663.00 и € 6,387.00 в Италии и Испании соответственно, тогда как стоимость биосимилара фоллитропина альфа составила € 3,483.00 и € 6,342.00 соответственно. Эффективность оригинального препарата составила € 0,52, а биоаналога — € 0,47. Средняя стоимость живорождения составила € 7,044.00 и € 12,283.00 для оригинального фоллитропина альфа и € 7,411.00 и € 13,494.00 для биосимилара для Италии и Испании соответственно. Кроме того, оригинальный фоллитропина альфа обеспечил коэффициент добавочной экономической эффективности в € 3,600.00 для Италии и € 900.00 для Испании. Таким образом, и этот анализ подтвердил, что оригинальный р-чФСГ является экономически более эффективной

стратегией лечения для служб здравоохранения Италии и Испании по сравнению с биосимиляром.

Во французском контексте также проведена оценка экономической эффективности оригинального фоллитропина альфа (Gonal-f) по сравнению с его биоаналогами Bemfola и Ovaleap у пациентов, проходящих программу ВРТ. Для анализа модель стоимость-эффективность была разработана для Франции с точки зрения Национальной службы здравоохранения (NHS) [17]. Клинические данные, данные по безопасности и дозировке были получены в ходе основных клинических исследований, где Gonal-f сравнивали с Ovaleap и Bemfola. Расходы на лекарства, госпитализации, визиты к специалистам и обследования были получены из систем информации лечебных учреждений, данных французских клинических экспертов с использованием тарифов в евро 2017 года. Чтобы проверить надежность результатов, был проведен анализ чувствительности. Результаты данной работы демонстрируют, что средние дополнительные затраты на живорождение составили € 259.56 при применении оригинального фоллитропина альфа Gonal-f и € 278.39 при применении биосимиляров (т. е. Ovaleap и Bemfola). Gonal-f имел прирост эффективности 0,06 по сравнению с объединенными биосимилярами. Gonal-f представляется экономически более эффективной стратегией по сравнению с его биоаналогами Ovaleap и Bemfola.

Сообщалось также об экономической эффективности Gonal-f по сравнению с Bemfola и Ovaleap с точки зрения немецкого плательщика [18]. Результаты этого анализа показали, что уровень живорождения был выше для оригинального препарата по сравнению с биосимиляром Bemfola (40,7% против 32,1%, соответственно) и биосимиляром Ovaleap (32,2% против 26,8%, соответственно). Средняя стоимость живорождения для женщин, получивших оригинальный препарат, была ниже, чем для тех, кто лечился такими биоаналогами, как Bemfola (€ 10,510.00 против € 12,192.00) или Ovaleap (€ 12,590.00 против € 13,606.00). Анализ также показал, что оригинальный препарат связан с дополнительной экономической эффективностью в размере € 4,168.00 и € 7,540.00

на каждое дополнительное живорождение по сравнению с Bemfola и Ovaleap, соответственно. Анализ чувствительности подтвердил надежность результатов модели. В итоге это исследование доказывает, что в Германии лечение оригинальным препаратом фоллитропина альфа приводит к более низкой стоимости живорождения по сравнению с биосимилярами, а использование оригинального препарата является фармакоэкономически целесообразным.

В испанском исследовании J.-E. Schwarze и соавт. [19] сравнивали стоимость живорождения и экономическую эффективность оригинального рекомбинантного человеческого фолликулостимулирующего гормона фоллитропина альфа и его биосимиляров для стимуляции яичников при применении ВРТ. Клинические данные были основаны на метаанализе С.А. Venetis et al. [20]. Установлено, что затраты на живорождение были ниже при использовании оригинального фоллитропина альфа (€ 18,138.00) по сравнению с биосимилярами (€ 20,377.00). Дополнительный коэффициент эффективности затрат (ICER) составил € 7,208.00 для оригинального фоллитропина альфа по сравнению с биосимилярами. Затраты на приобретение оригинального фоллитропина альфа составили 10,5% от общих затрат в анализе базового случая и 6,2% в цикле лечения, приводящем к живорождению с переносом одного свежего эмбриона. Результаты анализа чувствительности подтвердили надежность полученных данных.

Заключение: В целом, результаты фармакоэкономических работ, проведенных в Европе, могут рассматриваться как довольно сильная платформа для предположения о высокой вероятности достижения фармакоэкономической целесообразности применения оригинального препарата фоллитропина альфа, а не его биосимиляров и в Казахстане.

Вместе с тем, следует помнить о необходимости проведения аналогичного фармакоэкономического исследования в условиях системы здравоохранения Казахстана для получения полноценных доказательств преимущества оригинального препарата фоллитропина альфа как препарата выбора для ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lunenfeld B., Bilger W., Longobardi S., Alam V., D'Hooghe T., Sunkara S.K. The development of gonadotropins for clinical use in the treatment of infertility // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 429. <https://doi.org/10.3389%2Fendo.2019.00429>
2. European Medicines Agency. Gonal-fGonal-f (follitropin alfa): summary of product characteristics. – 2010. – 214 p. // www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Gonal-fGonal-f-epar-product-information_en.pdf
3. Food and Drug Administration. GONAL-FGONAL-F® RFF* REDI-JECT™ (follitropin alfa): prescribing information. – 2013. – 45 p. // www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021684s036lbl.pdf
4. Velthuis E., Hubbard J., Longobardi S., D'Hooghe T. The frequency of ovarian Hyperstimulation syndrome and thromboembolism with originator recombinant human Follitropin Alfa (Gonal-fGonal-f) for medically assisted reproduction: a systematic review // *Adv. Ther.* – 2020. – Vol. 37. – P. 4831-4847. <https://doi.org/10.1007%2Fs12325-020-01512-w>
5. Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis // *Reprod. BioMed. Online.* – 2008. – Vol. 16. – P. 81-88. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60559-7](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60559-7)
6. Coomarasamy A., Afnan M., Cheema D., van der Veen F., Bossuyt P.M., van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23. – P. 310-315. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem305>
7. European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues; publ. 18.12.14, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. – 13 p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf
8. Orvieto R., Seifer D.B. Biosimilar FSH preparations – are they identical twins or just siblings? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 32. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0167-8>
9. Braam S.C., de Bruin J.P., Buisman E., Brandes M., Nelen W., Smeenk J.M.J., van der Steeg J.W., Mol B.W.J., Hamilton C. Treatment strategies and cumulative live birth rates in WHO-II ovulation disorders // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 225. – P. 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.006>

10. Mol B.W., Bossuyt P.M., Sunkara S.K., Garcia Velasco J.A., Venetis C., Sakkas D., Lundin K., Simón C., Taylor H.S., Wan R., Longobardi S., Cottell E., D'Hooghe T. Personalized ovarian stimulation for assisted reproductive technology: study design considerations to move from hype to added value for patients // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 109. – P. 968-979. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.037>
11. Braakhedde M., Kamphuis E.I., van Rumste M.M., Mol F., van der Veen F., Mol B.W. How are neonatal and maternal outcomes reported in randomized controlled trials (RCTs) in reproductive medicine? // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1211-1217. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu069>
12. Harbin Consensus Conference Workshop Group, Conference Chairs: Legro R.S., Wu X., Scientific Committee: Barnhart K.T., Farquhar C., Fauser B.C., Mol B. Improving the reporting of clinical trials of infertility treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement†‡ // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29(10). – P. 2075-2082. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu218>
13. Šprem Goldštajn M., Mikuš M., Čorić M., Orešković S., Dumančić S., Noventa M., Buzzaccarini G., Andrisani A., Laganà A.S. The pharmacoeconomic impact of follitropin alpha biosimilars in IVF therapy in Europe: a report of the literature // *Exp. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* – 2021. – Vol. 21(4). – P. 553-558. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1910026>
14. Gizzo S., Ferrando M., Lispi M., Ripellino C., Cataldo N., Bühler K. A cost-effectiveness modeling evaluation comparing a biosimilar follitropin alfa preparation with its reference product for live birth outcome in Germany, Italy and Spain // *J. Med. Econ.* – 2018. – Vol. 21(11). – P. 1096-1101. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1511567>
15. Rettenbacher M., Andersen A.N., Garcia-Velasco J.A., Sator M., Barri P., Lindenberg S., van der Ven K., Khalaf Y., Bentin-Ley U., Obruca A., Tews G., Schenk M., Strowitzki T., Narvekar N., Sator K., Imthurn B. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-fGonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF // *Reprod. Biomed. Online.* – 2015. – Vol. 30(5). – P. 504-513. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.01.005>
16. Gizzo S., Garcia-Velasco G.A., Heiman F., Ripellino C., Bühler K. A cost-effectiveness evaluation comparing originator follitropin alfa to the biosimilar for the treatment of infertility // *Int. J. Womens Health.* – 2016. – Vol. 8. – P. 683-689. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S118687>
17. Grynberg M., Murphy C., Doré C., Fresneau L., Paillet S., Petrica N., Frédérique M., Ravonimbola H. A cost-effectiveness analysis comparing the originator follitropin alfa to its biosimilars in patients undergoing a medically assisted reproduction program from a French perspective // *J. Med. Econ.* – 2019. – Vol. 22, Issue 1. – P. 108-115. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1551226>
18. Xue W., Lloyd A., Falla E., Roeder C., Papsch R., Bühler K. A cost-effectiveness evaluation of the originator follitropin alfa compared to the biosimilars for assisted reproduction in Germany // *Int. J. Womens Health.* – 2019. – Vol. 11. – P. 319-331. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S193048>
19. Schwarze J.E., Venetis C., Iniesta S., Falla E., Lukyanov V., de Agustin Calvo E., D'Hooghe T., Roeder C., Matorras R. Originator recombinant human follitropin alfa versus recombinant human follitropin alfa biosimilars in Spain: A cost-effectiveness analysis of assisted reproductive technology related to fresh embryo transfers // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2022. – Vol. 85(Pt B). – P. 203-216. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.01.011>
20. Venetis C.A., Helwig C., Mol B.W., Chua S.J., Longobardi S., Orvieto R., Lispi M., Storr A., D'Hooghe T. Correction: Biosimilar recombinant follitropin alfa preparations versus the reference product (Gonal-F®) in couples undergoing assisted reproductive technology treatment: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2023. – Vol. 21(1). – P. 68. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01114-5>. **Erratum for: *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19(1). – P. 51.**

Данные авторов:

Ермекбаева Б.А. (корреспондирующий автор) – ведущий научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан, тел.: +77017266283, e-mail: bakytgul@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1407-6332>

Гуляев А.Е. – ведущий научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан, тел.: +77013146390, e-mail: akin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-6429>

Адрес для корреспонденции: Ермекбаева Б.А., Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, просп. Кабанбай Батыра 53, Астана 010000, Республика Казахстан

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Гуляев А.Е.,
создание научной статьи – Ермекбаева Б.А.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ОРИГИНАЛЬНЫЕ Фоллитропины vs. биосимиляры В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ»

24 апреля 2023 года, г. Алматы

На фармацевтическом рынке Казахстана появляются аналоги оригинальных биотехнологических препаратов, биосимиляры – новая эра в лечении тяжелых заболеваний, определяющая современные подходы в экономике здравоохранения.

Проведенные к настоящему времени исследования доказали существенные различия в эффективности, безопасности терапии между оригинальными и воспроизведенными биотехнологическими препаратами (биосимилярами). Несмотря на множество свидетельств терапевтической неэквивалентности, существует опасность “механического” замещения оригинальных препаратов на биосимиляры в связи с более низкой стоимостью. Сложившаяся ситуация требует дифференцированного подхода к регистрации воспроизведенных биологических препаратов и пересмотра стандартов их допуска к клиническому применению.

24 апреля 2023 года в г. Алматы состоялся Междисциплинарный Совет Экспертов «Оригинальные фоллитропины vs. биосимиляры в программах вспомогательных репродуктивных технологий». Инициатором и организатором Совета Экспертов выступила Казахская Ассоциация Репродуктивной Медицины (КАРМ).

Участниками Совета Экспертов стали специалисты в области репродуктивной медицины, клинической фармакологии, химии, эмбриологии.

Цель мероприятия: изучение мировой практики, опыта применения, аспектов фармакоэкономики, а также личного опыта использования биосимиляров в программах вспомогательных репродуктивных технологий, дискуссия о различиях с оригинальными препаратами, рисках и научных данных в области применения биосимиляров и оригинальных фоллитропинов.

На Совете экспертов были заслушаны доклады:

1. Локшина Вячеслава Нотановича, доктора медицинских наук, академика НАН РК, президента КАРМ, профессора, президента Международной Академии Репродуктологии, директора МКЦР «Персона»: «Актуальность проблемы применения биосимиляров в практике ВРТ»

2. Кузденбаевой Раисы Салмаганбетовны, д. м. н., профессора, Академика НАН РК, руководителя Научно-образовательного центра Территориального филиала РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМиФК МЗ РК в г. Алматы. Лауреата Государственной премии РК в области науки, техники и образования (2001 г.), академика Академии профилактической медицины Казахстана, академика Академии клинической и фундаментальной медицины, Президента ОО «Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», члена Европейской Ассоциации клинических фармакологов и терапевтов: «Единство и борьба противоположностей. Почему не все фоллитропины одинаковы с точки зрения клинического фармаколога»

3. Валиева Равиля Камилевича, к.м.н., главного репродуктолога УЗ г. Алматы, главного врача Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA» к. м. н.: «Фокус на пациента, сравнение эффективности фоллитропинов, польза и риски с точки зрения врача репродуктолога»

4. Абшекеновой Айгерим, врача-репродуктолога международного Центра «Персона»: «Результаты клинического применения биосимиляра фоллитропина альфа»

5. Берилло Дмитрий Александровича, доктора PhD, ассоциированного профессора Института геологии и нефтегазового дела им. К. Турысова кафедры химической и биохимической инженерии, доцента кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники: «Сравнительный анализ физико-химических свойств оригинальных и биоаналогичных препаратов рекомбинантного фоллитропина альфа»

6. Ерембаевой Бакытгуль Абкеновны, д. м. н., профессора, ведущего научного сотрудника National Laboratory Astana, Назарбаев Университет: «Фармакоэкономические аспекты применения фоллитропинов».

Участники Совета экспертов отметили:

1. Замена оригинального препарата на биосимиляр должна быть обоснована, она не может проводиться автоматически как синонимическая замена.

2. Необходимо проработать вопрос о возможности принятия решения о том, что ряд лекарственных средств, в том числе и некоторые биотехнологические препараты, составляют исключение из общего правила при размещении государственных заказов и могут закупаться не по международным непатентованным, а по торговым наименованиям на законодательном уровне. Окончательное решение о применении биосимиляра принимает врач под свою ответственность.

3. Для всех биосимиляров должен предоставляться план управления рисками – программа долгосрочного контроля безопасности терапии, направленная на выявление всех клинически значимых признаков иммуногенности и других нежелательных эффектов после регистрации препарата. При этом для адекватного учета информации по нежелательным эффектам необходимо использование не МНН, а именно торгового названия препарата, что позволит четко дифференцировать биосимиляры и оригинальные ЛС.

4. Для максимизации эффективности государственной программы «Аңсаған Сәби» при выборе тактики для каждой конкретной пациентки с бесплодием необходимо принимать во внимание международный опыт, данные доказательной медицины, рандомизированных клинических исследований и метаанализов, которые доказывают эффективность, безопасность и экономическое преимущество препаратов.

Участники совета Экспертов, рассмотрев и изучив все аспекты применения оригинальных фоллитропинов и биосимиляров в программах вспомогательных репродуктивных технологий в Республике Казахстан, пришли к выводам, что необходимо прорабатывать этот вопрос всесторонне и тщательно, с учетом всех возможных рисков, что позволит поддерживать эффективность программ ВРТ на должном уровне, избегать развития нежелательных явлений и минимизировать риски; и выработали следующие **РЕКОМЕНДАЦИИ:**

Министерству здравоохранения Республики Казахстан:

- Учитывать при составлении клинических протоколов не только официальные инструкции препаратов, но и данные многоцентровых клинических исследований, проведенных в странах Европы, США – по включению эффективных и безопасных препаратов для проведения программ ВРТ.

Специалистам здравоохранения:

Согласно приказу МЗ РК № ҚР ДСМ-320/2020 «Об утверждении правил проведения фармаконадзора и мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий», параграф 2, пункт 2, держатели регистрационного удостоверения лекарственного препарата, находящегося в обращении на территории Республики Казахстан обеспечивают:

- Наличие уполномоченного лица по фармаконадзору на территории Республики Казахстан или стран ЕАЭС и контактного лица по фармаконадзору на территории Республики Казахстан, а также уведомление экспертной организации об изменении контактной информации или смене уполномоченного лица (контактного лица) по фармаконадзору;
- Создание и поддержание в актуальном состоянии мастер-файла системы фармаконадзора;
- Ведение базы данных о выявленных нежелательных последствиях применения лекарственного препарата на территории Республики Казахстан;
- Уведомление экспертной организации о любых запретах или ограничениях в применении, принятых в других странах, в отношении зарегистрированного в Республике Казахстан лекарственного средства, а также о любой новой информации, влияющей на оценку соотношения «польза-риск».

При осуществлении фармаконадзора необходимо использовать не МНН, а именно торгового названия ЛС.

«Автоматическое» замещение биопрепаратов на их биосимиляры недопустимо, поскольку может повлечь клинически значимые последствия для здоровья пациента.

Имеется необходимость проведения ряда образовательных мероприятий, направленных на повышение осведомленности специалистов-репродуктологов о данных полученного личного опыта применения биосимиляров, общемировых данных и научных данных по воспроизведенным препаратам

Необходимо разработать и внедрить Национальный Регистр пациентов с бесплодием.

Уважаемые коллеги! Предлагаем вашему вниманию проект Кодекса профессиональной этики специалистов клиник ВРТ КАРМ и приглашаем к обсуждению данного проекта, которое состоится в рамках XV Международного Конгресса КАРМ в Алматы 10-11 ноября 2023 года

ПРОЕКТ

КОДЕКС ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИКИ СПЕЦИАЛИСТОВ КЛИНИК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ КАРМ

Преамбула

Специалисты клиник вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Республики Казахстан – члены КАРМ, руководствуясь ст. 29 Конституции Республики Казахстан и Кодексом Республики Казахстан от 7 июля 2020 г. № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения», соответствующими приказами Министерства здравоохранения РК, а также положениями Кодекса чести медицинских и фармацевтических работников РК от 23 декабря 2020 г., руководств Комитета по этике Европейской ассоциации репродукции человека (ESHRE);

осознавая важность высокого уровня профессиональной ответственности и духа сотрудничества специалистов клиник, участвующих в организации и применении ВРТ;

понимая свою особую миссию в обществе, в т.ч. в обеспечении демографического благополучия страны;

учитывая необходимость соблюдения в деятельности специалистов клиник ВРТ, наряду с правовыми нормами, этических правил как формы профессионального саморегулирования;

утверждая верховенство интересов пациента и неукоснительного соблюдения врачом взятых на себя обязательств;

признавая репродуктивное здоровье и репродуктивную медицину особо деликатной областью деятельности и взаимодействий, особую роль доверия населения к специалистам области ВРТ;

принимают настоящий Кодекс профессиональной этики специалистов клиник ВРТ КАРМ (далее – Этический кодекс КАРМ), устанавливая следующие этические нормы регулирования взаимодействия и правила поведения, которым рекомендуется следовать членам КАРМ.

Статья 1. Базовые принципы

1. Свобода репродуктивного выбора, охрана репродуктивного здоровья, соблюдение репродуктивных прав гарантированы нормами Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».

2. Базовые этические принципы деятельности в области ВРТ – честность, гуманность, профессиональная компетентность, порядочность, конфиденциальность информации, пациенториентированность. Они определяют этические нормы взаимоотношений с пациентами и членами их семей и нормы коллегиальных отношений.

3. Благополучие пациента лежит в основе любых медицинских решений.

4. Специалист области ВРТ:

- неукоснительно соблюдает нормы этики;
- не допускает проявлений неэтичного поведения во взаимодействии с пациентами и коллегами, представителями общественности и СМИ;
- избегает действий, которые могут причинить ущерб собственной репутации, репутации коллег или медицинской организации.

Статья 2. Этическое регулирование отношений с пациентами

Достижение благополучия пациента основано на доверительном терапевтическом сотрудничестве врача и пациента.

Особую значимость в области этически чувствительных и **долговременных** вспомогательных репродуктивных технологий приобретает **обеспечение** непрерывности лечебно-диагностического процесса, ведение пациента на постоянной основе – **с целью поддержания оптимальной стратегии лечения** – специалистами выбранной им медицинской организации.

Самые светлые надежды и горькие разочарования возникают у пациентов применительно к задачам репродуктивной медицины, поэтому потребности, ценности, **намерения** и предпочтения пациента, **а также получение ими всей полноты информации и подтверждение ее понимания**, выступают приоритетом при получении информированного согласия. **Это равным образом важно на всех этапах долгосрочного ведения пациента для предотвращения проблем во время наступления и сохранения беременности, родов и развития ребенка. Особого внимания со стороны специалистов клиник ВРТ требует поддержание психологического благополучия пациентов.**

В отношениях специалистов организации и проведения программ ВРТ с пациентами, родственниками пациентов не этичным является:

- сокрытие информации о балансе успеха и неудач;
- обещание бездоказательных гарантий применительно к ВРТ;
- перевозка эмбрионов для переноса из одной клиники в другую в пределах одного города или региона от одного врача другому;
- разглашение информации, составляющей медицинскую тайну;
- назначение и предоставление терапии, которая не имеет доказательной пользы и требование за нее компенсации;
- любые формы дискриминации, унижения, сексуальных домогательств к пациенту.

Данные нормы обеспечивают формирование взаимного эффективного терапевтического сотрудничества и баланса взаимной ответственности врача и пациента.

Статья 3. Этическое регулирование коллегальных отношений

Специалисты ВРТ - члены КАРМ:

- делают все от них зависящее для консолидации профессионального медицинского сообщества, активно участвуют в работе КАРМ, способствуют защите чести и достоинства своих коллег;
- соблюдают нормативно-правовые акты в сфере здравоохранения, воздерживаются от поступков, способных подорвать авторитет и уважение в обществе к профессии врача.

Во взаимодействиях специалистов организации и проведения программ ВРТ с коллегами и руководством клиник ВРТ не этичным является:

- нарушать принятые медицинской организацией юридические и договорные обязательства;
- давать негативные или двусмысленные оценки действий коллег, в т. ч. в публичных выступлениях;
- предоставлять о себе заведомо недостоверную информацию и информацию рекламного, коммерческого характера («Мы лучшая клиника», «У нас лучшие врачи», «Мы материально поддерживаем коллег за направление к нам пациентов» и т.п.), которая вводит пациентов и их родственников в заблуждение и умаляет профессиональный авторитет коллег и других клиник ВРТ;
- нарушать требование сохранения конфиденциальности сведений, содержащихся в медицинской документации;
- с учетом высокой временной и финансовой затратности приобретения специализации и совершенствования компетенций и навыков в области ВРТ, предпринимать без должных на то оснований переход из одной профильной медицинской организации в другую;
- использовать новые методы диагностики и лечения без прохождения соответствующей подготовки и обучения;
- допускать конфликт интересов, позволять внешним для медицинской организации лицам влиять на действия специалиста ВРТ, связанные с осуществлением ими профессиональных обязанностей;
- нарушать солидарно подтвержденный для всех клиник ВРТ ценовой диапазон, проводить акции с финансовыми затратами, стимулируя тем самым пациентов на переход из одной клиники в другую;
- **нарушать антикоррупционные ограничения, в т.ч. искать и получать преференции применительно к организации программ ВРТ со стороны должностных лиц.**

Соблюдение специалистами ВРТ–членами КАРМ закрепленных в настоящем Кодексе норм учитывается при формировании кадрового резерва, выдвижении на вышестоящие должности, определении поощрений, наложении дисциплинарных взысканий. Соответствующие формулировки вносятся в локальные документы клиник ВРТ.

Статья 4. Порядок исполнения норм Кодекса

Этический кодекс КАРМ является единым для всех специалистов клиник ВРТ Республики Казахстан вне зависимости от их практики в государственных или частных медицинских организациях.

В тех случаях, когда какие-либо вопросы оказываются не урегулированы настоящим Кодексом, специалист ВРТ следует общепринятым принципам морали и нравственности либо обращается за консультацией в Этический комитет КАРМ.

Контроль за соблюдением положений Этического кодекса КАРМ осуществляет Этический комитет КАРМ. Нарушение положений Этического кодекса КАРМ порицается сообществом специалистов ВРТ.

Нарушение положений настоящего Кодекса, повлекшее обращение граждан, нанесение вреда авторитету специалиста, причинение ущерба репутации медицинской организации может рассматриваться в качестве основания для принятия мер общественного воздействия либо привлечения виновной стороны к ответственности согласно нормам действующего законодательства.

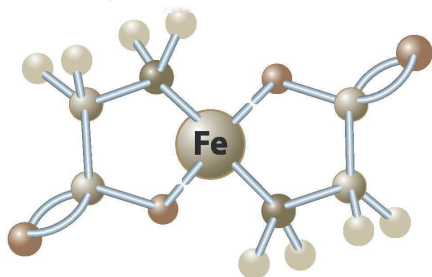
В соответствии с изменениями регуляторных норм, новыми достижениями науки и практики в Этический кодекс КАРМ вносятся коррективы, разрабатываемые Этическим комитетом КАРМ. Утверждение поправок осуществляется на очередном заседании Правления КАРМ.

Документ о согласии с положениями и присоединении к исполнению требований Этического кодекса подписывается руководителями клиник ВРТ на Общем собрании КАРМ. В течение месяца после подписания данного документа руководителями клиник его подписывает каждый врач клиник-членов КАРМ. Документ с подписями о согласии и присоединении к исполнению норм Кодекса хранится в архиве КАРМ.

Легкодоступное железо

Оңай қолжетімді темір. Темір бисглицинаты түріндегі хелатты нысан
Хелатная форма в виде бисглицината железа

- Темірдің жоғары биобелсенді нысаны
- Асқазан-ішек жолы тарапынан темірдің бейорганикалық нысандарымен салыстырғанда сіңу қабілеті жақсырақ
- Жүкті және бала емізетін әйелдер дәрігердің бақылауымен қабылдай алады
- Құрамында глютен, бидай және сүтті қоспалар жоқ
- Вегандар мен вегетарианшылдарға лайық
- Высокобиодоступная форма железа
- Лучшая переносимость по сравнению с неорганическими формами железа со стороны желудочно-кишечного тракта
- Может применяться беременными и кормящими женщинами под наблюдением врача
- Не содержит глютен, пшеницу, молочные компоненты
- Подходит веганам и вегетарианцам



1 капсуланың құрамындағы белсенді заттар:

Темір (темір бисглицинаты 137,5 мг) 25 мг

Шығарылу нысаны: капсулалар, №90

Қолдану жөніндегі ұсынымдар:

Ересектерге тамақпен бірге 1 капсуладан қабылдау керек

Содержание активных веществ в 1 капсуле:

Железо (бисглицинат железа 137,5 мг) 25 мг

Форма выпуска: капсулы, №90

Рекомендации по применению:

Взрослым по 1 капсуле в день во время еды.

THE GOLD STANDARD IN VITAMINS FOR 75 YEARS

Ақпарат Денсаулық сақтау саласындағы мамандарға арналған. Танысу үшін.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Для ознакомления.



+7 (727) 311-14-44

solgar.kz

solgar.kz

Solgar Kazakhstan

*SOLGAR өнімін өткізуге уәкілетті орындар болып дәріханалар ғана табылады
Уполномоченными пунктами реализации продукции компании SOLGAR являются только аптеки*

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ / ББҚ ДӘРІЛІК ҚҰРАЛ ЕМЕС