

REPRODUCTIVE
MEDICINE

scientific
and practical
journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ
МЕДИЦИНА

научно-
практический
журнал



■ **Late blastulation in human embryos and its impact on pregnancy outcome for patients undergoing treatment in an ART clinic**

A.Yu. Kondaurova, K.Yu. Bobrov,
I.B. Arkhangelskaya

■ **Поздняя бластуляция у эмбрионов человека и ее влияние на исход беременности для пациенток, проходящих лечение в клинике ВРТ**

А.Ю. Кондаурова, К.Ю. Бобров,
И.Б. Архангельская

■ **Modern approaches to the prevention of hypertensive conditions during pregnancy: A literature review**

A.M. Kurmanova, D.N. Salimbayeva,
N.M. Mamedalieva, G.G. Urazbayeva, A.T. Terlikbayeva,
Zh.N. Kypshakbayeva, M.Zh. Smailov

■ **Современные подходы к превенции гипертензивных состояний во время беременности: обзор литературы**

А.М. Курманова, Д.Н. Салимбаева,
Н.М. Мамедалиева, Г.Г. Уразбаева, А.Т. Терликбаева,
Ж.Н. Кыпшақбаева, М.Ж. Смайлов

■ **Congenital malformations in children conceived by assisted reproductive technologies in Kazakhstan: A prospective cohort study**

S. Ilmuratova, V. Lokshin, L. Manzhuova, Z. Nurgalieva,
F. Kussainova, A. Bazarbaeva, V. Nekhorosheva,
A. Abshekenova, K. Karimova, Z. Tasanova, A. Babasheva

■ **Врожденные пороки развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане:**

проспективное когортное исследование
С.Х. Ильмуратова, В.Н. Локшин, Л.Н. Манжуова,
Ж.Ж. Нургалиева, Ф.А. Кусаинова, А.А. Базарбаева,
В.А. Нехорошева, А.Т. Абшекенова, К.М. Каримова,
Ж.М. Тасанова, А.М. Бабашева

ISSN: 2303-9949

ISSN (online): 2960-1665

№4 • 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. Дошанова (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. Поляков (Австралия), А.А. Попов (Россия), Г.С. Святова (Казахстан), В. Снеговских (США), А.Е. Тажиева (Казахстан), Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова (Казахстан), Г.Г. Уразбаева (Казахстан), Б.В. Шалекенов (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. Frydman (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.

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

Подписной индекс периодического издания — 76063

Отпечатано в типографии ТОО «Print House Gerona»,
г. Алматы, ул. Сапиева, 30/8, офис 124, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

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

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.

ISSN 2303-9949



9 772303 994126



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. Дошанова (Қазақстан), И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова (Қазақстан), Д.Р. Кайдарова (Қазақстан), Ш.К. Қарибаева (Қазақстан), М.В. Киселева (Россия), А.И. Коркан (Қазақстан), В.С. Корсак (Россия), Н.М. Мамедалиева (Қазақстан), Т.С. Нургожин (Қазақстан), Г.К. Омарова (Қазақстан), М.К. Отарбаев (Қазақстан), А. Поляков (Австралия), А.А. Попов (Россия), Г.С. Святова (Қазақстан), В. Снеговских (США), А.Е. Тажиева (Қазақстан), Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова (Қазақстан), Г.Г. Уразбаева (Қазақстан), Б.В. Шалекенов (Қазақстан), О.В. Шурыгина (Россия)

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 куәлік
Мерзімділігі – жылына 4 рет
Таралу аумағы – Қазақстан Республикасы
Таралымы – 500 дана.

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.

ISSN 2303-9949



9 772303 994126



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. Polyakov (Australia), A.A. Popov (Russia), B.V. Shalekenov (Kazakhstan), O. V. Shurygina (Russia), V. Snegovskikh (USA), G.S. Svyatova (Kazakhstan), T.F. Tatarchuk (Ukraine), A.E. Tazhieva (Kazakhstan), T.M. Ukybasova (Kazakhstan), G.G. Urazbaeva (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.

You can subscribe to the journal at 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.

ISSN 2303-9949



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 Technologies

The potential of introducing electron microscopic examination of human spermatozoa into the practice of the department of assisted reproductive technologies

D.V. Zadubenko, V.N. Lokshin, G.S. Zykova, E.E. Bragina, Z.G. Aytasheva, R.V. Zadubenko, V.A. Golichenkov

Late blastulation in human embryos and its impact on pregnancy outcome for patients undergoing treatment in an ART clinic

A.Yu. Kondaurova, K.Yu. Bobrov, I.B. Arkhangelskaya

Improved sperm selection strategies as a treatment for infertility

E.S. Leontyeva, A.V. Kim, I.A. Zastavskiy

Pregnancy Pathology

Placental growth factor level in blood and urine in the first half of pregnancy: cross-sectional study

M. Kuspanova, A. Gaiday, S. Sakhanova, S. Bermagambetova, Zh. Amirbekova, G. Oralatayeva, A. Tussupkaliyev

Extragenital Pathology in Pregnancy

Somatic diseases of the mother and preterm birth

R.Zh. Seisebayeva, S. Sayrankyzy, Zh.Zh. Nurgaliev, N.A. Sagaibaeva, G.M. Abdullaeva, G. Taneeva

Modern approaches to the prevention of hypertensive conditions during pregnancy:

A literature review

A.M. Kurmanova, D.N. Salimbayeva, N.M. Mamedaliyeva, G.G. Urazbayeva, A.T. Terlikbayeva, Zh.N. Kypshakbayeva, M.Zh. Smailov

Female Health

Incomplete secretory remodeling of the extracellular matrix of the endometrium is associated with recrudescence reproductive losses

N.M. Oshakhtiyeva, E.K. Kamyschanskiy, L.V. Chernova, Zh.T. Amirbekova

Comparative analysis of cytological and histological examination in abnormal colposcopic pictures:

A literature review

A.N. Kuatbai, Z.T. Gabdilashimova, Z.G. Khamidullina

Содержание

От главного редактора

Вспомогательные репродуктивные технологии

Потенциал внедрения электронно-микроскопического исследования сперматозоидов человека в практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий

Д.В. Задубенко, В.Н. Локшин, Г.С. Зыкова, Е.Е. Брагина, З.Г. Айташева, Р.В. Задубенко, В.А. Голиченков

Поздняя бластуляция у эмбрионов человека и ее влияние на исход беременности для пациенток, проходящих лечение в клинике ВРТ

А.Ю. Кондаурова, К.Ю. Бобров, И.Б. Архангельская

Усовершенствованные стратегии отбора сперматозоидов как средство лечения бесплодия

Е.С. Леонтьева, А.В. Ким, И.А. Заставский

Патологии беременности

Уровень плацентарного фактора роста в крови и моче в первой половине беременности: поперечное исследование

М. Куспанова, А. Гайдай, С. Саханова, С. Бермагамбетова, Ж. Амирбекова, Г. Оралатаева, А. Тусупкалиев

Экстрагенитальная патология беременности

Соматические заболевания матери и преждевременные роды

Р.Ж. Сейсебаева, С. Сайранқызы, Ж.Ж. Нурғалиева, Н.А. Сағатбаева, Г.М. Абдуллаева, Г. Танеева

Современные подходы к превенции гипертензивных состояний во время беременности: обзор литературы

А.М. Курманова, Д.Н. Салимбаева, Н.М. Мамедалиева, Г.Г. Уразбаева, А.Т. Терликбаева, Ж.Н. Кыпшақбаева, М.Ж. Смайлов

Женское здоровье

Неполноценное секреторное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными потерями

Н.М. Ошахтиева, Е.К. Камышанский, Л.В. Чернова, Ж.Т. Амирбекова

Сравнительный анализ цитологического и гистологического исследования при аномальных кольпоскопических картинах: обзор литературы

А.Н. Қуатбай, З.Т. Габдильшимова, З.Г. Хамидуллина

Мазмұны

Бас редактордан

Қосалқы репродуктивті технологиялар

Адам сперматозоидтарының электрондық микроскопиялық зерттеуін көмекші репродуктивтік технологиялар тәжірибесіне енгізу әлеуеті

Д.В. Задубенко, В.Н. Локшин, Г.С. Зыкова, Е.Е. Брагина, З.Г. Айташева, Р.В. Задубенко, В.А. Голиченков

ҚРТ клиникасында емделетін пациенттер үшін адам эмбриондарындағы кеш бластуляция және оның жүктілік нәтижесіне әсері

А.Ю. Кондаурова, К.Ю. Бобров, И.Б. Архангельская

Бекіздікті емдеу ретіндегі сперматозоидтарды таңдаудың жақсартылған стратегиялары

Е.С. Леонтьева, А.В. Ким, И.А. Заставский

Жүктілік патологиясы

Жүктіліктің бірінші жартысындағы қан мен зәрдегі плацентарлы өсу факторының деңгейі: көлденең зерттеу

М.Куспанова, А.Гайдай, С.Саханова, С.Бермагамбетова, Ж.Амирбекова, Г.Оралатаева, А.Тусупкалиев

Жүктіліктің экстрагенитальды патологиясы

Анасының соматикалық аурулары және мерзімінен ерте туылу

Р.Ж. Сейсебаева, С. Сайранқызы, Ж.Ж. Нурғалиева, Н.А. Сағатбаева, Г.М. Абдуллаева, Г. Танеева

Жүктілік кезіндегі гипертензиялық жағдайлардың алдын алудың заманауи тәсілдері: әдебиетке шолу

А.М. Курманова, Д.Н. Салимбаева, Н.М. Мамедалиева, Г.Г. Уразбаева, А.Т. Терликбаева, Ж.Н. Кыпшақбаева, М.Ж. Смайлов

Әйелдер денсаулығы

Эндометрийдің экстрацеллюлярлық матрицасының жеткіліксіз секреторлық қайта құрылуы рецидивті репродуктивті жоғалтулармен байланысты

Н.М. Ошахтиева, Е.К. Камышанский, Л.В. Чернова, Ж.Т. Амирбекова

Аномальды кольпоскопиялық суреттердегі цитологиялық және гистологиялық зерттеулерді салыстырмалы талдау: әдебиетке шолу

А.Н. Қуатбай, З.Т. Габдильшимова, З.Г. Хамидуллина



<p>The importance of various factors in the development of female primary infertility: A literature review</p>	<p>Значение различных факторов в развитии женского первичного бесплодия: обзор литературы</p>	<p>Әйелдердің біріншілік бедеулігінің дамуындағы әртүрлі факторлардың маңызы: әдебиетке шолу</p>	67
<p><i>G. Zhurabekova, G. Toichiyeva, L.K. Sarsenova, Z. Oralkhan, N. Bershina, A. Berdalina, L. Bimaganbetova, O. Kim, A. Balmagambetova, T. Akhayeveva</i></p>	<p><i>Г.А. Журабекова, Г.К. Тойчиева, Л.К. Сарсенова, Ж. Оралхан, Н.В. Бершина, А.К. Бердалинова, Л.Ш. Бимаганбетова, О.В. Ким, А.Д. Балмагамбетова, Т.А. Ахаева</i></p>	<p><i>Г.А. Журабекова, Г.К. Тойчиева, Л.К. Сарсенова, Ж. Оралхан, Н.В. Бершина, А.К. Бердалинова, Л.Ш. Бимаганбетова, О.В. Ким, А.Д. Балмагамбетова, Т.А. Ахаева</i></p>	
<p>Treatment outcomes in patients with nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH)</p>	<p>Результаты лечения пациенток с впервые выявленными неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников</p>	<p>Алғаш рет анықталған бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясының классикалық емес формалары бар науқастарды емдеу нәтижелері</p>	78
<p><i>G.T. Rapikhova, A.V. Yankovskaya</i></p>	<p><i>Г.Т. Рапихова, А.В. Янковская</i></p>	<p><i>Г.Т. Рапихова, А.В. Янковская</i></p>	
<p><i>ART Children</i></p>	<p><i>Дети после ВРТ</i></p>	<p><i>ҚРТ-дан арқылы балалар</i></p>	
<p>Congenital malformations in children conceived by assisted reproductive technologies in Kazakhstan: A prospective cohort study</p>	<p>Врожденные пороки развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане: проспективное когортное исследование</p>	<p>Қазақстанда көмекші репродуктивті технологиялардың көмегімен дүниеге келген балалардың туа біткен ақаулары: перспективалық когорттық зерттеу</p>	88
<p><i>S. Ilmuratova, V. Lokshin, L. Manzhurova, Z. Nurgalieva, F. Kussainova, A. Bazarbaeva, V. Nekhorosheva, A. Abshekenova, K. Karimova, Z. Tasanova, A. Babasheva</i></p>	<p><i>С.Х. Ильмуратова, В.Н. Локишин, Л.Н. Манжуова, Ж.Ж. Нурғалиева, Ф.А. Құсайынова, А.А. Базарбаева, В.А. Нехорошева, А.Т. Абшекенова, К.М. Қаримова, Ж.М. Тасанова, А.М. Бабашева</i></p>	<p><i>С.Х. Ильмуратова, В.Н. Локишин, Л.Н. Манжуова, Ж.Ж. Нурғалиева, Ф.А. Құсайынова, А.А. Базарбаева, В.А. Нехорошева, А.Т. Абшекенова, К.М. Қаримова, Ж.М. Тасанова, А.М. Бабашева</i></p>	
<p><i>Early Childhood Health</i></p>	<p><i>Проблемы раннего детского возраста</i></p>	<p><i>Ерте балалық шақтағы проблемалар</i></p>	
<p>Simultaneous correction of esophageal and duodenal atresia in a newborn: A clinical case</p>	<p>Симультанная коррекция атрезии пищевода и дуоденальной атрезии у новорожденного: клинический случай</p>	<p>Нәрестедегі өнеш атрезиясы мен дуоденальды атрезиясын бір мезгілде түзету: клиникалық жағдай</p>	99
<p><i>Zh.N. Sakuov, D.Z. Rustemov, D.B. Jenalayeve, V.M. Lozovoy, N.B. Mukhаметкалиев, Sh.K. Shayakhmetov</i></p>	<p><i>Ж.Н. Сакуов, Д.З. Рустемов, Д.Б. Дженалаев, В.М. Лозовой, Н.Б. Мухаметкалиев, Ш.К. Шаяхметов</i></p>	<p><i>Ж.Н. Сакуов, Д.З. Рустемов, Д.Б. Дженалаев, В.М. Лозовой, Н.Б. Мухаметкалиев, Ш.К. Шаяхметов</i></p>	
<p>The importance of calretinin in the diagnosis of Hirschsprung's disease</p>	<p>Значение кальретинина в диагностике болезни Гиршпрунга</p>	<p>Гиршпрунг ауруын диагностикалаудағы кальретининнің маңызы</p>	105
<p><i>G.T. Kaukenbayeva, R.Z. Boranbayeva, R.R. Aipov, G.B. Alтынbayeva, M.M. Kalabayeva, A.F. Makhneva, A.N. Bekisheva, A.A. Baiguttiyeva, K.S. Ashirbai</i></p>	<p><i>Г.Т. Каукенбаева, Р.З. Боранбаева, Р.Р. Аипов, Г.Б. Алтынбаева, М.М. Калабаева, А.Ф. Махнева, А.Н. Бекишева, А.А. Байгуттиева, К.С. Аширбай</i></p>	<p><i>Г.Т. Каукенбаева, Р.З. Боранбаева, Р.Р. Аипов, Г.Б. Алтынбаева, М.М. Калабаева, А.Ф. Махнева, А.Н. Бекишева, А.А. Байгуттиева, К.С. Аширбай</i></p>	
<p><i>Clinical Case</i></p>	<p><i>Случай из практики</i></p>	<p><i>Тәжірибеден алынған жағдай</i></p>	
<p>Clinical case of pregnancy prolongation in a woman in a vegetative state</p>	<p>Клинический случай пролонгирования беременности женщины в вегетативном состоянии</p>	<p>Вегетативті күйде жатқан әйелдің жүктілігін ұзарту туралы клиникалық жағдай</p>	112
<p><i>Sh.K. Sarmuldayeve, V.I. Pak, T.A. Kochetkova, Zh.N. Kypshakbayeva, Sh.U. Alieva</i></p>	<p><i>Ш.К. Сармұлдаева, В.И. Пак, Т.А. Кочеткова, Ж.Н. Қытшақбаева, Ш.У. Алиева</i></p>	<p><i>Ш.К. Сармұлдаева, В.И. Пак, Т.А. Кочеткова, Ж.Н. Қытшақбаева, Ш.У. Алиева</i></p>	
<p>Primary ciliary dyskinesia in children, Kartagener syndrome: A clinical case</p>	<p>Первичная цилиарная дискинезия у детей, синдром Картагенера: клинический случай</p>	<p>Балалардағы біріншілік цилиарлы дискинезия, Картагенер синдромы: клиникалық жағдай</p>	118
<p><i>Zh.Zh. Nurgaliyeva, R.Zh. Seisebaeva, A.K. Dusanova, N.T. Zhanuzakova, A.G. Zaitova, A.Sh. Tainekova</i></p>	<p><i>Ж.Ж. Нурғалиева, Р.Ж. Сейсебаева, А.К. Дусанова, Н.Т. Жанұзақова, А.Г. Зайтова, А.Ш. Тайнекова</i></p>	<p><i>Ж.Ж. Нурғалиева, Р.Ж. Сейсебаева, А.К. Дусанова, Н.Т. Жанұзақова, А.Г. Зайтова, А.Ш. Тайнекова</i></p>	
<p><i>Reproductive Health</i></p>	<p><i>Репродуктивное здоровье</i></p>	<p><i>Репродуктивті денсаулық</i></p>	
<p>Innovative approaches to programs for strengthening the reproductive health of student youth: A literature review</p>	<p>Иновационные подходы к программам по укреплению репродуктивного здоровья студенческой молодежи: обзор литературы</p>	<p>Студент жастардың репродуктивті денсаулығын нығайту бағдарламаларына инновациялық тәсілдер: әдебиетке шолу</p>	127
<p><i>A.M. Kurmanova, K.S. Bolat, T.V. Popova, A.K. Ayzbekov, G.B. Alтынbayeva, G.A. Zhaimyrzayeva</i></p>	<p><i>А.М. Құрманова, К.С. Болат, Т.В. Попова, Г.Б. Алтынбаева, А.К. Аязбеков, Г.А. Жаймырзаева</i></p>	<p><i>А.М. Құрманова, К.С. Болат, Т.В. Попова, А.Қ. Аязбеков, Г.Б. Алтынбаева, Г.А. Жаймырзаева</i></p>	
<p>To the 65th anniversary of Doctor of Medical Sciences, professor Vyacheslav Notanovich Lokshin</p>	<p>К 65-летию юбилею доктора медицинских наук, профессора Вячеслава Нотановича Локшина</p>	<p>Медицина ғылымдарының докторы, профессор Вячеслав Нотанович Локшиннің 65 жылдық мерейтойына</p>	136

От Главного редактора

Дорогие коллеги,



Локшин Вячеслав Нотанович
редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

От имени Правления КАРМ и редколлегии журнала «Репродуктивная медицина» сердечно поздравляю Вас с наступающим 2024 годом!

В ноябре мы вместе провели XV Международный конгресс «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ» и отметили 15-летие нашей Ассоциации. Форум собрал около 7000 участников из 24 стран мира, спикерами конгресса были известные ученые и практики из 22 государств. За заслуги в развитии ВРТ медалью в честь 15-летия КАРМ были награждены пионеры ВРТ и наши коллеги, стоявшие у истоков нового направления в казахстанской медицине.

Форум стал рекордным по числу выступлений и докладов. Пост-релиз конгресса публикуется в настоящем номере журнала. Тезисы выступлений выйдут отдельным приложением к настоящему номеру журнала.

Наш традиционный конгресс определил основные направления развития ВРТ в нашей стране, поставил конкретные задачи перед врачами и клиниками, дал оценку большой

организационной работе по оптимизации диагностики и лечения пациентов с бесплодием. Успешно завершается трехлетний этап инициированной президентом Казахстана программы «Аңсаган сәби». 18 клиник ВРТ успешно завершили все выделенные ФОСМС на 2021-2023 гг. 21000 циклов ЭКО.

По результатам 2021-2022 гг., кумулятивный показатель «take home baby» составил более 40%, в стране родилось более 6000 детей. И это только результат неполных двух лет!

В процессе завершения находятся 4 клинических протокола по бесплодию и ВРТ, разработаны критерии оценки работы клиники ВРТ, среди которых основными являются частота наступления беременности и показатель многоплодия, выделенный ESHRE как один из наиболее важных. Среди критериев – уровень подготовки специалистов и инвестиции в развитие клиники, внедрение новых технологий.

В процессе подготовки к конгрессу мы много говорили о необходимости повышения статуса врача, этических принципах здоровой конкуренции и ведения бизнеса. Результатом стало открытое принятие Этического кодекса КАРМ, присоединение к которому подписали все ВРТ клиники страны. Убежден, что сам факт признания проблемы и определения путей ее решения сделает нашу работу более успешной, ориентированной на нужды пациентов, и позволит осуществлять совместные проекты в области развития ВРТ в нашей стране.

Уходящий 2023 г. был вполне успешным: достигнуты намеченные планы, впервые в нашей истории мы завершили первое клиническое исследование, общими усилиями издали книгу «ВРТ В КАЗАХСТАНЕ» – первый совместный труд.

Тезисы выступлений на XV Международном юбилейном конгрессе КАРМ (10-11 ноября 2023, Алматы, Казахстан) изданы в специальном приложении к нашему журналу, размещенном на сайте www.repromed.kz.

Как и раньше, я приглашаю коллег к дискуссии и обмену опытом по вопросам, имеющим как практическое и теоретическое значение для развития репродуктивной медицины.

В преддверии Нового 2024 года я желаю Вам, дорогие коллеги, крепкого здоровья, благополучия, большого счастья, новых успехов и Удачи!

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

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.7-12>

УДК: 576.08

Потенциал внедрения электронно-микроскопического исследования сперматозоидов человека в практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий

Д.В. Задубенко¹, В.Н. Локшин², Г.С. Зыкова³, Е.Е. Брагина⁴, З.Г. Айташева¹,
Р.В. Задубенко¹, В.А. Голиченков⁵

¹НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

²МКЦР «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан;

³ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация;

⁴НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского, Москва, Российская Федерация;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Обусловленное астенозооспермией (АЗС) и тератозооспермией (ТЗС) бесплодие является серьезной медицинской и социальной проблемой. Согласно данным собственных исследований, в совокупности на долю их изолированных и сочетанных форм приходится свыше 60% мужского фактора бесплодия [1]. Подобные нарушения могут быть генетически детерминированы, однако в настоящее время на территории Евразийского Экономического Союза отсутствуют коммерчески доступные панели для определения генетически обусловленных нарушений морфологии и подвижности сперматозоидов. Электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС) представляет собой перспективный метод, позволяющий визуализировать и анализировать структурные аномалии сперматозоидов на уровне, недоступном для других методов.

Цель исследования – показать возможности электронно-микроскопического исследования сперматозоидов при диагностике астенотератозооспермии.

Материалы и методы: Исследование включало трансмиссионную электронную микроскопию сперматозоидов. Нативную сперму разбавляли и фиксировали 2,5% глутаровым альдегидом. Ультратонкие срезы были получены на микротоме UltraCut III. Анализ проводился на электронном микроскопе JEM-1011 с увеличениями x4000, x25000.

Результаты: В ходе исследования были получены снимки, иллюстрирующие типы структурных аномалий, ассоциированных с АТЗС. Сперматозоиды были проанализированы при разном увеличении для выявления общего вида, аномалий аксонемы, хроматина ядра и митохондрий.

Заключение: ЭМИС представляет собой инструмент для подробного анализа морфологии сперматозоидов у пациентов с АЗС, ТЗС и при их сочетании. Полученные данные обеспечивают основу для более точной диагностики и персонализированного подхода к лечению, способствуя повышению эффективности в преодолении бесплодия.

Ключевые слова: электронная микроскопия, тератозооспермия (ТЗС), астенозооспермия (АЗС), астенотератозооспермия (АТЗС), морфология сперматозоидов, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Для цитирования: Задубенко Д., Локшин В., Зыкова Г., Брагина Е., Айташева З., Задубенко Р., Голиченков В. Потенциал внедрения электронно-микроскопического исследования сперматозоидов человека в практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 7-12.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.7-12>

The potential of introducing electron microscopic examination of human spermatozoa into the practice of the department of assisted reproductive technologies

D.V. Zadubenko¹, V.N. Lokshin², G.S. Zyкова³, E.E. Bragina⁴, Z.G. Aytasheva¹,
R.V. Zadubenko¹, V.A. Golichenkov⁵

¹«Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, Republic of Kazakhstan;

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

³«Southern Federal University» SFedU, Rostov-on-Don, Russian Federation;

⁴A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology MSU, Moscow, Russian Federation;

⁵«Lomonosov Moscow State University» Federal State Budget Educational Institution of Higher Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance: Infertility caused by asthenozoospermia (AZS) and teratozoospermia (TZS) is a serious medical and social problem. According to our research, isolated and combined forms of AZS and TZS account for over 60% of male factor infertility [1]. These disorders may have a genetic basis; however, within the Eurasian Economic Union, there are no commercially available panels for identifying genetically determined abnormalities in the morphology and motility of spermatozoa. Transmission electron microscopy of spermatozoa (TEM-S) emerges as a promising method, enabling the visualization and analysis of structural anomalies in spermatozoa at a level inaccessible by other methods.

The study aimed to demonstrate the TEM-S potential in diagnosing asthenoteratozoospermia.

Materials and Methods: The study involved transmission electron microscopy of spermatozoa. Native sperm was diluted and fixed with 2.5% glutaraldehyde. Ultrathin sections were obtained using an UltraCut III microtome. Analysis was conducted on a JEM-1011 electron microscope with magnifications of x4000 and x25000.

Results: The study produced images illustrating various structural anomalies associated with asthenoteratozoospermia (ATZS). Spermatozoa were analyzed at different magnifications to identify overall appearance, anomalies in the axoneme, chromatin of the nucleus, and mitochondria. **Conclusion:** TEM-S is a powerful tool for a detailed sperm morphology analysis in patients with AZS and TZS. The obtained data lay the foundation for more accurate diagnostics and a personalized approach to treatment, contributing to increased effectiveness in overcoming infertility.

Keywords: electron microscopy, asthenoteratozoospermia (ATZS), teratozoospermia (TZS), asthenozoospermia (AZS), sperm morphology, assisted reproductive technology (ART).

How to cite: Zadubenko D, Lokshin V, Zykova G, Bragina E, Aytasheva Z, Zadubenko R, Golichenkov V. The potential of introducing electron microscopic examination of human spermatozoa into the practice of the department of assisted reproductive technologies. *Reprod. Med.* 2023;(4):7-12.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.7-12>

Адам сперматозоидтарының электрондық микроскопиялық зерттеуін көмекші репродуктивтік технологиялар тәжірибесіне енгізу әлеуеті

Д.В. Задубенко¹, В.Н. Локишин², Г.С. Зыкова³, Е.Е. Брагина⁴, З.Г. Айташева¹, Р.В. Задубенко¹, В.А. Голиченков⁵

¹ «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» ҚЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

² «PERSONA» ХРКО, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³ «Оңтүстік федералдық университеті» ЖКББ ФМАОО, Ростов-на-Дону, Ресей Федерациясы;

⁴ А.Н. Белозерский атындағы физикалық және химиялық биологиялық ғылыми-зерттеу институты, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

⁵ «М.В. Ломоносов атындағы Мәскеу Мемлекеттік университеті» ФМБ ЖОО, Мәскеу, Ресей Федерациясы.

АНДАТПА

Өзектілігі: Астенозооспермия (АЗС) мен тератозооспермиядан (ТЗС) туындаған бедеулік күрделі медициналық және әлеуметтік мәселе болып табылады. Біздің жеке зерттеулерімізге сәйкес, жалпы алғанда олардың оқшауланған және біріктірілген түрлері ер бедеулігінің 60% -дан астамын құрайды [1]. Мұндай бұзылыстар генетикалық себептерге байланысты болуы мүмкін. Бірақ қазіргі уақытта Еуразиялық экономикалық одақ аумағында сперматозоидтардың морфологиясы мен қозғалғыштығының генетикалық бұзылыстарымен негізделген себептерін анықтайтын коммерциялық қол жетімді панельдер жоқ. Сперматозоидтардың электронды микроскопиялық зерттеуі (СЭМЗ) құрылымдық ауытқуларын визуализациялауға және талдауға мүмкіндік беретін перспективалық әдіс болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: Астенотератозооспермия (АТЗС) диагностикасында ЭМИС мүмкіндіктерін көрсету.

Материалдар мен әдістер: Зерттеуде сперматозоидтардың трансмиссиялық электронды микроскопиясы қолданылды. Жергілікті сперматозоидты сұйытып 2,5% глутаральдегидпен бекіттік. Өте жұқа кесінділер UltraCut III микротомының көмегімен алынды. Талдау x4000, x25000 үлкейтетін JEM-1011 электронды микроскопында жүргізілді.

Нәтижелер: Зерттеу барысында астенотератозооспермиямен байланысты сперматозоидтардың құрылымдық ауытқулардың түрлерін көрсететін суреттер алынды. Жалпы сыртқы түрін, аксонемалық ауытқуларды, ядролық хроматинді және митохондрияларды анықтау үшін сперматозоидтар әртүрлі үлкейтулерде талданды.

Қорытынды: СЭМЗ астенозооспермия, тератозооспермия және олардың комбинациясы бар науқастарда сперматозоидтардың морфологиясын егжей-тегжейлі талдау құралы болып табылады. Алынған деректер бедеулікті жену тиімділігін арттыруға көмектесе отырып, нақты диагноз қоюға және жекелендірілген емдеуге негіз болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: электронды микроскопия, тератозооспермия (ТЗС), астенозооспермия (АЗС), астенотератозооспермия (АТЗС), сперматозоидтардың морфологиясы, көмекші репродуктивтік технологиялар (КРТ).

Введение: Отклонения сперматозоидов и семенной плазмы являются причиной бесплодного брака примерно в 50% случаев [2]. Астенотератозооспермия (АТЗС), возникающая в результате умеренных или тяжелых морфологических дефектов жгутика сперматозоидов имеет генетически детерминированную природу [3]. В частности, за последнее десятилетие была проведена большая работа по генетическому исследованию множественных морфологических аномалий жгутика (ММАЖ) сперматозоидов [4-6]. Сообщается о связи ММАЖ и мутаций в генах CFAR43 и CFAR44, при этом доля сперматозоидов с аномальными жгутиками у мужчин с АТЗС, несущих мутантные аллели, составляет от 79,5 до 99,5% [7]. Мутации в гене DNAH1, играющем роль в формировании аксонемы сперматозоидов, ассоциированы с дефектами жгутиков [8]. Варианты DNHD1 и CFAR65 могут оказывать негативный эффект как на структуру аксонемы, так и на строение митохондриальной мембраны [9-10].

Также идентифицированы гены-кандидаты, характерные для других типов аномалий. К самым распространенным морфологическим нарушениям относят дефекты головки, причиной которых могут быть, например: ген AURKC, мутации в котором вызывают макрозооспермию – сперматозоиды с крупной головкой, и мутации DPY19L2, C2CD6, CCIN, GGN, PICK1, SPATA16, ZBP1, отмеченные для глобозоспермии. Мутации в PICK1 приводят к появлению фенотипа, подобного глобозоспермии, однако также существует доказательство его роли в нарушении формирования акросомы, он является причиной ее фрагментации на ранних стадиях сперматогенеза [11]. Описаны случаи тяжелой тератозоспермии (ТЗС) с преобладающими аномалиями аморфной головки, спровоцированной миссенс-вариантом гена эндогенного мейотического ингибитора 2 FBXO43 [12].

В настоящее время на территории Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС) коммерчески недоступны

панели определения генетически детерминированных нарушений морфологии и подвижности сперматозоидов, в связи с чем актуален вопрос по поиску средств принятия решений в отношении пациентов с АТЗС. Одним из таких средств может служить электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС). ЭМИС может дать возможность получить более полную картину типов аномалий у пациентов с АТЗС, определить дальнейшую тактику преодоления бесплодия (тип селекции сперматозоида для ИКСИ, использование донорского материала, дальнейшее обследование).

Цель исследования – показать возможности электронно-микроскопического исследования сперматозоидов при диагностике астенозооспермии.

Материалы и методы: Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии нативную сперму развели изотоническим раствором NaCl (Мосфарм, Россия) в соотношении 1:10, добавляли 0,1 мл фиксатора – 2,5% раствор глутарового альдегида (Ted Pella Inc., США), приготовленный на 0,1M какодильном буфере (pH 7,2) (Sigma, США), центрифугировали при 1500 об/мин (Elmi, Латвия) 15 мин, удаляли надосадочную жидкость, осадок фиксировали тем же фиксатором, дофиксировали 1% раствором осмиевой кислоты (Serva, Германия) и заливали в эпоксидную смолу – эпон (Fluka, Германия). Ультратонкие срезы получали на микротоме UltraCut III (Reichert Jung Optische Werke AG, Австрия), докрашивали водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Akishima, Япония), снабженном камерой Orius SC1000 W (Gatan Inc., Pleasanton CA, США) [13-14]. Общий вид сперматозоидов изучали при увеличении $\times 4000$, акросомы, хроматин ядра и митохондрии – при $\times 25000$, аномалии аксонемы на поперечных срезах жгутиков – при $\times 25000$. В каждом образце анализировали не менее 150 половых клеток [15].

Результаты: Полученные снимки иллюстрируют дефекты морфологии сперматозоидов, которые могут быть причиной нарушений их подвижности и оплодотворяющей функции. На представленном срезе жгутика (рисунок 1)

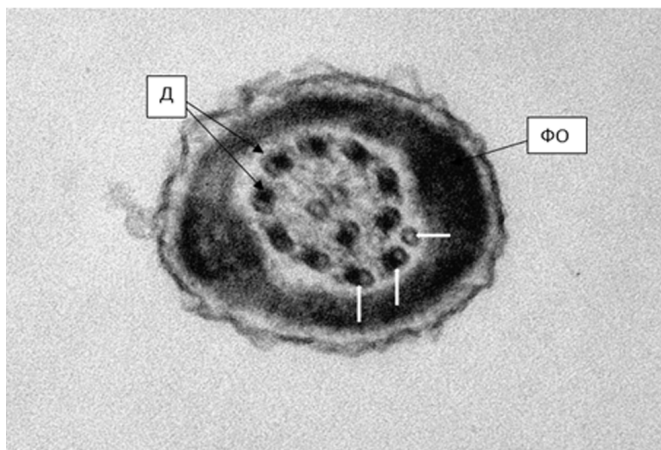


Рисунок 1 – Поперечный срез через жгутик сперматозоида из эякулята пациента с астенозооспермией (аномальное расположение микротрубочек аксонемы. Девятая пара микротрубочек сдвинута к центру аксонемы. Белые стрелки указывают на два добавочных дуплета и добавочную одиночную микротрубочку). ФО – фиброзная оболочка жгутика. Д – дуплеты аксонемы).

Figure 1 – Cross-section through the sperm flagellum from the ejaculate of a patient with asthenozoospermia (abnormal arrangement of axonemal microtubules. The ninth pair of microtubules is shifted to the center of the axon. White arrows indicate two additional doublets and an additional single microtubule. FO – fibrous sheath of the flagellum. D – axoneme doublets).

отчетливо продемонстрирована аномалия аксонемы: неправильное расположение микротрубочек, нарушение количество микротрубочек аксонемы. Нарушения в структуре аксонемы вызывают снижение показателя подвижности в эякуляте, что, в свою очередь, ведет к снижению фертильности. Гетерогенные аномалии морфологии аксонемы жгутика при астенозооспермии (АЗС), как правило, являются следствием функциональных нарушений.

Выявление гомогенных аномалий аксонемы (отсутствие динеиновых ручек аксонемы, отсутствие центральной пары микротрубочек) свидетельствует о возможности генетически обусловленной формы АЗС (рисунок 2).

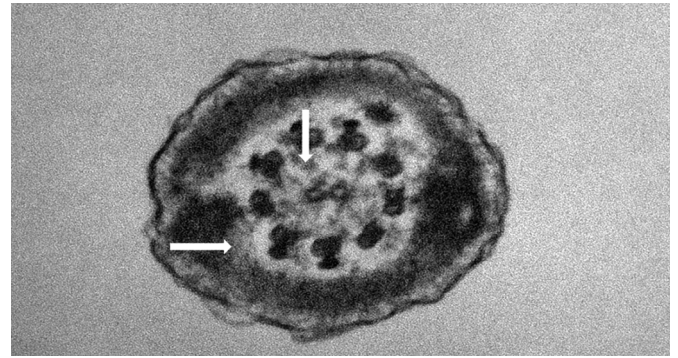


Рисунок 2 – Поперечный срез через жгутик сперматозоида из эякулята пациента с астенозооспермией (белые стрелки указывают на отсутствующие динеиновые ручки периферических дуплетов микротрубочек аксонемы)

Figure 2 – Cross-section through the sperm flagellum from the ejaculate of a patient with asthenozoospermia (white arrows indicate missing dynein handles of peripheral axoneme microtubule doublets)

Причиной развития АТЗС могут быть структурные изменения, затрагивающие область шейки сперматозоида и митохондрии. Изменения формы митохондрий, их размеров и внутренней структуры указывают на потенциальные нарушения в функционировании и во взаимодействии с другими клеточными компонентами (рисунок 3), оказывающие влияние на движение сперматозоида и его энергетическое обеспечение.



Рисунок 3 – Продольный срез через сперматозоид из эякулята пациента с астенозооспермией (головка аморфной формы (Г), митохондрии (М) нерегулярно расположены в избыточной остаточной цитоплазме. Несколько поперечных срезов через аксонему жгутика (Ж) свидетельствуют о наличии закрученного жгутика)

Figure 3 - Longitudinal section through a spermatozoon from the ejaculate of a patient with asthenozoospermia (amorphous head (G), mitochondria (M) are irregularly located in excess residual cytoplasm. Several transverse sections through the flagellar axoneme (G) indicate the presence of a twisted flagellum)

На данном снимке представлен сперматозоид с АТЗС (рисунок 3) и выраженной патологией: аморфная головка, закрученный в избыточной остаточной цитоплазме жгутик и нарушение структуры митохондриальной спирали. Такие дефекты могут иметь место под действием внешних факторов или нарушений в процессе формирования сперматозоида.

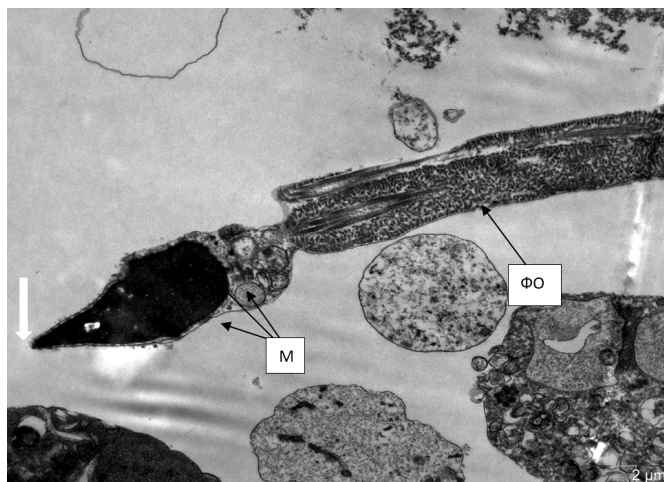


Рисунок 4 – Продольный срез через сперматозоид из эякулята пациента с астенотератозооспермией (единичные митохондрии (М) с электронно-прозрачным матриксом и отсутствием крист, акросома разрушена (стрелка). Периаксонемная фиброзная оболочка жгутика (ФО) состоит из беспорядочно ориентированных волокон)

Figure 4 – Longitudinal section through a spermatozoon from the ejaculate of a patient with asthenoteratozoospermia (single mitochondria (M) with an electron-transparent matrix and the absence of cristae, the acrosome is destroyed (arrow). The periaxonemal fibrous sheath of the flagellum (FO) consists of randomly oriented fibers)

На рисунке 4 представлен сперматозоид с нарушением структуры митохондриальной спирали: количество митохондрий значительно уменьшено, митохондрии с электронно-прозрачным матриксом и отсутствием крист, акросома разрушена. Этим изменениям сопутствует аномальная структура периаксонемной фиброзной оболочки жгутика, что указывает на генетически обусловленную АЗС – дисплазию фиброзной оболочки жгутика.

Обсуждение: Исследование сперматозоидов с использованием трансмиссионной электронной микроскопии предоставляет высокую разрешающую способность для детального изучения морфологии мужских половых клеток. Полученные снимки дают более полную характеристику цитологических аномалий, предоставляя информацию для установления причины развития тератозооспермии и астенозооспермии для разработки персонализированной стратегии лечения. Некоторые типы аномалий при тератозооспермии можно преодолеть с помощью процедуры ИКСИ, однако тяжелые патологические изменения сперматозоидов могут создать условия, при которых будет допустим только донорский материал. Подробная и полная догустика аномальной морфологии необходима для достоверной оценки эффективности ИКСИ и выбора типа селекции сперматозоидов или же рекомендаций донорских услуг. ЭМИС может поддерживать также и генетические исследования, помогая выявлять генетически обусловленные аномалии, влияющие на морфологию и функцию сперматозоидов.

Заключение: Полученные данные демонстрируют основу для более точной диагностики и персонализированного подхода к лечению. ЭМИС представляет собой важный инструмент для подробного анализа морфологии сперматозоидов у пациентов с ТЗС и АЗС и должен войти в практику отделений ВРТ в качестве инструмента, повышающего результативность программ ЭКО. Так же следует принимать во внимание то, что, зачастую, причины идиопатического мужского бесплодия скрыты заключением «нормозооспермия», ЭМИС является тем резервом, который может и должен быть использован, на наш взгляд, при неоднократных неудачных попытках ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задубенко Д., Локшин В., Арепьев В., Ким И., Пак М., Айташева З. Показатели фертильности эякулята молодых мужчин-жителей г. Алматы, жалующихся на бесплодный брак // Репрод. Мед. – 2020. – № 4 (45). – С. 57-62 [Zadubenko D., Lokshin V., Arep'ev V., Kim I., Pak M., Ajtashева Z. Pokazateli fert'il'nosti e'yakulyata molodykh muzhchin-zhitelej g. Almaty, zhalyuyshixsya na besplodnyj brak // Reprod. Med. – 2020. – № 4 (45). – S. 57-62 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-35>
2. Leslie S. W., Siref L. E., Soon-Sutton T. L., Khan M. A. Male infertility. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2020. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk562258>
3. Cavarocchi E., Whitfield M., Saez F., Toure A. Sperm Ion Transporters and Channels in Human Asthenozoospermia: Genetic Etiology, Lessons from Animal Models, and Clinical Perspectives // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – P. 3926. <https://doi.org/10.3390/ijms23073926>
4. Jiao S.-Y., Yang Y.-H., Chen S.-R. Molecular Genetics of Infertility: Loss-of-Function Mutations in Humans and Corresponding Knockout/Mutated Mice // Hum. Reprod. – 2017. – Vol. 27. – P. 154-189. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa034>
5. Toure A., Martinez G., Kheraff Z.-E., Cazin C., Beurois J., Arnoult C., Ray P.F., Coutton C. The Genetic Architecture of Morphological Abnormalities of the Sperm Tail // Hum. Genet. – 2020. – Vol. 140. – P. 21-42. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-020-02113-x>
6. Sironen A., Shoemark A., Patel M., Loebinger M.R., Mitchison H.M. Sperm Defects in Primary Ciliary Dyskinesia and Related Causes of Male Infertility // Call. Mol. Life Sci. – 2020. – Vol. 77. – P. 2029-2048. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-019-03389-7>
7. Tang S., Wang X., Li W., Yang X., Li Z., Liu W., Li C., Zhu Z., Wang L., Wang J., Zhang L., Sun X., Zhi E., Wang H., Li H., Jin L., Luo Y., Wang J., Yang S., Zhang F. Biallelic mutations in CFAP43 and CFAP44 cause male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella // Am. J. Hum. Genet. – 2017. – Vol. 100 (6). – P. 854-864. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.012>
8. Khelifa M.B., Coutton C., Zouari R., Karaouze'ne T., Rendu J., Bidart M., Yassine S., Pierre V., Delaroché J., Hennebicq S., Grunwald D., Escalier D., Pernet-Gallay K., Jouk P.-S., Thierry-Mieg N., Toure A., Arnoult C., Ray P.F. Mutations in DNAH1, which encodes an inner arm heavy chain dynein, lead to male infertility from multiple morphological abnormalities of the sperm flagella // Am. J. Hum. Genet. – 2014. – Vol. 94 (1). – P. 95-104. [https://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297\(13\)00532-6.pdf](https://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297(13)00532-6.pdf)
9. Tan Y.-Q., Meng L., Lv M., He X., Sha Y., Tang D., Tan Y., Hu T., He W., Tu C., Nie H., Zhang H., Du J., Lu G., Fan L.-q., Cao Y., Lin G., Tan Y.-Q. Bi-allelic variants in DNHD1 cause flagellar axoneme defects and asthenoteratozoospermia in humans and mice // Am. J. Hum. Genet. – 2022. – Vol. 109 (1). – P. 157-171. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.11.022>
10. Wang W., Tu C., Nie H., Meng L., Li Y., Yuan S., Zhang Q., Du J., Wang J., Gong F., Fan L., Lu G.-X. Biallelic mutations in CFAP65 lead to severe asthenoteratozoospermia due to acrosome hypoplasia and flagellum malformations // J. Med. Genet. – 2019. – Vol. 11. – P. 750-757. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106031>

11. Yaqian L., Yan W., Yuting W., Tao Z., Xiaodong W., Chuan J., Rui Z., Fan Z., Daijuan C., Yihong Y. Whole-exome sequencing of a cohort of infertile men reveals novel causative genes in teratozoospermia that are chiefly related to sperm head defects // *Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 31. – P. 152-177. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab229>
12. Ma Y., Xie N., Xie D., Sun L., Li S., Li P., Li Y., Li J., Dong Z., Xie X. A novel homozygous FBXO43 mutation associated with male infertility and teratozoospermia in a consanguineous Chinese family // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111 (5). – P. 909-917.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.007>
13. Moretti E., Sutura G., Collodel G. The importance of transmission electron microscopy analysis of spermatozoa: Diagnostic applications and basic research // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 62 (3). – P. 171-183. <https://doi.org/10.3109/19396368.2016.1155242>
14. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2014. – №. 1. – С. 41-50 [Bragina E.E., Bocharova E.N. Kolichestvennoe e'lektronno-mikroskopicheskoe issledovanie spermatozoidov pri diagnostike muzhskogo besplodiya // *Andrologiya i genital'naya xirurgiya.* – 2014. – №. 1. – S. 41-50 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/kolichestvennoe-elektronno-mikroskopicheskoe-issledovanie-spermatozoidov-pri-diagnostike-muzhskogo-besplodiya>
15. Брагина Е.Е., Арифюлин Е.А., Лазарева Е.М., Лелекова М.А., Коломиец О.Л., Чоговадзе А.Г., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Поляков В.Ю. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов: есть ли корреляция? // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2017. – Т. 18 (1). – С. 48-61 [Bragina E.E., Arifulin E.A., Lazareva E.M., Lelekova M.A., Kolomicz O.L., Chogovadze A.G., Sorokina T.M., Kurilo L.F., Polyakov V.Yu. Narushenie kondensatsii hromatina spermatozoidov i fragmentatsiya DNK spermatozoidov: est' li korrelyatsiya? // *Andrologiya i genital'naya xirurgiya.* – 2017. – Т. 18 (1). – S. 48 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/narushenie-kondensatsii-hromatina-spermatozoidov-i-fragmentatsiya-dnk-spermatozoidov-est-li-korrelyatsiya>

REFERENCES

1. Задубенко Д., Локшин В., Арепьев В., Ким И., Пак М., Айташева З. Показатели фертильности эякулята молодых мужчин-жителей г. Алматы, жалующихся на бесплодный брак. *Репрод Мед.* 2020;4(45):57-62. Zadbubenko D, Lokshin V, Arepuev V, Kim I, Pak M, Aitasheva Z. Semen fertility indicators of young men of the city of Almaty with complaints about unfertilized marriage. *Reprod Med.* 2020;4(45):57-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-35>
2. Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL, Khan MA. Male infertility. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk562258>
3. Cavarocchi E, Whitfield M, Saez F, Toure A. Sperm Ion Transporters and Channels in Human Asthenozoospermia: Genetic Etiology, Lessons from Animal Models, and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3926. <https://doi.org/10.3390/ijms23073926>
4. Jiao SY, Yang YH, Chen SR. Molecular Genetics of Infertility: Loss-of-Function Mutations in Humans and Corresponding Knockout/Mutated Mice. *Hum Reprod.* 2017;27:154-189. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa034>
5. Toure A, Martinez G, Kheraff ZE, Cazin C, Beurois J, Arnoult C, Ray PF, Coutton C. The Genetic Architecture of Morphological Abnormalities of the Sperm Tail. *Hum Genet.* 2020;140:21-42. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-020-02113-x>
6. Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm Defects in Primary Ciliary Dyskinesia and Related Causes of Male Infertility. *Call Mol Life Sci.* 2020;77:2029-2048. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-019-03389-7>
7. Tang S, Wang X, Li W, Yang X, Li Z, Liu W, Li C, Zhu Z, Wang L, Wang J, Zhang L, Sun X, Zhi E, Wang H, Li H, Jin L, Luo Y, Wang J, Yang S, Zhang F. Biallelic mutations in CFAP43 and CFAP44 cause male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Am J Hum Genet.* 2017;100(6):854-864. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.012>
8. Khelifa MB, Coutton C, Zouari R, Karaouze ne T, Rendu J, Bidart M, Yassine S, Pierre V, Delaroché J, Hennebicq S, Grunwald D, Escalier D, Pernet-Gallay K, Jouk P-S, Thierry-Mieg N, Toure A, Arnoult C, Ray PF. Mutations in DNAH1, which encodes an inner arm heavy chain dynein, lead to male infertility from multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Am J Hum Genet.* 2014;94(1):95-104. [https://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297\(13\)00532-6.pdf](https://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297(13)00532-6.pdf)
9. Tan C, Meng L, Lv M, He X, Sha Y, Tang D, Tan Y, Hu T, He W, Tu C, Nie H, Zhang H, Du J, Lu G, Fan L-q, Cao Y, Lin G, Tan Y-Q. Bi-allelic variants in DNHD1 cause flagellar axoneme defects and asthenoteratozoospermia in humans and mice. *Am J Hum Genet.* 2022;109(1):157-171. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.11.022>
10. Wang W, Tu C, Nie H, Meng L, Li Y, Yuan S, Zhang Q, Du J, Wang J, Gong F, Fan L, Lu GX. Biallelic mutations in CFAP65 lead to severe asthenoteratozoospermia due to acrosome hypoplasia and flagellum malformations. *J Med Genet.* 2019;11:750-757. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106031>
11. Yaqian L, Yan W, Yuting W., Tao Z., Xiaodong W., Chuan J, Rui Z, Fan Z, Daijuan C, Yihong Y. Whole-exome sequencing of a cohort of infertile men reveals novel causative genes in teratozoospermia that are chiefly related to sperm head defects. *Hum Reprod.* 2022;31:152-177. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab229>
12. Ma Y, Xie N, Xie D, Sun L, Li S, Li P, Li Y, Li J, Dong Z, Xie X. A novel homozygous FBXO43 mutation associated with male infertility and teratozoospermia in a consanguineous Chinese family. *Fertil Steril.* 2019;111(5):909-917.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.007>
13. Moretti E, Sutura G, Collodel G. The importance of transmission electron microscopy analysis of spermatozoa: Diagnostic applications and basic research. *Syst Biol Reprod Med.* 2016;62(3):171-183. <https://doi.org/10.3109/19396368.2016.1155242>
14. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия.* 2014;1:41-50
Bragina EE, Bocharova EN. Quantitative electron microscopic examination of sperm in the diagnosis of male infertility. *Andrologiya i genital'naya xirurgiya.* 2014;1:41-50. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/kolichestvennoe-elektronno-mikroskopicheskoe-issledovanie-spermatozoidov-pri-diagnostike-muzhskogo-besplodiya>
15. Брагина Е.Е., Арифюлин Е.А., Лазарева Е.М., Лелекова М.А., Коломиец О.Л., Чоговадзе А.Г., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Поляков В.Ю. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов: есть ли корреляция? *Андрология и генитальная хирургия.* 2017;18(1):48-61.
Bragina EE, Arifulin EA, Lazareva EM, Lelekova MA, Kolomicz OL, Chogovadze AG, Sorokina TM, Kurilo LF, Polyakov VYu. Impaired sperm chromatin condensation and sperm DNA fragmentation: is there a correlation? *Andrologiya i genital'naya xirurgiya.* 2017;18(1):48. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/narushenie-kondensatsii-hromatina-spermatozoidov-i-fragmentatsiya-dnk-spermatozoidov-est-li-korrelyatsiya>

Данные авторов:

Задубенко Денис Владимирович – PhD-докторант КазНУ им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан, тел.: +77754002111, e-mail: denis_zadubenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5007-3281>

Локшин Вячеслав Нотанович – д.м.н., профессор, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, директор МКЦР «PERSONA», Алматы, Казахстан, тел.: +77017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Зыкова Галина Сергеевна (корреспондирующий автор) – магистрант Южного Федерального Университета, Ростов-на-Дону, Россия, тел.: +79234786889, e-mail: morgansilence@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2085-4885>

Брагина Елизавета Ефимовна – д.б.н., старший научный сотрудник НИИ ФХБ А.Н. Белозерского, Москва, Россия, тел.: +79035564263, e-mail: bragor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

Айташева Зауре Гайнетдиновна – д.б.н., профессор КазНУ им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан, тел.: +77474522129, e-mail: zaureaitasheva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0395-6740>

Задубенко Руслан Владимирович – студент КазНУ им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан, тел.: +77754002112, e-mail: ruslan_zadubenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2160-7763>

Голиченков Владимир Александрович – д.б.н., профессор МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, тел.: +79037572955, e-mail: affen@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3543-6464>

Адрес для корреспонденции: Зыкова Г.С., Южный Федеральный Университет, Большая Садовая ул., 105/42, Ростов-на-Дону, Ростовская обл., Россия, 344006

Вклад авторов:

вклад в концепцию – Задубенко Д.В., Локшин В.Н., Брагина Е.Е., Голиченков В.А., Айташева З.Г.

научный дизайн – Задубенко Д.В., Брагина Е.Е., Зыкова Г.С., Айташева З.Г., Голиченков В.А.

исполнение заявленного научного исследования – Задубенко Д.В., Брагина Е.Е., Зыкова Г.С.

интерпретация заявленного научного исследования – Брагина Е.Е., Задубенко Д.В., Задубенко Р.В., Зыкова Г.С., Локшин В.Н., Голиченков В.А.

создание научной статьи – Задубенко Д.В., Зыкова Г.С., Брагина Е.Е., Задубенко Р.В.

Финансирование: Работа выполнена в рамках подготовки PhD-докторанта Задубенко Д.В. за счет средств республиканского бюджета.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Authors' details:

Zadubenko D.V. – Ph.D. student, «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. +77754002111, e-mail: denis_zadubenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5007-3281>

Lokshin V.N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, Director of «PERSONA» International Clinical Center for Reproductology, Almaty, Kazakhstan, tel. +77017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Zykova G.S. (corresponding author) – Master's student at the «Southern Federal University» SFedU, Rostov-on-Don, Russia, tel. +79234786889, e-mail: morgansilence@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2085-4885>

Bragina E.E. – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher at «A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology MSU», Moscow, Russia, tel. +79035564263, e-mail: bragor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

Aitasheva Z.G. – Doctor of Biological Sciences, Professor at «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. +77474522129, e-mail: zaureaitasheva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0395-6740>

Zadubenko R.V. – Student at «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. +77754002112, e-mail: ruslan_zadubenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2160-7763>

Golichenkov V.A. – Doctor of Biological Sciences, Professor at «Lomonosov Moscow State University» Federal State Budget Educational Institution of Higher Education, Moscow, Russia, tel. +79037572955, e-mail: affen@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3543-6464>

Address for correspondence: Zykova G.S., Southern Federal University, Bolshaya Sadovaya St. 105/42, Rostov-on-Don, Rostov region, Russia, 344006

Authors' contributions:

contribution to the concept – Zadubenko D.V., Lokshin V.N., Bragina E.E., Golichenkov V.A., Aitasheva Z.G.

study design – Zadubenko D.V., Bragina E.E., Zykova G.S., Aitasheva Z.G., Golichenkov V.A.

execution of the study – Zadubenko D.V., Bragina E.E., Zykova G.S.

interpretation of the study – Bragina E.E., Zadubenko D.V., Zadubenko R.V., Zykova G.S., Lokshin V.N., Golichenkov V.A.

preparation of the manuscript – Zadubenko D.V., Zykova G.S., Bragina E.E., Zadubenko R.V.

Funding: The study was carried out as part of the training of Ph.D. student Zadubenko D.V., at the expense of the Republican budget.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.13-17>

УДК: 618.2-089.163

Поздняя бластуляция у эмбрионов человека и ее влияние на исход беременности для пациенток, проходящих лечение в клинике ВРТ

А.Ю. Кондаурова¹, К.Ю. Бобров¹, И.Б. Архангельская¹

¹ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Достоверно известно, что эмбрионы 7-го дня развития способны дать беременность. В литературных источниках недостаточно информации о том, насколько это эффективно и для каких групп пациентов. Таким образом, вопрос «стоит ли культивировать и замораживать эмбрионы, достигшие стадии бластоцисты на 7-й день развития» остается открытым.

Цель исследования – определение общей тактики в отношении эмбрионов с поздней бластуляцией (164 часа культивирования in vitro), а также эффективности использования таких эмбрионов.

Материалы и методы: В анализ репродукционного потенциала вошли бластоцисты, криоконсервированные методом витрификации на 7-е сутки развития и перенесенные в криоциклах в период с 2013 по 2022 год в клинику «АВА-ПЕТЕР» (Санкт-Петербург, Россия). В исследовании пациентки были разделены на 3 возрастные группы: первая группа – до 34 лет включительно, вторая группа – 35-39 лет и третья группа – 40 лет и старше. Контрольную группу составили 3985 эмбрионов 5-го дня развития.

Результаты: Средний возраст пациенток, которым переносили бластоцисты 7-го дня развития, был выше, чем у пациенток контрольной группы, и составлял 35,6 лет, в контрольной группе – 32,4 года. Бластоцисты, витрифицированные на 7-й день, имели достоверно меньший потенциал к имплантации, чем бластоцисты, витрифицированные на 5-й день. Морфологические качества эмбрионов 7-го дня значительно влияли на исход переноса. Шансы на наступление беременности при переносе эмбрионов 7-го дня у пациенток старше 40 лет были достоверно выше с ПГТ-А, чем без ПГТ-А.

Заключение: Бластоцисты 7-го дня развития качества АА, АВ и ВА могут быть рекомендованы к переносу. Проведение генетического тестирования не увеличивает частоту наступления беременности у бластоцист 7-го дня развития.

Ключевые слова: Бластоциста, поздняя бластуляция, бластоцисты 7-го дня развития, витрификация, ПГТ-А, частота наступления беременности.

Для цитирования: Кондаурова А., Бобров К., Архангельская И. Поздняя бластуляция у эмбрионов человека и ее влияние на исход беременности для пациенток, проходящих лечение в клинике ВРТ. *Репрод. Мед.* 2023;(4):13-18.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.13-17>

Late blastulation in human embryos and its impact on pregnancy outcome for undergoing treatment in an ART clinic

A. Yu. Kondaurova¹, K. Yu. Bobrov¹, I. B. Arkhangelskaya¹

¹AVA-PETER Ltd., St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Relevance: It is already known that embryos can give birth on the 7th day of development. However, published data about the fertility outcomes of transferring embryos with a delayed blastulation on Day 7 are scarce and controversial. Moreover, few data are available on the neonatal outcomes of Day 7 blastocysts. As a result, the clinical value of Day 7 blastocysts is uncertain for any category of patients.

The study aimed to analyze our own data to determine further tactics regarding late blastulation (blastocysts on the 7th day of development) and the possibility of using such embryos for different age groups of patients.

Materials and methods: The analysis of reproductive potential included blastocysts, cryopreserved by vitrification day 7 of development and transferred in cryocycles from 2013 to 2022 at AVA-PETER Ltd. (St. Petersburg, Russia). The study included patients of three age groups: Group I – below 34 years, Group II – 35-39 years, and Group III – 40+ years. The control group included 3985 Day 5 embryos. All data were analyzed using the chi-square test.

Results: The average age of patients who received day 7 blastocysts was higher than those in the control group. Blastocysts vitrified on day 7 had a significantly lower implantation potential than blastocysts vitrified on day 5. Morphological qualities of day 7 embryos significantly influenced the transfer outcome. Pregnancy rates when transferring day 7 embryos did not differ statistically with or without PGT-A.

Conclusion: Blastocysts of the 7th day of development of quality AA, AB, and BA can be recommended for transfer. Genetic testing does not increase the pregnancy rate for day 7 blastocysts.

Keywords: Blastocyst, late blastulation, 7 day blastocysts, vitrification, PGT-A, pregnancy rate.

How to cite: Kondaurova A., Bobrov K., Arkhangelskaya I. Late blastulation in human embryos and its impact on pregnancy outcome for patients undergoing treatment in an ART clinic. *Reprod. Med.* 2023;4:13-18.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.13-17>

КРТ клиникасында емделетін пациенттер үшін адам эмбриондарындағы кеш бластуляция және оның жүктілік нәтижесіне әсері

А.Ю. Кондаурова¹, К.Ю. Бобров¹, И.Б. Архангельская¹

¹«АВА-ПЕТЕР» ЖШС, Санкт-Петербург, Россия

АНДАТПА

Өзектілігі: Дамудың 7-ші күніндегі эмбриондар жүктілікті туа алатындығы сенімді. Әдеби дереккөздерде оның қаншалықты тиімді екендігі және пациенттердің қандай топтары үшін жеткілікті ақпарат жоқ. Осылайша, «дамудың 7-ші күні бластоциста кезеңіне жеткен эмбриондарды өсіру және мұздату қажет пе» деген сұрақ ашық күйінде қалады.

Зерттеудің мақсаты – кеш бластуляциясы бар эмбриондардың жалпы тактикасын (дамудың 7-ші күніндегі бластоцисталар), сондай-ақ пациенттердің әртүрлі жас топтары үшін мұндай эмбриондарды қолданудың тиімділігін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Репродуктивті әлеуетті талдауға АВА-РЕТЕР клиникасында (Санкт-Петербург, Ресей) 2013 жылдан 2022 жылға дейін дамудың 7-ші күнінде шыныдан тазарту арқылы криоконсервіленген бластоцисталар және криоциклдерге ауыстырылды. Зерттеу барысында науқастар 3 жас тобына бөлінді: бірінші топ – 34 жасқа дейін, екінші топ – 35-39 жас және үшінші топ – 40 жас және одан жоғары. Бақылау тобына дамудың 5-ші күнінде 3985 эмбрион кірді. Барлық деректер хи-квадрат критерийі арқылы талданды.

Нәтижелері: Дамудың 7-ші күні бластоциста алған науқастардың орташа жасы бақылау тобындағы науқастарға қарағанда жоғары және 35,6 жасты, бақылау тобындағы 32,4 жасты құрады. 7-ші күні шыныланған бластоцисттердің имплантация әлеуеті 5-ші күні шыныланған бластоцисттерге қарағанда айтарлықтай төмен болды. 7-ші күндегі эмбриондардың морфологиялық қасиеттері тасымалдау нәтижесіне айтарлықтай әсер етті. 40 жастан асқан емделушілерде 7-ші күндегі эмбриондарды тасымалдау кезінде жүкті болу ықтималдығы PGT-A болмағанға қарағанда PGT-A кезінде айтарлықтай жоғары болды.

Қорытынды: АА, АВ және БА сапасының дамуының 7-ші күніндегі бластоцисттерді тасымалдауға ұсынуға болады. Генетикалық тестілеу 7-ші күндегі бластоцисттердің жүктілік көрсеткіштерін арттырмайды.

Түйінді сөздер: Бластоцист, кеш бластуляция, дамуының 7-ші күні бластоцисталар, витрификация, PGT-A, жүктілік деңгейі.

Введение: С момента первого успешного лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) прошло 45 лет. С тех пор в результате применения ВРТ во всем мире родилось более 7 миллионов младенцев. За это время, благодаря постоянному совершенствованию системы культивирования, стало возможно развитие эмбрионов человека до стадии бластоцисты в течение 120 часов *in vitro* [1].

Культивирование до стадии бластоцисты с последующим переносом в полость матки позволило повысить эффективность программ ВРТ по сравнению с переносом эмбрионов на более ранних стадиях дробления [2]. В конце 1980-х годов было предложено предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) для пар, подверженных риску передачи генетической аномалии своим детям. С середины 1990-х годов эта технология стала использоваться для отбора эуплоидных эмбрионов и переноса их в полость матки с целью повышения эффективности программ ВРТ [3]. Новые достижения в криоконсервации эмбрионов методом витрификации и возможность культивирования до стадии бластоцисты позволили использовать для ПГТ на анеуплоидии (ПГТ-А) метод NGS (секвенирование нового поколения), который выполнялся на биоптатах трофэктодермы, полученных при биопсии бластоцисты.

Бластоцисты обычно отбирали для переноса, биопсии или криоконсервации на пятые сутки развития, т.е. примерно через 120 часов после инсеминации. В последнее десятилетие появились работы, в которых культивирование проводили в течение 6 суток (144 часа) и, в результате, получали бластоцисты из эмбрионов, которые на пятые сутки культивирования достигли только стадии морулы [4, 5]. Генетический анализ таких бластоцист показывал, что среди них есть эуплоидные; перенос таких эмбрионов в полость матки заканчивался рождением младенца, как и при переносе эуплоидных бластоцист 5-го дня развития. Эмбрионы, которые на шестой день не демонстрировали подходящего уровня развития по оценке внутренней клеточной массы (ВКМ) и трофэктодермы (ТЭ) согласно классификации Гарднера, обычно отбраковывались. До недавнего времени не рекомендовалось проводить оцен-

ку и криоконсервацию эмбрионов, достигших стадии бластоцисты на 7-й день, так как считалось, что задержка развития до 7-го дня является маркером плохого прогноза для имплантации [6, 7]. Кроме того, в последнем заключении комитета Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) по культуре бластоцист указаны только бластоцисты 5-го и 6-го дней развития [8].

Существующая практика прекращения культивирования на 6-й день была поставлена под сомнение в течение последних нескольких лет исследователями, которые включали в свою программу криоконсервации бластоцисты, сформированные на 7-й день (164 часа культивирования *in vitro*), и в дальнейшем переносили их в полость матки [9-11].

Исследования, в которых проводили культивирование до 7-го дня, показали, что доля бластоцист в среднем составляла: на 5-й день – 65%, на 6-й день – 30% и на 7-й день – всего 5% [8]. Хотя бластоцист с поздней бластуляцией (164 часа *in vitro*) немного, но они могут давать беременность и увеличивать количество эмбрионов, пригодных для использования в цикле ВРТ. Таким образом, это обеспечивает дополнительные возможности для пациентов, особенно в случае сниженного овариального резерва и бедного ответа при контролируемой овариальной стимуляции (КОС) [9, 10]. Механизмы, лежащие в основе замедленного развития таких бластоцист, пока неизвестны. В настоящее время недостаточно информации о потенциале бластоцист, замороженных на 7-й день [9-11], хотя установлено, что, наряду с бластоцистами 5-го дня развития, бластоцисты, сформировавшиеся на 7-й день, переносят процедуру биопсии трофэктодермы и среди них выявляются эуплоидные эмбрионы по результатам ПГТ-А [12]. В литературных источниках пока недостаточно информации об эффективности использования эмбрионов с поздней бластуляцией, также не определена тактика использования таких эмбрионов [13]. Основной проблемой большинства исследований является недостаточное количество материала (маленькие выборки).

Цель исследования – определение общей тактики в отношении эмбрионов с поздней бластуляцией (164 часа

культивирования *in vitro*), а также эффективности использования таких эмбрионов.

Материал и методы: Описанное ретроспективное, когортное исследование было проведено в клинике АВА ПЕТЕР с 2013 по 2022 гг. с участием пациенток после переноса размороженных витрифицированных blastocyst 7-го дня развития. Средний возраст пациенток – 35,6 лет. Всего перенесено 52 blastocyst.

В качестве контроля использованы данные по переносам 1769 blastocyst, замороженных на 5-й день развития. Для релевантности были выбраны циклы, в которых перенесли только один эмбрион. Средний возраст пациенток в контрольной группе – 32,4 года.

В исследовании пациентки были разделены на 3 возрастные группы: первая группа – до 34 лет включительно, вторая группа – 35-39 лет и третья группа – 40 лет и старше.

Для анализа генетического статуса эмбрионов приведены данные генетической лаборатории за пятилетний период с 2018 по 2022 гг. В исследование был включен 91 эмбрион с полным хромосомным тестированием. Контрольную группу составили 3985 эмбрионов 5-го дня развития. ПГТ-А проводили методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) на клетках трофобластической оболочки (ТЭ) при биопсии blastocyst.

КОС проводили препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) в протоколах с антагонистами ГнРГ и длинном протоколе с агонистами ГнРГ. Стартовая и суммарная доза препаратов определялись показателями овариального резерва (количество антральных фолликулов, выявленных при УЗ-исследовании перед началом КОС, уровень АМГ, ФСГ, ЛГ на 2-4-й день цикла), возрастом пациенток и ответом на КОС в предшествующих программах ВРТ (если таковые были). Стартовая и суммарная дозы рФСГ, количество дней КОС достоверно не различались во всех используемых протоколах стимуляции у пациенток в соответствующих возрастных группах. В качестве триггера овуляции применялись препараты рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (р-ХГЧ). Трансвагинальную пункцию фолликулов выполняли через 36 часов после ведения триггера овуляции и культивировали полученные ооциты в среде Ovigio. Через 3-5 часов после пункции ооциты оплодотворяли методами ЭКО или ИКСИ. Для манипуляции с ооцитами вне инкубатора использовали среды с буфером NEPES. Культивирование проводили в инкубаторах MINC – 1000 при газовой фазе 6%-CO₂, 5%-O₂ и 89% N₂ и температуре 37°C. Культивирование продолжалось 164 часа с момента оплодотворения. За этот период времени замену среды для культивирования эмбрионов не производили.

Через 16-17 часов после контроля оплодотворения эмбрионы продолжали культивировать до пятого дня развития, достигших стадии blastocyst эмбрионы оценивали по классификации Гарднера и переносили в полость матки или замораживали методом витрификации, остальные продолжали культивировать до 6-го дня, а затем и до 7-го с последующей оценкой и заморозкой эмбрионов, достигших стадии blastocyst на 6-й и 7-й дни. Blastocyst по классификации Гарднера с ВКМ качества С (СА, СВ и СС) были исключены как неперспективные и не использовались для переноса и витрификации как на 5-й, так и на 7-й дни развития. Для витрификации использовали среды и криотопы KITAZATO.

Перенос эмбрионов осуществляли с применением общепринятых схем заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при переносе витрифицированных blastocyst. Выживаемость blastocyst 7-го и 5-го дня составила 88% и 94%, соответственно.

При статистическом анализе рассматривались клинические беременности, подтвержденные УЗИ контролем на наличия плодного яйца и сердцебиения (через 4 недели после переноса blastocyst в полость матки).

Все данные проанализированы при помощи критерия хи-квадрат; для выборок, суммарное количество исходов в которых было меньше 10, применялась поправка Йетса. Достоверными считались отличия $p < 0,05$.

Результаты: Показано статистически значимое различие в частоте наступления беременности (ЧНБ) при переносе эмбрионов с blastocyst на 5-й и 7-й день. Так, при переносе blastocyst 7-го дня развития ЧНБ составляла 28,8%, тогда как при переносе blastocyst 5-го дня развития – 50,7% ($p < 0,05$).

Проведено сравнение морфологических особенностей blastocyst 7-го дня с контрольной группой. Так по качеству ТЭ преобладали blastocyst с ТЭ качества В, они составляли 71,4% от общего количества blastocyst в этой группе. Blastocyst с ТЭ качества А и С составляли 17,4% и 10,7%, соответственно. В контрольной группе соотношение blastocyst с ТЭ качества А и В было сравнимо и составляло 45,9% и 50,1%, соответственно. С ТЭ качества С всего 4,1%. По качеству ВКМ получили следующее распределение: ВКМ качества А – 19%, а ВКМ качества В – 81%. В контрольной группе ВКМ качества А и В составила 59,4% и 40,6%, соответственно.

Проанализировано как ЧНБ связана с морфологическими характеристиками ТЭ и ВКМ у blastocyst 7-го дня. Показано, что blastocyst 7-го дня с ТЭ качества А не уступают по показателю ЧНБ аналогичным blastocyst 5-го дня развития: для blastocyst 7-го дня ЧНБ составила 50%, для blastocyst 5-го дня – 55,3% ($p > 0,05$). При этом blastocyst с ТЭ качества В достоверно отличались от blastocyst 5-го дня по показателю ЧНБ: для 7-го дня ЧНБ составила 25%, для 5-го дня – 50,6% ($p < 0,05$), а при переносе blastocyst 7-го дня с ТЭ качества С беременности получено не было.

Анализ по качеству ВКМ показал аналогичную картину. Blastocyst 7-го дня с ВКМ качества А по показателю ЧНБ не уступали аналогичным blastocyst 5-го дня: для 7-го дня ЧНБ составила 45,5%, а для 5-го дня – 54,9%, причём различия не были статистически достоверны ($p > 0,05$). При этом blastocyst с ВКМ качества В достоверно отличались по показателю от эмбрионов 5-го дня: для 7-го дня ЧНБ составила 21,3%, для 5-го дня – 49,8% ($p < 0,05$). В анализе отсутствовали переносы эмбрионов с ВКМ качества С, такие эмбрионы не переносили.

Blastocyst 7-го дня также были проанализированы по их генетическому статусу. Доля зуплоидных эмбрионов среди blastocyst 7-го дня развития была достоверно ниже, чем среди blastocyst 5-го дня – 33% против 49,2% ($p < 0,05$).

По возрастным группам женщин, доля зуплоидных эмбрионов среди blastocyst 7 дня развития имела следующие значения: до 34 лет – 52,4%, 35-39 лет – 35,3%, старше 40 лет – 7,4%. Для blastocyst 5-го дня развития эти значения составили 58,2%, 50,2% и 24,9%, соответственно.

Проведено сравнение результатов переноса эмбрионов 7-го дня развития после проведенного ПГТ-А и без него. С ПГТ-А, ЧНБ для blastocyst 7-го дня составила 21,4%, а без ПГТ-А – 30%, различия не были статистически достоверны ($p > 0,05$). Для blastocyst 5-го дня ЧНБ с ПГТ-А составила 59,3%, а без ПГТ-А – 51,8%.

Обсуждение: Blastocyst, сформировавшиеся на 7-й день, жизнеспособны и в своем развитии могут достигать высокого морфологического класса, быть зуплоидными и приводить к здоровому живорождению. Доля таких blastocyst в общей когорте небольшая – от 2% до 8%, в среднем – 5%, но она является клинически значимой [9, 14]. В нашем исследовании ЧНБ при переносе эмбрионов, достигших стадии blastocyst на 7-й день, составила 28,8%. По литературным данным, ЧНБ составляет от 20% до 56%, а живорождение – от 11% до 42%, однако фактическое число живорождений остается низким, т.к. число переносов blastocyst 7-го дня неболь-

шое [15]. По данным J. Huang et al. [15] и K. Murakami et al. [16], бластоцисты 7-го дня развития не приводят к неблагоприятному акушерскому исходу по сравнению с эмбрионами 3-го, 5-го и 6-го дней развития. Средний возраст пациенток в группе 7-го дня, по нашим данным, выше, чем у пациенток в группе 5-го дня. С накоплением материала необходимо более масштабное исследование перинатальных исходов при переносе бластоцист 7-го дня развития.

Бластоцисты 7-го дня развития по морфологическим характеристикам уступают бластоцистам 5 дня, среди них преобладают бластоцисты с ВКМ и ТЭ качества В по Гарднеру.

В короте бластоцист 7-го дня бластоцисты качества ВВ согласно классификации по Гарднеру обладают при переносе более низкой ЧНБ, чем бластоцисты такого же качества 5-го дня развития, в то время как бластоцисты 7-го дня качества АА не отличаются по ЧНБ от бластоцист такой же морфологии 5-го дня. Таким образом, можно

сделать вывод, что морфологические качества эмбрионов 7-го дня значительно влияют на ЧНБ.

Среди бластоцист 7-го дня развития доля эуплоидных эмбрионов ниже, чем среди бластоцист 5-го дня (33% и 49,2%, соответственно), при этом наши данные согласуются с литературными данными. В нашем исследовании доля эуплоидных эмбрионов составляла 33%, в литературе – 40,5% [17] и 32% [18]. Проведение ПГТ-А для бластоцист 7-го дня не влияет на наступление беременности. ЧНБ после переноса бластоцист 7-го дня развития достоверно уступала ЧНБ после переноса эмбрионов 5-го дня вне зависимости от проведенной генетической диагностики. Заключение: Бластоцисты 7-го дня развития могут быть рекомендованы к переносу в полость матки, при этом предпочтение следует отдавать бластоцистам с морфологией АА, АВ и ВА. Проведение генетического тестирования не увеличивает ЧНБ у бластоцист 7-го дня развития. Требуется дальнейшее продолжение и накопление данных по бластоцистам, сформировавшимся на 7-й день развития *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

- Sills E.S., Palermo G.D. Human blastocyst culture *in vitro*: current laboratory applications in reproductive medicine practice // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2010. – Vol. 51(3). – P. 441-445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809018/>
- Glujovsky D., Farquhar C. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology // *Fert. Steril.* – 2016. – Vol. 106(2). – P. 244-250
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.029>
- Sciorio R., Tramontano L., Catt J. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) and genetic testing for aneuploidy (PGT-A): status and future challenges // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36 (1). – P. 6-11.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1641194>
- Sunkara S.K., Siozos A., Bolton V.N., Khalaf Y., Braude P.R., El-Toukhy T. The influence of delayed blastocyst formation on the outcome of frozen-thawed blastocyst transfer: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25 (8). – P. 1906-1915.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq143>
- Полумискова А.О., Тевкин С.И., Джусубалиева Т.М., Шишиморова М.С. Влияние переноса размороженных бластоцист, экспандированных на пятые или шестые сутки на эффективность программ ВРТ // *Репрод. Мед.* – 2021. – №2(47). – С. 68-74
Polumiskova A.O., Tevkin S.I., Dzhusubalieva T.M., Shishimorova M.S. Vliyanie perenosa razmorozhennykh blastocist, e'kspandirovannykh na pyatye ili shestye sutki na e'ffektivnost' programm VRT // *Reprod. Med.* – 2021. – №2(47). – S. 68-74 (in Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM2021-2-7>
- Hammond E.R., Cree L.M., Morbeck D.E. Should extended blastocyst culture included Day 7? // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33 (6). – P. 991-997.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey091>
- The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators // *RBMO.* – 2017. – Vol. 35 (5). – P. 494-510.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>
- The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P. 667-672.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.087>
- Kovalevsky G., Morrison L.S., Boylan C.F., Neithardt A.B., Feinberg R.F., Should embryos developing to blastocyst on day 7 be cryopreserved and transferred: an analysis of pregnancy and implantation rates // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100 (4). – P. 1008-1012.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.021>
- Corti L., Cermisoni G.C., Alteri A., Pagliardini L., Ambrosini G., Andrisani A., Papaleo E., Vigano P., Noventa M. Clinical Outcomes Deriving from Transfer of Blastocysts Developed in Day 7: Systematic Review and Meta-analysis of Frozen-Thawed IVF Cycles // *Reprod. Sci.* – 2022. – Vol. 29 (1). – P. 43-53.
<https://doi.org/10.1007/s43032-020-00424-y>
- Whitney J.B., Balloch K., Anderson R.E., Nugent N., Schiewe M.C. Day 7 blastocyst euploidy supports routine implementation for cycles using preimplantation genetic testing // *JBRA Assist. Reprod.* – 2019. – Vol. 23 (1). – P. 45-50.
<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180089>
- Su Y., Li J.J., Haddad G., Wang W.H. Aneuploidy analysis in day 7 human blastocyst produced *in vitro* fertilization // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 20.
<https://doi.org/10.1186/s12958-016-0157-x>
13. Cimadomo D., Forman E., Morbeck D.E., Liperis G., Miller K., Zaninovic N., Sturmei R., Rienzi L. Day 7 and low-quality blastocysts: opt in or opt out? A dilemma with important clinical implications // *Fert. Ster.* – 2023. – Vol. 120(6). – P. 1151-1159.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.10.016>
- Lana S.L., Reed L., Schoolcraft W.B., Katz-Jaffe M.G. Euploid day 7 blastocysts of infertility patients with only slow embryo development have reduced implantation potential // *RBMO.* – 2022. – Vol. 44 (5). – P. 858-865.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.027>
- Huang J., Yang X., Wu J., Kaung Y., Wang Y. Impact of day 7 blastocyst transfer on obstetric and perinatal outcome of singletons born after vitrified-warmed embryo transfer // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 74.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00074>

16. Murakami K., Tsuji H., Kitasaka H., Fukunaga N., Asada Y. Follow-up survey of deliveries derived from Day 7 blastocysts // *Hum. Reprod.* – 2023. – Vol. 38, Issue Suppl. – P. 168.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.531>
17. Hernandez-Nieto C., Lee J.A., Slifkin R., Sandler B., Copperman A.B., Flisser E. What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos? // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34 (9). – P. 1697-1706.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dez129>
18. Brolinson M., Lui X., Bergen M., Jahandideh S., Devine K., Hill M., DtChemey A.H., Romanski P.A., Harris B.S. What is the reproductive potential of euploid day 6 and day-7 blastocysts compared to euploid day-5 blastocysts? // *Fert. Ster.* – 2023. – Vol. 120(4), Supp. E65.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.737>

REFERENCES

1. Sills ES, Palermo GD. Human blastocyst culture in vitro: current laboratory applications in reproductive medicine practice. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51:3:441-445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809018/>
2. Glujovsky D, Farquhar C. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Fert Steril.* 2016;106:2:244-250.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.029>
3. Sciorio R, Tramontano L, Catt J. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) and genetic testing for aneuploidy (PGT-A): status and future challenges. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36:1:6-11.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1641194>
4. Sunkara SK, Siozos A, Bolton VN, Khalaf Y, Braude PR, El-Toukhy T. The influence of delayed blastocyst formation on the outcome of frozen-thawed blastocyst transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25:8:1906-1915.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq143>
5. Полумискова А.О., Тевкин С.И., Джусубалиева Т.М., Шишиморова М.С. Влияние переноса размороженных бластоцист, экспандированных на пятые или шестые сутки на эффективность программ ВРТ. *Репрод. Мед.* 2021;2(47):68-74.
Polumiskova AO, Tevkin SI, Dzhusubalieva TM, Shishimorova MS. Influence on the outcome of ART programs of frozen-thawed blastocysts expanded on five or six day. *Reprod. Med.* 2021;2(47):68-74. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM2021-2-7>
6. Hammond ER, Cree LM, Morbeck DE. Should extended blastocyst culture included Day 7? *Hum Reprod.* 2018;33:6:991-997.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey091>
7. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *RBMO.* 2017;35:5:494-510.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>
8. The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013;99:667-672.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.087>
9. Kovalevsky G, Morrison LS, Boylan CF, Neithardt AB, Feinberg RF. Should embryos developing to blastocyst on day 7 be cryopreserved and transferred: an analysis of pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril.* 2013;100:4:1008-1012.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.021>
10. Corti L, Cermisoni GC, Alteri A, Pagliardini L, Ambrosini G, Andrisani A, Papaleo E, Vigano P, Noventa M. Clinical Outcomes Deriving from Transfer of Blastocysts Developed in Day 7: Systematic Review and Meta-analysis of Frozen-Thawed IVF Cycles. *Reprod Sci.* 2022;29:1:43-53.
<https://doi.org/10.1007/s43032-020-00424-y>
11. Whitney JB, Balloch K, Anderson RE, Nugent N, Schiewe MC. Day 7 blastocyst euploidy supports routine implementation for cycles using preimplantation genetic testing. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23:1:45-50.
<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180089>
12. Su Y, Li JJ, Haddad G, Wang WH. Aneuploidy analysis in day 7 human blastocyst produced in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 20.
<https://doi.org/10.1186/s12958-016-0157-x>
13. Cimadomo D, Forman E, Morbeck DE, Liperis G, Miller K, Zaninovic N., Sturmey R., Rienzi L. Day 7 and low-quality blastocysts: opt in or opt out? A dilemma with important clinical implications // *Fert. Ster.* – 2023. – Vol. 120(6). – P. 1151-1159
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.10.016>
14. Lana SL, Reed L, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Euploid day 7 blastocysts of infertility patients with only slow embryo development have reduced implantation potential. *RBMO.* 2022;44:5:858-865.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.027>
15. Huang J, Yang X, Wu J, Kaung Y, Wang Y. Impact of day 7 blastocyst transfer on obstetric and perinatal outcome of singletons born after vitrified-warmed embryo transfer. *Front Physiol.* 2020;11:74.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00074>
16. Murakami K, Tsuji H, Kitasaka H, Fukunaga N, Asada Y. Follow-up survey of deliveries derived from Day 7 blastocysts. *Hum Reprod.* 2023;38(suppl):168.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.531>
17. Hernandez-Nieto C, Lee JA, Slifkin R, Sandler B, Copperman AB, Flisser E. What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos? *Hum Reprod.* 2019;34:9:1697-1706.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dez129>
18. Brolinson M, Lui X, Bergen M, Jahandideh S, Devine K, Hill M, DtChemey AH, Romanski P.A., Harris B.S. What is the reproductive potential of euploid day-6 and day-7 blastocysts compared to euploid day-5 blastocysts? *Fert Ster.* 2023;120:4(suppl):e65.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.737>

**Данные авторов:**

Кондаурова А.Ю. (корреспондирующий автор) – эмбриолог, Клиника АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия, тел.: 8(996)3814397, e-mail: kondaurova-ayu@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0029-5154>

Бобров К.Ю. – к.м.н., заведующий отделением репродукции, Клиника АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия, тел.: 8(981)8333000, e-mail: bobrov-KY@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1057-6676>

Архангельская И.Б. – к.б.н., научный консультант лаборатории эмбриологии, Клиника АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия, тел.: 8(921)9928091, e-mail: arkhangelskaya-ib@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9255-7778>

Адрес для корреспонденции: Кондаурова А.Ю., Клиника АВА-Петер, Россия, Санкт-Петербург, 191014, Литейный проспект, 55А.

Вклад авторов:

Вклад в концепцию – **Архангельская И.Б.**

Научный дизайн – **Бобров К.Ю., Кондаурова А.Ю.**

Исполнение заявленного научного исследования – **Кондаурова А.Ю.**

Интерпретация заявленного научного исследования – **Бобров К.Ю.**

Создание научной статьи – **Архангельская И.Б.**

Финансирование: Исследование профинансировано на средства Клиники АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Authors' details:

Kondaurova A.Yu. (corresponding author) – embryologist, AVA-Peter Clinic Ltd., St. Petersburg, Russia, tel. 8(996)3814397, e-mail: kondaurova-ayu@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0029-5154>

Bobrov K.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Reproduction, AVA-Peter Clinic Ltd., St. Petersburg, Russia, tel. 8(981)8333000, e-mail: bobrov-KY@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1057-6676>

Arkhangelskaya I.B. – Ph.D., Embryology Laboratory Scientific Consultant, AVA-Peter Clinic Ltd., St. Petersburg, Russia, tel. 8(921)9928091, e-mail: arkhangelskaya-ib@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9255-7778>

Address for correspondence: Kondaurova A.Yu., AVA-Peter Clinic, Liteiny Prospekt 55A, St. Petersburg 191014, Russia.

Authors' contributions:

Contribution to the concept – Arkhangelskaya I.B.

Study design – Bobrov K.Yu., Kondaurova A.Yu.

Execution of the study – Kondaurova A.Yu.

Interpretation of the study – Bobrov K.Yu.

Preparation of the manuscript – Arkhangelskaya I.B.

Funding: The study was funded by the AVA-Peter Clinic, St. Petersburg, Russia.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.18-22>

УДК: 18.177-089.888.11

Усовершенствованные стратегии отбора сперматозоидов как средство лечения бесплодия

Е.С. Леонтьева^{1,2}, А.В. Ким¹, И.А. Заставский¹

¹ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Отбор сперматозоидов является важным этапом любой программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), поскольку он обеспечивает использование сперматозоидов самого высокого качества для оплодотворения, а это увеличивает шансы на положительный результат.

Цель исследования – сравнить традиционные и усовершенствованные методы селекции сперматозоидов и оценить их влияние на эмбриологические показатели ВРТ программ.

Материалы и методы: В исследование были включены 609 циклов интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ICSI), в которых использовались разные продвинутое подходы к селекции сперматозоидов, в том числе традиционная ICSI (контрольная группа), морфологическая ICSI (IMSI), физиологическая ICSI (PICSI), микрофлюидная и магнитно-активируемая селекция сперматозоидов (MACS). Статистический анализ выполнялся на базе программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.1. Уровень значимости $P \leq 0,05$ считался достоверным.

Результаты: Согласно полученным данным, усовершенствованные подходы в селекции сперматозоидов приводят к улучшению эмбриологических показателей ВРТ программ. Морфологическая, микрофлюидная и магнитная селекция достоверно повышали частоту оплодотворения в сравнении с контрольной группой ($p=0,0122$; $p=0,0074$; $p=0,0011$, соответственно). Достоверное увеличение формирования blastocyst любого качества продемонстрировали микрофлюидная и магнитная селекция в сравнении с контрольной группой ($p=0,0051$; $p=0,0022$, соответственно).

Выход blastocyst хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB, степень экспансии от 2 и выше) достоверно увеличивался во всех опытных группах ($p < 0,0001$ для IMSI, PICSI, MACS и микрофлюидной селекции). Достоверных отличий по количеству оплодотворенных ооцитов и количеству сформированных blastocyst любого качества между усовершенствованными методами селекции сперматозоидов не наблюдалось.

Заключение: Эффективность продвинутых подходов в селекции сперматозоидов не имела достоверных отличий. Необходимо выявление конкретных клинических условий и показаний, при которых конкретный метод был бы наиболее полезен.

Ключевые слова: *Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection (IMSI), Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection (PICSI), Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS), микрофлюидика, сперматозоиды, бесплодие.*

Для цитирования: Леонтьева Е., Ким А. Заставский И. Усовершенствованные стратегии отбора сперматозоидов как средство лечения бесплодия // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 19-24. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.18-22>

Improved sperm selection strategies as a treatment for infertility

E.S. Leontyeva^{1,2}, A.V. Kim¹, I.A. Zastavskiy¹

¹«Centre ECO» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Sperm selection is an important step in any ART program as it ensures that the highest quality gametes are used for fertilization, increasing the chances of a positive outcome.

The study aimed to compare traditional and improved sperm selection methods and evaluate their impact on the embryological parameters of ART programs.

Materials and Methods: The study included 609 ICSI cycles that used different advanced approaches to sperm selection, including traditional ICSI (control group), morphological ICSI (IMSI), physiological ICSI (PICSI), microfluidic and magnetic-activated sperm selection (MACS). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9.5.1 software. A significance level of $P \leq 0.05$ was considered significant.

Results: According to the data obtained, improved approaches to sperm selection lead to improved embryological parameters of ART programs. Morphological, microfluidic, and magnetic selection significantly increased the number of fertilized oocytes compared to the control group ($p=0.0122$; $p=0.0074$; $p=0.0011$, respectively). Microfluidic and magnetic selection demonstrated a significant increase in total blastocyst formation compared to the control group ($p=0.0051$; $p=0.0022$, respectively). The number of blastocysts of good and excellent quality (AA, BA, AB, BB, expansion degree from 2 and higher) increased significantly in all experimental groups ($p < 0.0001$ for IMSI, PICSI, MACS and microfluidic selection). There were no significant differences in fertilization and blastocyst formation numbers between the improved sperm selection methods.

Conclusion: The effectiveness of advanced approaches in sperm selection did not differ significantly. Identifying the specific clinical conditions and indications for which a particular method would be most useful is necessary.

Keywords: *Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection (IMSI), Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection (PICSI), Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS), microfluidics, sperm, infertility.*

How to cite: Leontyeva E, Kim A, Zastavskiy I. Improved sperm selection strategies as a treatment for infertility.

Reprod. Med. 2023;(4):19-24.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.18-22>

Бекіздікті емдеу ретіндегі сперматозоидтарды таңдаудың жақсартылған стратегиялары

Е.С. Леонтьева^{1,2}, А.В. Ким¹, И.А. Заставский¹

¹“ЭКО ОРТАЛЫҒЫ” ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Әл-Фараби атындағы қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Шәует таңдау кез келген көмекші репродуктивті технологиядағы (КРТ) бағдарламасының маңызды қадамы болып табылады, өйткені ол ұрықтандыру үшін жоғары сапалы гаметалардың пайдаланылуын қамтамасыз етеді, бұл оң нәтиже алу мүмкіндігін арттырады.

Зерттеудің мақсаты – сперматозоидтарды таңдаудың дәстүрлі және жетілдірілген әдістерін салыстыру және олардың ART бағдарламаларының эмбриологиялық параметрлеріне әсерін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу шәует таңдаудың әртүрлі жетілдірілген тәсілдерін пайдаланатын 609 ICSI циклін қамтыды, соның ішінде: дәстүрлі ICSI (бақылау тобы), морфологиялық ICSI (IMSI), физиологиялық ICSI (PICS), микрофлюидтік және магниттік белсендірілген шәует таңдау (MACS). Статистикалық талдау GraphPad Prism 9.5.1 бағдарламалық құралының көмегімен орындалды. $P \leq 0,05$ мәнділік деңгейі маңызды деп саналды.

Нәтижелері: Алынған мәліметтерге сәйкес, сперматозоидтарды таңдаудың жетілдірілген тәсілдері КРТ бағдарламаларының эмбриологиялық параметрлерін жақсартуға әкеледі. Морфологиялық, микрофлюидтік және магниттік таңдау бақылау тобымен салыстырғанда ұрықтандырылған аналық жасушалардың санын айтарлықтай арттырды (сәйкесінше $p=0,0122$; $p=0,0074$; $p=0,0011$). Жалпы бластоцистаның түзілуі айтарлықтай артуы бақылау тобымен салыстырғанда микрофлюидтік және магниттік таңдау арқылы көрсетілді (сәйкесінше $p=0,0051$; $p=0,0022$). Жақсы және тамаша сападағы бластоцисттердің саны (AA, BA, AB, BB, кеңейту дәрежесі 2 және одан жоғары) барлық тәжірибелік топтарда айтарлықтай өсті ($p < 0,0001$, IMSI, PICS, MACS және микрофлюидтік таңдау үшін). Жетілдірілген шәует таңдау әдістер арасында ұрықтандыру және бластоциста түзілу саны айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ. Қорытынды: Шәует таңдаудағы озық тәсілдердің тиімділігі айтарлықтай ерекшеленбеді. Белгілі бір әдіс ең пайдалы болатын нақты клиникалық жағдайлар мен көрсеткіштерді анықтау қажет.

Түйінді сөздер: *Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection (IMSI), Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection (PICS), Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS), микрофлюидика, сперматозоидтар, бедеулік.*

Введение: Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются важным инструментом для преодоления бесплодия, от которого страдает миллионы пар репродуктивного возраста по всему миру [1-3]. От 30 до 50% случаев бесплодия объясняются мужским фактором [4, 5]. Морфофункциональное состояние мужских половых клеток более тесно связано с состояниями, снижающими общую реактивность организма (инфекционные заболевания, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела), нежели влиянием окружающих техногенных и экологических факторов [6]. Отбор сперматозоидов является важным этапом любой программы ВРТ, поскольку он обеспечивает использование гамет самого высокого качества для оплодотворения, а это увеличивает шансы на положительный результат [7-9].

В последние годы были разработаны передовые стратегии отбора сперматозоидов для ВРТ с целью имитации естественного отбора, происходящего в женских половых путях [10, 11]. Представляемое исследование направлено на оценку того, могут ли передовые методы отбора сперматозоидов, включая магнитную, физиологическую, морфологическую и микрофлюидную селекцию, улучшить исходы ВРТ программ, исходя из оценки оплодотворения и формирования бластоцист, по сравнению с традиционными методами отбора (градиент плотности и swim-up) у бесплодных пар.

Цель исследования – сравнить традиционные и усовершенствованные методы селекции сперматозоидов и оценить их влияние на эмбриологические показатели ВРТ программ.

Материалы и методы: В исследование были включены 609 циклов ВРТ, где методом оплодотворения выступала интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI), в которых использовались разные продвинутое подходы к селекции сперматозоидов, в том числе традиционная ICSI (контрольная группа), морфологическая интрацитоплазматическая

инъекция сперматозоида (Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection, IMSI), физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection, или PICS), микрофлюидная селекция и магнитно-активируемая сортировка (Magnetic-Activated Cell Sorting, MACS). Структура исследуемых групп представлена в Таблице 1.

Для включения в исследование отбирались ВРТ программы, где оплодотворение осуществлялось только методом ICSI, а также были исключены программы, где использовались размороженные половые клетки, а также донорские ооциты и сперматозоиды. Таким образом, все исследованные программы были выполнены только со свежими гаметатами пациентов. Также были исключены программы с сочетанными методами селекции сперматозоидов (PICS + IMSI, MACS + PICS и т.д.).

Сбор и подготовка эякулята для ICSI осуществлялась согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (6-е изд., 2021) [12]. Сперматозоиды обрабатывали путем центрифугирования в градиенте плотности 90% и 45% с последующим отмыванием в среде (Gynemed, Германия), после чего выполнялась процедура swim-up.

Оплодотворение методом ICSI выполнялось при помощи инвертированного микроскопа Olympus IX73 (Olympus, Япония). Для PICS использовались манипуляционные чашки Falcon (США). Магнитно-активируемая селекция сперматозоидов осуществлялась при помощи колонок с молекулами аннексина-V (Miltenyi Biotec, Германия). Микрофлюидная селекция осуществлялась при помощи устройства ZyMot (Fertility Inc., США) без использования центрифугирования в градиенте плотности.

Культивирование до 5-го и 6-го дня развития происходило при температуре 37°C и 6% CO₂ в инкубаторах ESCO Miri (ESCO Medical, Дания), ESCO Miri TL (ESCO Medical, Дания) и Labotect Labo C-Top (Labotect Labor-Technik-Göttingen GmbH, Германия).

Таблица 1 – Анализ циклов ICSI с разными подходами к отбору сперматозоидов

Table 1 – ICSI cycles analysis with different approaches to sperm selection

	ICSI	IMSI	PICSI	MACS	Микрофлюидная селекция
Число циклов	298	45	99	98	69
Возраст женщины	34,2 (SD – 5,6; 95% CI – 33,6; 34,9)	32,0 (SD – 5,6; 95% CI – 30,3; 33,7)	33,7 (SD – 4,84; 95% CI – 32,8; 34,7)	32,8 (SD – 5,2; 95% CI – 31,8; 33,8)	33,4 (SD – 5,0; 95% CI – 32,2; 34,6)
Возраст мужчины	36,6 (SD – 6,1; 95% CI – 35,9; 37,3)	34,5 (SD – 6,0; 95% CI – 32,6; 36,4)	35,8 (SD – 5,8; 95% CI – 34,7; 37,0)	37,1 (SD – 8,7; 95% CI – 35,4; 38,9)	37,4 (SD – 7,0; 95% CI – 35,7; 39,1)
Зрелых ооцитов	7,3 (2170) (SD – 5,6; 95% CI – 8,6; 10,2)	9,2 (412) (SD – 5,5; 95% CI – 7,5; 10,8)	7,2 (715) (SD – 5,4; 95% CI – 6,2; 8,3)	9,1 (896) (SD – 7,5; 95% CI – 7,6; 10,6)	10,0 (691) (SD – 7,6; 95% CI – 8,2; 11,8)
Частота оплодотворения	5,7 (1709) (SD – 4,8; 95% CI – 5,2; 6,3)	7,3 (330) (SD – 4,9; 95% CI – 5,9; 8,8)	5,8 (579) (SD – 4,6; 95% CI – 4,9; 6,8)	7,4 (728) (SD – 6,5; 95% CI – 6,1; 8,7)	7,8 (538) (SD – 6,7; 95% CI – 6,2; 9,4)
Общая бластуляция	3,6 (1081) (SD – 3,4; 95% CI – 3,2; 4,01)	5,3 (239) (SD – 4,2; 95% CI – 4,1; 6,6)	4,1 (409) (SD – 3,5; 95% CI – 3,4; 4,8)	5,1 (501) (SD – 4,5; 95% CI – 4,2; 6,0)	5,5 (378) (SD – 4,9; 95% CI – 4,3; 6,7)
Бластоцист хорошего и отличного качества	1,8 (530) (SD – 2,1; 95% CI – 1,5; 2,02)	3,3 (148) (SD – 2,9; 95% CI – 2,4; 4,2)	2,7 (266) (SD – 2,6; 95% CI – 2,2; 3,2)	3,8 (370) (SD – 3,6; 95% CI – 3,1; 4,5)	3,9 (266) (SD – 4,0; 95% CI – 2,9; 4,8)

Примечания: SD – стандартное отклонение, CI – доверительный интервал

Для подтверждения достоверности полученных данных был выполнен тест Краскела-Уоллиса, подсчет и анализ выполнялся на базе программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.1. Уровень значимости $P \leq 0,05$ считался достоверным.

Результаты: Нами было проанализировано 609 циклов ИКСИ с применением разных методов селекции сперматозоидов, включая традиционную ИКСИ, морфологическую, физиологическую, магнитную и микрофлюидную селекцию (Таблица 1).

Так, морфологическая, микрофлюидная и магнитная селекция достоверно повышали количество оплодотворенных ооцитов в сравнении с контрольной группой ($p=0,0122$; $p=0,0074$; $p=0,0011$, соответственно). Физиологическая селекция не показала тенденции увеличения по этому параметру. Достоверное увеличение количества сформированных бластоцист любого качества продемонстрировали микрофлюидная и магнитная селекция в сравнении с контрольной группой ($p=0,0051$; $p=0,0022$, соответственно, рис. 1). Количество бластоцист хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB, степень экспансии от 2 и выше) достоверно увеличивалось во всех опытных группах ($p < 0,0001$ для всех групп в сравнении с контрольной). Достоверных отличий по количеству оплодотворен-

воренных ооцитов в сравнении с контрольной группой ($p=0,0122$; $p=0,0074$; $p=0,0011$, соответственно). Физиологическая селекция не показала тенденции увеличения по этому параметру. Достоверное увеличение количества сформированных бластоцист любого качества продемонстрировали микрофлюидная и магнитная селекция в сравнении с контрольной группой ($p=0,0051$; $p=0,0022$, соответственно, рис. 1). Количество бластоцист хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB, степень экспансии от 2 и выше) достоверно увеличивалось во всех опытных группах ($p < 0,0001$ для всех групп в сравнении с контрольной). Достоверных отличий по количеству оплодотворен-

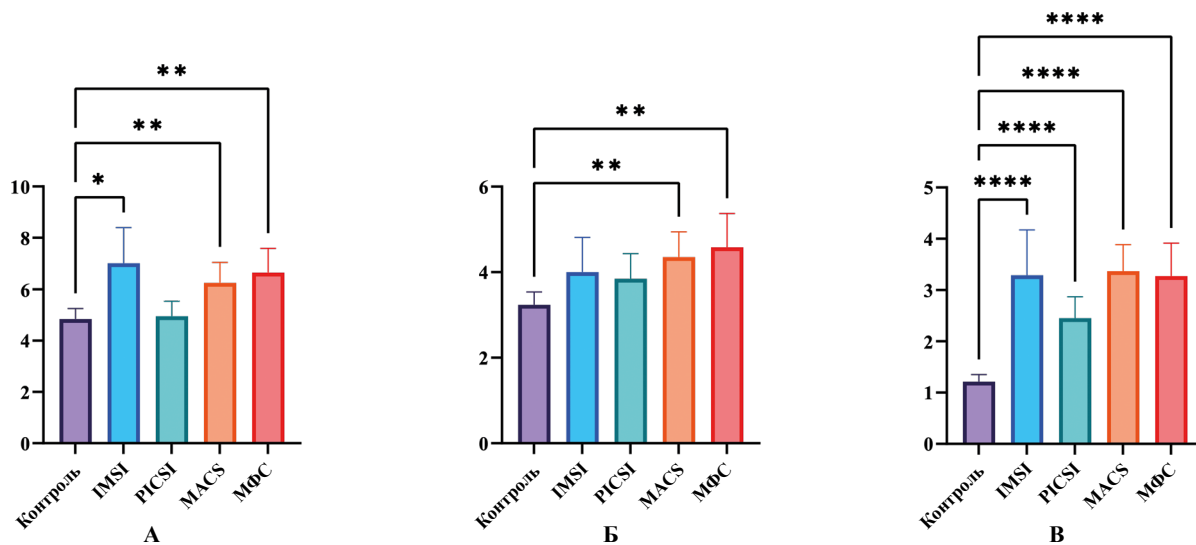


Рис. 1 – Эффективность применения усовершенствованных стратегий селекции сперматозоидов: А – количество оплодотворенных ооцитов; Б – количество сформированных бластоцист любого качества; В – количество бластоцист хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB). МФС – микрофлюидная селекция (* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; **** - $p \leq 0,0001$)

Figure 1 – Effectiveness of improved sperm selection strategies: А – the number of fertilized oocytes; В – the number of formed blastocysts of any quality; В – the number of blastocysts of good and excellent quality (AA, BA, AB, BB). MFS – microfluidic selection (* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; **** - $p \leq 0,0001$)

ных ооцитов и сформированных бластоцист, в том числе хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB, степень экспансии от 2 и выше), между опытными группами не выявлялась.

Обсуждение: Усовершенствованные подходы в селекции сперматозоидов увеличивают вероятность отбора правильно сформированных, жизнеспособных и зрелых сперматозоидов с интактной ДНК, тем самым улучшая оплодотворение, выход бластоцист, а также вероятность получения бластоцист хорошего и отличного качества, что гарантирует улучшение исходов программ ВРТ [13, 14].

На сегодняшний день известно, что из миллионов сперматозоидов, находящихся в одной порции эякулята, способны достигнуть ампулы яйцевода лишь несколько сотен в условиях *in vivo* [15]. Считается, что именно эта популяция сперматозоидов имеет наивысший потенциал для оплодотворения, однако ни один из существующих методов селекции в ВРТ не воспроизводит с точностью условия половых путей женщины, а позволяет имитировать лишь некоторые механизмы [16].

Целостность хроматина является наиболее изученным параметром из рутинно оцениваемых свойств сперматозоидов, однако его потенциал в прогнозировании результатов ВРТ все еще обсуждается. Так, Esbert et al., а также Casanovas et al. продемонстрировали, что фрагментация ДНК сперматозоидов задерживает дробление эмбриона, но не влияет на конечное качество эмбриона в циклах ВРТ с использованием донорских ооцитов [17, 18].

Для любой популяции человеческих сперматозоидов характерна комплексная внутренняя гетерогенность, проявляющаяся на морфологическом, молекулярном, генетическом и кинетическом уровнях. Так, изучая мор-

фокинетику развития эмбрионов после IMSI, Voediono A. et. al. показали, что подход снижает вероятность появления многоядерных клеток на стадии 2-4 бластомеров, однако выход эуплоидных эмбрионов достоверно не отличался от традиционной ICSI [19]. Liu Y. et. al. разделили 206 зрелых ооцитов на сиблинги и анализировали морфокинетику развития после ICSI и PCSI – авторами было установлено, что физиологическая селекция достоверно повышает частоту оплодотворения, при этом никак не влияет на судьбу эмбриона после 3-го дня развития [20].

В настоящем описательном исследовании среди отобранных случаев наблюдалась большая вариабельность физиологических параметров пациентов (возраст, уровни гормонов, число полученных ооцитов, качество и параметры эякулята), что подчеркивает сложность сравнения результатов.

Все эти факторы лежат в основе потенциального риска смещения в статистических данных. По этой причине необходимы дополнительные исследования, включающие больший размер выборки и учитывающие конкретные параметры включения/исключения, чтобы выявить влияние на конкретную когорту бесплодных пациентов.

Заключение: Сравнение продвинутых и традиционных методов отбора сперматозоидов показало, что применение первых приводит к улучшению лабораторных результатов ВРТ. Поскольку было обнаружено, что эффективность такого улучшения одинакова между методами, ни один из них достоверно не отличается от другого, когда речь идет обо всей бесплодной выборке. Это подтверждает необходимость определения того, при каких клинических условиях конкретный метод более полезен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Farquhar C., Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 8(8). – P. 115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010537.pub5>
2. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // *Hum. Reprod. Update.* – 2015 – Vol. 21(4). – P. 411-26. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
3. Carson S.A., Kallen A.N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review // *JAMA* – 2021. – Vol. 326(1). – P.65-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
4. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8. – P. 670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
5. Choy J.T., Eisenberg M.L. Male infertility as a window to health // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110(5). – P. 810-814. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015>
6. Мякишева Ю., Сказкина О., Федосейкина И., Щелочков А., Шурыгина О., Тутушев М. Этиологические факторы нарушения репродуктивной функции у мужчин (по данным клиники «Мать и дитя») // *Репрод. Мед.* – 2021. – №4(49). – С. 22–28 [Myakisheva Yu., Skazkina O., Fedosejkina I., Shhelochkov A., Shurygina O., Tugushev M. E'tiologicheskie faktory narusheniya reproduktivnoj funkcii u muzhchin (po dannym kliniki «Mat' i ditya») // *Reprod. Med.* – 2021. – №4(49). – S. 22–28 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2021.23-29>
7. Pinto S., Carrageta D. F., Alves M. G., Rocha A., Agarwal A., Barros A., Oliveira P. F. Sperm selection strategies and their impact on assisted reproductive technology outcomes // *Andrologia* – 2021. – Vol. 53(2) – P. e13725. <https://doi.org/10.1111/and.13725>
8. Pedrosa M.L., Furtado M.H., Ferreira M.C.F., Carneiro M.M. Sperm selection in IVF: the long and winding road from bench to bedside // *JBRA Assist. Reprod.* – 2020. – Vol. 24(3). – P. 332-339. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190081>
9. Lepine S., McDowell S., Searle L.M., Kroon B., Glujovsky D., Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 7(7) – P. CD010461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010461.pub3>
10. Ribas-Maynou J., Barranco I., Sorolla-Segura M., Llawanera M., Delgado-Bermúdez A., Yeste M. Advanced Sperm Selection Strategies as a Treatment for Infertile Couples: A Systematic Review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(22). – P. 13859. <https://doi.org/10.3390/ijms232213859>
11. Baldini D, Ferri D, Baldini GM, et al. Sperm Selection for ICSI: Do We Have a Winner? // *Cells.* – 2021. – Vol. 10(12). – P. 3566. <https://doi.org/10.3390/cells10123566>
12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 6th ed. –Geneva: World Health Organization, 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf?sequence=1>
13. Nixon, B., Schjenken, J. E., Burke, N. D., Skerrett-Byrne, D. A., Hart, H. M., De Iullis, G. N., Martin, J. H., Lord, T., Bromfield, E. G. New horizons in human sperm selection for assisted reproduction // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2023. – Vol.14. – P. 1145533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1145533>
14. Schardein, J. N., Fendereski, K., Hotaling, J. M. Evolution of the basic semen analysis and processing sperm // *Curr. Opin. Urol.* – 2023. – Vol. 33(1). – P. 16-23. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001054>
15. Hilbert S.F., Barresi M.J.F. *Developmental Biology* / 12th ed. – Oxford University Press, 2020. – 792 p. <https://global.oup.com/ukhe/product/developmental-biology-9781605358741?cc=kz&lang=en&>

16. Pérez-Cerezales S., Ramos-Ibeas P., Acuña O. S., Avilés M., Coy P., Rizos D., Gutiérrez-Adán A. The oviduct: from sperm selection to the epigenetic landscape of the embryo // *Biol. Reprod.* – 2018. – Vol. 98(3). – P. 262-276. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox173>
17. Esbert M., Pacheco A., Soares S. R., Amorós D., Florensa M., Ballesteros A., Meseguer M. High sperm DNA fragmentation delays human embryo kinetics when oocytes from young and healthy donors are microinjected // *Andrology.* – 2018. – Vol. 6(5). – P. 697-706. <https://doi.org/10.1111/andr.12551>
18. Casanovas A., Ribas-Maynou J., Lara-Cerrillo S., Jimenez-Macedo A. R., Hortal, O., Benet J., Carrera J., García-Peiró A. Double-stranded sperm DNA damage is a cause of delay in embryo development and can impair implantation rates // *Fertil. Steril.* – Vol. 111(4). – P. 699-707.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.035>
19. Boediono A., Handayani N., Sari H. N., Yusup N., Indrasari W., Polim A. A., Sini I. Morphokinetics of embryos after IMSI versus ICSI in couples with sub-optimal sperm quality: A time-lapse study // *Andrologia.* – 2021. – Vol. 53(4). – e14002. <https://doi.org/10.1111/and.14002>
20. Liu Y., Feenan K., Chapple V., Roberts P., Matson P. Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a time-lapse sibling oocyte study // *Hum. Fertil.* – 2019. – Vol. 22(1). – P. 39-45. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1366077>

REFERENCES

1. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;8(8):115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010537.pub5>
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum. Reprod. Update.* 2015;21(4):411-426. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
3. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021;326(1):65-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
4. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000.Res.* 2019;8:670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
5. Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertil. Steril.* 2018;110(5):810-814. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015>
6. Мякишева Ю., Сказкина О., Федосейкина И., Щелочков А., Шурыгина О., Тугушев М. Этиологические факторы нарушения репродуктивной функции у мужчин (по данным клиники «Мать и дитя»). *Репрод. Мед.* 2021;4(49):22-28. Myakisheva Yu, Skazkina O, Fedosejkina I, Shhelochkov A, Shurygina O, Tugushev M. Etiological factors of reproductive dysfunction in men (according to the Mother and Child clinic). *Reprod. Med.* 2021;4(49):22-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.4.2021.23-29>
7. Pinto S, Carrageta DF, Alves MG, Rocha A, Agarwal A, Barros A, Oliveira PF. Sperm selection strategies and their impact on assisted reproductive technology outcomes. *Andrologia.* 2021;53(2):e13725. <https://doi.org/10.1111/and.13725>
8. Pedrosa ML, Furtado MH, Ferreira MCF, Carneiro MM. Sperm selection in IVF: the long and winding road from bench to bedside. *JBRA Assist. Reprod.* 2020;24(3):332-339. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190081>
9. Lepine S, McDowell S, Searle LM, Kroon B, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;7(7):CD010461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010461.pub3>
10. Ribas-Maynou J, Barranco I, Sorolla-Segura M, Llawanera M, Delgado-Bermúdez A, Yeste M. Advanced Sperm Selection Strategies as a Treatment for Infertile Couples: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(22):13859. <https://doi.org/10.3390/ijms232213859>
11. Baldini D, Ferri D, Baldini GM. Sperm Selection for ICSI: Do We Have a Winner? *Cells.* 2021;10(12):3566. <https://doi.org/10.3390/cells10123566>
12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 6th ed. – Geneva: World Health Organization, 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf?sequence=1>
13. Nixon B, Schjenken JE, Burke ND, Skerrett-Byrne DA, Hart HM, De Iuliis GN, Martin JH, Lord T, Bromfield EG. New horizons in human sperm selection for assisted reproduction. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1145533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1145533>
14. Schardein JN, Fendereski K, Hotaling JM. Evolution of the basic semen analysis and processing sperm. *Curr. Opin. Urol.* 2023;33(1):16-23. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001054>
15. Hilbert SF, Barresi MJF. *Developmental Biology.* 12th ed. – Oxford University Press, 2020;792. <https://global.oup.com/ukhe/product/developmental-biology-9781605358741?cc=kz&lang=en&>
16. Pérez-Cerezales S, Ramos-Ibeas P, Acuña OS, Avilés M, Coy P, Rizos D, Gutiérrez-Adán A. The oviduct: from sperm selection to the epigenetic landscape of the embryo. *Biol. Reprod.* 2018;98(3):262-276. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox173>
17. Esbert M, Pacheco A, Soares SR, Amorós D, Florensa M, Ballesteros A, Meseguer M. High sperm DNA fragmentation delays human embryo kinetics when oocytes from young and healthy donors are microinjected. *Andrology.* 2018;6(5):697-706. <https://doi.org/10.1111/andr.12551>
18. Casanovas A, Ribas-Maynou J, Lara-Cerrillo S, Jimenez-Macedo AR., Hortal O, Benet J, Carrera J, García-Peiró A. Double-stranded sperm DNA damage is a cause of delay in embryo development and can impair implantation rates. *Fertil. Steril.* 2021;111:699-707. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.035>
19. Boediono A, Handayani N, Sari HN, Yusup N, Indrasari W, Polim AA, Sini I. Morphokinetics of embryos after IMSI versus ICSI in couples with sub-optimal sperm quality: A time-lapse study. *Andrologia.* 2021;53(4):e14002. <https://doi.org/10.1111/and.14002>
20. Liu Y, Feenan K, Chapple V, Roberts P, Matson P. Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a time-lapse sibling oocyte study. *Hum. Fertil.* 2019;22(1):39-45. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1366077>

Данные авторов:

Леонтьева Е.С. (корреспондирующий автор) – младший эмбриолог лаборатории ВРТ, ТОО «Центр ЭКО», магистрант НАО «КазНУ им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87077373805, e-mail: eugensci@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-0042>

Ким А.В. – магистр естественных наук, старший эмбриолог лаборатории ВРТ, ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87074642074, e-mail: alyena982401@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4504-8599>

Заставский И.А. – эмбриолог лаборатории ВРТ, ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87475349905, e-mail: zastavskiy19802@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-1200>

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Е.С., ТОО «Центр ЭКО», ул. Кабанбай Батыра, 226, г. Алматы, 050008, Республика Казахстан.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – **Ким А.В., Заставский И.А.**

научный дизайн – **Леонтьева Е.С., Ким А.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Леонтьева Е.С., Ким А.В., Заставский И.А.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Леонтьева Е.С., Заставский И.А.**

создание научной статьи – **Леонтьева Е.С.**

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.

Authors' details:

Leontyeva E.S. (corresponding author) – embryologist of the ART laboratory, «Centre ECO» LLP, «Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87077373805, e-mail: eugensci@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-0042>

Kim A.V. – Master of Science, senior embryologist of the ART laboratory, «Centre ECO» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87074642074, e-mail: alyena982401@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4504-8599>

Zastavskiy I.A. – embryologist of the ART laboratory of «Centre ECO» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87475349905, e-mail: zastavskiy19802@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-1200>

Address for correspondence: Leontyeva E.S., «Centre ECO» LLP, Kabanbay Batyr Str. 226, Almaty 050008, the Republic of Kazakhstan.

Authors' contributions:

contribution to the concept – Kim A.V., Zastavskiy I.A.

study design – Leontyeva E.S., Kim A.V.

execution of the study – Leontyeva E.S., Kim A.V., Zastavskiy I.A.

interpretation of the study – Leontyeva E.S., Zastavskiy I.A.

preparation of the manuscript – Leontyeva E.S.

Funding: The authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.23-30>

УДК: 618.2

Уровень плацентарного фактора роста в крови и моче в первой половине беременности: поперечное исследование

*М. Куспанова¹, А. Гайдай¹, С. Саханова¹, С. Бермагамбетова¹, Ж. Амирбекова²,
Г. Оралатаева³, А. Тусупкалиев¹*

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

²НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

³ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр», Семей, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Оценка уровня плацентарного фактора роста (PLGF) как в сыворотке крови, так и в моче может быть полезна для оценки референтных значений для разработки экспресс-тест систем для оценки уровня PLGF, ассоциированного с осложнениями беременности.

Цель исследования – оценка уровня PLGF в крови и моче в первой половине (≤ 20 недель) беременности у беременных низкого риска и взаимосвязи данных показателей.

Материалы и методы: Проведено мультицентровое поперечное исследование с участием 555 женщин низкого риска осложнений в сроке 4-20 недель беременности. Всем исследуемым было проведено общеклиническое обследование, оценка предыдущих событий со здоровьем. Срок беременности был определен по дате последней менструации и по ультразвуковой фетометрии. Концентрации PLGF в крови и моче определены иммуноферментным анализом.

Результаты: Концентрации PLGF в крови в первом триместре (4-13 недель) беременности у исследуемых составили 29,8 (17,9-45,6) пг/мл и был выше уровня PLGF в моче 22,7 (13,9-39,4) пг/мл ($p < 0,001$). Во втором триместре беременности не было обнаружено значимых отличий уровней PLGF в крови и моче ($p=0,207$), средняя концентрация которых составила 28,8 (19,1-48,1) пг/мл и 33,7 (19,8-47,4) пг/мл, соответственно.

Оценка корреляционной связи уровней сывороточного и мочевого PLGF выявила умеренную положительную связь ($r = 0,403$) как на протяжении всей первой половины беременности, так и при ранжировании данных на первый ($r = 0,411$) и второй ($r = 0,406$) триместры беременности. Не было обнаружено какой-либо корреляционной связи между сроком беременности и концентрацией сывороточного и мочевого PLGF.

Заключение: Средняя концентрация PLGF в крови и моче в первом триместре беременности составляет 29,8 (17,9-45,6) пг/мл и 22,7 (13,9-39,4) пг/мл, соответственно. Во втором триместре беременности концентрация PLGF в крови и моче составила 28,8 (19,1-48,1) пг/мл и 33,7 (19,8-47,4) пг/мл, соответственно. Уровни PLGF в крови и моче в первой половине беременности значимо не изменяют свою концентрацию. Концентрация PLGF в моче имеет умеренную положительную корреляционную связь с концентрацией PLGF в крови.

Ключевые слова: беременность, первый триместр, второй триместр, плацентарный фактор роста, PLGF, кровь, моча.

Для цитирования: Куспанова М., Гайдай А., Саханова С., Бермагамбетова С., Амирбекова Ж., Оралатаева Г., Тусупкалиев А. Уровень плацентарного фактора роста в крови и моче в первой половине беременности: поперечное исследование // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 25-34. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.23-30>

Placental growth factor level in blood and urine in the first half of pregnancy: cross-sectional study

*M. Kuspanova¹, A. Gaiday¹, S. Sakhanova¹, S. Bermagambetova, Zh. Amirbekova²,
G. Oralatayeva³, A. Tussupkaliyev¹*

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

²«Medical University of Karaganda» NSJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

³«Regional Perinatal Center» SCE on REM, Semey, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Assessment of the level of placental growth factor (PLGF) both in blood serum and in urine can be useful for evaluating reference values for developing rapid test systems for assessing the level of PLGF associated with pregnancy complications.

The study aimed to assess levels of placental growth factor (PLGF) in blood and urine in the first half (≤ 20 weeks) of pregnancy in low-risk pregnant women and the relationship between these indicators.

Materials and Methods: a multicenter cross-sectional study was conducted. The study included 555 women at low risk of complications at 4-20 weeks of pregnancy. All the subjects underwent a general clinical examination assessment of previous health events. The gestation period was determined by the date of the last menstruation and by ultrasound fetometry. PLGF concentrations in blood and urine were determined by enzyme immunoassay.

Results: Concentrations of PLGF in the blood in the first trimester (4-13 weeks) of pregnancy in the subjects amounted to 29.8 (17.9-45.6) pg/ml and was higher than the level of PLGF in urine 22.7 (13.9-39.4) pg/ml ($p < 0.001$). In the second trimester of pregnancy, there were no significant differences in the levels of PLGF in blood and urine ($p=0.207$), the average concentration of which was 28.8 (19.1-48.1) pg/ml

and 33.7 (19.8-47.4) pg/ml, respectively. Evaluating the correlation between serum and urinary PLGF levels revealed a moderate positive relationship ($r = 0.403$) throughout the entire first half of pregnancy and when ranking data for the first ($r = 0.411$) and second ($r = 0.406$) trimesters of pregnancy. No correlation was found between the gestation period and the concentration of serum and urinary PLGF.

Conclusion: The average concentration of PLGF in blood and urine in the first trimester of pregnancy is 29.8 (17.9-45.6) pg/ml and 22.7 (13.9-39.4) pg/ml, respectively. In the second trimester of pregnancy, the concentration of PLGF in blood and urine was 28.8 (19.1-48.1) pg/ml and 33.7 (19.8-47.4) pg/ml, respectively. In the first half of pregnancy, PLGF levels in blood and urine do not significantly change their concentration. The concentration of PLGF in urine has a moderate positive correlation with the concentration of PLGF in the blood.

Keywords: pregnancy, first trimester, second trimester, placental growth factor, PLGF, blood, urine.

How to cite: Kusanova M, Gaiday A, Sakhanova S, Bermagambetova S, Amirbekova Zh, Oralatayeva G, Tussupkaliyev A. Placental growth factor level in blood and urine in the first half of pregnancy: cross-sectional study. *Reprod. Med.* 2023;(4):25-34.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.23-30>

Жүктіліктің бірінші жартысындағы қан мен зәрдегі плацентарлы өсу факторының деңгейі: көлденең зерттеу

М.Кусанова¹, А.Гайдай¹, С.Саханова¹, С.Бермагамбетова¹, Ж.Амирбекова²,
Г.Оралатаева³, А.Тусупкалиев¹

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

²«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

³«Облыстық перинаталдық орталық» ШЖҚ МКК, Семей, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Қан сарысуындағы да, зәрдегі де плацентарлы өсу факторының (PLGF) деңгейін бағалау, жүктіліктің асқынуымен байланысты PLGF деңгейін, экспресс-тест жүйелерін әзірлеуге арналған анықтамалық мәндерді бағалау үшін пайдалы болуы мүмкін.

Зерттеудің мақсаты – қауіптілігі төмен жүкті әйелдерде жүктіліктің бірінші жартысында (≤ 20 апта) қан мен зәрдегі PLGF деңгейін және осы көрсеткіштер арасындағы байланысты бағалау.

Материалдар мен әдістері: Көпорталықты көлденең зерттеу жүргізілді. Зерттеуге жүктіліктің 4 және 20 апталары арасында асқыну қаупі төмен 555 әйел қатысты. Барлық зерттелушілер жалпы клиникалық тексеруден және бұрынғы денсаулық оқиғаларын бағалаудан өтті. Жүктілік мерзімі соңғы етеккір күнімен және ультрадыбыстық фетометриямен анықталды. Қандағы және зәрдегі PLGF концентрациясы иммундық ферментті талдау арқылы анықталды.

Нәтижелері: Зерттелетін адамдарда жүктіліктің бірінші триместрінде (4-13 апта) қандағы PLGF концентрациясы 29,8 (17,9-45,6) пг/мл құрады және несептегі PLGF деңгейінен 22,7 (13,9-39,4) пг/мл ($p < 0,001$) жоғары болды. Жүктіліктің екінші триместрінде қандағы және зәрдегі PLGF деңгейінде айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ ($p = 0,207$), оның орташа концентрациясы 28,8 (19,1-48,1) пг/мл және 33,7 (19,8-47,4) пг/мл-ді құрады.

Қан сарысуы мен зәрдегі PLGF деңгейлері арасындағы корреляциялық байланысты бағалау жүктіліктің бүкіл бірінші жартысы ішінде, сондай-ақ жүктіліктің бірінші ($r = 0,411$) және екінші ($r = 0,406$) триместріндегі деректерді саралау кезінде орташа оң қатынасты ($r = 0,403$) анықтады. Жүктілік мерзімі мен қан сарысуындағы және несептегі PLGF концентрациясы арасында корреляциялық байланыс табылған жоқ.

Қорытынды: Жүктіліктің бірінші триместрінде қандағы және несептегі PLGF орташа концентрациясы сәйкесінше 29,8 (17,9-45,6) пг/мл және 22,7 (13,9-39,4) пг/мл құрайды. Жүктіліктің екінші триместрінде қандағы және несептегі PLGF концентрациясы сәйкесінше 28,8 (19,1-48,1) пг/мл және 33,7 (19,8-47,4) пг/мл құрады. Қан мен зәрдегі PLGF деңгейі жүктіліктің бірінші жартысында өзінің концентрациясын айтарлықтай өзгертпейді. Зәрдегі PLGF концентрациясы қандағы PLGF концентрациясымен орташа оң мәнді корреляциялық байланысқа ие.

Түйінді сөздер: жүктілік, бірінші триместр, екінші триместр, плацентарлық өсу факторы, PLGF, қан, зәр.

Введение: Плацентарный фактор роста (PLGF) является представителем семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и преимущественно экспрессируется в плаценте и в невысоких концентрациях в сердце, легких, щитовидной железе, печени, скелетных мышцах и костях [1]. Ген PLGF человека расположен в хромосоме 14q14 [2] и кодирует 4 изоформы, благодаря альтернативному сплайсингу [3]. Белок секретируется в виде гликозилированного гомодимера, а PLGF-1 и -3 представляют собой диффундирующие изоформы, тогда как PLGF-2 и PLGF-4

имеют гепарин-связывающие домены [2]. Эти изоформы различаются размером, аффинностью связывания гепарина, связыванием с рецептором VEGF и характером тканевой экспрессии. PLGF связывается с рецепторами фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGFR-1) или fms-связанной тирозинкиназой-1 (Flt-1) и его растворимым вариантом растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1). Он также связывается с рецепторами нейропилина-1 (NP-1) и -2 (NP-2), присутствующими в нейронах [4].

Ангиогенез является жизненно важным процессом эмбрионального развития, который регулируется сложным взаимодействием множества факторов, включая семейство VEGF. [5, 6]. Новые кровеносные сосуды образуются путем ремоделирования существующей сосудистой сети с прорастанием новых ветвей с последующим неветвящимся ангиогенезом – удлинением и расширением [1, 7]. Трофобласты экспрессируют и сами регулируются специфическими ангиогенными факторами. В частности, было установлено, что VEGF и PLGF играют важную роль в стимулировании неоваскуляризации, в то время как sFlt-1 действует как ингибирующий фактор [8, 9]. VEGF необходим для развития сосудов плаценты, влияя на пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и проницаемость сосудов, а PLGF, в большей степени экспрессируется в плаценте и действует путем усиления действия VEGF. В тоже время sFlt-1 играет важную роль в регуляции ангиогенного гомеостаза во время беременности, путем антиангиогенного действия. Нарушение баланса между про- и антиангиогенными факторами (соотношение sFlt-1/PLGF) приводит к общему антиангиогенному состоянию и благоприятствует развитию плацентарной дисфункции [10]. В свою очередь, плацентарная дисфункция вовлечена в целый ряд акушерских состояний в первой и второй половинах беременности, включая преэклампсию, задержку внутриутробного развития плода, отслойку плаценты [11], выкидыши [12], HELLP-синдрома [13]. Концентрация PLGF увеличивается примерно до 20 пг/мл в первом триместре беременности, достигая своего максимума около 500 пг/мл в сроке 30 недель [14], в то время как физиологические концентрации вне беременности находятся на уровне около 5 пг/мл [15]. Несмотря на большое количество данных о взаимосвязи PLGF с неблагоприятными исходами беременности, на сегодняшний день оценка уровня PLGF в сыворотке крови может быть затруднительна в странах с ограниченными ресурсами или в отдаленных от специальных лабораторий районах. Было также отмечено, что в азиатской популяции (Южная и Восточная Азия) уровень PLGF в сыворотке крови может отличаться от европейской популяции [16]. В то же время, на сегодняшний день нет сведений об уровнях PLGF в крови и моче беременных низкого риска в Центральной Азии, включая Республику Казахстан. Оценка уровня PLGF в первом триместре беременности как в сыворотке крови, так и в моче может быть полезна для дополнения сведений по популяции Центральной Азии, в том числе Казахстана, и оценки референтных значений для разработки систем экспресс-тестов и оценки уровня PLGF, ассоциированного с осложнениями беременности. В нашем предыдущем исследовании, посвященном оценке PLGF в крови и моче в первом триместре беременности, имелись некоторые ограничения, связанные с небольшим количеством исследуемых беременных, ограничением сроков первым триместром беременности и диапазоном сроков беременности 10-14 недель [17].

Цель исследования – оценка уровня плацентарного фактора роста (PLGF) в крови и моче в первой половине (≤ 20 недель) беременности у беременных низкого риска и взаимосвязи данных показателей.

Задачами исследования были: 1. Оценка уровня PLGF в крови в первой половине беременности; 2. Оценка уровня PLGF в моче в первой половине беременности низкого риска; 3. Оценка взаимосвязи уровней PLGF в крови и моче в первом триместре беременности низкого риска

Материалы и методы: Исследование проведено с марта 2018г по август 2023 года в рамках научного проекта «Плацентарный фактор роста-1 как скрининг преэклампсии», финансируемого Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова, одобренного Локальным этическим комитетом Протокол №20 от 11.09.2017г. и научно-технического проекта

«Прогнозирование преэклампсии на основе концентраций PLGF и sFlt-1 в моче: многоцентровое когортное исследование», финансируемого Министерством науки и образования Республики Казахстан, ИРН AP14869445, одобрено Локальной комиссией по биоэтике Протокол №3 от 25.03.2022г. Дизайн исследования представлен мультицентровым поперечным исследованием. Соблюдение этических норм в исследовании обеспечено согласно Хельсинской декларации и законодательству Республики Казахстан. Все исследуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, после получения полной устной и письменной информации о сути и методах исследования, возможных рисках. Персональные данные исследуемых были перекодированы и защищены от несанкционированного доступа, и не использовались исследовательской группой для публикации или в интересах, не связанных с исследованием.

Отбор участников исследования

В исследование были включены беременные в сроке от 4 до 20 недель беременности, которые были отобраны методом простой случайной выборки с использованием генерации случайных чисел, с исключением беременных с общепринятыми критериями высокого риска осложнений [18]. Критерии включения предполагали исследование на беременных возрастом от 18 до 40 лет, с одноплодной беременностью, беременность которых закончилась рождением живого ребенка в сроке ≥ 37 недель.

Оценка клинических данных

Всем исследуемым было проведено общеклиническое обследование (клиническая оценка состояний органов и систем) согласно общепринятым стандартам Республики Казахстан и рекомендациям ВОЗ по оценке и обследованию беременных в первом и втором триместрах беременности. Также проведена оценка предыдущих событий со здоровьем, в том числе репродуктивного, наследственности, наличия хронических заболеваний внутренних органов, течения предыдущих беременностей, родов и послеродового периода. Одноплодная беременность была подтверждена ультразвуковым исследованием плода. Срок беременности был определен: по дате последней менструации по правилу Naegele [19] или по данным трансвагинального или трансабдоминального ультразвукового сканирования на аппарате Mindray DC N6 (Mindray, КНР) конвексным датчиком C5-Z с диапазоном центральной частоты 2,5/3,1 МГц, и сопоставлением результатов с табличными значениями [20]. При разнице между данными в сроке беременности по дате последней менструации и ультразвуковой фетометрии более 5 дней, срок беременности принимался по данным ультразвуковой фетометрии.

Оценка лабораторных показателей

Определение уровня PLGF в крови: проводился забор 5,0 мл венозной крови в вакуумный контейнер AVATUBE (Eco Pharm International, Казахстан) с гелем активатором, после периода ночного голодания, после чего проводилось центрифугирование образцов при скорости 1500 оборотов в минуту и отделение форменных элементов, не позднее чем через 30 минут от забора образца крови. Определение уровня PLGF в моче: проводился забор утренней средней порции мочи в стерильный контейнер (Global Roll, Китай). Образцы крови и мочи хранились при температуре не выше -20°C до проведения иммуноферментного анализа (ИФА), но не более 8 недель. ИФА проведен на анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия) с использованием реактивов для научных исследований Human Placental Growth Factor ELISA Kit for serum, plasma cell culture supernatant and urine (Sigma Aldrich, Германия). Оптическая плотность измерялась с помощью микропланшетов, поставляемых с реактивами (Sigma Aldrich, Германия) на анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия). Концентрация белка рассчитывалась по дан-

ным оптической плотности с использованием метода стандартной кривой в соответствии с ранее опубликованным протоколом [21].

Статистическая оценка показателей

Расчет выборки проведен программой статистической обработки Epi Info (CDC, США). Данные исследования были обработаны программой статистической обработки Statistica 12.0 (Stat Soft Inc., США). Для количественных данных вид распределения определен тестом Шапиро-Уилка. Для данных с распределением, отличным от нормального определены медианы (Me), 25 и 75 межквартильные интервалы (IQR). Оценка статистической значимости для независимых переменных проведена с помощью U-теста Манна-Уитни, для более двух независимых групп использован тест Краскела-Уоллиса с оценкой межгрупповой статистической значимости с помощью критерия наименьшей значимой разницы Фишера (LSD). Для зависимых переменных двух групп использован тест Вилкоксона. Оценка корреляционной связи двух количественных переменных с распределением, отличным от нормального проведена с помощью теста ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость для всех тестов была принята на уровне $p < 0,05$.

Результаты: Всего в исследование было включено 555 беременных диапазон срока беременности которых находился в пределах 4-20 недель (28-146 дней). Средний возраст исследуемых составил 29,0 (24,0-34,0) лет, индекс массы тела (ИМТ) 22,7 (20,9-25,4) кг/м², возраст наступления менархе 13,0 (13,0-14,0) лет, количество предыдущих родов 1,0 (0-3,0). При ранжировании исследуемых на

подгруппы в зависимости от срока беременности не выявлено статистических различий по возрасту, социальному статусу, ИМТ, количеству предыдущих родов и спонтанных аборт (p>0,05).

Средняя концентрация PLGF в крови в первом триместре беременности составила 29,8 (17,9-45,6) пг/мл и была статистически значимо выше концентраций PLGF в моче 22,7 (13,9-39,4) пг/мл ($p < 0,0001$). Во втором триместре беременности концентрации PLGF в крови и моче составили 28,8 (19,1-48,1) пг/мл и 33,7 (19,8-47,4) пг/мл соответственно и не отмечалось значимой разницы ($p=0,207$). В целом между первым и вторым триместрами беременности не отмечалось статистической разницы в концентрациях сывороточного PLGF в крови между первым и вторым триместрами беременности ($p=0,836$), однако концентрация PLGF в моче во втором триместре беременности была статистически выше на 48,5% в сравнении с первым триместром ($p=0,006$).

При анализе концентраций PLGF в крови по срокам беременности (недели) отмечалось статистически значимое их увеличение с 10 до 14 недель по сравнению с исходными концентрациями в сроках 4-9 недель ($p < 0,05$), и с 18 по 20 неделю беременности ($p < 0,05$) по сравнению с показателями первого триместра беременности Рисунок 1. Стоит отметить снижение концентраций PLGF в крови на 35,4% с 14 по 17 неделю беременности по сравнению с показателями первого триместра беременности ($p < 0,05$) (рисунок 1).

Динамика изменений концентраций PLGF в моче в разные сроки беременности в целом имеет стабильный

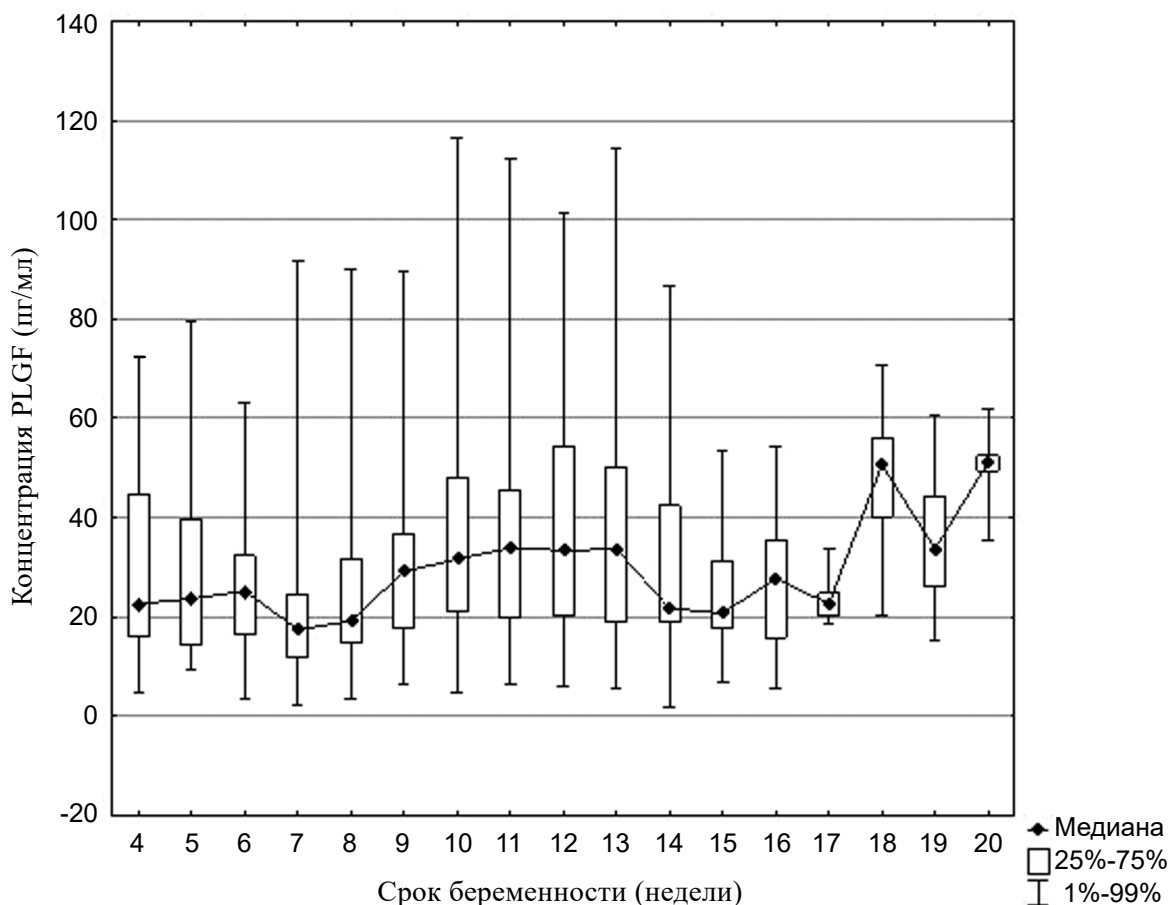


Рисунок 1 – Концентрации PLGF в крови в зависимости от срока беременности
Figure 1 – PLGF concentrations in the blood by week of pregnancy

характер и только к концу первой половины беременности, в 19 и 20 недель, отмечались более высокие показатели ($p > 0,05$). Несмотря на пики снижения концентраций в 7, 11 и 17 недель (рисунок 2), последние также не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

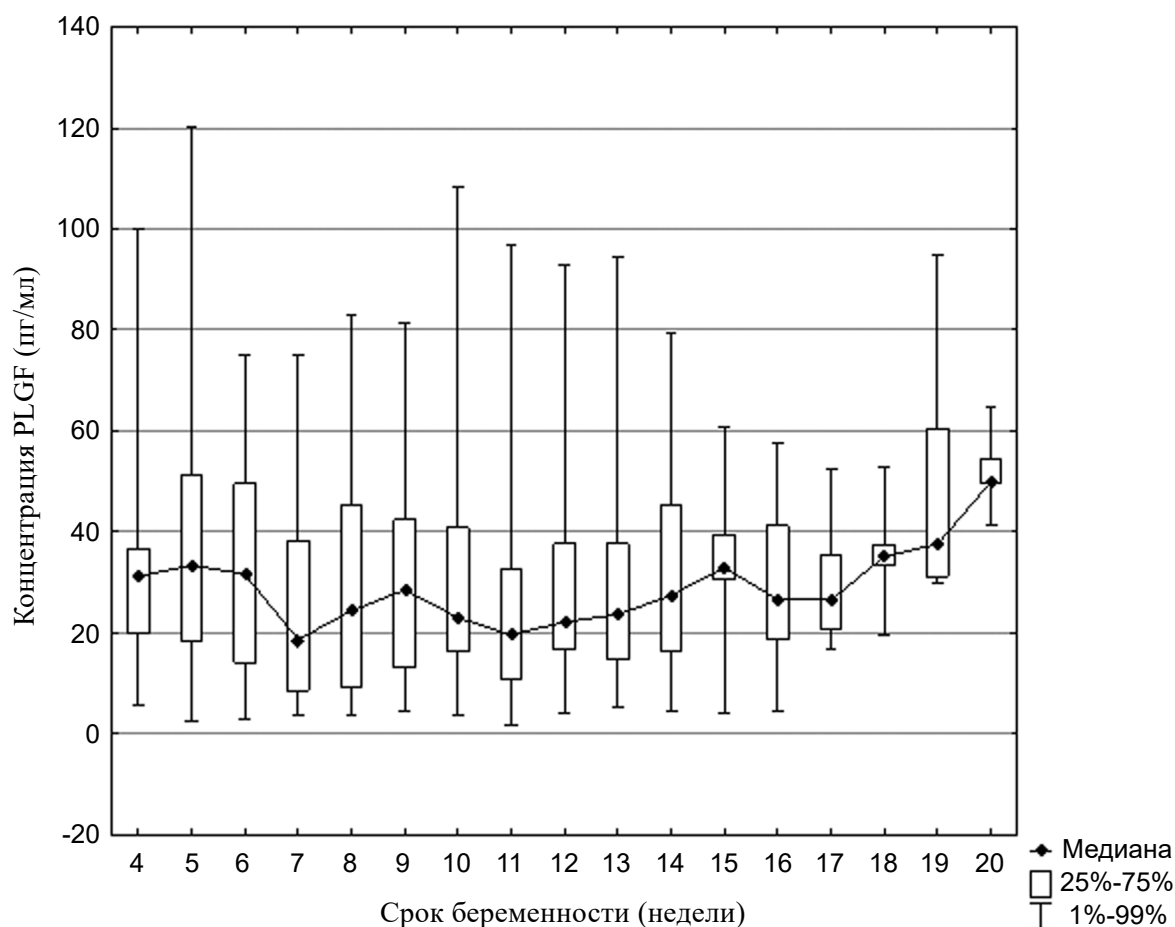


Рисунок 2 – Концентрации PLGF в моче в зависимости от срока беременности

Figure 2 – Concentrations of PLGF in the urine by week of pregnancy

При сравнении концентраций PLGF в крови и моче, в изучаемых сроках беременности, не было найдено статистически значимых различий в диапазоне сроков беременности 4-9 и 15-20 недель ($p > 0,05$), а в сроках 10-14 недель концентрации PLGF в моче были значимо, в среднем на 33%, ниже в сравнении с сывороточным PLGF.

Оценка корреляционной связи уровней сывороточного и мочевого PLGF выявила умеренную положительную связь $r = 0,403$, $p < 0,05$ на как протяжении всей первой половине беременности, так и при ранжировании данных на первый $r = 0,411$ и второй $r = 0,406$ триместры беременности. Мы не обнаружили какой-либо корреляционной связи между сроком беременности и концентрацией сывороточного и мочевого PLGF.

Обсуждение: Как известно из современных исследований, PLGF используется как маркер прогнозирования преэклампсии [22, 23], недостаточного роста плода [24], самопроизвольного прерывания беременности [12], однако все еще остается открытым вопрос о роли мочевого PLGF в прогнозировании осложнений беременности.

В нашем предыдущем исследовании на беременных низкого риска, мы обнаружили, что концентрации PLGF в крови были 35,45 (22,4 - 51,1) пг/мл и 20,75 (13,79

- 34,75) пг/мл в моче [17], однако исследование было ограничено сроками беременности 10-14 недель. В настоящем исследовании были расширены сведения о концентрациях PLGF в первом триместре беременности (4-14 недель), при этом PLGF составил 29,8 (17,9-45,6) пг/мл в крови и 22,7 (13,9-39,4) пг/мл в моче. Только в одном исследовании, проведенном на казахской популяции Мейрамовой с соавт. в 2018 г., средняя концентрация сывороточного PLGF была 16,25 (12,2-54,5) пг/мл [25]. В исследовании J. Zhang с соавт. 2019 г. на азиатской популяции, уровень медианы PLGF в первом триместре беременности при несложненной беременности были 43,61 (30,71–58,18) пг/мл [26], что также отличает результаты настоящего исследования. Более близкие к настоящему исследованию значения получены в исследовании Q.J. Ng с соавт. 2019 года на китайской популяции, в котором медиана PLGF крови в первом триместре беременности была 33,51 (25,02–46,37) пг/мл, во втором триместре беременности 33,51 (25,02–46,37) [27]. В исследовании C. Saffer с соавт. 2013 г были выявлены более низкие концентрации сывороточного PLGF 21,7 (147-324) пг/мл [28]. В мультицентровом исследовании M. Widmer с соавт. 2015 года [27] авторы указывают на уровень сывороточного PLGF в сроке <20

недель беременности 84,6 (35,4-167,8) пг/мл, что также значительно отличает показатели, полученные в настоящем исследовании.

Уровень PLGF в моче является менее изученным показателем во время беременности. В мультицентровом исследовании M. Widmer с соавт. медиана PLGF в моче в сроках беременности 10-14 недель составила 26,2 (7,3-52,7) пг/мл [29], а в исследовании M.D. Savvidou с соавт. 2009 года уровень PLGF в моче был 11,8 (5,5–29,8) пг/мл [30]. Стоит отметить, что указанные исследования были проведены на беременных высокого и низкого риска и включали как азиатскую, так и европейскую популяции. В настоящем исследовании концентрации мочевого PLGF в первом триместре беременности составили 22,7 (13,9-39,4) пг/мл и были близки к результатам M. Widmer с соавт. [29].

Несмотря на статистические различия уровней PLGF в крови и моче, на протяжении первой половины беременности, где уровень PLGF в моче был значимо ниже, была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между данными показателями $r=0,403$, что говорит о зависимости концентрации PLGF в моче от концентрации PLGF в крови, причем значимая корреляционная связь сохраняется при ранжировании данных на первый и второй триместры беременности. В исследовании M. Hebert-Schuster с соавт. 2018 года на беременных с ПЭ была выявлена значимая положительная корреляционная связь между уровнями концентрации PLGF в крови и моче $r=0,983$, $p < 0,0001$ [31]. В тоже время, не было обнаружено статистически значимых различий уровней PLGF как в крови, так и в моче между сроками беременности 10-14 недель, что говорит о незначимых изменениях его показателей и возможности его равнозначной оценки в соответствующем диапазоне гестационного возраста с 10 до 14 недель.

Из полученных данных настоящего исследования, а также результатов предыдущих исследований следует, что концентрации сывороточного и мочевого PLGF не однородны и на данный момент невозможно сделать однозначный вывод о референсных значениях. Неоднородность данных возможно связана с популяционными особенностями, а также с методологией исследований. Необходимы дальнейшие крупные исследования концентраций сывороточного и мочевого PLGF с учетом популяционной принадлежности.

Настоящее исследование имеет следующие ограничения: исследование в большей степени проведено на казахской популяции Актюбинской области, что не дает полного отражения концентраций PLGF в крови и моче для беременных низкого риска Республики Казахстан; исследование проведено на беременных низкого перинатального риска, что все еще оставляет открытым вопрос о концентрации PLGF в крови и моче при высоком перинатальном риске, в особенности патологии органов и систем, участвующих в метаболизме PLGF; нами не оценивалась скорость клубочковой фильтрации исследуемых, что может влиять на риски смещения результатов концентраций мочевого PLGF.

Заключение: Средняя концентрация PLGF в крови и моче в первом триместре беременности составляет 29,8 (17,9-45,6) пг/мл и 22,7 (13,9-39,4) пг/мл соответственно. Во втором триместре беременности концентрация PLGF в крови и моче составила 28,8 (19,1-48,1) пг/мл и 33,7 (19,8-47,4) пг/мл соответственно. Уровни PLGF в крови и моче в первой половине беременности значимо не изменяют свою концентрацию. Концентрация PLGF в моче имеет умеренную положительную корреляционную связь с концентрацией PLGF в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia // *J. Hum. Hypertens.* – 2017. – Vol. 31(12). – P. 782-786. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.61>
2. Newell L.F., Holtan S.G. Placental growth factor: What hematologists need to know // *Blood Rev.* – 2017. – Vol. 31(1). – P. 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.08.004>
3. Maglione D., Guerriero V., Viglietto G., Ferraro M.G., Aprelikova O., Alitalo K., Del Vecchio S., Lei K.J., Chou J.Y., Persico M.G. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14 // *Oncogene.* – 1993. – Vol. 8(4). – P. 925-931. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7681160/>
4. Arad A., Nammouz S., Nov Y., Ohel G., Bejar J., Vadasz Z. The Expression of Neuropilin-1 in Human Placentas From Normal and Preeclamptic Pregnancies // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2017. – Vol. 36(1). – P. 42-49. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000283>
5. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G.J. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162(1). – P. 115-125. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63803-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63803-5)
6. Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Мухаммад И., Усеева М.С., Шарафутдинова К.Н., Бисембаев Т.Б. Плацента как важный компонент медико-биологической системы «мать-плацента-плод»: обзор литературы // *Репродуктивная медицина.* – 2023. – №3(56). – С. 72-79. [Tusupbekova M.M., Stabaeva L.M., Muhammad I., Useeva M.S., Sharafutdinova K.N., Bisembaev T.B. Placenta kak vazhnyj komponent mediko-biologicheskoy sistemy «mat'-placenta-plod»: obzor literatury // *Reproduktivnaja medicina.* – 2023. – №3(56). – S. 72-79. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.72-79>
7. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Шукирбаева А.С., Кубесова М.О., Зият Л., Сапаралиева А.М., Исина Г.М. Состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток после применения ВРТ // *Репродуктивная медицина.* – 2020. – №1(42). – 1-3. [Issenova S.Sh., Bodykov G.Zh., Shukirbaeva A.S., Kubesova M.O., Zijat L., Saparaliev A.M., Isina G.M. Sostojanie fetoplacentalnogo kompleksa u pacientok posle primeneniya VRT // *Reproduktivnaja medicina.* – 2020. – №1(42). – 1-3. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/rm2020-1-3>
8. Ahmed A., Perkins J. Angiogenesis and intrauterine growth restriction // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14(6). – P. 981-998. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0139>
9. Wa Law L., Sahota D.S., Chan L.W., Chen M., Lau T.K., Leung T.Y. Serum placental growth factor and fms-like tyrosine kinase 1 during first trimester in Chinese women with pre-eclampsia—a case-control study // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol.24(6). – P. 808-811. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.531309>

10. Stepan H., Hund M., Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75(4). – P. 918-926. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>
11. Friedman A.M., Cleary K.L. Prediction and prevention of ischemic placental disease // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38(3). – P. 177-182. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.002>
12. Pillai R.N., Konje J.C., Tincello D.G., Potdar N. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. – 2016. – Vol. 22(2). – P. 228-239. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv054>
13. Trottmann F., Baumann M., Amylidi-Mohr S., Surbek D., Risch L., Mosimann B., Raio L. Angiogenic profiling in HELLP syndrome cases with or without hypertension and proteinuria // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – Vol. 243. – P. 93-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.021>
14. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Zeisler H., Calda P., Sabria J., Markfeld-Erol F., Galindo A., Schoofs K. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63(2). – P. 346-352. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787>
15. Thomas-Schoemann A., Blanchet B., Boudou-Rouquette P., Golmard J.L., Noe G., Chenevier-Gobeaux C., Lebbe C., Pages C., Durand J.P., Alexandre J. Soluble VEGFR-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension (i.e., sorafenib-related is the compound adjective?) // *J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 55(4). – P. 478-479. <https://doi.org/10.1002/jcph.429>
16. Chaemsaitong P., Sahota D., Pooh R.K., Zheng M., Ma R., Chaiyasit N., Koide K., Shaw S.W., Seshadri S., Choolani M. First-trimester pre-eclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 56(2). – P. 206-214. <https://doi.org/10.1002/uog.21905>
17. Тусупкалиев А., Гайдай А., Бермагамбетова С., Жумагулова С., Аренова Ш., Калдыгулова Л., Динец А. Концентрация плацентарного фактора роста в крови и моче у беременных низкого риска казахской популяции в первом триместре беременности: поперечное исследование // *West Kaz. Med. J.* – 2020. – №2 (62). – С. 185-191 [Tusupkaliyev A., Gajday A., Bermagambetova S., Zhumagulova S., Arenova Sh., Kaldygulova L., Dinets A. Koncentraciya placentarnogo faktora rosta v krvi i moche u beremennykh nizkogo riska kazahskoy populjatsii v pervom trimestre beremennosti: poperechnoe issledovanie // *West Kaz. Med. J.* – 2020. – №2 (62). – S. 185-191 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/kontsentratsiya-platsentarnogo-faktora-rosta-v-krovi-i-moche-u-beremennyh-nizkogo-riska-kazahskoy-populyatsii-v-pervom-trimestre>
18. Holness N. High-Risk Pregnancy // *Nurs. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 53(2). – P. 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.010>
19. Lawson G.W. Naegele's rule and the length of pregnancy – A review // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 61(2). – P. 177-182. <https://doi.org/10.1111/ajo.13253>
20. Mei J.Y., Afshar Y., Platt L.D. First-Trimester Ultrasound // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 46(4). – P. 829-852. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.011>
21. Dinets A., Pernemalm M., Kjellin H., Sviatoha V., Sofiadis A., Juhlin C.C., Zedenius J., Larsson C., Lehtio J., Hoog A. Differential protein expression profiles of cyst fluid from papillary thyroid carcinoma and benign thyroid lesions // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(5). – P. e0126472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126472>
22. Lim S., Li W., Kemper J., Nguyen A., Mol B.W., Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 137(1). – P. 72-81. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004149>
23. Agrawal S., Shinar S., Cerdeira A.S., Redman C., Vatish M. Predictive Performance of PIGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74(5). – P. 1124-1135. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360>
24. Chen W., Wei Q., Liang Q., Song S., Li J. Diagnostic capacity of sFlt-1/PIGF ratio in fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis // *Placenta*. – 2022. – Vol. 127. – P. 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.020>
25. Meiramova A., Smagulova A., Akhetova N., Ukybasova T., Ainabekova B. Placental growth factor and maternal characteristics in the first trimester among pregnant women of kazakh nationality // *Georgian Med. News*. – 2018. – Vol. 279. – P. 29-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035718/>
26. Zhang J., Han L., Li W., Chen Q., Lei J., Long M., Yang W., Li W., Zeng L., Zeng S. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 304. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2455-8>
27. Ng Q.J., Han J.Y., Saffari S.E., Yeo G.S., Chern B., Tan K.H. Longitudinal circulating placental growth factor (PIGF) and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) concentrations during pregnancy in Asian women: a prospective cohort study // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9(5). – P. e028321. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028321>
28. Saffer C., Olson G., Boggess K.A., Beyerlein R., Eubank C., Sibai B.M., Group N.S. Determination of placental growth factor (PIGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. – Vol. 3(2). – P. 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.01.004>
29. Widmer M., Cuesta C., Khan K.S., Conde-Agudelo A., Carroli G., Fusey S., Karumanchi S.A., Lapaire O., Lumbiganon P., Sequeira E., Zavaleta N., Frusca T., Gülmezoglu A.M., Lindheimer M.D. Accuracy of angiogenic biomarkers at ≤ 20 weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study // *Pregnancy Hypertens.* – 2015. – Vol. 5(4). – P. 330-338. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.09.004>
30. Savvidou M.D., Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C., Nicolaides K.H. First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia // *BJOG*. – 2009. – Vol. 116(5). – P. 643-647. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02074.x>
31. Hebert-Schuster M., Ranaweera T., Fraichard C., Gaudet-Chardonnet A., Tsatsaris V., Guibourdenche J., Lecarpentier E. Urinary sFlt-1 and PIGF levels are strongly correlated to serum sFlt-1/PIGF ratio and serum PIGF in women with preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 12. – P. 82-83. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.011>

REFERENCES

1. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017;31(12):782-786. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.61>
2. Newell LF, Holtan SG. Placental growth factor: What hematologists need to know? *Blood Rev*. 2017;31(1):57-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.08.004>
3. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Ferraro MG, Aprelikova O, Alitalo K, Del Vecchio S, Lei KJ, Chou JY, Persico MG. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene on chromosome 14. *Oncogene*. 1993;8(4):925-931. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7681160/>
4. Arad A, Nammouz S, Nov Y, Ohel G, Bejar J, Vadasz Z. The Expression of Neuropilin-1 in Human Placentas from Normal and Pre-eclamptic Pregnancies. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(1):42-49. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000283>
5. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol*. 2003;162(1):115-125. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63803-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63803-5)
6. Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Мухаммад И., Усева М.С., Шарафутдинова К.Н., Бисембаев Т.Б. Плацента как важный компонент медико-биологической системы «мать-плацента-плод»: обзор литературы. *Penpod. Med*. 2023;3(56):72-79. Tusupbekova MM, Stabaeva LM, Mukhammad I, Useeva MS, Sharafutdinova KN, Bisembaev TB. The placenta as an important component of the medical and biological system "mother-placenta-fetus": a review of the literature. *Reprod. Med*. 2023;3(56):72-79. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.72-79>
7. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Шукирбаева А.С., Кубесова М.О., Зият Л., Сапаралиева А.М., Исина Г.М. Состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток после применения ВРТ. *Penpod. Med*. 2020;1(42):1-3. Isenova SSh, Bodykov GZh, Shukirbaeva AS, Kubesova MO, Zijat L, Saparaliev AM, Isina GM. The state of the fetoplacental complex in patients after ART. *Reprod. Med*. 2020;1(42):1-3. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/rm2020-1-3>
8. Ahmed A., Perkins J. Angiogenesis and intrauterine growth restriction. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(6):981-998. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0139>
9. Wa Law L, Sahota DS, Chan LW, Chen M, Lau TK, Leung TY. Serum placental growth factor and fms-like tyrosine kinase 1 during first trimester in Chinese women with pre-eclampsia--a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(6):808-811. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.531309>
10. Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020;75(4):918-926. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>
11. Friedman AM., Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):177-182. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.002>
12. Pillai RN, Konje JC, Tincello DG, Potdar N. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Hum Reprod Upd*. 2016;22(2):228-239. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv054>
13. Trottmann F, Baumann M, Amylidi-Mohr S, Surbek D, Risch L, Mosimann B, Raio L. Angiogenic profiling in HELLP syndrome cases with or without hypertension and proteinuria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;243:93-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.021>
14. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):346-352. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787>
15. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Boudou-Rouquette P, Golmard JL, Noe G, Chenevier-Gobeaux C, Lebbe C, Pages C, Durand JP, Alexandre J. Soluble VEGFR-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension (i.e., sorafenib-related is the compound adjective?) *J Clin Pharmacol*. 2015;55(4):478-479. <https://doi.org/10.1002/jcph.429>
16. Chaemsaitong P, Sahota D, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Koide K, Shaw SW, Seshadri S, Choolani M. First-trimester preeclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):206-214. <https://doi.org/10.1002/uog.21905>
17. Тусупкалиев А., Гайдай А., Бермагамбетова С., Жумагулова С., Аренова Ш., Калдыгулова Л., Динец А. Концентрация плацентарного фактора роста в крови и моче у беременных низкого риска казахской популяции в первом триместре беременности: поперечное исследование. *West Kaz Med J*. 2020;2(62):185-191. Tusupkaliyev A, Gajday A, Bermagambetova S, Zhumagulova S, Arenova Sh, Kaldygulova L, Dinets A. Concentration of placental growth factor in blood and urine in low-risk pregnant women of the Kazakh population in the first trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *West Kaz Med J*. 2020;2(62):185-191. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/kontsentratsiya-platsentarnogo-faktora-rosta-v-krovi-i-moche-u-beremennyh-nizkogo-riska-kazahskoy-populyatsii-v-pervom-trimestre>
18. Holness N. High-Risk Pregnancy. *Nurs Clin North Am*. 2018. – Vol. 53(2). – P. 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.010>
19. Lawson GW. Naegle's rule and the length of pregnancy – A review. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 2021;61(2):177-182. <https://doi.org/10.1111/ajo.13253>
20. Mei JY, Afshar Y, Platt LD. First-Trimester Ultrasound. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4):829-852. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.011>
21. Dinets A, Pernemalm M, Kjellin H, Sviatoha V, Sofiadis A, Juhlin CC, Zedenius J, Larsson C, Lehtio J, Hoog A. Differential protein expression profiles of cyst fluid from papillary thyroid carcinoma and benign thyroid lesions. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126472>
22. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137(1):72-81. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004149>
23. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2019;74(5):1124-1135. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360>

24. Chen W, Wei Q, Liang Q, Song S, Li J. Diagnostic capacity of sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2022;127:37-42.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.020>
25. Meiramova A, Smagulova A, Akhetova N, Ukybasova T, Ainabekova B. Placental growth factor and maternal characteristics in the first trimester among pregnant women of Kazakh nationality. *Georgian Med News*. 2018;279:29-33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035718/>
26. Zhang J, Han L, Li W, Chen Q, Lei J, Long M, Yang W, Li W, Zeng L, Zeng S. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):304.
<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2455-8>
27. Ng QJ, Han JY, Saffari SE, Yeo GS, Chern B, Tan KH. Longitudinal circulating placental growth factor (PlGF) and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) concentrations during pregnancy in Asian women: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028321.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028321>
28. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM, Group NS. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(2):124-132.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.01.004>
29. Widmer M, Cuesta C, Khan KS, Conde-Agudelo A, Carroli G, Fusey S, Karumanchi SA, Lapaire O, Lumbiganon P, Sequeira E, Zavaleta N, Frusca T, Gülmezoglu AM, Lindheimer MD. Accuracy of angiogenic biomarkers at ≤ 20 weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. *Pregnancy Hypertens*. 2015;5(4):330-338.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.09.004>
30. Savvidou MD, Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Nicolaides KH. First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia. *BJOG*. 2009;116(5):643-647.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02074.x>
31. Hebert-Schuster M, Ranaweera T, Fraichard C, Gaudet-Chardonnet A, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Lecarpentier E. Urinary sFlt-1 and PlGF levels are strongly correlated to serum sFlt-1/PlGF ratio and serum PlGF in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:82-83.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.011>

Данные авторов:

Куспанова М. – докторант, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: dr_kuspanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6586-721X>

Гайдай А. (корреспондирующий автор) – PhD, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: a.gaiday@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-8737>

Саханова С. – д.м.н., руководитель научно-практического центра, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: ssk1968@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9786-6326>

Бермагамбетова С. – к.м.н., руководитель кафедры гигиенических дисциплин с профессиональными болезнями, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: b.saule74@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5018-0498>

Амирбекова Ж. – PhD, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: +7 (7212) 50-39-30, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

Оралтаева Г. – к.м.н., эксперт, ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр» Семей, Республика Казахстан, тел.: +7 (7222) 44-40-03, e-mail: gulmanabaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

Тусупкалиев А. – к.м.н., руководитель кафедры акушерства и гинекологии №2, Заменить на: НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: akotuss1972@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-7390>

Адрес для корреспонденции: Гайдай А., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», ул. Маресьева 68, Актобе, 030012, Республика Казахстан

Вклад авторов:

вклад в концепцию – Тусупкалиев А., Гайдай А., Куспанова М.

научный дизайн – Тусупкалиев А., Гайдай А., Куспанова М.

исполнение заявленного научного исследования – Куспанова М., Саханова С., Амирбекова Ж., Оралтаева Г., Бермагамбетова С.

интерпретация заявленного научного исследования – Тусупкалиев А., Гайдай А., Бермагамбетова С.

создание научной статьи – Гайдай А., Куспанова М.

Финансирование: Исследование проведено в рамках научного проекта «Плацентарный фактор роста-1 как скрининг преэклампсии», финансируемого Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова и научно-технического проекта «Прогнозирование преэклампсии на основе концентраций PLGF и sFlt-1 в моче: многоцентровое когортное исследование», финансируемого Министерством науки и образования Республики Казахстан, ИРН AP14869445.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Authors' details:

Kuspanova M. – Ph.D. student, «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 56-34-25, e-mail: dr_kuspanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6586-721X>

Gaiday A. (corresponding author) – PhD, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 56-34-25, e-mail: a.gaiday@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-8737>

Sakhanova S. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific and Practical Center of «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 56-34-25, e-mail: ssk1968@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9786-6326>

Bermagambetova S. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Hygienic Disciplines with Occupational Diseases Department, «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 56-34-25, e-mail: b.saule74@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5018-0498>

Amirbekova Zh. – PhD, Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department of «Medical University of Karaganda» NSJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7212) 50-39-30, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

Oralatayeva G. – Candidate of Medical Sciences, Expert of «Regional Perinatal Center» SCE on REM, Semey, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7222) 44-40-03, e-mail: gulmanabaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

Tussupkaliyev A. – Candidate of Medical Sciences, Head of Obstetrics and Gynecology Department No. 2, «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 563425, e-mail: akotuss1972@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-7390>

Address for correspondence: Gaiday A., «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Mares'ev Str. 68, Aktobe 030012, the Republic of Kazakhstan.

Authors' contributions:

contribution to the concept – Tussupkaliyev A., Gaiday A., Kuspanova M.

study design – Tussupkaliyev A., Gaiday A., Kuspanova M.

execution of the study – Kuspanova M., Sakhanova S., Amirbekova Zh., Oralatayeva G., Bermagambetova S.

interpretation of the study – Tussupkaliyev A., Gaiday A.

preparation of the manuscript – Gaiday A., Kuspanova M.

Funding: The study was carried out as part of the scientific project «Placental growth factor-1 as a screening for preeclampsia», financed by the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University and the scientific and technical project «Prediction of preeclampsia based on concentrations of PLGF and sFlt-1 in urine: a multicenter cohort study», financed by the Ministry of Science and Education of the Republic of Kazakhstan, IRN AP14869445.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.31-36>

УДК: 618.2(075.32)

Somatic diseases of the mother and preterm birth

*R.Zh. Seisebayeva¹, S. Sayrankyzy¹, Zh.Zh. Nurgalieva¹,
N.A. Sagatbaeva¹, G.M. Abdullaeva¹, G Taneeva¹*

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Every year, around 15 million (more than one in 10) babies are born prematurely worldwide, and about 12 million (81.1%) of these preterm babies are born in Asia and sub-Saharan Africa.

The study aimed to explore accompanying illnesses in women with preterm birth and to identify a positive correlation between variables.

Materials and methods: We conducted a retrospective analysis of prenatal records of 102 women aged 20 to 46 years who received prenatal care at the City Polyclinic No. 32 in Almaty and gave preterm birth from January to August 2022. Pearson's correlation and two-sided value (p-value) with a 95% probability were used for statistical analysis.

Results: The analysis revealed that the number of preterm births was more common in expectant mothers aged 20 to 29. As a result of our study, preterm birth is common in pregnant women with iron deficiency anemia, chronic pyelonephritis, obesity, vulvar varicosities, and preeclampsia. Correlations were found between age and number of pregnancies ($p = 0.001$), age and number of births ($p = 0.018$), and age and vulvar varicosities ($p = 0.041$). Vulvar varicosities also depended on the number of pregnancies ($p = 0.031$) and the number of births ($p = 0.019$).

Conclusion: Risk factors associated with preterm birth are maternal age, number of pregnancies, and number of births. In our study, we detected a total of 19 comorbidities in 102 expectant mothers.

Keywords: *Preterm birth, premature babies, correlation, risk factors.*

How to cite: Seisebayeva R, Sayrankyzy S, Nurgalieva Zh, Sagatbaeva N, Abdullaeva F, Taneeva G. Somatic diseases of the mother and preterm birth. *Reprod Med.* 2023;(4):35-40.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.31-36>

Соматические заболевания матери и преждевременные роды

*Р.Ж. Сейсебаева¹, С. Сайранқызы¹, Ж.Ж. Нурғалиева¹,
Н.А. Сағатбаева¹, Г.М. Абдуллаева¹, Г. Танеева¹*

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Ежегодно во всем мире около 15 миллионов (более одного из 10) детей рождаются недоношенными, и около 12 миллионов (81,1%) таких недоношенных приходится на Азию и страны Африки к югу от Сахары.

Цель исследования – изучение сопутствующих заболеваний у женщин с преждевременными родами и выявление положительной корреляции между переменными.

Материалы и методы: Нами проведен ретроспективный анализ обменной карты беременной и родильницы, 102 женщин в возрасте от 20 до 46 лет с преждевременными родами, за период с января по август 2022 года, на базе городской полклиники №32 г. Алматы. Для статистического анализа использована корреляция Пирсона и двустороннее значение (p-value) с вероятностью 95% ДИ.

Результаты: Во время анализа выявлено, что количество преждевременных родов чаще встречалось у рожениц от 20 до 29 лет. Согласно нашему исследованию, преждевременные роды часто встречаются у беременных с железодефицитными анемиями, хроническим пиелонефритом, ожирением, варикозным расширением вен половых органов, а также преэклампсией. Выявлены корреляции между возрастом и количеством беременностей ($p = 0,001$), возрастом и количеством родов ($p = 0,018$), возрастом и варикозным расширением вен половых органов ($p = 0,041$). А также варикозное расширение вен половых органов зависело от количества беременностей ($p = 0,031$) и от количества родов ($p = 0,019$).

Заключение: Факторами риска, связанными с преждевременными родами, являются, возраст матери, количество беременностей и количество родов. Кроме того, по результатам нашего исследования всего у 102 рожениц были определены 19 сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: *Преждевременные роды, недоношенные дети, корреляция, факторы риска.*

Для цитирования: Сейсебаева Р., Сайранқызы С., Нурғалиева Ж., Сағатбаева Н., Абдуллаева Г., Танеева Г. Соматические заболевания матери и преждевременные роды // *Репрод. Мед.* — 2023. — №4(57). — С. 35-40.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.31-36>

Анасының соматикалық аурулары және мерзімінен ерте туылу

*Р.Ж. Сейсебаева¹, С. Сайранқызы¹, Ж.Ж. Нурғалиева¹,
Н.А. Сағатбаева¹, Г.М. Абдуллаева¹, Г. Танеева¹*

*¹ «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті»
КЕАҚ, Алматы, Қазақстан*

АНДАТПА

Өзектілігі: Жыл сайын дүниежүзінде 15 миллионға жуық сәби (10-нан біреуінен көбі) шала туылады және осы шала туған нәрестелердің шамамен 12 миллионы (81,1%) Азия елдері мен Сахараның оңтүстігіндегі Африкада дүниеге келеді.

Зерттеудің мақсаты – мерзімінен бұрын босанған әйелдердегі қосымша ауруларды зерттеу және айнымалылар арасындағы оң корреляцияны анықтау.

Материалдар мен әдістері: Алматы қаласындағы №32 қалалық емхана базасында 2022 жылдың қаңтар-тамыз айлары аралығында мерзімінен бұрын босанған 20 мен 46 жас аралығындағы 102 әйелдің жүкті және босанушының айырбастау картасына ретроспективті талдау жүргізілді. Статистикалық талдау үшін Пирсон корреляциясы және 95% сенімділік ықтималдығы (СЫ) бар екі жақты мән (p-value) пайдаланылды.

Нәтижелері: Талдау барысында мерзімінен бұрын босану жиілігі 20-29 жас аралығындағы босанатын әйелдерде жиі кездесетіні анықталды. Біздің зерттеуіміздің нәтижесінде темір тапшылығы анемиясымен, созылмалы пиелонефритпен, семіздікпен, жыныс мүшелерінің варикозды кеңеюімен және преэклампсиямен ауыратын жүкті әйелдерде мерзімінен бұрын босану жиі кездеседі. Жас пен жүктілік саны ($p = 0,001$), жас пен туыт саны ($p = 0,018$), жас пен жыныс мүшелері веналарының варикозды кеңеюі ($p = 0,041$) арасындағы корреляция анықталды. Сондай-ақ, жыныс мүшелері веналарының варикозды кеңеюі жүктілік санына ($p = 0,031$) және босану санына ($p = 0,019$) байланысты болды.

Қорытынды: Мерзімінен бұрын босануға байланысты қауіп факторлары - ананың жасы, жүктілік саны, туыт саны болды. Сонымен қатар, біздің зерттеу нәтижелері бойынша босанушы 102 әйелде барлығы 19 ілеспе ауру анықталды.

Түйінді сөздер: *Шала туылу, шала туған нәрестелер, корреляция, қауіп факторлары.*

Introduction: Preterm birth occurs before 37 weeks of gestation. However, the threshold of low gestational age, or the age that distinguishes preterm birth from misbirth, varies in different countries. In the US, the preterm birth frequency is 12-13%; in Europe and other mature countries, the frequency of 5-9% is reported. This frequency has increased mostly in industrial countries, for example, from 9.5% in 1981 to 12.7% in 2005 in the US, despite a better knowledge about risk factors and mechanisms related to preterm birth and many public health measures and medical interventions to reduce preterm births [1].

Every year, around 15 million (more than 10%) babies are born premature worldwide. About 12 million (81.1%) of these preterm births occur in Asia and sub-Saharan Africa [2]. More than a million newborns die each year due to prematurity [1]. Preterm birth affects 10.6% of all newborns in North America, followed by 6.2% in Europe, but Africa has the highest rate of preterm birth at 11.9% [3, 4]. The estimated prevalence of preterm births in developing countries (12%) is higher than in developed countries (9%) [5, 6]. The prevalence of preterm births by country varies in different studies, amounting to 5.1% in Iran [7], 5% in Sweden [8], 12% in Nigeria [9], 9.6% in Algeria, and 18.3% in Kenya [10]. In Ethiopia, the reports vary from 4.4% to 25.9% [11-18].

The research in different regions revealed several preterm birth risk factors such as preeclampsia, preterm prelabour rupture of membranes (PPROM), antepartum hemorrhage,

low family income, large number of children in the family (≥ 4), parents' educational status, and rural residence. Other factors increasing the risk of preterm birth are maternal age < 20 years, history of stillbirth, history of abortion, history of preterm birth, failure to attend antenatal care, human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS), anemia, visible congenital anomalies, cesarean section, and chronic diseases [19]. Multiple gestation, maternal cardiovascular diseases, and fetal hydrops also predispose to preterm birth [2].

The Statistical Collection on the Health of the Population of the Republic of Kazakhstan reports 5.5% of preterm births in 2019 and 5.1% in 2020, representing a heavy burden for the family and the state [20]. The relevance of further study of preterm birth problems made the basis for planning and carrying out this scientific work.

The study aimed to explore accompanying illnesses in women with preterm birth and to identify a positive correlation between variables.

Materials and methods: We conducted a retrospective analysis of prenatal records of 102 women aged 20 to 46 years who received prenatal care at the City Polyclinic No. 32 in Almaty and gave preterm birth from January to August 2022. The women were divided into 3 groups by age: Group I – 20 to 29 years, Group II – 30 to 39 years, and Group III – over 40 years. Group I accounted for 24 patients (23.5%), Group II – 54 (53%), and Group III – 24 (23.5%) (Figure 1).

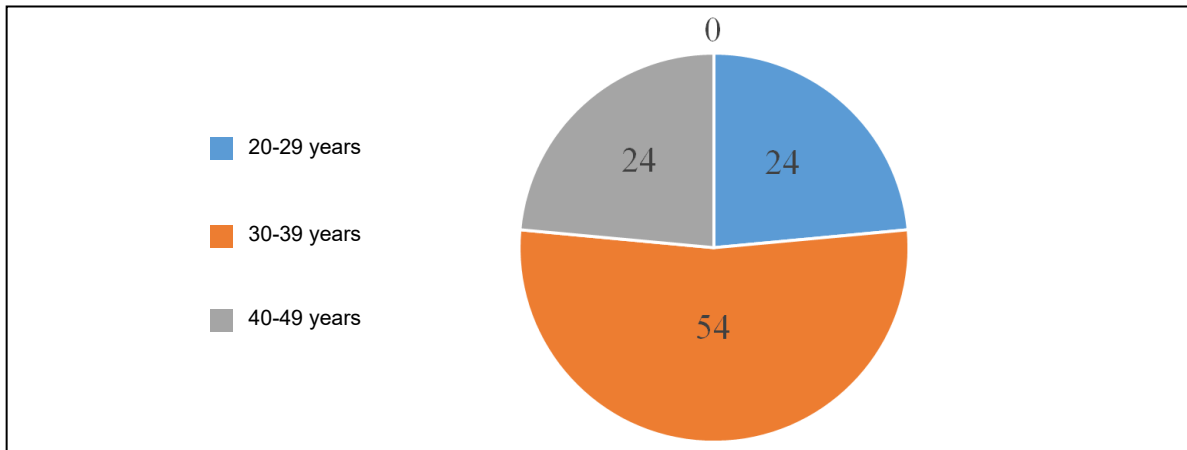


Figure 1 – Number of gravidas by age group (abs.)

The data of 102 patients was accumulated in a Microsoft Excel-based database. We used Pearson correlation and a two-sided p-value with 95% probability for statistical analysis. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26.

Results: We analyzed the quantitative relationships between the total number of previous pregnancies and births, including preterm births. The analysis showed that expectant mothers aged 20-29 had a larger history of preterm births. In Group

I, 24 women had 30 pregnancies, which ended in 24 births, including 12 preterm births (50% of all births in this age group).

In Group II (30 to 39 years), 54 women had 132 pregnancies, which resulted in 94 births (70.9% of all pregnancies), including 9 preterm births (9.1% of all births). In the older age group (40 to 49 years), 24 women had 114 pregnancies, which resulted in 72 births (63.2%), with no preterm births (Table 1).

Table 1 – Quantitative analysis of the total number of pregnancies, births, and preterm births (abs.)

Indicator	20-29 years (n=24)	30-39 years (n=54)	40-49 years (n=24)
No. of pregnancies	30	132	114
No. of births	24	94	72
No. of preterm births	12	9	–

An important and remarkable topic in the study was the identification of concomitant diseases. Figure 2 shows that concomitant diseases in expectant mothers aged 20 to 29 years included multisystem inflammatory syndrome, preeclampsia, chronic gastritis, PPRM, obesity, iron deficiency anemia, chronic pyelonephritis, and arterial hypertension.

Expectant mothers aged 30 to 39 years had such concomitant diseases as liver hemangioma, allergic rhinitis, renal infarction

with preeclampsia, cholecystitis, chronic heart failure, obesity, uterine scar, iron deficiency anemia, gallbladder volvulus, chronic pyelonephritis, arterial hypertension, vulvar varicosities, and hysteromyoma.

Notably, older gravidas aged 40 to 49 had fewer concomitant diseases, though the number of women was similar to Group I. They presented hepatitis C, iron deficiency anemia, edema, hypertension, vulvar varicosities, and hysteromyoma.

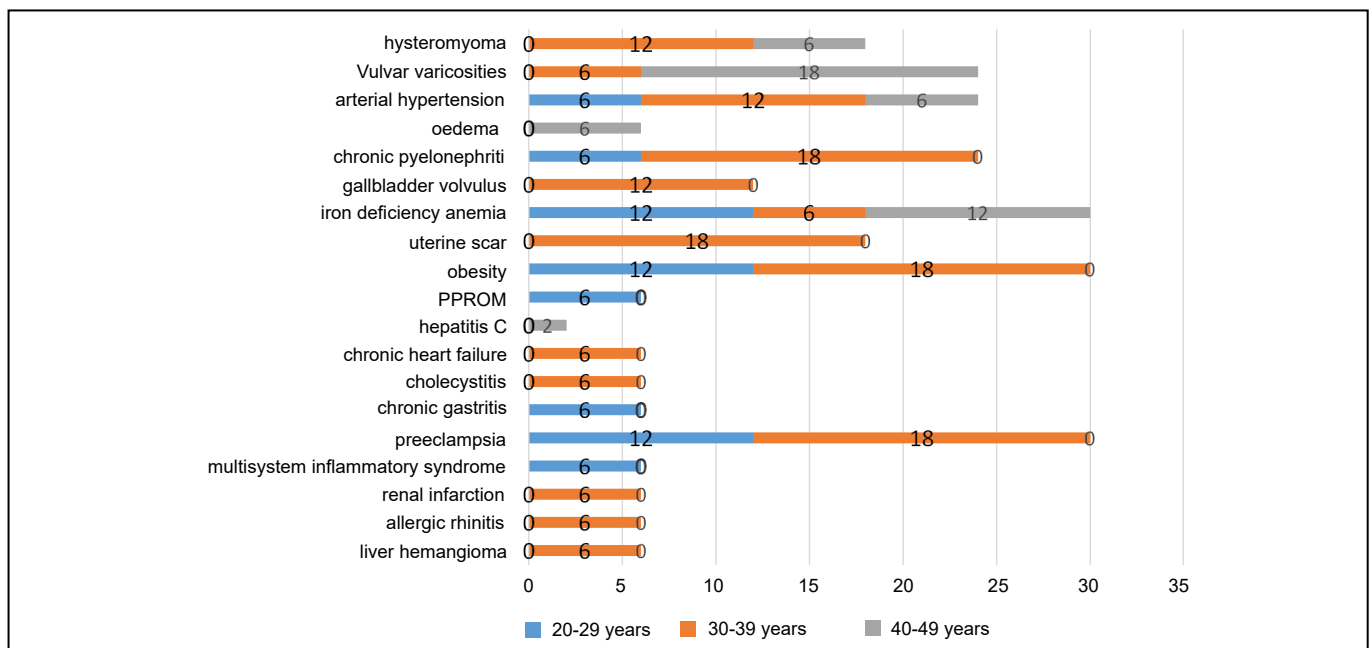


Figure 2 – Concomitant diseases among women in labor (abs.)

Then, we conducted a statistical analysis (Table 2) to determine the Pearson correlation with a two-tailed value [CI 95%].

Table 2 – Correlation analysis by variables

Variable	Age		No. of pregnancies		No. of births		No. of preterm births	
	Pearson correlation	Two-tailed value	Pearson correlation	Two-tailed value	Pearson correlation	Two-tailed value	Pearson correlation	Two-tailed value
Age			0.697**	0.001	0.572*	0.032	-0.401	0.128
No. of pregnancies	0.698**	0.001			0.901**	0.000	0.211	0.502
No. of births	0.551*	0.018	0.901**	0.000			0.298	0.302
No. of preterm births	-0.441	0.132	0.168	0.692	0.336	0.321		
Hysteromyoma	0.312	0.238	0.256	0.402	0.307	0.401	-0.198	0.296
Vulvar varicosities	0.586*	0.041	0.565*	0.031	0.552*	0.019	0.018	0.938
Arterial hypertension	0.006	0.987	-0.298	0.178	-0.301	0.402	-0.336	0.222
Chronic pyelonephritis	-0.201	0.398	-0.225	0.336	-0.215	0.498	-0.312	0.265
Oedema	0.401	0.210	-0.019	0.915	-0.042	0.901	-0.152	0.652
Gallbladder volvulus	-0.087	0.801	-0.152	0.598	-0.201	0.448	-0.125	0.605
Iron deficiency anemia	-0.048	0.862	-0.272	0.318	-0.201	0.485	-0.214	0.708
Uterine scar	-0.065	0.801	-0.214	0.722	-0.095	0.658	-0.321	0.398
Obesity	-0.256	0.201	-0.399	0.068	-0.332	0.201	-0.401	0.196
PPROM	-0.198	0.412	-0.152	0.602	-0.221	0.502	0.502	0.078
Hepatitis C	0.787	0.061	0.503	0.072	0.485	0.095	-0.201	0.603
Chronic heart failure	-0.115	0.632	-0.256	0.331	-0.201	0.456	-0.222	0.623
Cholecystitis	-0.078	0.801	-0.032	0.923	0.205	0.704	-0.156	0.612
Chronic gastritis	-.558*	0.032	-0.302	0.256	-0.185	0.448	0.502	0.075
Preeclampsia	-0.298	0.402	-0.314	0.198	-0.302	0.298	-0.365	0.184
Multisystem inflammatory syndrome	-0.236	0.401	-0.269	0.305	-0.221	0.398	-0.145	0.632
Renal infarction	-0.069	0.805	-0.022	0.898	0.201	0.712	-0.221	0.602
Allergic rhinitis	0.052	0.902	-0.032	0.888	-0.056	0.789	-0.152	0.602
Liver hemangioma	-0.042	0.901	0.189	0.415	0.458	0.069	0.512	0.056

In total, we revealed a positive correlation between the age and the number of pregnancies ($p = 0.001$), the age and the number of births ($p = 0.018$), and the age and vulvar varicosities ($p = 0,041$). Vulvar varicosities also depended on the number of pregnancies ($p = 0.031$) and the number of births ($p = 0.019$).

Discussion: U. Dzhamedinova conducted similar domestic research in Semey (Kazakhstan) [18]. In her study, factors for

premature birth of a child were the frequency of births and pregnancy, as well as the sex of the child and the mother's age at menarche. Since preterm birth is a leading cause of death and disability and neurodevelopmental disorders in children under five years of age worldwide, they remain an urgent issue of public health. Premature birth is the most common cause of death in children under five worldwide; however, advancements in technologies and medicine allow

the survival of a growing number of children born right before they become unviable.

Higher survival is associated with a higher probability of long-term neurological disorders. Premature birth, a serious public health problem, affects 15 million babies each year. Research and lobbying by the March of Dimes and other advocacy organizations have focused public attention on preventing preterm birth. Still, there is strong evidence that preterm birth rates are increasing worldwide and in most countries.

Our study also showed that premature birth often occurs in pregnant women with iron deficiency anemia, chronic pyelonephritis, obesity, vulvar varicosities, and preeclampsia. We found correlations of the age with the number of

pregnancies ($p = 0.001$), the number of births ($p = 0.018$), and vulvar varicosities ($p = 0.041$). Vulvar varicosities also depended on the number of pregnancies ($p = 0.031$) and births ($p = 0.019$).

Conclusion: Foreign studies confirm that preterm birth is an acute issue of public health. Preterm birth risk factors include the maternal age and the number of pregnancies and births. Besides, in our study, we detected a total of 19 comorbidities in 102 expectant mothers. Therefore, public health measures shall be taken to reduce the burden of preterm birth (burden of prematurity) through early detection and treatment of preeclampsia, PPROM, and chronic diseases. The obstetric care providers shall pay proper attention to women.

REFERENCES

- Samuel TM, Sakwinska O, Makinen K, Burdge GC, Godfrey KM, Silva-Zolezzi I. Preterm Birth: A Narrative Review of the Current Evidence on Nutritional and Bioactive Solutions for Risk Reduction. *Nutrients*. 2019;11(8):1811. <https://doi.org/10.3390/nu11081811>
- Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: статистический сборник. [Internet]. Нур-Султан; 2021. 324 с. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Health of the Republic of Kazakhstan population and the activities of healthcare organizations in 2020: statistical collection. [Internet]. Nur-Sultan; 2021. 324 p. (In Russ.). https://www.gov.kz/uploads/2022/9/6/313aa8c6d7b680004f6725e7d388adf2_original.13420544.doc
- Aadana DG. Prevalence and associated risk factors of preterm birth among neonates in referral hospitals of Amhara Region, Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276793>
- Yoshino K, Tadatsugu K, Keiko M, Yutaka N, Takuhiro M, Takako O, Chiho I, Kunitoshi I, Yoichi A. Risk Factors of Preterm Birth in Okinawa Prefecture, the Southernmost Island Prefecture of Japan. *Matern Child Health J*. 2023;27(1):92-100. <https://doi.org/10.1007/s10995-022-03530-2>
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thnkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gulmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modeling analysis. *Lancet Global Health*. 2019;7(1):e37-e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- Viral GJ, Nagendra M, Ge Zhang, Louis JM. Genetics, epigenetics, and transcriptomics of preterm birth. *Am J Reprod Immunol*. 2022;88(4):e13600. <https://doi.org/10.1111/aji.13600>
- Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, Lachritz EM, Lee SK, Mason E, Serazin AC, Walani S, Simpson JL, Lawn JE. On behalf of the born too soon preterm prevention analysis group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013;381(9862):223-234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61856-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61856-X)
- Rubens CE, Sadosky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med*. 2014;6:262sr5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009871>
- Alijahan R, Hazrati S, Mirzarahimi M, Pourfarzi F, Ahmadi Hadi P. Prevalence and risk factors associated with preterm birth in Ardabil, Iran. *J Reprod Med*. 2014;12(1):47-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4009588/>
- Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wilkstroem AK, Granath F. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013;309(22):2362-2370. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6295>
- McNestry C, Kileen SL, Crowley RK, McAuliffe FM. Pregnancy complications and later life women's health. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(5):523-531. <https://doi.org/10.1111/aogs.14523>
- Demmouche A, Mai AH, Kaddouri MS, Ghani A, Rahmani S, Beddek F, Benali AI. Etiology of Preterm Birth in Relizane Region (West of Algeria). *J Nutr Food Sci*. 2014;4:5. <https://doi.org/10.4172/2155-9600.1000292>
- Wagura P, Wasunna A, Laving A, Wamalwa D, Ng'ang'a P. Prevalence and factors associated with preterm birth at Kenyatta National Hospital. *BMC Pregn Childbirth*. 2018;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1740-2>
- Gebreslasie K. Preterm birth and associated factors among mothers who gave birth in Gondar Town Health Institutions. *Adv Nurs*. 2016;4703138. <https://doi.org/10.1155/2016/4703138>
- Bekele I, Demeke T, Dugna K. Prevalence of preterm birth and its associated factors among mothers delivered in Jimma University specialized teaching and referral hospital, Jimma Zone, Oromia Regional State, South West Ethiopia. *J Women's Health Care*. 2017;6:356. <https://www.longdom.org/open-access/prevalence-of-preterm-birth-and-its-associated-factors-among-mothers-delivered-in-jimma-university-specialized-teaching-a-41095.html>

16. Belaynew W, Abraha T, Getachew G, Kedir M. Effects of interpregnancy interval on preterm birth and associated factors among postpartum mothers who gave birth at Felege hiwot referral hospital. *World J Pharm Pharm Sci.* 2015;4(4):12-25. <https://www.semanticscholar.org/paper/EFFECTS-OF-INTER-PREGNANCY-INTERVAL-ON-PRE-TERM-AND-Belaynew-Abraha/094e959d90d73960a7bf86ad92d178545765053>
17. Mekonen DG, Yismaw AE, Nigussie TS, Ambaw WM. Proportion of preterm birth and associated factors among mothers who gave birth in Debreabor town health institutions, Northwest, Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-4037-7>
18. Джамединова У.С. Анализ социально-демографических факторов риска недоношенности новорожденных по материалам Республики Казахстан. *Georgian Med. News.* 2018;7-8:107-112. Dzhamedinova U.S. Analysis of socio-demographic risk factors for prematurity in newborns based on materials from the Republic of Kazakhstan. *Georgian Med. News.* 2018;7-8:107-112. (In Russ.). https://www.geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V280-281_N7-8_July-August_2018.pdf
19. Кабыл Б, Исенова С, Нурланова Г, Бурибаева Ж, Адилова К, Аязбай К, Толенова Ж, Махамбет А. Предикторы и факторы риска спонтанных преждевременных родов: анамнестические характеристики, ультразвуковые и биомаркеры (обзор литературы). *Репрод Мед.* 2023;3(56):63-71. Kabyl B, Isenova S, Nurlanova G, Buribayeva Zh, Adilova K, Ayazbay K, Tolanova Zh, Makhambet A. Predictors and risk factors of spontaneous premature birth: Anamnestic characteristics, ultrasound, and biomarkers (A literature review). *Reprod Med.* 2023;3(56):63-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.63-71>

Authors' data:

Seisebaeva R.Zh. (corresponding author) – Doctor of Medical Sciences, Head of the Outpatient Pediatrics Department of «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. 8712729176, e-mail: seisebaeva_68@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9849-0981>

Nurgaliyeva Zh.Zh. – Candidate of Medical Sciences, Professor of the Ambulatory-Polyclinic Pediatrics Department, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. 87014099602, e-mail: Nurgaliyeva.z@kaznmu.kz, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0490-80000>

Sairankyzy S. – PhD, neonatologist, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. 87774003374, e-mail: salta3105@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2873-2444>

Sagatbaeva N.A. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases at «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. +77015000425, e-mail: sagatbaeva.n@kaznmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0624-5546>

Abdullaeva G.M. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. +77014111941, e-mail: abdullaeva.g@kaznmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2879-0900>

Taneeva G. – Master of Medicine, Lecturer at the Department of Molecular Biology and Medical Genetics, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Almaty, Kazakhstan, tel. +7-777-642-22-67, e-mail: gulzhan_taneeva@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0060-6574>

Address for correspondence: Seisebaeva R.Zh., «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Tole bi Str. 94, Almaty 050000, Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – Seisebaeva R.Zh., Nurgaliyeva Zh.Zh.

study design – Sayrankyny S.

execution of the study – Sarsenbekova M.B., Mazhilisova I.R., Shamakhunova Z.A.

interpretation of the study – Sayrankyny S., Sarsenbekova M.B., Mazhilisova I.R., Shamakhunova Z.A.

preparation of the manuscript – Seisebaeva R.Zh., Sayrankyny S., Nurgaliyeva Zh.Zh.

Financing: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.37-42>

УДК: 618.3-06

Современные подходы к превенции гипертензивных состояний во время беременности: обзор литературы

А.М. Курманова^{1,2}, *Д.Н. Салимбаева*^{1,3}, *Н.М. Мамедалиева*¹, *Г.Г. Уразбаева*¹,
*А.Т. Терликбаева*¹, *Ж.Н. Кыпшақбаева*², *М.Ж. Смайлов*³

¹АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», Алматы, Республика Казахстан
²НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;
³НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Весьма актуальным является изучение различных аспектов патогенеза гипертензивных состояний во время беременности с последующей разработкой системы прогнозирования, ранней диагностики и профилактики этого осложнения беременности.

Цель исследования – анализ основных молекулярных регуляций и путей гипертензивных состояний во время беременности.

Материалы и методы: Проведен анализ публикаций, находящихся в базе данных PubMed, используя такие ключевые слова как, «беременность», «гипертензивные состояния», «преэклампсия», «мультиомика», «транскрипционный анализ».

Результаты: Многие исследования сообщали, что эндотелиальные/сердечно-сосудистые биомаркеры нарушаются при установленной ПЭ, но лишь немногие из них продемонстрировали прогностический потенциал. Сочетание биомаркеров, полученных из нескольких органов и клеточных источников, может дать наилучшие прогностические характеристики в отношении ПЭ и других гестационных гипертензивных состояний.

Заключение: Объединенный мультиомный анализ, включающий исследование биомаркеров на различном уровне (транскриптома, протеома, метаболома) и различного происхождения (плацентарного, эндотелиального) открывает перспективы для разработки потенциальных биомаркеров предикции гипертензивных состояний во время беременности.

Ключевые слова: беременность, гипертензивные состояния, преэклампсия, мультиомика, транскрипционный анализ.

Для цитирования: Курманова А., Салимбаева Д., Мамедалиева Н., Уразбаева Г., Терликбаева А., Кыпшақбаева Ж., Смайлов М. Современные подходы к превенции гипертензивных состояний во время беременности: обзор литературы // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 41-48. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.37-42>

Modern approaches to the prevention of hypertensive conditions during pregnancy: A literature review

A.M. Kurmanova^{1,2}, *D.N. Salimbayeva*^{1,3}, *N.M. Mamedaliev*¹, *G.G. Urazbayeva*¹,
*A.T. Terlikbayeva*¹, *Zh.N. Kypshakbayeva*², *M.Zh. Smailov*³

¹«Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

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

ABSTRACT

Relevance: It is very relevant to study various aspects of the pathogenesis of hypertensive conditions during pregnancy with the subsequent development of a system for predicting, early diagnostics, and preventing this pregnancy complication.

The study aimed to analyze the main molecular regulations and pathways of hypertensive conditions during pregnancy.

Materials and Methods: An analysis of publications in the PubMed database was carried out using keywords such as “pregnancy,” “hypertensive conditions,” “preeclampsia,” “multi-omics,” and “transcription analysis.”

Results: Many studies have reported that endothelial/cardiovascular biomarkers are disrupted in established preeclampsia, but few have demonstrated prognostic potential. Combining biomarkers from multiple organs and cellular sources may provide the best prognostic characteristics for preeclampsia and other gestational hypertensive conditions.

Conclusion: A combined multi-omics analysis, which includes studying biomarkers at different levels (transcriptome, proteome, metabolome) and of different origins (placental, endothelial), opens up prospects for developing potential biomarkers to predict hypertensive conditions during pregnancy.

Keywords: pregnancy, hypertensive conditions, preeclampsia, multi-omics, transcription analysis.

How to cite: Kurmanova A, Salimbayeva D, Mamedaliev N, Urazbayeva G, Terlikbayeva A, Kypshakbayeva Zh, Smailov M. (2023). Modern approaches to the prevention of hypertensive conditions during pregnancy: A literature review. *Reprod Med.* 2023;(4):41-48. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.37-42>

Жүктілік кезіндегі гипертензиялық жағдайлардың алдын алуың заманауи тәсілдері: әдебиетке шолу

*А.М. Курманова^{1,2}, Д.Н. Салимбаева^{1,3}, Н.М. Мамедалиева¹, Г.Г. Уразбаева¹,
А.Т. Терликбаева¹, Ж.Н. Кыпшақбаева², М.Ж. Смайлов³*

¹«Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

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

АНДАТПА

Өзектілігі: Жүктілік кезіндегі гипертензиялық жағдайлардың патогенезінің әртүрлі аспектілерін зерттеу, содан кейін жүктіліктің осы асқынуын болжау, ерте диагностикалау және алдын-алу жүйесін дамыту өте өзекті болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – жүктілік кезіндегі негізгі молекулалық реттеулер мен гипертониялық жағдайлардың жолдарын талдауға бағытталған

Материалдар мен әдістері: PubMed деректер базасындағы жарияланымдарды талдау «жүктілік», «гипертониялық жағдайлар», «преэклампсия», «мультиомика», «транскрипциялық талдау» сияқты түйінді сөздерді пайдалана отырып жүргізілді.

Нәтижелері: Көптеген зерттеулер эндотелий/жүрек-қан тамырлары биомаркерлерінің преэклампсияда орнатылған кезде бұзылатынын хабарлады, бірақ олардың бірнешеуі ғана болжамды потенциалды көрсетті. Көптеген мүшелерден және жасушалық көздерден алынған биомаркерлердің комбинациясы преэклампсия және басқа гестациялық гипертензия жағдайлары үшін ең жақсы болжамдық сипаттамаларды қамтамасыз етуі мүмкін.

Қорытынды: Әртүрлі деңгейдегі (транскриптом, протеом, метаболом) және әртүрлі шығу тегі (плацентарлы, эндотелиалды) биомаркерлерді зерттеуді қамтитын аралас мультиомикалық талдау жүктілік кезіндегі гипертензиялық жағдайларды болжау үшін әлеуетті биомаркерлердің даму перспективаларын ашады.

Түйінді сөздер: жүктілік, гипертензиялық жағдайлар, преэклампсия, мультиомика, транскрипциялық талдау.

Введение: Гипертензивные состояния во время беременности встречаются с частотой около 10% беременностей. Наиболее серьезным гипертензивным осложнением беременности является преэклампсия (ПЭ) [1]. Это специфическое для беременных заболевание, поражающее 3-5% всех беременностей, вносит значительный вклад в материнскую заболеваемость (включая тяжелые исходы: разрыв печени, почечная недостаточность, эклампсия и инсульт) и материнскую смертность во всем мире (14%). Поскольку родоразрешение является единственным в настоящее время методом лечения, преэклампсия также вносит значительный вклад в недоношенность, неонатальную заболеваемость и перинатальную смертность [1-4].

Весьма актуальным является изучение различных аспектов патогенеза гипертензивных состояний во время беременности с последующей разработкой системы прогнозирования, ранней диагностики и профилактики этого осложнения беременности. Несмотря на большое число исследований и публикаций, остаются неизвестными первопричины возникновения гипертензивных состояний во время беременности, маркеры скорости прогрессирования патологических изменений в жизненно важных органах и системах, что ограничивает возможности лечения и предотвращения развития такого грозного осложнения беременности, как преэклампсия.

Цель исследования – анализ основных молекулярных регуляций и путей гипертензивных состояний во время беременности.

Материалы и методы: Проведен анализ публикаций, находящихся в базе данных PubMed, используя такие ключевые слова как, «беременность», «гипертензивные состояния», «преэклампсия», «мультиомика», «транскрипционный анализ».

Результаты: В последнее время возрос интерес к новым прогностическим биомаркерам гипертензивных состояний во время беременности, в первую очередь преэклампсии, основанных на протеомике, эпигенетике, микроматрицы ДНК для мРНК и микроРНК, а также фенотипирования иммунокомпетентных клеток, изучении гено- и фенотипа маркеров иммунного ответа. В основе патогенеза ПЭ лежит дисфункция эндотелия спиральных артерий с дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами, приводящими к появлению клинических признаков заболевания [5, 6].

В соответствии с данными Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) и Международного общества по изучению гипертензии при беременности (ISSHP), ПЭ рассматривают как гетерогенное расстройство, поэтому впервые возникшая гипертензия при отсутствии протеинурии, но в сочетании с гематологическими осложнениями, почечной недостаточностью, нарушением функции печени, неврологическими симптомами или маточно-плацентарной дисфункцией соответствуют диагностическим критериям ПЭ [7-9].

В настоящее время существуют несколько моделей скрининга на ПЭ [10-14]. Скрининг на ПЭ, основанный на материнских факторах риска (NICE), при котором каждый фактор риска рассматривается как отдельный скрининговый тест. Однако этот подход имеет субоптимальную эффективность, поскольку показатель выявления достигает только 41% для ранней преэклампсии (до 34 недель) и 34% для поздней преэклампсии (после 34 недель), с частотой ложноположительных результатов 10% [10]. Скрининг, основанный на рекомендации ACOG (2013), может обеспечить уровень выявления ранней и поздней ПЭ только в 5% и 2% соответственно, с частотой ложноположительных результатов 0,2% [11]. Модель прогнозирования первого триместра Фонда медицины плода (FMF), состоящая

из комбинации материнских факторов и измерений среднего артериального давления, индекса пульсации маточных артерий и плацентарного фактора роста, имеет показатели обнаружения 90% и 75% для прогнозирования ранней и поздней ПЭ соответственно [12, 13].

Ряд нарушений стимуляции или подавление ангиогенеза может иметь место при патологических состояниях, в частности при ПЭ. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции изучены провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли α альфа (ФНО- α), гамма-интерферон и факторы роста – плацентарный фактор роста (ПФР) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) [15].

ФНО- α вовлечен в развитие дисфункции эндотелия сосудов, что позволило отнести его к вазоактивным цитокинам. ФНО- α и СЭФР, вместе с внеклеточным матриксом, регулирует миграцию вневорсинчатого цитотрофобласта [16]. Показано, что ФНО- α способен запускать апоптоз во вневорсинчатом цитотрофобласте, следствием чего является нарушение миграции трофобласта в спиральные артерии и их ремоделирование. Слабая миграция трофобласта ведет к недостаточному ремоделированию спиральных артерий и возникновению гипоксии в утеро-плацентарном пространстве, что является ключевым механизмом патогенеза ПЭ.

Одним из таких факторов является sFlt-1, растворимый рецептор фактора роста, который связывает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF), препятствуя их функции в поддержании целостности эндотелия сосудов матери [12]. Уровни PlGF и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и их соотношение широко используются для диагностики и предикции ранней ПЭ [3, 17]. Соотношение sFlt 1/PlGF позволяет повысить точность прогнозирования ранней ПЭ у женщин с факторами риска (в том числе при наличии в анамнезе таких осложнений, как задержка внутриутробного развития, эклампсия, HELLP синдром, прегестационный диабет, патологические изменения при доплерографии маточных артерий) [18].

Алгоритм скрининга первого триместра был разработан и валидирован для прогнозирования ранней ПЭ (имеющей место только в 0,38% случаев всех беременностей), но малопригоден для предикции поздней ПЭ (встречающаяся в 7 раз чаще), внося значительный вклад в глобальную материнскую и перинатальную смертность и заболеваемость [9].

Эффективный прогностический тест облегчит раннюю диагностику, целенаправленное наблюдение и своевременное родоразрешение. Биомаркер, способный прогнозировать высокий риск на ранних сроках беременности (менее 16 недель), имеет клиническую ценность для предотвращения ранней ПЭ (и связанных с ней преждевременных родов и перинатальной заболеваемости) за счет профилактического введения низких доз аспирина [19]. Преимущество выявления пациенток с повышенным риском ПЭ на поздних сроках беременности (что позволяет усилить наблюдение и своевременные роды) подтверждается исследованием PHOENIX [20].

Среди потенциальных биомаркеров ПЭ рассматриваются биомаркеры, происходящих из органов, участвующих в патогенезе состояния. К таким биомаркерам относят биомаркеры плаценты, почек, сосудов. Плацента и эндотелиальные клетки представляют собой потенциальные источники потенциальных биомаркеров, которые могут быть в форме РНК, ДНК, метаболитов белков. Многочисленные недавние исследования демонстрируют изменения в плацентарной мРНК, микроРНК, длинной некодирующей РНК и кольцевой РНК между физиологической и осложненной ПЭ беременностями [21-24].

A.L. Tarca и др. изучили 20 циркулирующих мРНК, ранее идентифицированные у пациенток с установленной ПЭ, которая увеличивалась на 11-17 неделе беременности

и еще больше увеличилась на 32-34 неделе после установления диагноза [25]. При изучении экспрессии мРНК, обогащенных плацентой, аденомедуллин был снижен в 28 и 36 недель при развитии ПЭ в доношенном сроке. В систематическом обзоре, посвященном оценке циркулирующих нуклеиновых кислот в материнской плазме и сыроворотке, показано, что из 83 исследований имеются различия в популяциях, клинически значимых переменных, что затрудняет однозначные выводы о ценности мРНК, микроРНК и других видов РНК в прогнозе ПЭ [26].

Были оценены потенциал комбинирования плацентарных биомаркеров. Существует значительный интерес к измерению циркулирующих биомаркеров, происходящих из материнской сосудистой сети или связанных с эндотелиальной дисфункцией. Подобно плаценте, эндотелиальные клетки высвобождают микроРНК, которые, вероятно, играют важную роль в регуляции эндотелиальной и, возможно, сердечно-сосудистой функции. miR-574-5p, miR-1972 и miR-4793 были идентифицированы как повышенные при ПЭ по сравнению со здоровыми пациентами [27].

Были изучены эндотелиальные miРНК для прогнозирования ПЭ с использованием РНК из цельной крови. miR 363 регулирует свойства эндотелиальных клеток путем посттранскрипционной регуляции тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и тромбоспондина 3. Обнаружили значительное снижение miR 363 на 28 и 36 неделе беременности, предшествующей ПЭ, и значительное снижение miR149, miR 424 и miR18a на 36 неделе. Все эти miR вовлечены в эндотелиальную дисфункцию или обладают антиангиогенными свойствами [28]. Комбинация miR149 и miR363 продемонстрировала чувствительность 45% при специфичности 90%.

Эндотелин-1 (ЕТ-1) представляет собой мощный сосудосуживающий пептид, преимущественно секретируемый эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Ранние исследования и более поздние работы [29] показали 2-3-кратное увеличение циркулирующего ЕТ-1 при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью. A. Lind Malte и др. оценили его стабильный циркулирующий белок-предшественник, С-концевой проэндотелин-1 (СТ-pro-ЕТ1), у здоровых пациентов по сравнению с пациентами с подозрением на ПЭ [30]. Комбинация СТ-pro-ЕТ1, sFlt-1 и систолического артериального давления обеспечивает 80% чувствительность при 90% специфичности в отношении развития тяжелой ПЭ в течение 1 недели у женщин с субклинической ПЭ, гестационной гипертензией, эссенциальной гипертензией или умеренной ПЭ. ЕТ-1 или его белок-предшественник СТ-pro-ЕТ1 могут иметь потенциал в прогнозировании или риске стратификации заболевания.

Множество других биомаркеров, связанных с эндотелием, также были оценены на предмет их потенциала для выявления ПЭ. Молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) активируется в ответ на воспаление эндотелия и ее содержание значительно повышено в небольшой когорте преэклампсии с ранним началом по сравнению с контролем [31].

Антифосфолипидные антитела (АФА) влияют на процесс имплантации и раннее эмбриональное развитие, действуя на клеточные мишени – клетки врожденного иммунитета; эндотелиальные клетки и клетки трофобласта [32]. Являясь потенциальными индукторами перимплантационной воспалительной среды, приводящей к аномальной инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, АФА способствуют гипоксической и антиангиогенной «среде», подходящей для индукции проявлений плацентарной дисфункции, ранней ПЭ (<34 недель) и/или задержки роста плода. Относительный риск проявления плацентарной дисфункции при акушерском антифосфолипидном синдроме (АФС) колеблется от 2 до 4 [33]. Преэклампсия осложняет около 10-17% беременностей с АФС, однако только ранняя преэклампсия относится к клиническим

критериям АФС [34]. В другом исследовании распространенность АФА составила 14,14% у женщин с ПЭ по сравнению с 7% в контроле [35]. Проспективное исследование «случай-контроль» с участием женщин с тяжелой ПЭ или плацентарной недостаточностью, сообщило, что только 0,10% случаев были положительными на антитела к АФС по сравнению с 2% в контроле [36]. Вариабельность данных о связи между АФА и неблагоприятными акушерскими исходами связана с возможными различиями в критериях диагностики ПЭ или задержки роста плода, а также методов, используемых при анализе АФА [37]. Это обосновывает проведение исследований с четко определенными клиническими критериями.

Обсуждение: Таким образом, гипертензивные состояния во время беременности, включая преэклампсию, остаются одними из самых тяжелых осложнений беременности со значительным вкладом в материнскую и перинатальную заболеваемость. Раннее выявление улучшает исходы, однако в настоящее время не существует надежного скринингового теста для прогнозирования их развития, особенно при доношенных сроках беременно-

сти, когда существует наибольшее бремя болезни. Многие потенциальные эндотелиальные/сердечно-сосудистые биомаркеры были идентифицированы при установленной преэклампсии, но лишь немногие из них рассматривались в качестве предикторов преэклампсии. Тем не менее, эти исследования позволили выдвинуть гипотезы о потенциальных биомаркерах, в том числе о сочетании маркеров из нескольких органов плацентарного и эндотелиального происхождения. Возможно, что сочетание биомаркеров может дать наилучшие прогностические характеристики в отношении ПЭ и других гестационных гипертензивных состояний. Подобный подход является наиболее перспективным в поиске маркеров предикции гипертензивных состояний.

Заключение: Объединенный мультиомный анализ, включающий исследование биомаркеров на различном уровне (транскриптома, протеома, метаболома) и различного происхождения (плацентарного, эндотелиального) открывает перспективы для разработки потенциальных биомаркеров предикции гипертензивных состояний во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222 // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135(6). – P. e237-e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003892>
2. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., Gülmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob Health.* – 2014. – Vol. 2(6). – P. e323-33. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
3. Perdigao J.L., Chinthala S., Mueller A., Minhas R., Ramadan H., Nasim R., Naseem H., Young D., Shahul S., Chan S.L., Yeo K.J., Rana S. Angiogenic Factor Estimation as a Warning sign of preeclampsia-related peripartum morbidity among hospitalized patients // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 73(4). – P. 868-877. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12205>
4. Turbeville H.R., Sasser J.M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2020. – Vol. 318(6). – P. F1315-F1326. <https://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020>
5. Tanner M.S., Davey M.A., Mol B.W., Rolnik D.L. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226(2S). – P. S835-S843. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1371>
6. Jardim L.L., Rios D.R., Perucci L.O., de Sousa L.P., Gomes K.B., Dusse L.M. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 447. – P. 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.05.004>
7. Dymara-Konopka W., Laskowska M., Błażewicz A. Angiogenic Imbalance as a Contributor of Preeclampsia // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19(10). – P. 797-815. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180925115559>
8. Stepan H., Hund M., Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75(4). – P. 918-926. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>
9. Kallela J., Jääskeläinen T., Kortelainen E., Heinonen S., Kajantie E., Kere J., Kivinen K., Pouta A., Laivuori H. The diagnosis of preeclampsia using two revised classifications in the Finnish Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P. 221. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1010-0>
10. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S., Hall D.R., Warren C.E., Adoyi G., Ishaku S., International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72(1). – P. 24-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
11. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H., McAuliffe F., Costa F.S., von Dadelszen P., McIntyre H.D., Kihara A.B., Di Renzo G.C., Romero R., D'Alton M., Berghella V., Nicolaides K.H., Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145(1). – P. 1-33. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12802>
12. Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennström M., Olovsson M., Brennecke S.P., Stepan H., Allegranza D., Dilba P., Schoedl M., Hund M., Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374(1). – P. 13-22. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>
13. Poon L.C., Galindo A., Surbek D., Chantraine F., Stepan H., Hyett J., Tan K.H., Verlohren S. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55(1). – P. 5-12. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.21869>
14. Chaemsaitong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226(2S). – P. S1071-S1097.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>

15. Nurzadeh M., Ghalandarpoor-Attar S.M., Ghalandarpoor-Attar S.N., Rabiei M. The Role of Interferon (IFN)- γ in Extravillous Trophoblast Cell (EVT) Invasion and Preeclampsia Progression // *Reprod Sci.* – 2023. – Vol. 30(5). – P. 1462-1469. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01110-x>
16. Hutabarat M., Wibowo N., Huppertz B. The trophoblast survival capacity in preeclampsia // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(11). – P. e0186909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186909>
17. Dröge L.A., Höller A., Ehrlich L., Verlohren S., Henrich W., Perschel F.H. Diagnosis of preeclampsia and fetal growth restriction with the sFlt-1/PlGF ratio: Diagnostic accuracy of the automated immunoassay Kryptor® // *Pregnancy Hypertens.* – 2017. – Vol. 8. – P. 31-36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2017.02.005>
18. Raguema N., Moustadraf S., Bertagnolli M. Immune and Apoptosis Mechanisms Regulating Placental Development and Vascularization in Preeclampsia // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 98. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00098>
19. Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. Prevention of preeclampsia with aspirin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226(2S). – P. S1108-S1119. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>
20. Fleminger J., Duhig K., Seed P.T., Brocklehurst P., Green M., Juszczak E., Marlow N., Shennan A., Chappell L. Factors influencing perinatal outcomes in women with preterm preeclampsia: A secondary analysis of the PHOENIX trial // *Pregnancy Hypertens.* – 2021. – Vol. 26. – P. 91-93. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.10.002>
21. Gong S., Gaccioli F., Dopierala J., Sovio U., Cook E., Volders P.J., Martens L., Kirk P.D.W., Richardson S., Smith G.C.S., Charnock-Jones D.S. The RNA landscape of the human placenta in health and disease // *Nat. Commun.* – 2021. – Vol. 12(1). – P. 2639. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22695-y>
22. He J., Liu K., Hou X., Lu J. Identification and validation of key non-coding RNAs and mRNAs using co-expression network analysis in pre-eclampsia // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100(14). – P. e25294. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025294>
23. Zhang Z., Wang P., Zhang L., Huang C., Gao J., Li Y., Yang B. Identification of Key Genes and Long Noncoding RNA-Associated Competing Endogenous RNA (ceRNA) Networks in Early-Onset Preeclampsia // *Biomed Res. Int.* – 2020. – Vol. 5. – P. 1673486. <https://doi.org/10.1155/2020/1673486>
24. Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Мухаммад И., Усева М.С., Шарафутдинова К.Н., Бисембаев Т.Б. Плацента как важный компонент медико-биологической системы «мать-плацента-плод»: обзор литературы // *Репродуктивная медицина.* – 2023. – №3(56). – С. 72-79. [Tusupbekova M.M., Stabaeva L.M., Muhammad I., Useeva M.S., Sharafutdinova K.N., Bisembaev T.B. Placenta kak vazhnyj komponent mediko-biologicheskoy sistemy «mat'-placenta-plod»: obzor literatury // *Reproduktivnaya medicina.* – 2023. – №3(56). – С. 72-79. (in Russ.).] <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.72-79>
25. Tarca A.L., Romero R., Erez O., Gudicha D.W., Than N.G., Benshalom-Tirosh N., Pacora P., Hsu C.D., Chaiworapongsa T., Hassan S.S., Gomez-Lopez N. Maternal whole blood mRNA signatures identify women at risk of early preeclampsia: a longitudinal study // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34(21). – P. 3463-3474. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1685964>
26. Carbone I.F., Conforti A., Picarelli S., Morano D., Alviggi C., Farina A. Circulating Nucleic Acids in Maternal Plasma and Serum in Pregnancy Complications: Are They Really Useful in Clinical Practice? A Systematic Review // *Mol. Diagn. Ther.* – 2020. – Vol. 24. – P. 409-431. <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00468-5>
27. Lip S.V., Boekschoten M.V., Hooiveld G.J., van Pampus M.G., Scherjon S.A., Plösch T., Faas M.M. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222(5). – P. 497.e1-497.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1286>
28. Whigham C.A., MacDonald T.M., Walker S.P., Hiscock R., Hannan N.J., Pritchard N., Cannon P., Nguyen T.V., Miranda M., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J. MicroRNAs 363 and 149 are differentially expressed in the maternal circulation preceding a diagnosis of preeclampsia // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 18077. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73783-w>
29. Khaing A., Swe A.T., Aung C.L., Thwin M.M., Sein M.T. Expression of Endothelin-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase in Normal and Preeclamptic Placentae // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2022. – Vol. 44(2). – P. 125-132. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742317>
30. Lind Malte A., Uldbjerg N., Wright D., Tørring N. Prediction of severe pre-eclampsia/HELLP syndrome by combination of sFlt-1, CT-pro-ET-1 and blood pressure: exploratory study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 51(6). – P. 768-774. <https://doi.org/10.1002/uog.17561>
31. Lan X., Liu Z. Circulating endocan and preeclampsia: a meta-analysis // *Biosci Rep.* – 2020. – Vol. Jan 31;40(1). – P. SR20193219. <https://doi.org/10.1042/BSR20193219>
32. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Anunciación-Llunell A., Marques-Soares J., Pardos-Gea J., Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11(3). – P. 675. <https://doi.org/10.3390/jcm11030675>
33. Chaemsaitong P., Gil M.M., Chaiyasit N., Cuenca-Gomez D., Plasencia W., Rolle V., Poon L.C. Accuracy of placental growth factor alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase-1 or maternal factors in detecting preeclampsia in asymptomatic women in the second and third trimesters: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2023. – Vol. 229(3). – P. 222-247. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.032>
34. Mayer-Pickel K., Nanda M., Gajic M., Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the Antiphospholipid Syndrome // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11(8). – P. 2298. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082298>
35. Ferrer-Oliveras R., Llorba E., Cabero-Roura L., Alijotas-Reig J. Prevalence and clinical usefulness of antiphospholipid and anticofactor antibodies in different Spanish preeclampsia subsets // *Lupus.* – 2012. – Vol. 21(3). – P. 257-263. <https://doi.org/10.1177/0961203311425520>
36. Gibbins K.J., Tebo A.E., Nielsen S.K., Branch D.W. Antiphospholipid antibodies in women with severe preeclampsia and placental insufficiency: a case-control study // *Lupus.* – 2018. – Vol. 27(12). – P. 1903-1910. <https://doi.org/10.1177/0961203318787035>
37. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Anunciación-Llunell A., Marques-Soares J., Pardos-Gea J., Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11(3). – P. 675. <https://doi.org/10.3390/jcm11030675>

REFERENCES

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003892>
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller AB, Daniels J, Gulmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-33. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
3. Perdigao J.L., Chinthala S., Mueller A., Minhas R., Ramadan H., Nasim R., Naseem H., Young D, Shahul S, Chan SL, Yeo KJ, Rana S. Angiogenic Factor Estimation as a Warning sign of preeclampsia-related peripartum morbidity among hospitalized patients. *Hypertension.* 2019;73(4):868-877. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12205>
4. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1315-F1326. <https://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020>
5. Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S835-S843. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1371>
6. Jardim LL, Rios DR, Perucci LO, De Sousa LP, Gomes KB, Dusse LM. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin Chim Acta.* 2015;447:34-38. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.05.004>
7. Dymara-Konopka W, Laskowska M, Błażewicz A. Angiogenic Imbalance as a Contributor of Preeclampsia. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(10):797-815. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180925115559>
8. Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020;75(4):918-926. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>
9. Kallela J, Jääskeläinen T, Kortelainen E, Heinonen S, Kajantie E, Kere J, Kivinen K, Pouta A, Laivuori H. The diagnosis of pre-eclampsia using two revised classifications in the Finnish Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:221. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1010-0>
10. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice *Hypertension.* 2018;72(1):24-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
11. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, Costa FS, Von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(1):1-33. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12802>
12. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>
13. Poon LC, Galindo A, Surbek D, Chantraine F, Stepan H, Hyett J, Tan KH, Verlohren S. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):5-12. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.21869>
14. Chaemsathong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1071-S1097. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>
15. Nurzadeh M, Ghalandarpour-Attar SM, Ghalandarpour-Attar SN, Rabiei M. The Role of Interferon (IFN)- γ in Extravillous Trophoblast Cell (EVT) Invasion and Preeclampsia Progression. *Reprod Sci.* 2023;30(5):1462-1469. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01110-x>
16. Hutabarat M, Wibowo N, Huppertz B. The trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One.* 2017;12(11):e0186909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186909>
17. Dröge LA, Höller A, Ehrlich L, Verlohren S, Henrich W, Perschel FH. Diagnosis of preeclampsia and fetal growth restriction with the sFlt-1/PlGF ratio: Diagnostic accuracy of the automated immunoassay Kryptor®. *Pregnancy Hypertens.* 2017;8:31-36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2017.02.005>
18. Raguema N, Moustadraf S, Bertagnolli M. Immune and Apoptosis Mechanisms Regulating Placental Development and Vascularization in Preeclampsia. *Front Physiol.* 2020;11:98. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00098>
19. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1108-S1119. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>
20. Fleminger J, Duhig K, Seed PT, Brocklehurst P, Green M, Juszczak E, Marlow N, Shennan A, Chappell L. Factors influencing perinatal outcomes in women with preterm preeclampsia: A secondary analysis of the Phoenix trial. *Pregnancy Hypertens.* 2021;26:91-93. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.10.002>
21. Gong S, Gaccioli F, Dopierala J, Sovio U, Cook E, Volders PJ, Martens L, Kirk PDW, Richardson S, Smith GCS., Charnock-Jones DS. The RNA landscape of the human placenta in health and disease. *Nat Commun.* 2021;12(1):2639. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22695-y>
22. He J, Liu K, Hou X, Lu J. Identification and validation of key non-coding RNAs and mRNAs using co-expression network analysis in pre-eclampsia. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(14):e25294. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025294>
23. Zhang Z, Wang P, Zhang L, Huang C, Gao J, Li Y, Yang B. Identification of Key Genes and Long Noncoding RNA- Associated Competing Endogenous RNA (ceRNA) Networks in Early-Onset Preeclampsia. *Biomed Res Int.* 2020;5:1673486. <https://doi.org/10.1155/2020/1673486>

24. Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Мухаммад И., Усеева М.С., Шарафутдинова К.Н., Бисембаев Т.Б. Плацента как важный компонент медико-биологической системы «мать-плацента-плод»: обзор литературы. *Репрод. мед.* 2023;3(56):72-79.
Tusupbekova MM, Stabaeva LM, Muhammad I, Useeva MS, Sharafutdinova KN, Bisembaev TB. The placenta as an important component of the medical and biological system “mother-placenta-fetus”: A literature review. *Reprod Med.* 2023;3(56):72-79. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.72-79>
25. Tarca AL, Romero R, Erez O, Gudicha DW, Than NG, Benshalom-Tirosh N, Pacora P, Hsu CD, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Gomez-Lopez N. Maternal whole blood mRNA signatures identify women at risk of early preeclampsia: a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(21):3463-3474.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1685964>
26. Carbone IF, Conforti A, Picarelli S, Morano D, Alviggi C, Farina A. Circulating Nucleic Acids in Maternal Plasma and Serum in Pregnancy Complications: Are They Really Useful in Clinical Practice? A Systematic Review. *Mol Diagn Ther.* 2020;24:409-431.
<https://doi.org/10.1007/s40291-020-00468-5>
27. Lip SV, Boekschoten MV, Hooiveld GJ, Van Pampus MG, Scherjon SA, Plösch T, Faas MM. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):497.e1-497.e12.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1286>
28. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Hiscock R, Hannan NJ, Pritchard N, Cannon P, Nguyen TV, Miranda M, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. MicroRNAs 363 and 149 are differentially expressed in the maternal circulation preceding a diagnosis of preeclampsia. *Sci Rep.* 2020;10(1):18077.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-73783-w>
29. Khaing A, Swe AT, Aung CL, Thwin MM, Sein MT. Expression of Endothelin-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase in Normal and Preeclamptic Placentae. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(2):125-132.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-1742317>
30. Lind Malte A, Uldbjerg N, Wright D, Topping N. Prediction of severe pre-eclampsia/HELLP syndrome by combination of sFlt-1, CT-pro-ET-1 and blood pressure: exploratory study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):768-774.
<https://doi.org/10.1002/uog.17561>
31. Lan X, Liu Z. Circulating endocan and preeclampsia: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(1):SR20193219.
<https://doi.org/10.1042/BSR20193219>
32. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2022;11(3):675.
<https://doi.org/10.3390/jcm11030675>
33. Chaemsaitong P, Gil MM, Chaiyasit N, Cuenca-Gomez D, Plasencia W, Rolle V, Poon LC. Accuracy of placental growth factor alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase-1 or maternal factors in detecting preeclampsia in asymptomatic women in the second and third trimesters: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(3):222-247.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.032>
34. Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines.* 2023;11(8):2298.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082298>
35. Ferrer-Oliveras R, Llubra E, Cabero-Roura L, Alijotas-Reig J. Prevalence and clinical usefulness of antiphospholipid and anticofactor antibodies in different Spanish preeclampsia subsets. *Lupus.* 2012;21(3):257-263.
<https://doi.org/10.1177/0961203311425520>
36. Gibbins KJ, Tebo AE, Nielsen SK, Branch DW. Antiphospholipid antibodies in women with severe preeclampsia and placental insufficiency: a case-control study. *Lupus.* 2018;27(12):1903-1910.
<https://doi.org/10.1177/0961203318787035>
37. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2022;11(3):675.
<https://doi.org/10.3390/jcm11030675>

Данные авторов:

Курманова А.М. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинических дисциплин, НАО «Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87017616106, e-mail: alm_kurmanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>

Салимбаева Д.Н. (корреспондирующий автор) – кандидат медицинских наук, руководитель отдела стратегического развития и науки, АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии». Доцент кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87772415396, e-mail: sdamilya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3654>

Мамедалиева Н.М. – доктор медицинских наук, профессор, советник по науке АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87053005555, e-mail: mamedaliev_kz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-415X>

Уразбаева Г.Г. – кандидат медицинских наук, Председатель Правления АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87018058880, e-mail: gullaur@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1584-492X>

Терликбаева А.Т. – кандидат медицинских наук, зам. Председателя Правления АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87717728677, e-mail: aigultrk@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1777-805X

Кыпшақбаева Ж.Н. – старший преподаватель НАО «Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87075009188, e-mail: kypshakbaevazhanar@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7996>

Смайлов М.Ж. – резидент 2 года по специальности «Медицинская генетика», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87719727679, e-mail: maha.uk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5415-0579>

Адрес для корреспонденции: Салимбаева Д.Н., АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», пр. Достык 125, Алматы 050010, Республика Казахстан.

Вклад авторов:

Вклад в концепцию – Курманова А.М., Мамедалиева Н.М.

Научный дизайн – Салимбаева Д.Н.

Исполнение заявленного научного исследования – Кыпшакбаева Ж.Н., Смайлов М.Ж.

Интерпретация заявленного научного исследования – Уразбаева Г.Г., Терликбаева А.Т.

Создание научной статьи – Курманова А.М., Салимбаева Д.Н.

Финансирование: Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (АР19678324 «Изучение инновационных молекулярных маркеров гипертензивных состояний при беременности»).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Authors' details:

Kurmanova A.M. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Clinical Disciplines Department, «Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87017616106, e-mail: alm_kurmanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>

Salimbaeva D.N. (corresponding author) – Candidate of Medical Sciences, Head of the Strategic Development and Science Department, «Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» JSC. Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87772415396, e-mail: sdamilya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3654>

Mamedalieva N.M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Advisor at «Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87053005555, e-mail: mamedalieva_kz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-415X>

Urazbaeva G.G. – Candidate of Medical Sciences, Chairman of the Board of «Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. 87018058880, e-mail: gullaur@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1584-492X>

Terlikbaeva A.T. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chairman of the Board of «Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87717728677, e-mail: aigultrk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1777-805X>

Kypshakbaeva Zh.N. – Senior Lecturer at «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87075009188, e-mail: kypshakbaevazhanar@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7996>

Smailov M.Zh. – 2-year resident in the specialty «Medical Genetics», «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87719727679, e-mail: maha.uk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5415-0579>

Address for correspondence: Salimbaeva D.N., «Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» JSC, Dostyk Ave. 125, Almaty 050010, the Republic of Kazakhstan.

Authors' contribution:

Contribution to the concept – Kurmanova A.M., Mamedalieva N.M.

study design – Salimbaeva D.N.

execution of the study – Кыпшакбаева Ж.Н., Смайлов М.Ж.

interpretation of the study – Уразбаева Г.Г., Терликбаева А.Т.

preparation of the manuscript – Курманова А.М., Салимбаева Д.Н.

Funding: The study was carried out by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (AR19678324 «Innovative molecular markers of hypertensive conditions during pregnancy study»).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>

УДК: 618.177:618.14-018-07

Неполноценное секреторное remodelирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными потерями

Н.М. Ошахтиева¹, Е.К. Камышанский¹, Л.В. Чернова², Ж.Т. Амирбекова¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

²ТОО «Gala Клиника», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Несмотря на прогресс, достигнутый в понимании физиологии и патофизиологии человеческого эндометрия, недостаточный прогресс был достигнут в интеграции клинических инструментов для оценки эндометрия при привычном не вынашивании беременности/первичном бесплодии. Достоверно оценить качество подготовки эндометрия, включая секреторную трансформацию, с помощью клинических исследований, таких как трансвагинальное УЗИ или гистероскопическое исследование полости эндометрия и измерение белков в плазме крови затруднительно. Таким образом, информация о состоянии эндометрия, полученная клиническими и инструментальными методами ограничена, поэтому морфологическое исследование эндометрия сохраняет актуальность.

Цель исследования – сравнить гистохимический паттерн эндометрия средней секреторной фазы при рецидивирующих репродуктивных неудачах и физиологическом репродуктивном статусе для выявления влияния неполного секреторного remodelирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия на репродуктивные потери.

Материалы и методы: В данное поперечное исследование были включены материалы биопсии эндометрия средней стадии фазы секреции (21 день цикла), направленные на морфологическое исследование в отделение патологии клиники НАО «Медицинский университет Караганды» за период с января 2020 по декабрь 2022 г.

Результаты: Данное исследование показало, что при нарушениях репродуктивной функции наблюдаются отклонения гистохимического паттерна ретикулярных волокон стромы эндометрия.

Заключение: Мы предлагаем использовать метод гистохимической оценки паттерна ретикулярных волокон экстрацеллюлярного матрикса эндометрия с целью выявления группы женщин фертильного возраста с риском репродуктивных неудач.

Ключевые слова: Биопсия эндометрия, бесплодие, привычное невынашивание, гистологическое исследование эндометрия.

Для цитирования: Ошахтиева Н., Камышанский Е., Чернова Л., Амирбекова Ж. 2023. Неполноценное секреторное remodelирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными потерями // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 49-59. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>

Incomplete secretory remodeling of the extracellular matrix of the endometrium is associated with recrudescence reproductive losses

N.M. Oshakhtiyeva¹, E.K. Kamyshanskiy¹, L.V. Chernova², Zh.T. Amirbekova¹

¹«Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²«Gala Clinic» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Despite the progress made in understanding the physiology and pathophysiology of the human endometrium, insufficient progress has been made in integrating clinical tools for endometrial assessment in habitual miscarriage/primary infertility. It is difficult to reliably assess the quality of endometrial preparation, including secretory transformation, using clinical studies such as transvaginal ultrasound or hysteroscopic examination of the endometrial cavity and measuring proteins in blood plasma. Thus, information about the state of the endometrium obtained by clinical and instrumental methods is limited. Therefore, morphological examination of the endometrium remains relevant.

The study aimed to compare the histochemical pattern of the endometrium of the middle secretory phase with recurrent reproductive failures and physiological reproductive status to reveal the impact of the endometrial extracellular matrix incomplete secretory remodeling on reproductive losses.

Materials and Methods: This cross-sectional study included endometrial biopsies of the middle stage of the secretion phase (21 days of the cycle), aimed at morphological examination in the pathology department of the NAO «Medical University of Karaganda» clinic for the period from January 2020 to December 2022.

Results: The results of the study showed that in cases of reproductive function disorders, there are deviations in the histochemical pattern of the reticular fibers of the endometrial stroma.

Conclusion: We propose to use the method of histochemical assessment of the pattern of reticular fibers of the extracellular matrix of the endometrium to identify a group of women of fertile age at risk of reproductive failures.

Keywords: Endometrial biopsy, infertility, habitual miscarriage of pregnancy, histological examination of the endometrium

How to cite: Oshakhtiyeva N, Kamyshanskiy E, Chernova L, Amirbekova Zh. Incomplete secretory remodeling of the extracellular matrix of the endometrium is associated with recrudescence reproductive losses. *Reprod Med.* 2023;(4):49-59.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>

Эндометрийдің экстрацеллюлярлық матрицасының жеткіліксіз секреторлық қайта құрылуы рецидивті репродуктивті жоғалтулармен байланысты

Н.М. Ошахтиева¹, Е.К. Камышанский¹, Л.В. Чернова², Ж.Т. Амирбекова¹

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²«Gala Клиника» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Адам эндометрийінің физиологиясы мен патофизиологиясын түсінуде прогреске қол жеткізілгеніне қарамастан, қайталанатын түсік түсіру/бастапқы бедеулік кезінде эндометрияны бағалау үшін клиникалық құралдарды біріктіруде аз ғана жетістіктерге қол жеткізілді. Трансвагинальды ультрадыбыстық немесе эндометрия қуысын гистероскопиялық зерттеу және қан плазмасындағы ақуыздарды өлшеу сияқты клиникалық зерттеулерді пайдалана отырып, эндометрийдің дайындау сапасын, оның ішінде секреторлық трансформациясын дұрыс бағалау қиын. Осылайша, клиникалық және аспаптық әдістермен алынған эндометрий туралы ақпарат шектеулі, сондықтан эндометрийдің морфологиялық зерттеуі өзекті болып қалады.

Зерттеудің мақсаты – қайталанатын репродуктивті бұзылулардағы орта секреторлық фазадағы эндометрияның гистохимиялық үлгісін және физиологиялық репродуктивті күйді салыстыру, эндометриядан тыс жасушалық матрицаның толық емес секреторлық ремоделизациясының репродуктивті жоғалтуларға әсерін анықтау болды.

Материалдар мен әдістері: Бұл зерттеуге секреция фазасының ортаңғы сатысының (циклдің 21-ші күні) эндометрийінің биопсиясы кірді, 2020ж қаңтардан- бастап 2022ж желтоқсанға дейін «Қарағанды қаласының Медицина университеті» НАО клиникасының патология бөліміне морфологиялық зерттеуге жіберілген биопсиялар зерттелінді.

Нәтижелері: Зерттеу нәтижелері ұрпақты болу функциясының бұзылуында эндометрий стромасының ретикулярлы талшықтарының гистохимиялық үлгісінде ауытқулар байқалатынын көрсетті.

Қорытынды: Репродуктивті жетіспеушілік қаупі бар бала туатын жастағы әйелдер тобын анықтау үшін эндометрияның жасушадан тыс матрицасының ретикулярлық талшықтарының үлгісін гистохимиялық бағалау әдісін қолдануды ұсынамыз.

Түйінді сөздер: *Эндометрийдің биопсиясы, бедеулік, қайталанатын түсік, эндометрийдің гистологиялық зерттеуі*

Введение: Эндометрий подвергается циклическому ремоделированию с количественными и качественными изменениями структурных белков экстрацеллюлярного матрикса. Экстрацеллюлярный матрикс – комплекс белков и протеогликанов, формирующих каркас тканей [1, 2], обеспечивающий связь между клетками и их микроокружением, регулирующий клеточную адгезию, миграцию и инвазию, а также оказывающий влияние на рост органов и развитие заболеваний [3-5]. Динамическое равновесие белков экстрацеллюлярного матрикса регулируется синтезом и протеолитической деградацией. Нарушение баланса может привести к аномалиям имплантации и, как следствие, к бесплодию или привычному невынашиванию беременности. Иммунологические, транскриптомные и протеомные исследования выявили, что эндометрий при невынашивании беременности/бесплодии представляет собой иную среду для бластоцисты по сравнению с нормально функционирующим эндометрием той же стадии менструального цикла [6-12].

Строма эндометрия фертильных женщин значительно изменяется в различные фазы менструального цикла. В средней секреторной фазе в строме эндометрия наблюдаются гистологические изменения ранней фазы децидуализации: уменьшается плотность стромальных клеток, кровеносные сосуды становятся более заметными, но без образования заметных спиральных артериол, происходит увеличение фибронектина, ламинина, декорина, гепарансульфатных протеогликанов, остеопонтинина.

В различных исследованиях на основе световой микроскопии, иммуногистохимии и электрофореза в додецил-

сульфат-полиациламидном геле были идентифицированы коллагены I, III, и V типа [13-16]. Коллаген III [$\alpha 1(III)3$] (ретикулин) присутствует в эндометрии во всех трех фазах менструального цикла, но его количество динамически изменяется, снижаясь во время секреторной фазы [17], что принято интерпретировать как отек [18]. Вместе с тем описано транзитное снижение полипептидов и структурных белков экстрацеллюлярного матрикса эндометрия у женщин, страдающих бесплодием неясной этиологии [19], поэтому морфологические особенности нарушения ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, ассоциирующиеся с различными нарушениями репродуктивной функции, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – сравнить гистохимический паттерн эндометрия средней секреторной фазы при рецидивирующих репродуктивных неудачах и физиологическом репродуктивном статусе для выявления влияния неполного секреторного ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия на репродуктивные потери.

Материалы и методы:

Дизайн исследования

В данное поперечное исследование были включены материалы биопсии эндометрия средней стадии фазы секреции (21 день цикла), направленные на морфологическое исследование в отделение патологии клиники НАО «Медицинский университет Караганды» за период с января 2020г. по декабрь 2022г. Клинические характеристики женщин и данные лабораторных и инструментальных исследований представлены в Таблице 1.

В каждом случае от пациентки перед взятием биопсии эндометрия было получено письменное информированное согласие на использование биологических тканей в данном исследовании.

Для исследования гистохимического паттерна ретикулина эндометрия средней стадии фазы секреции женщин с нормальной и патологической репродуктивной функцией было сформировано три отдельные группы: (1) физиологический репродуктивный статус (контрольная группа); (2) первичное бесплодие; (3) репродуктивные потери.

В группу с физиологическим репродуктивным статусом включали фертильных женщин с двумя и более беременностями с родоразрешением живым плодом в анамнезе (количество беременностей было равно числу родов). В группу с первичным бесплодием вошли женщины с трубной, перитонеальной, трубно-перитонеальной формами первичного бесплодия. Группу с репродуктивными потерями составили женщины с двумя и более клиническими/биохимическими потерями беременности неясной этиологии.

Все женщины имели естественный менструальный цикл, продолжительностью 27-32 дня или получали поддерживающую фармакологическую терапию, направленную на формирование нормального овуляторного цикла.

Клинические данные были получены из медицинских записей в комплексной медицинской информационной системе.

Критерии исключения: (1) возраст женщин меньше 18 лет или больше 45 лет, индекс массы тела > 29,9 кг/м²; (2) полипы эндометрия, субмукозная миома, внутриматочные синехии или аденомиоз; (3) хронический эндометрит; (4) гинекологические операции в предшествующие 2 месяца, внутриматочная спираль или любая форма гормональной контрацепции в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; (5) толщина эндометрия по УЗИ менее 7 мм или более 14 мм.

Все биопсии эндометрия были получены на 21 день менструального цикла, амбулаторно, аспирационной кюреткой (Pipelle de Cornier, Prodimed, Neuillyen Thelle, Франция) из дна и верхней части передней и задней стенки матки [20].

После фиксации 10% формалином при 4°C в течение 24 ч срезы толщиной 4 мкм окрашивали при комнатной температуре по стандартным протоколам гематоксилином и эозином (H&E) и серебрением по Гомори [21].

Гистологическое исследование проводилось для оценки железистого эпителия эндометрия в соответствии с установленными гистологическими критериями [22-24]. Биопсии окрашивались по стандартному этаблированному протоколу (гематоксилин Майера, Bio-Optica, Италия).

Гистологическое и гистохимическое исследования биопсий эндометрия проводились вслепую двумя патологоанатомами, у которых была информация только о дне менструального цикла при взятии биопсии. В случае разногласий при определении соответствия морфологического паттерна эндометрия стадии цикла выносилось консенсусное заключение.

Фотографирование проводилось с помощью светового микроскопа и цифрового цветного микрофотографирования с программным обеспечением «Image».

Гистохимическое исследование выполнялось с целью исследования морфологических особенностей распределения волокон ретикулина во экстрацеллюлярном матриксе эндометрия средней стадии фазы секреции. Гистохимическое окрашивание было проведено серебрением по Гомори (набор красителей Reticulum (модифицированный Gomori's) (ab236473), Bio-Optica, Италия) по стандартному протоколу исследования. При окрашивании волокна ретикулина выглядели как черные или темно-коричневые волокна с серыми ядрами.

Гистохимический паттерн исследовали под световым микроскопом на увеличении x100, x200 и x400.

В зависимости от гистохимического паттерна каждая из биопсий эндометрия была отнесена к одной из 3 групп: (1) нормальный паттерн, (2) патологический паттерн с фокальным нарушением ремоделирования; (3) патологический паттерн с диффузным нарушением ремоделирования.

Нормальный паттерн ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции определялся при наличии на 90% и более площади гистологического среза морфологического паттерна волокон ретикулина, формирующих симметричные ячеистые структуры, напоминающие «пчелиные соты», образованными тонкими, хорошо упорядоченными и равномерно распределенными волокнами.

Патологическое ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии секреции характеризовалось морфологическим паттерном несимметричных преимущественно «волнообразно» извитых волокон ретикулина с разрежениями, участками дезорганизации и деструкции волокон.

Паттерн патологического ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия был разделен на две группы:

- фокальное нарушение ремоделирования (от 11% до 30% площади гистологического среза);
- диффузное нарушение ремоделирования (более 30% площади гистологического среза).

Физиологический репродуктивный статус в исследовании определялся как наступление клинической беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий и с родоразрешением живым плодом.

Репродуктивная неудача в исследовании определялась как: отсутствие беременности при регулярной половой жизни (первичное бесплодие) или самопроизвольное прерывание клинической беременности (потеря беременности после естественного зачатия или вспомогательных репродуктивных технологий, внематочная беременность, пузырный занос) или биохимическая беременность (неудача имплантации).

Бесплодие определялось, как неспособность забеременеть после 12 и более месяцев регулярных незащищенных половых актов [25].

Первичное бесплодие – это бесплодие, при котором никогда не была диагностирована клиническая беременность, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года [26].

Биохимическая беременность – беременность, диагностированная на основании совокупности признаков: (1) β-ХГЧ (<100 мМЕ/мл); (2) быстрого падения концентрации β-ХГЧ в моче или сыворотке [25].

Статистический анализ

Непрерывные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD) или медиана и межквартильный размах (IQR). Для сравнения непрерывных переменных между группами использовали независимый t-критерий или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от распределения данных. Категориальные данные представлены количественно и процентами, а сравнения выполнены с использованием критерия χ². Статистически значимым считалось значение p<0,05. Все статистические расчеты выполнены с помощью программы SPSS18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) и Microsoft Office Excel.

Результаты: Из представленных в Таблице 1 данных видно, что все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту женщин, их индексу массы тела и продолжительности менструального цикла, сывороточным уровням ФСГ, ЛГ, эстрадиола, измеренным на 2-й или 3-й день цикла и средней толщине эндометрия в секреторную фазу цикла по данным трансвагинального УЗИ.

Таблица 1 – Клинические характеристики групп и данные лабораторных и инструментальных исследований

Table 1 – Clinical characteristics of the groups; laboratory and instrumental examination results

Характеристики	Физиологический репродуктивный статус	Рецидивирующие репродуктивные неудачи		p-value
		Первичное бесплодие	Репродуктивные потери	
Количество случаев, n	36	19	22	
Возраст, mean ± SD	31,5 ± 4,3	30,8 ± 5,0	32,6 ± 3,8	0,422
Индекс массы тела, кг/м ²	24,9 ± 3,1	24,3 ± 3,5	25,0 ± 2,9	0,868
Беременности: количество и исходы				
Гравидность, медиана (IQR)	2 (0)	0 (0)	3 (1)	–
Клиническая потеря беременности, медиана (IQR)	0	0 (0)	1,5 (1)	–
Биохимическая потеря беременности, медиана (IQR)	0	0 (0)	2 (2)	–
Количество живорождений, медиана (IQR)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Преждевременные роды, медиана (IQR)	0 (0)	0	0 (0)	–
Срочные роды, медиана (IQR)	2 (1)	0	0	–
Гормоны				
Базальный ФСГ (МЕ/л)	7,8 ± 1,9	7,4 ± 3,5	6,8 ± 3,4	0,312
Базальный ЛГ (МЕ/л)	5,0 ± 2,3	4,8 ± 1,1	4,9 ± 1,4	0,778
Базальный сывороточный эстрадиол (Е2) (пг/мл)	42,9 ± 22,7	32,7 ± 11,3	34,3 ± 11,9	0,284
Патология матки				
Внутриматочные синехии, n (%)	0	0	0	–
Субмукозная миома матки, n (%)	0	0	0	–
Полипы эндометрия, n (%)	0	0	0	–
Аденомиоз, n (%)	0	0	0	–
Хронический эндометрит, n (%)	0	0	0	–
Гиперплазия эндометрия, n (%)	0	0	0	–
Неоплазия эндометрия, n (%)	0	0	0	–
Прочее				
Кисты яичников, n (%)	0	0	0	–
Внутриматочная спираль или любая форма гормональной контрацепции в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, n (%)	0	0	0	–
Гинекологические операции в течение 2 предшествующих месяцев, n (%)	0	0	0	–
Хромосомные аномалии плода, n (%)	0	0	0	–
Средняя толщина эндометрия по УЗИ, mean ± SD	12,2±2,2	11,1±3,0	10,7±2,3	0,108

Сравнительная характеристика гистохимического паттерна ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия

Гистохимические паттерны ремоделирования ретикулина экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции в исследуемых группах представлены в Таблице 2.

В 34 (94.4%) биопсиях эндометрия фертильных женщин из группы с физиологическим репродуктивным статусом на более 90% площади гистологического среза волокон ретикулина располагались упорядоченно, формируя

симметричные и четкие ячеистые структуры (стрелки), образованные примерно одинаковыми ячейками с четкими границами (рисунок 1а). В 2 (5.6%) биопсиях на 30% гистологического среза наблюдалось патологическое нарушение ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия с неупорядоченными, волнообразно извитыми (стрелки) волокнами ретикулина (рисунок 1б) с участками разрежения и дезорганизации (рисунок 1с). Биопсии с диффузным (занимающим более 30% площади гистологического среза) нарушением ремоделирования стромы эндометрия в данной группе не выявлено.

Таблица 2 – Гистохимический паттерн ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции
Table 2 – Histochemical pattern of the endometrium extracellular matrix remodeling at the middle stage of the secretion phase

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции	Физиологический репродуктивный статус (N-36)	Рецидивирующие репродуктивные неудачи		p1-value	p2-value	p3-value
		Первичное бесплодие (N-16)	Репродуктивные потери (N-22)			
Норма (n/%)	34(94.4%)	7(43.7%)*	3(13.6%)**	p<0,001	p<0,001	p=0.03
Фокальное нарушение (10-30%), (n/%)	2(5.6%)	6(37.5%)*	6(27.3%)*			
Диффузное нарушение (>30%), (n/%)	0(0%)	3(18.8%)*	13(59.1%)**			

Примечания: p1<0.05 статистически значимые различия между группами с физиологическим репродуктивным статусом и бесплодием 1; p2<0.05 статистически значимые различия между группами с физиологическим репродуктивным статусом и репродуктивными потерями; p3<0.05 статистически значимые различия между группами с бесплодием 1 и репродуктивными потерями.

* - статистически значимые отличия от группы с физиологическим репродуктивным статусом (p<0.05);

** - статистически значимые отличия от группы с физиологическим репродуктивным статусом и группы с первичным бесплодием (p<0.05)

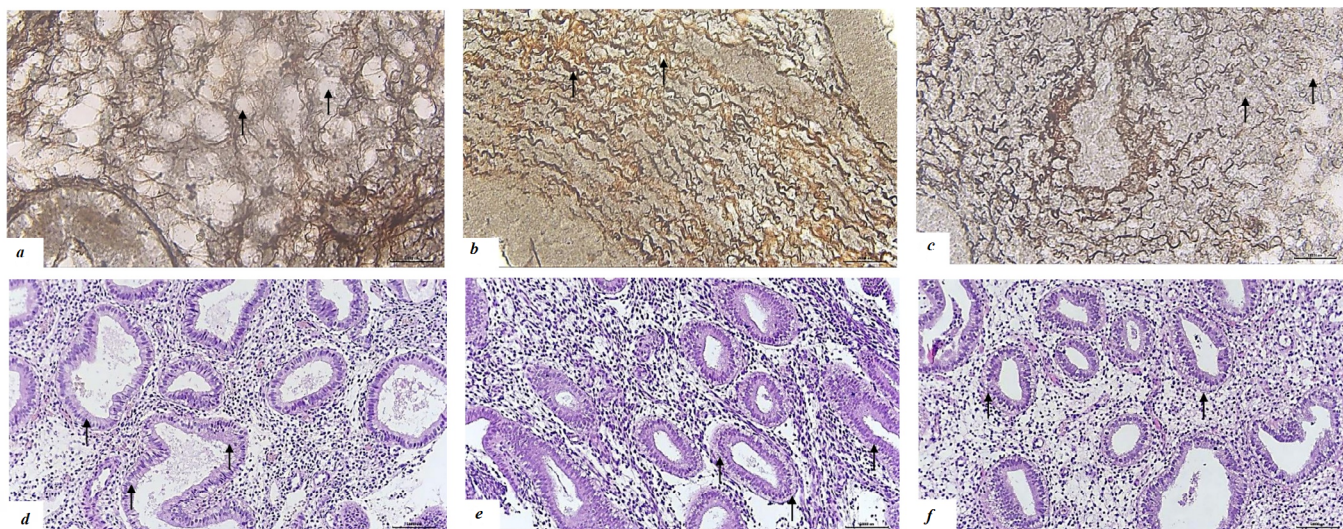


Рисунок 1 – Гистологический срез биопсии эндометрия фертильных женщин (а. Физиологический репродуктивный статус. Окраска: серебрение по Гомори: x400; б. Первичное бесплодие. Окраска: серебрение по Гомори: x400; в. Репродуктивные потери. Окраска: серебрение по Гомори: x100 д. Физиологический репродуктивный статус. Окраска Н&Е: x100; е. Первичное бесплодие. Окраска Н&Е: x100; ф. Репродуктивные потери. Окраска Н&Е: x100)

Figure 1 – Histological section of fertile women endometrial biopsy (a. Physiological reproductive status. Staining: silvering acc. to Gomori: x400; b. Primary infertility. Staining: silvering acc. to Gomori: x400; c. Reproductive losses. Staining: silvering acc. to Gomori: x100 d. Physiological reproductive status. H&E color: x100; e. Primary infertility. H&E color: x100; f. Reproductive losses. H&E color: x100)

В группе женщин с первичным бесплодием в 7 (43.7%) биопсиях эндометрия отмечался паттерн нормального ремоделирования стромы эндометрия с равномерно распределенными волокнами ретикулина, образующими симметричные ячеистые структуры, напоминающие «пчелиные соты». В 6 (37.5%) биопсиях эндометрия отмечалось фокальное (до 30% площади гистологического среза) нарушение ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия. В 3 (18.8%) биопсиях эндометрия гистохимический паттерн ретикулина соответствовал диффузному (более 30%) нарушению ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия.

В группе женщин с рецидивирующими репродуктивными неудачами в 3 (13.6%) биопсий эндометрия наблюда-

лся гистохимический паттерн нормального ремоделирования стромы эндометрия. В 6 (27.3%) биопсий эндометрия выявлен морфологический паттерн фокального (до 30%) нарушения ремоделирования стромы эндометрия. В 13 (59.1%) биопсий эндометрия отмечалось диффузное нарушение ремоделирования стромы эндометрия.

Сравнительная характеристика гистохимического и гистологического паттернов ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия

Гистотип экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции и гистологический паттерн эндометрия представлены в Таблице 3 и на Рисунке 2.

В группе женщин с физиологическим репродуктивным статусом в 28 (77.8%) биопсиях наблюдались извитые же-

Таблица 3 – Соответствие морфологического паттерна эндометрия средней стадии фазы секреции

Table 3 – Correspondence of the morphological pattern of the endometrium to the mid-secretory phase

Соответствие средней стадии фазы секреции	Физиологический репродуктивный статус (N-36)	Рецидивирующие репродуктивные неудачи		p ₁ -value	p ₂ -value	p ₃ -value
		Первичное бесплодие (N-16)	Репродуктивные потери (N-22)			
Соответствует	28 (77.8)	11 (68.7%)	14 (63.6%)	0.488	0.243	0.743
Не соответствует	8 (22.2%)	5 (31.3%)	8 (36.4%)			

Примечание: p₁<0.05 статистически значимые различия между группами с физиологическим репродуктивным статусом и бесплодием I; p₂<0.05 статистически значимые различия между группами с физиологическим репродуктивным статусом и репродуктивными потерями; p₃<0.05 статистически значимые различия между группами с бесплодием I и репродуктивными потерями.

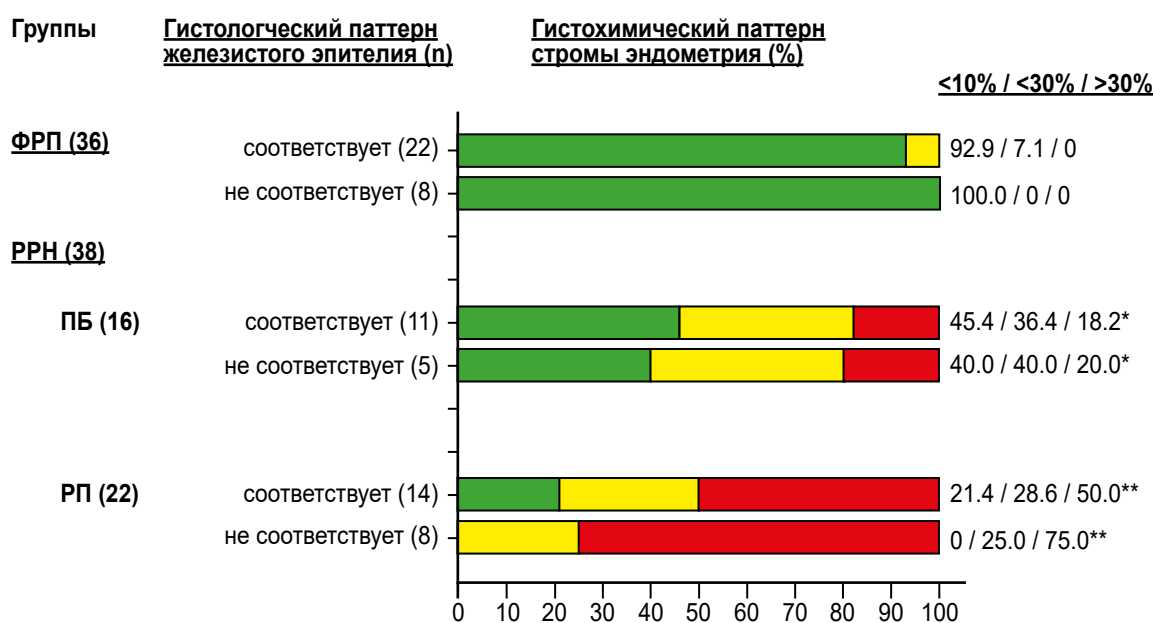


Рисунок 2 – Гистологический паттерн железистого эпителия и гистохимический паттерн ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции

Figure 2 – Histological pattern of the glandular epithelium and histochemical pattern of the endometrium extracellular matrix remodeling at mid-secretory phase

Легенда: ФРП – физиологический репродуктивный статус, РРН – рецидивирующие репродуктивные неудачи, ПБ – первичное бесплодие, РП – репродуктивные потери; <10% – нормальное ремоделирование стромы с диагностически незначимой микрофокальной (менее 10%) персистенцией слаборе remodelированных волокон ретикулина; <30% – патологическое ремоделирование стромы с фокальной менее 30% персистенцией слаборе remodelированных волокон ретикулина; >30% – патологическое ремоделирование стромы с диффузной более 30% персистенцией слаборе remodelированных волокон ретикулина; * – статистически значимые отличия от группы с физиологическим репродуктивным статусом (p<0.01); ** – статистически значимые отличия от группы с физиологическим репродуктивным статусом и группы с первичным бесплодием (p<0.01)

лезы эндометрия с псевдостратифицированными ядрами и вакуолизированной цитоплазмой, отчетливыми субнуклеарными вакуолями, расположенными преимущественно апикально (стрелки), и наличием секрета в просвете желез (рисунок 1d), из них нормальным гистохимическим паттерном ретикулина – 26 (92.9%) биопсий, с фокальными (до 30%) нарушениями ремоделирования – 2 (7.1%) биопсии. Гистологический паттерн железистого эпителия не соответствовал средней фазе стадии секреции в 8 (22.2%) биопсиях, из них в 100% определялся нормальный паттерн ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия.

В группе женщин с первичным бесплодием в 11 (68.7%) биопсиях эндометрия гистотип желез эндометрия соответствовал средней стадии фазы секреции, из них с нормальным паттерном ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса – 5 (45.4%), с фокальными нарушениями ремоделирования стромы эндометрия – 4 (36.4%), с диффузным нарушением ремоделирования – 2 (18.2%) биопсии. Гистологический паттерн желез не соответствовал средней стадии фазы секреции в 5 (31.3%) случаях биопсии, из них с нормальным паттерном ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия – 2 (40%), с фокальными нарушениями ремоделирования – 2 (40%),

с диффузным нарушением ремоделирования – 1 (20%) биопсия.

В группе женщин с репродуктивными потерями в 14 (63.6%) биопсий эндометрия гистофенотип желез эндометрия соответствовал средней стадии фазы секреции, из них с нормальным паттерном ремоделирования стромы эндометрия – 3 (21.4%), с фокальными нарушениями ремоделирования – 4 (28.6%), с диффузным нарушением ремоделирования – 7 (50%) биопсий. Гистологический паттерн желез не соответствовал средней стадии фазы секреции в 8(36.4%) случаях биопсии, из них с фокальными нарушениями ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса – 2 (25%), с диффузным нарушением ремоделирования – 6 (75%) биопсий.

Обсуждение: В исследовании представлена сравнительная характеристика гистохимического паттерна ретикулина экстрацеллюлярного матрикса эндометрия в группах женщин с рецидивирующими репродуктивными неудачами (первичное бесплодие и репродуктивные потери) и физиологическим репродуктивным статусом.

Наиболее важным результатом данного исследования является обнаружение различных гистохимических паттернов ретикулярных волокон экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции при нарушениях репродуктивной функции и при физиологическом репродуктивном статусе ($p < 0.01$). Выявлено два основных паттерна: (1) ретикулярные волокна формируют симметричные ячеистые структуры, напоминающие «пчелиные соты», образованные тонкими, равномерно распределенными волокнами (рисунок 1а); паттерн ассоциирующийся в более 90% случаев с физиологическим репродуктивным статусом; (2) ретикулярные волокна несимметричные и «волнообразно» извитые (рисунок 1б), с участками дезорганизации и деструкции (рисунок 1с); паттерн ассоциирующийся в более 50% случаев с первичным бесплодием и более 80% случаев с репродуктивными потерями и имеющий два основных фенотипа: фокальное (менее 30%) и диффузное (более 30%) нарушение ремоделирования. Мы полагаем, что гистохимический фенотип ретикулярных волокон стромы эндометрия при рецидивирующих репродуктивных неудачах является отражением патологического ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия фазы секреции.

В группе с физиологическим репродуктивным статусом более чем в 90% биопсий определялись симметричные ячеистые структуры, напоминающие «пчелиные соты», образованными тонкими, хорошо упорядоченными и равномерно распределенными ретикулярными волокнами. Ранее в ворсинах хориона были описаны стромальные каналы, выполняющих функцию транспорта и обмена между матерью и плодом [27]. Мы полагаем, что нормальное ремоделирование ретикулина экстрацеллюлярного матрикса эндометрия при физиологическом репродуктивном статусе необходимо для формирования стромальных каналов, повышения и улучшения диффузионного потенциала эндометрия при имплантации бластоцисты.

Ранее было показано, что в нормальном эндометрии пролиферативной фазы ретикулярные волокна расположены, упорядочено, а в секреторной фазе они разрежаются с образованием пустых пространств [18, 28]. Подобный морфологический паттерн принято ассоциировать с отеком [18, 25]. В нашем исследовании выявлено, что в более 50% случаев с рецидивирующими репродуктивными потерями отмечались гистопатологические признаки диффузной деструкции ретикулярных волокон стромы эндометрия с неравномерной дезорганизацией, тогда как при бесплодии 1 данные гистопатологические признаки были выявлены менее чем в 20% случаев, а при физиологическом репродуктивном статусе подобный гистопаттерн отсутствовал, а в ретикулярных волокнах стромы определялись равномерные и упорядоченные микрофокальные разрежения. Мы полагаем, что нормальное ремоделирование матрикса эндометрия связано не столько

с отеком стромы, сколько с формированием высокоспециализированного стромального каркаса с образованием стромальных каналов, а отек является патологическим структурным изменением эндометрия, который может мимикрировать нормальный гистологический паттерн при окраске гематоксилином и эозином.

В исследовании было обнаружено, что в группе с рецидивирующими репродуктивными неудачами наблюдалась тенденция к увеличению числа случаев с несоответствием железистого эпителия стадии секреции (таблица 3), хотя статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0.05$). Патогенез наблюдаемого явления неясен. Несоответствие гистопаттерна фазе цикла может быть связано с задержкой созревания эндометрия или быть следствием персистенции патологически неполноценного паттерна эндометрия. Ранее было показано, что диссоциация между железистым и стромальным созреванием может наблюдаться при дефектах лютеиновой фазы [29], патогенез которых вызван неадекватной выработкой прогестерона, клинически ассоциирующихся с бесплодием и самопроизвольными абортными. В нашем исследовании мы обнаружили диссоциацию железистого и стромального компонентов у женщин с репродуктивными неудачами при нормальном уровне гормонов и продолжительности цикла, а также при отсутствии совокупности гистологических признаков дефектов лютеиновой фазы. Мы полагаем, что в ряде случаев диссоциация между железистым и стромальным паттернами при нормальных цикле и уровне гормонов отражает персистенцию патологического паттерна неполноценного секреторного ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия, однако патогенетический механизм данного явления неясен и требует проведения дополнительных исследований. Мы предлагаем использование термина «неполноценное секреторное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия» под которым понимается структурное несоответствие экстрацеллюлярного матрикса эндометрия фазе цикла и по совокупности методов гистологического и гистохимического исследования, позволяющего стратифицировать группу женщин с отклонениями формирования нормальной платформы имплантации плодного яйца, характеризующих нарушения эпителиально-стромального компартмента эндометрия.

Также мы выявили в группе с физиологическим репродуктивным статусом 2 (5.6%) случая с фокальным нарушением ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, ассоциирующихся с неблагоприятным исходом беременности с отслойкой плаценты 1 (50%) и задержкой развития плода 1 (50%). Ранее было показано, что патологический тонкий или неполноценный для фазы цикла эндометрий часто ассоциируется с антенатальным повреждением плаценты и плода [30, 31, 32]. Мы полагаем, что патологическое ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия является риск-фактором не только для репродуктивных неудач, но и для отдаленных неблагоприятных последствий беременности. Однако данное утверждение является спекулятивным и требует проведения дальнейших исследований.

К сильным сторонам данного исследования относится сравнительная характеристика гистохимического паттерна эндометрия средней секреторной фазы при рецидивирующих репродуктивных неудачах и при физиологическом репродуктивном статусе. Слабые стороны обусловлены ограничениями статистического анализа небольшим числом случаев.

Заключение: Результаты исследования показали, что при нарушениях репродуктивной функции наблюдаются отклонения гистохимического паттерна ретикулярных волокон стромы эндометрия. Мы предлагаем использовать метод гистохимической оценки паттерна ретикулярных волокон экстрацеллюлярного матрикса эндометрия с целью выявления группы женщин фертильного возраста с риском репродуктивных неудач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
2. Duzyj C.M., Buhimschi I.A., Laky C.A., Cozzini G., Zhao G., Wehrum M., Buhimschi C.S. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125(11). – P. 1441-1448. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15176>
3. Vining K.H., Mooney D.J. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2017. – Vol. 18(12). – P. 728-742. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.108>
4. Karamanos N.K., Theocharis A.D., Piperigkou Z., Manou D., Passi A., Skandalis S.S., Vynios D.H., Orian-Rousseau V., Ricard-Blum S., Schmelzer C.E.H., Duca L., Durbeej M., Afratis N.A., Troeberg L., Franchi M., Masola V., Onisto M. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix // *FEBS J.* – 2021. – Vol. 288(24). – P. 6850-6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>
5. Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии // *Пробл. Репрод.* – 2020. – №26(4). – С. 22-29 [Tihayeva K.Ju., Rogova L.N., Tkachenko L.V. Rol' metalloproteinaz v obmene belkov vnekletochnogo matriksa jendometrija v norme i pri patologii // *Probl. Reprod.* – 2020. – №26(4). – S. 22-29 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro20202604122>
6. Azkargorta M., Escobes I., Iloro I., Osinalde N., Corral B., Ibañez-Perez J., Exposito A., Prieto B., Elortza F., Matorras R. Differential proteomic analysis of endometrial fluid suggests increased inflammation and impaired glucose metabolism in non-implantative IVF cycles and pinpoints PYGB as a putative implantation marker // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33(10). – P. 1898-1906. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey274>
7. Liu W., Tal R., Chao H., Liu M., Liu Y. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15(1). – P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0296-8>
8. He Q., Zhou Y., Zhou W., Mao C., Kang Q., Pan Y., Wang N., Zhong Y., Pan Z. Nomogram incorporating ultrasonic markers of endometrial receptivity to determine the embryo-endometrial synchrony after in vitro fertilization // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 973306. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973306>
9. Huang C., Shen X., Shi Q., Shan H., Yan Y., Liu J., Kong N. Adverse impact of elevated serum progesterone and luteinizing hormone levels on the hCG trigger day on clinical pregnancy outcomes of modified natural frozen-thawed embryo transfer cycles // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 1000047. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000047>
10. Wu J.L., Keller P., Kanchwala M., Xing C., Babayev S.N., Carr B.R., Bukulmez O., Word R.A. Controlled Ovarian Stimulation Protocols Alter Endometrial Histomorphology and Gene Expression Profiles // *Reprod. Sci.* – 2020. – Vol. 27(3). – P. 895-904. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00093-6>
11. Kalakota N.R., George L.C., Morelli S.S., Douglas N.C., Babwah A.V. Towards an Improved Understanding of the Effects of Elevated Progesterone Levels on Human Endometrial Receptivity and Oocyte/Embryo Quality during Assisted Reproductive Technologies // *Cells.* – 2022. – Vol. 11(9). – P. 1405. <https://doi.org/10.3390/cells11091405>
12. Rubin S.C., Abdulkadir M., Lewis J., Harutyunyan A., Hirani R., Grimes C.L. Review of Endometrial Receptivity Array: A Personalized Approach to Embryo Transfer and Its Clinical Applications // *J. Pers. Med.* – 2023. – Vol. 13(5). – P.749. <https://doi.org/10.3390/jpm13050749>
13. Jiang W.J., Sun Z.G., Song J.Y. Premature timing of progesterone luteal phase support initiation did not negatively impact live birth rates in modified natural frozen thawed embryo transfer cycles // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 249(2). – P. e13218. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13218>
14. Pittari D., Dalla Torre M., Borini E., Hummel B., Sawarkar R., Semino C., van Anken E., Panina-Bordignon P., Sitia R., Anelli T. CREB3L1 and CREB3L2 control Golgi remodelling during decidualization of endometrial stromal cells // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2022. – Vol. 10. – P. 986997. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.986997>
15. Danhof N.A., Wang R., Van Wely M., van der Veen F., Mol B.W.J., Mochtar M.H. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* – 2020. – Vol. 26(1). – P. 1-15. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz035>
16. You S., Zhu Y., Li H., He F., Liu S., Yang X., Wang L., Zeng H., Dai J., Hu L. Recombinant humanized collagen remodels endometrial immune microenvironment of chronic endometritis through macrophage immunomodulation // *Regen. Biomater.* – 2023. – Vol. 10. – P. d033. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad033>
17. Cox D.A., Helvering L.M. Extracellular matrix integrity: a possible mechanism for differential clinical effects among selective estrogen receptor modulators and estrogens? // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 247(1-2). – P. 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.12.020>
18. Li T., Liao R., Chan C., Greenblatt E.M. Deep learning analysis of endometrial histology as a promising tool to predict the chance of pregnancy after frozen embryo transfers // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2023. – Vol. 40(4). – P. 901-910. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02745-8>
19. Navarro A., Bariani M.V., Yang Q., Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 633180. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633180>
20. Casarramona G., Lalmahomed T., Lemmen C., Eijkemans M., Broekmans F., Cantineau A., Drechsel K. The efficacy and safety of luteal phase support with progesterone following ovarian stimulation and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 960393. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.960393>
21. Abcam. ab236473 Reticulum Stain Kit (Modified Gomori's). Version 1. 2018. For the Histological Visualization of Reticular Fibers. [https://www.abcam.com/ps/products/236/ab236473/documents/ab236473%20-%20Reticulum%20Stain%20Kit%20\(Modified%20Gomori's\)%20v1a%20\(website\).pdf](https://www.abcam.com/ps/products/236/ab236473/documents/ab236473%20-%20Reticulum%20Stain%20Kit%20(Modified%20Gomori's)%20v1a%20(website).pdf). 30.08.2023
22. Bajpai K., Acharya N., Prasad R., Wanjari M.B. Endometrial Receptivity During the Preimplantation Period: A Narrative Review // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(4). – P. e37753. <https://doi.org/10.7759/cureus.37753>
23. Quinn K.E., Matson B.C., Wetendorf M., Caron K.M. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 501. – P. 110644. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110644>
24. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R., Rienzi L., Sunde A., Schmidt L., Cooke I.D., Simpson J.L., van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017 // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108(3). – P. 393-406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
25. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology // *Clin. Biochem.* – 2018. – Vol. 62. – P. 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
26. Lampiasi N. Interactions between Macrophages and Mast Cells in the Female Reproductive System // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(10). – P. 5414. <https://doi.org/10.3390/ijms23105414>

27. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium // *Reprod. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 17(3). – P. 220-227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12088>
28. Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 42(1). – P. 135-151. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.003>
29. Ganer Herman H., Volodarsky-Perel A., Ton Nu T.N., Machado-Gedeon A., Cui Y., Shaul J., Dahan M.H. Pregnancy complications and placental histology following embryo transfer with a thinner endometrium // *Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 37(8). – P. 1739-1745. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac148>
30. Sacha C.R., Harris A.L., James K., Basnet K., Freret T.S., Yeh J., Kaimal A., Souter I., Roberts D.J. Placental pathology in live births conceived with in vitro fertilization after fresh and frozen embryo transfer // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222(4). – P. 360.e1-360.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.047>
31. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Ким В.Д., Каргабаева Ж.А., Казыбаева А.С., Кабыл Б.К. Анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с бесплодием в анамнезе после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) // *Репродуктивная медицина.* – 2019. – №3(40) – С. 45-49. [Issenova S.Sh., Bodykov G.Zh. Kim V.D., Kargabaeva Zh.A., Kazymbaeva A.S., Kabyl B.K. Analiz osobennostej techenija beremennosti i rodov u pacientok s besplodiem v anamneze posle primeneniya programm vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij (VRT) // *Reproduktivnaja medicina.* – 2019. – №3(40) – С. 45-49. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.3.2019.45-49>
32. Девятова Е.А., Варганян Э.В., Цатурова К.А., Девятков И.М. Эндометриопатии и бесплодие // *Репродуктивная медицина.* – 2022. – №1(50) – С. 60-67. [Devjatova E.A., Vartanjan Je.V., Caturova K.A., Devjatov I.M. Jendometriopatii i besplodie // *Reproduktivnaja medicina.* – 2022. – №1(50) – С. 60-67. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.60-67>

REFERENCES

1. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol.* 2018;9:1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
2. Duzjy CM, Buhimschi IA, Laky CA, Cozzini G, Zhao G, Wehrum M, Buhimschi CS. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. *BJOG.* 2018;125(11):1441-1448. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15176>
3. Vining KH, Mooney DJ. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(12):728-742. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.108>
4. Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, Manou D, Passi A, Skandalis SS, Vynios DH, Orian-Rousseau V, Ricard-Blum S, Schmelzer CEH., Duca L, Durbej M, Afratis NA, Troeberg L, Franchi M, Masola V, Onisto M. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS J.* 2021;288(24):6850-6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>
5. Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии. *Пробл Репрод.* 2020;26(4):22-29. Tihavae KJu, Rogova LN, Tkachenko LV. The role of metalloproteinases in the metabolism of endometrial extracellular matrix proteins in normal and pathological conditions. *Probl Reprod.* 2020;26(4):22-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202604122>
6. Azkargorta M, Escobes I, Iloro I, Osinalde N, Corral B, Ibañez-Perez J, Exposito A, Prieto B, Elortza F, Matorras R. Differential proteomic analysis of endometrial fluid suggests increased inflammation and impaired glucose metabolism in non-implantative IVF cycles and pinpoints PYGB as a putative implantation marker. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1898-1906. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey274>
7. Liu W, Tal R, Chao H, Liu M, Liu Y. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected sub-fertile women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0296-8>
8. He Q, Zhou Y, Zhou W, Mao C, Kang Q, Pan Y, Wang N, Zhong Y, Pan Z. Nomogram incorporating ultrasonic markers of endometrial receptivity to determine the embryo-endometrial synchrony after in vitro fertilization. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:973306. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973306>
9. Huang C, Shen X, Shi Q, Shan H, Yan Y, Liu J, Kong N. Adverse impact of elevated serum progesterone and luteinizing hormone levels on the hCG trigger day on clinical pregnancy outcomes of modified natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:1000047. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000047>
10. Wu JL, Keller P, Kanchwala M, Xing C, Babayev SN, Carr BR, Bukulmez O, Word RA. Controlled Ovarian Stimulation Protocols Alter Endometrial Histomorphology and Gene Expression Profiles. *Reprod Sci.* 2020;27(3):895-904. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00093-6>
11. Kalakota NR, George LC, Morelli SS, Douglas NC, Babwah AV. Towards an improved understanding of the effects of elevated progesterone levels on Human Endometrial Receptivity and Oocyte/Embryo Quality during Assisted Reproductive Technologies. *Cells.* 2022;11(9):1405. <https://doi.org/10.3390/cells11091405>
12. Rubin SC, Abdulkadir M, Lewis J, Harutyunyan A, Hirani R, Grimes CL. Review of Endometrial Receptivity Array: A Personalized Approach to Embryo Transfer and Its Clinical Applications. *J Pers Med.* 2023;13(5):749. <https://doi.org/10.3390/jpm13050749>
13. Jiang WJ, Sun ZG, Song JY. Premature timing of progesterone luteal phase support initiation did not negatively impact live birth rates in modified natural frozen thawed embryo transfer cycles. *Heliyon.* 2023;249(2):e13218. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13218>

14. 1Pittari D, Dalla Torre M, Borini E, Hummel B, Sawarkar R, Semino C, Van Anken E, Panina-Bordignon P, Sitia R, Anelli T. CREB3L1 and CREB3L2 control Golgi remodelling during decidualization of endometrial stromal cells. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:986997. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.986997>
15. Danhof NA, Wang R, Van Wely M, Van der Veen F, Mol BWJ, Mochtar MH. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(1):1-15. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz035>
16. You S, Zhu Y, Li H, He F, Liu S, Yang X, Wang L, Zeng H, Dai J, Hu L. Recombinant humanized collagen remodels endometrial immune microenvironment of chronic endometritis through macrophage immunomodulation. *Regen Biomater.* 2023;10:d033. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad033>
17. Cox DA, Helvering LM. Extracellular matrix integrity: a possible mechanism for differential clinical effects among selective estrogen receptor modulators and estrogens? *Mol Cell Endocrinol.* 2006;247(1-2):53-59. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.12.020>
18. Li T, Liao R, Chan C, Greenblatt EM. Deep learning analysis of endometrial histology as a promising tool to predict the chance of pregnancy after frozen embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(4):901-910. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02745-8>
19. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633180. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633180>
20. Casarramona G, Lalmahomed T, Lemmen C, Eijkemans M, Broekmans F, Cantineau A, Drechsel K. The efficacy and safety of luteal phase support with progesterone following ovarian stimulation and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:960393. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.960393>
21. Abcam. ab236473 Reticulum Stain Kit (Modified Gomori's). Version 1 [Internet]. Updated 2018 June 27; cited 2023 Aug 30. Available from: [https://www.abcam.com/ps/products/236/ab236473/documents/ab236473%20-%20Reticulum%20Stain%20Kit%20\(Modified%20Gomori's\)%20v1a%20\(website\).pdf](https://www.abcam.com/ps/products/236/ab236473/documents/ab236473%20-%20Reticulum%20Stain%20Kit%20(Modified%20Gomori's)%20v1a%20(website).pdf)
22. Bajpai K, Acharya N, Prasad R, Wanjari MB. Endometrial Receptivity during the Preimplantation Period: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(4):e37753. <https://doi.org/10.7759/cureus.37753>
23. Quinn KE, Matson BC, Wetendorf M, Caron KM. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2020;501:110644. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110644>
24. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, Van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393-406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
25. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
26. Lampiasi N. Interactions between Macrophages and Mast Cells in the Female Reproductive System. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5414. <https://doi.org/10.3390/ijms23105414>
27. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol.* 2018;17(3):220-227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12088>
28. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):135-151. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.003>
29. Ganer Herman H, Volodarsky-Perel A, Ton Nu TN, Machado-Gedeon A, Cui Y, Shaul J, Dahan MH. Pregnancy complications and placental histology following embryo transfer with a thinner endometrium. *Hum Reprod.* 2022;37(8):1739-1745. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac148>
30. Sacha C.R., Harris A.L., James K., Basnet K., Freret T.S., Yeh J., Kaimal A., Souter I., Roberts D.J. Placental pathology in live births conceived with in vitro fertilization after fresh and frozen embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):360.e1-360.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.047>
31. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Ким В.Д., Каргабаева Ж.А., Казыбаева А.С., Кабыл Б.К. Анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с бесплодием в анамнезе после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). *Репрод мед.* 2019;3(40):45-49.
Issenova SSh, Bodykov GZh, Kim V D, Kargabaeva ZhA, Kazybaeva AS, Kabyly BK. Analysis of the characteristics of the course of pregnancy and childbirth in patients with a history of infertility after the use of assisted reproductive technologies (ART) programs. *Reprod Med.* 2019;3(40):45-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2019.45-49>
32. Девяткова Е.А., Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Девятков И.М. Эндометриопатии и бесплодие. *Репрод мед.* 2022;1(50):60-67.
Devjatova EA, Vartanjan JeV, Caturova KA, Devjatov IM. Endometriopathy and infertility. *Reprod Med.* 2022;1(50):60-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.60-67>

Данные авторов:

Ошахтиева Н.М. (корреспондирующий автор) – докторант, ассистент-стажер кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87053889699, e-mail: oshahtieva_n@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

Камышанский Е.К. – зав. патологоанатомическим блоком Клиники НАО «Медицинский университет Караганды», доктор PhD, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87089158651, e-mail: kamyshaskiy84@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

Чернова Л.В. – врач акушер-гинеколог, ТОО «Gala Клиника», Караганда, Республика Казахстан, тел.: +77080870596, e-mail: liana120581@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7864-6530>

Амирбекова Ж.Т. – зав. кафедрой акушерства гинекологии и перинатологии, ассоциированный профессор, доктор PhD, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87017724334, email: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>

Адрес для корреспонденции: Ошахтиева Н.М., НАО «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан, Караганда, 100000, ул. Гоголя 40.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – **Ошахтиева Н.М., Камышанский Е.К., Чернова Л.В.**

научный дизайн – **Ошахтиева Н.М., Камышанский Е.К., Амирбекова Ж.Т.**

исполнение заявленного научного исследования – **Ошахтиева Н.М., Амирбекова Ж.Т., Камышанский Е.К.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Камышанский Е.К., Ошахтиева Н.М., Чернова Л.В.**

создание научной статьи – **Ошахтиева Н.М., Камышанский Е.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.

Благодарность: Авторы выражают благодарность врачу УЗИ диагностики ТОО «Gala Клиника» Рахимбаевой Анне Романовне за помощь в подборе и выборе пациентов для исследования.

Authors' details:

Oshakhatieva N.M. (corresponding author) – Doctoral student, assistant-intern at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department of «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87053889699, e-mail: oshahtieva_n@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

Kamyshansky E.K. – Head of the patho-anatomical block of the clinic of «Karaganda Medical University» NCJSC, PhD of «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87089158651, e-mail: kamyshaskiy84@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

Chernova L.V. – Obstetrician-gynecologist of «Gala Clinic» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87080870596, e-mail: liana120581@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7864-6530>

Amirbekova Zh.T. – Head of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Associate Professor, PhD, «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87017724334, email: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>

Correspondence address: Oshakhatieva N.M., «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, 100000, Gogol str., 40.

Authors' contributions:

contribution to the concept – Oshakhatieva N.M., Kamyshansky E.K., Chernova L.V.

study design – Oshakhatieva N.M., Kamyshansky E.K., Amirbekova Zh.T.

execution of the study – Oshakhatieva N.M., Amirbekova Zh.T., Kamyshansky E.K.

interpretation of the study – Tussupkaliyev A., Gaiday A.

preparation of the manuscript – Oshakhatieva N.M., Kamyshansky E.K.

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.52-57>

УДК: 618.146-07:616.98-006.52-022-084

Сравнительный анализ цитологического и гистологического исследования при аномальных кольпоскопических картинах: обзор литературы

А.Н. Куатбай¹, З.Т. Габдилашимова¹, З.Г. Хамидуллина¹

¹НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Кольпоскопия, которая в настоящее время включена в рекомендации ВОЗ в качестве метода сортировки женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), остается эталонным стандартом для проведения как биопсии для подтверждения предрака и рака шейки матки (РШМ), так и подходов к лечению.

Ежегодно в мире регистрируется более 600 000 новых случаев РШМ, что приводит почти к 350 000 смертям. Более 90% смертей наблюдается в странах с низким и средним уровнем дохода, где усилия по скринингу были неоптимальными.

Традиционный подход к скринингу, основанный на цитологии, кольпоскопии, гистологическом подтверждении и лечении заболеваний шейки матки, успешно снижает заболеваемость РШМ при систематическом применении и широком охвате, однако этот подход редко был эффективен в странах с низким и средним уровнем дохода.

Цель исследования – определение диагностической ценности цитологического и гистологического исследования и кольпоскопии при выявлении предраковых и злокачественных поражений шейки матки и поиск причин несоответствия результатов исследований.

Материалы и методы: Проведен литературный обзор по вопросам изучения цитологических и гистологических исследований у женщин с аномальной кольпоскопической картиной. Ключевые слова для поиска в базе PubMed: colposcopy, cervical cancer, histological studies, pathology of the uterus, human papillomavirus. Критерии включения: полнотекстовые статьи открытого доступа; публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования.

Результаты: За последнее десятилетие тестирование на ВПЧ постепенно заменяет цитологию в первичном скрининге. Высокая чувствительность тестирования на ВПЧ достигается за счет более низкой специфичности; следовательно, обычно требуется второй тест сортировки, чтобы уменьшить количество направлений и чрезмерное лечение. Текущие руководящие принципы ВОЗ рекомендуют использовать тестирование на ВПЧ, для первичного скрининга и предлагают либо лечение всех ВПЧ-положительных женщин, либо подход скрининга, сортировки и лечения с использованием частичного генотипирования, кольпоскопии, визуального осмотра с уксусной кислотой или цитологического исследования, для сортировки женщин после положительного результата теста на ВПЧ.

Заключение: Таким образом, большинство проблем, связанных с ограничениями скрининга РШМ, были связаны с непостоянством качества и низкой чувствительностью цитологического исследования.

Ключевые слова: кольпоскопия, рак шейки матки (РШМ), гистологические исследования, патология матки, вирус папилломы человека (ВПЧ).

Для цитирования: Куатбай А., Габдилашимова З., Хамидуллина З. Сравнительный анализ цитологического и гистологического исследования при аномальных кольпоскопических картинах: обзор литературы // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 60-66. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.52-57>

Comparative analysis of cytological and histological examination in abnormal colposcopic pictures: A literature review

A.N. Khatbai¹, Z.T. Gabdilashimova¹, Z.G. Khamidullina¹

¹«Astana Medical University» NPJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Colposcopy, currently included in the WHO recommendations as a triage method for women infected with human papillomavirus (HPV), remains the reference standard for biopsies to confirm precancer and cervical cancer and deciding on treatment approaches.

Every year, more than 600,000 new cases of cervical cancer are registered worldwide, leading to almost 350,000 deaths. More than 90% of deaths occur in low- and middle-income countries where screening efforts have been suboptimal.

The traditional screening approach based on cytology, colposcopy, histological confirmation, and treatment of cervical diseases has been successful in reducing the incidence of cervical cancer when applied systematically and widely. However, this approach has rarely been effective in low- and middle-income countries.

The study aimed to determine the diagnostic value of cytological and histological examination and colposcopy in identifying precancerous and malignant lesions of the cervix and to search for the reasons for the discrepancy in research results.

Materials and Methods: We conducted a literature review on cytological and histological studies in women with an abnormal colposcopic picture. Search keywords for the PubMed database included colposcopy, cervical cancer, histological studies, uterus pathology, human papillomavirus. Inclusion criteria: full-text open-access articles; publications of level of evidence A, B; meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies.

Results: Over the past decade, HPV testing has gradually replaced cytology in primary screening. High sensitivity of HPV testing comes at the expense of lower specificity; therefore, a second triage test is usually required to reduce referrals and overtreatment. Current WHO guidelines recommend the use of HPV testing for initial screening and suggest either treatment of all HPV-positive women or a screening, triage, and treatment approach using partial genotyping, colposcopy, acetic acid visual inspection, or cytology to triage women after a positive HPV test.

Conclusion: Thus, most problems associated with cervical cancer screening limitations were related to the cytology's inconsistent quality and low sensitivity.

Keywords: colposcopy, cervical cancer (CC), histological studies, uterine pathology, human papillomavirus (HPV).

How to cite: Khatbai A, Gabdilashimova Z, Khamidullina Z. Comparative analysis of cytological and histological examination in abnormal colposcopic pictures: A literature review. *Reprod Med.* 2023;(4):60-66. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.52-57>

Аномальды кольпоскопиялық суреттердегі цитологиялық және гистологиялық зерттеулерді салыстырмалы талдау: әдебиетке шолу

А.Н. Қуатбай¹, З.Т. Габдильяшимова¹, З.Г. Хамидуллина¹

¹НАО «Астана Медицина Университеті», Астана, Республика Казахстан

АНДАТПА

Өзектілігі: Қазіргі уақытта ДДҰ нұсқауларына адам папилломавирусын (HPV) жұқтырған әйелдерді сұрыптау әдісі ретінде енгізілген. Кольпоскопия ісік алды және жатыр мойны обыры (ЖМО) және емдеу тәсілдерін растау үшін екі биопсия үшін де анықтамалық стандарт болып қала береді.

Жыл сайын әлемде 600 000-нан астам жаңа жатыр мойны обырының жағдайлары тіркеледі, бұл 350 000-ға жуық өлімге әкеледі. Өлім-жітімнің 90%-дан астамы скринингтік шаралар оңтайлы болмаған табысы төмен және орташа елдерде орын алады.

Цитологияға, кольпоскопияға, гистологиялық растауға және жатыр мойны ауруын емдеуге негізделген дәстүрлі скринингтік әдіс жүйелі және кеңінен қолданылғанда жатыр мойны обырының жиілігін төмендетуде табысты болды, бірақ бұл әдіс табысы төмен және орташа елдерде сирек тиімді болды.

Зерттеудің мақсаты – жатыр мойнының қатерлі және қатер алды зақымдануын анықтауда цитологиялық және гистологиялық зерттеудің және кольпоскопияның диагностикалық мәнін анықтау және зерттеу нәтижелерінің сәйкес келмеу себептерін іздеу.

Материалдар мен әдістері: Кольпоскопиялық көрінісі қалыптан тыс әйелдерде цитологиялық және гистологиялық зерттеулерді зерттеу бойынша әдебиеттерге шолу жасалды. PubMed дерекқорында іздеуге арналған кілт сөздер: кольпоскопия, жатыр мойны обыры, гистологиялық зерттеулер, жатырдың патологиясы, адам папилломавирусы. Қосылу критерийлері: толық мәтінді ашық қолжетімді мақалалар; А, В дәлелдемелік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер.

Нәтижелері: Соңғы онжылдықта адам папилломавирусына сынағы бастапқы скринингте цитологияны біртіндеп ауыстырды. Адам папилломавирусына тестінің жоғары сезімталдығы төменірек специфика есебінен болады; сондықтан, әдетте жолдамалар мен артық емдеуді азайту үшін екінші сұрыптау сынағы қажет. ДДҰ-ның ағымдағы нұсқаулары бастапқы скрининг үшін адам папилломавирусы сынағасын қолдануды ұсынады және HPV-оң әйелдердің барлығын емдеуді немесе HPV сынағының оң нәтижесінен кейін әйелдерді сұрыптау үшін ішінара генотиптеу, кольпоскопия, сірке қышқылын визуалды тексеру немесе цитологияны қолдану арқылы скрининг, сұрыптау және емдеу әдісін ұсынады.

Қорытынды: Жатыр мойны обырының скринингін шектеулерімен байланысты мәселелердің көпшілігі цитологияның сәйкес келмейтін сапасы мен төмен сезімталдығына байланысты болды.

Түйінді сөздер: *кольпоскопия, жатыр мойны обыры (ЖМО), гистологиялық зерттеулер, жатыр патологиясы, адам папилломавирусы (HPV).*

Введение: Кольпоскопия, которая в настоящее время включена в рекомендации ВОЗ, в качестве метода сортировки женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), остается эталонным стандартом, для проведения как биопсии для подтверждения предрака и рака шейки матки (РШМ), так и подходов к лечению [1-4].

Ежегодно в мире регистрируется более 600 000 новых случаев РШМ, что приводит почти к 350 000 смертей. Более 90% смертей наблюдается в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД), где усилия по скринингу были неоптимальными.

Традиционный подход к скринингу, основанный на цитологии, кольпоскопии, гистологическом подтверждении и лечении заболеваний шейки матки, успешно снижает заболеваемость РШМ при систематическом применении и широком охвате; однако этот подход редко был эффективным в СНСД [5, 6].

Цель исследования – определение диагностической ценности цитологического и гистологического исследования и кольпоскопии при выявлении предраковых и злокачественных поражений шейки матки и поиск причин несоответствия результатов исследований.

Материалы и методы: Проведен литературный обзор по вопросам изучения цитологических и гистологических исследований у женщин с аномальной кольпоскопической картиной. Ключевые слова поиска в базе PubMed: colposcopy, cervical cancer, histological studies, pathology of the uterus, human papillomavirus. Критерии включения: полнотекстовые статьи открытого доступа; публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. Всего было найдено 98 источников. После ознакомления с публикациями в литературный обзор были включены 29 источников.

Критерии включения: Публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования.

Результаты:

Роль кольпоскопии при оценке состояний женщин после аномального результата исследований

25 лет назад большинство проблем, связанных с ограничениями скрининга РШМ, были связаны с непостоянством качества и низкой чувствительностью цитологического исследования. За последнее десятилетие тестирование на ВПЧ постепенно заменяет цитологию в первичном скрининге.

Высокая чувствительность тестирования на ВПЧ достигается за счет более низкой специфичности; следовательно, обычно требуется вторая тест сортировки, чтобы уменьшить количество направлений и чрезмерное лечение. Текущие руководящие принципы ВОЗ рекомендуют использовать тестирование на ВПЧ для первичного скрининга и предлагают либо лечение всех ВПЧ-положительных женщин, либо подход скрининга, сортировки и лечения с использованием частичного генотипирования, кольпоскопии, визуального осмотра с уксусной кислотой или цитологического исследования для сортировки женщин после положительного результата теста на ВПЧ [7].

Кольпоскопия в основном использовалась для оценки состояния женщин, направленных после аномального результата цитологического исследования. С этой целью кольпоскопия показала неоднородную чувствительность в различных клинических условиях, при этом в предыдущих мета-анализах сообщалось о сильно различающихся оценках чувствительности (в диапазоне от 30% до 100%). Такие факторы, как клинический опыт, размещение

биопсии и количество собранных биопсий, могут влиять на точность кольпоскопии для выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) степени 2 и CIN степени 3 поражений и привести к пропуску клинически значимых поражений шейки матки или дополнительным ненужным диагностическим процедурам. Выбор места для биопсии и сбора одной или нескольких биопсий может быть более важным, чем назначение кольпоскопического оттирка.

Целью многоцентрового скринингового исследования является оценка эффективности различных методов скрининга и сортировки для предотвращения РШМ и информирование о реализации программ скрининга РШМ на основе тестирования на ВПЧ в СНСД.

Однако практика кольпоскопии еще не стандартизирована, и для продвижения стандартизированного подхода Международная федерация патологии шейки матки и кольпоскопии (IFCPC) предложила серию из трех терминов в 1975, 1990 и 2002 годах. Затем, в 2011 году, номенклатурный комитет IFCPC рассмотрел предыдущую терминологию IFCPC и существующие знания, прежде чем создавать первую терминологию, основанную на фактических данных. Терминология 2011 года является более полной, и ее рекомендовали заменить все предыдущие термины [8-11].

Действительно, несколько исследований, проведенных с 2011 года, показали, что эта «новая» терминология действительно повышает точность кольпоскопии при правильном использовании и является клинически осуществимой [12, 13]. Тем не менее, очень немногие исследования оценивали терминологию IFCPC 2011 года, и никто не проводил систематического обзора наилучших доступных данных для глобальных сообществ [13].

Несмотря на то, что относительно новый стандарт IFCPC подчеркивает постоянное развитие кольпоскопических технологий и наше понимание результатов кольпоскопии, эффективность этих технологий в диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений существенно различается [13- 15]. К счастью, появился ряд технологий, таких как динамическое спектральное изображение (DSI), смартфон, искусственный интеллект и портативная карманная кольпоскопия [16-21]. Все это помогает обеспечить более сложный анализ и, следовательно, более правильные диагнозы [22, 23].

В 2017 году Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) организовало несколько рабочих групп для разработки стандартов кольпоскопии для США [24]. После систематического обзора 18 уникальных статей и синтезированных знаний исследователи признали, что по-прежнему существуют большие различия, как в рекомендациях, так и в показателях качества. Важно отметить, что выборка исследований была ориентирована на США, и по всему миру был проведен ряд исследований, которые могут дать более общие выводы. Следовательно, можно получить более надежные результаты, если мы будем оценивать эффективность кольпоскопии по всему миру в соответствии с установленным стандартом. В научных исследованиях систематически рассматриваются (и проводится метаанализ) доказательства для оценки диагностической эффективности биопсии под контролем кольпоскопии, при различных порогах для обнаружения гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 степени или хуже (CIN2+) в соответствии с терминологией IFCPC 2011 года.

Основная цель кольпоскопии, впервые описанной как метод раннего выявления РШМ более 90 лет назад, состоит в обнаружении и лечении предрака шейки матки, чтобы предотвратить РШМ. Кольпоскопия включает визуальный осмотр шейки матки с использованием разбавленной уксусной кислоты, увеличения и сильного источника света и остается стандартной процедурой

для выбора подходов к биопсии и лечению. Несмотря на то, что кольпоскопия играет важную роль в клинической диагностике, ее не следует использовать в качестве первичного скрининга. Текущие рекомендации ВОЗ не поддерживают его использование в этом контексте, и программы скрининга обычно рассматривают направление на кольпоскопию только после положительного скринингового теста.

Непрерывное улучшение качества (CQI) относится ко всем процедурам, направленным на мониторинг, исправление и улучшение процессов и результатов медицинских услуг. Он предназначен для поддержания и повышения качества цитологических диагностических услуг [10]. Огромная польза, полученная от использования мазка Папаниколау для скрининга РШМ, была обусловлена встроенными процессами CQI, принятыми в странах, которые использовали мазок Папаниколау для первичного скрининга. В Соединенных Штатах Америки кольпоскопия в цитологии получила дальнейшее развитие благодаря поправке к Закону об усовершенствовании клинических лабораторий еще в 1988 году [11]. Закон подробно описывает правила, процедуры и процессы, которые должны выполняться лабораториями, чтобы получить сертификат для проведения цитологического скрининга [12]. В другом месте в Европейском союзе команда разработала документ, который направляет практику цитологии в отношении мазка Папаниколау [9].

CQI сводит к минимуму ошибки в отчетах и, таким образом, обеспечивает точные отчеты, чтобы пациенты не подвергались чрезмерному или недостаточному лечению [9]. Для обеспечения качества должны проводиться непрерывные измерения и мониторинг работы лаборатории в соответствии с согласованным стандартом. Точность является наиболее важным критерием качества цитологического отчета. Точность гарантирует, что ложноотрицательные и ложноположительные результаты будут устранены в цитологических отчетах. Точный цитологический диагноз – это тот, который соответствует или совпадает с диагнозом по золотому стандарту (ткань в цитологии). Это означает, что цитологическая корреляция с гистопатологией является объективным способом оценки качества цитологического диагноза. Другие принятые стандарты, которые использовались, включают результаты кольпоскопии и консенсусный диагноз на одном и том же цитологическом предметном стекле [9-11]. Для обеспечения точного отчета о мазках существует иерархическая отчетность о цитологических препаратах, при этом препараты сначала проверяются цитотехниками/учеными или автоматическими скринерами. После этого часть нормальных препаратов отбирается случайным образом, и все пограничные и аномальные препараты отбираются для просмотра цитопатологом или лицом, назначенным для этого лабораторией патологии [9-12]. В дополнение к описанным методам, другие, такие как быстрый просмотр всех слайдов, заявленных как отрицательные, контрольный просмотр всех случаев с выбранными клиническими проявлениями, просмотр всех предыдущих мазков женщин с положительным отчетом, посев рутинной цитологической рабочей нагрузки с известными положительными слайдами для выявления плохих отчетов, статистический мониторинг работы лабораторий и сравнение цитологии/гистологии являются обязательными в большинстве стран с функциональными программами скрининга на основе папилломавирусов.

Искусственный интеллект в кольпоскопическом исследовании

Применение такого высокочувствительного метода скрининга, если он не будет соответствующим образом отсортирован с помощью другого теста, неизбежно приведет к гораздо более высокому уровню направления на кольпоскопию. Кольпоскопическое исследование является-

ся важным этапом, связывающим первичный скрининг и гистологический диагноз, который определяет клиническое решение об оптимальном лечении аномальных поражений. Кольпоскопия играет незаменимую роль в точной локализации участков биопсии и в ранней диагностике предраковых поражений для снижения заболеваемости РШМ. Точность кольпоскопии в значительной степени зависит от оператора, что приводит к низкой воспроизводимости и различной диагностической эффективности при разных условиях ресурсов. Многие СНСД сталкиваются с проблемами нехватки опытных кольпоскопистов, регулярных учебных курсов по кольпоскопии, единого диагностического стандарта и строгого контроля качества, что делает кольпоскопию узким местом, ограничивающим преимущества программы скрининга РШМ.

Обсуждение: В последние годы расширяется применение искусственного интеллекта в различных областях. Так, в здравоохранении искусственный интеллект продемонстрировал многообещающую прикладную ценность для улучшения диагностики и персонализации лечения. Растет интерес к использованию технологий искусственного интеллекта на основе глубокого обучения для автоматической оценки медицинских изображений, что способствует повышению точности и объективности диагностики и снижает нагрузку на медицинских работников. Такие достижения также дают возможность решить вышеупомянутые проблемы кольпоскопической диагно-

стики при скрининге РШМ [24]. Авторами разработана кольпоскопическую вспомогательную диагностическую систему с искусственным интеллектом (CAIADS), которая была обучена, настроена и проверена с использованием большого количества кольпоскопических изображений и клинической информации от 19 435 пациентов, раскрывая ее потенциал в улучшении диагностического качества кольпоскопии и биопсии при обнаружении предрак/рак шейки матки. В 2022 году Чжао и др. авторы пришли к выводу, что CAIADS имеет более высокую чувствительность и аналогичную специфичность по сравнению с кольпоскопистами. Однако полезность CAIADS для помощи менее опытным кольпоскопистам в клинической практике неясна [25-29].

Заключение: Тем не менее, по-прежнему необходимо оценивать эффективность кольпоскопии по сравнению с золотым стандартом биопсии. Важно отметить, что биопсия шейки матки принимает форму пункционной биопсии, эндоцервикального выскабливания или конусной биопсии, которые являются инвазивными, но также выполняются только в случаях подозрения на основании кольпоскопии. Конечно, большинство врачей ошибаются из-за осторожности, но кольпоскопия – субъективный процесс, требующий навыков и опыта. Действительно, многие клиницисты и исследователи постулируют, что всесторонний синтез наилучших доступных данных окажется полезным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Soerjomataram I. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Stelzle D., Tanaka L.F., Lee K.K., Ibrahim K.A., Baussano L., Shah A. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV // *Lancet Glob. Health.* – 2021. – Vol. 9. – P. 161-169. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9)
3. Lei Ploner A., Elfström K.M., Wang J., Roth A., Fang F., Sundström K., Dillner J., Pär Sparén P. (2020) HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer // *N. Engl J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 1340-1348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>
4. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. 17.11.2023
5. Brisson M., Drolet M. Global elimination of cervical cancer as a public health problem // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20 (3). – P. 319-321. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30072-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30072-5)
6. Жетписбаева И.А., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е., Федянина Э.А. Эпидемиология рака шейки матки в РК и в мире. Влияние приверженности населения на охват и успешность программы скрининга рака шейки матки // *Репродуктивная медицина.* – 2021. – №2(47). – С. 23-31 [Zhetpisbaeva I.A., Sarmuldaeva Sh.K., Glushkova N.E., Fedjanina Je.A. Jependemiologija raka shejki matki v RK i v mire. Vlijanie priverzhennosti naselenija na ohvat i uspešnost' programmy skringinga raka shejki matki // *Reproduktivnaja medicina.* – 2021. – №2(47). – S. 23-31 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM2021-2-2>
7. Xue P., Aleksandr M.T., Qiao Y. The challenges of colposcopy for cervical cancer screening in LMICs and solutions by artificial intelligence // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18(1). – P. 169. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01613-x>
8. Bernstein J., Bentley J., Bose P., Girardi F., Haefner H., Menton M., Perrotta M., Prendiville W., Russell P., Sideri M., Strander B., Tatti S., Torne A., Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120 (1). – P. 166-172. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318254f90c>
9. Quaa J., Reich O., Frey Tirri B., Küppers V. Explanation and use of the colposcopy terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011 // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2013. – Vol. 73(9). – P. 904-907. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350824>
10. Tatti S., Bornstein J., Prendiville W. Colposcopy: a global perspective: introduction of the new IFCPC colposcopy terminology // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 40(2). – P. 235-250. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.02.002>
11. Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Жуманбаева Ж.М., Крыкпаева А.С., Болатова М.Б., Кисина Р.М., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е. Пути повышения приверженности женщин к прохождению скрининга рака шейки матки в сельской местности: протокол исследования // *Репродуктивная медицина.* – 2022. – №3(52). – С. 15-23 [Zhetpisbaeva I.A., Kasymbekova F.D., Zhumanbaeva Zh.M., Krykpaeva A.S., Bolatova M.B., Kisina R.M., Sarmuldaeva Sh.K., Glushkova N.E. Puti povysheniya priverzhennosti zhenshhin k prohozheniju skringinga raka shejki matki v sel'skoj mestnosti: protokol issledovanija // *Reproduktivnaja medicina.* – 2022. – №3(52). – S. 15-23. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.15-23>
12. Zhang B., Hong S., Zhang G., Rong F. Clinical application of colposcope terminology // *Women's Health.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 257. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01395-1>
13. Li Y., Duan X., Sui L., Xu F., Xu S., Zhang H., Xu C. Closer to a Uniform Language in Colposcopy: Study on the Potential Application of 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology in Clinical Practice // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 14(2). – P. 105-115. <https://doi.org/10.1155/2017/8984516>
14. Fan A., Wang C., Zhang L., Yang Y., Han C., Xue F. Diagnostic value of the 2011 international federation for cervical pathology and colposcopy terminology in predicting cervical lesions // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9(10). – P. 9166. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24074>

15. Rema P.N., Matthew A., Thomas S. Performance of colposcopic assessment using modified International Federation of Cervical Pathology terminology and colposcopy for the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in resource-limited settings // *South Asian Cancer*. – 2019. – Vol. 8(4). – P. 218-220. https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_302_18
16. Vercellino G.F., Erdemoglu E., Chiantera V., Vasiljeva K., Malak A.H., Schneider A., Böhmer G. Clinical relevance of objectifying colposcopy // *Arch Gynecol. Obstet*. – 2015. Vol. 291(4). – P. 907-915. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3134-z>
17. Soutte W.P., Diakomanolis E., Lyons D., Ghaem-Maghani S., Ajala T., Haidopoulos D., Doumplis D., Kalpaktsoglou C., Sakellaropoulos G., Soliman S., Perryman K., Hird V., Buckley C., Pavlakis K., Markaki S., Dina R., Healy V., Balas C. Dynamic spectral imaging: an improvement colposcopy // *Cancer Clinic*. – 2019. – Vol. 15(5). – P. 814-820. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1636>
18. Tanaka Y., Ueda Y., Kakubari R., Kakuda M., Kubota S., Matsuzaki S., Okazawa A., Egawa-Takata T., Matsuzaki S., Kobayashi E., Kimura T. Histological correlation between smartphone and colposcopy findings in patients with abnormal cervical cytology: experience from a tertiary level specialized hospital // *Gynecology*. – 2019. – Vol. 221(3). – P. 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.039>
19. Antani S., Xue Zh., Yu K., Horning M.P., Gachuhi N., Wilson B., Jaiswal M.S., Befano B., Long L.R., Herrero R., Einstein M.H., Burk D., Demarco M., Gage J.C., Rodriguez A.C., Wentzensen A., Schiffman M. An observational study of deep learning and automated evaluation of cervical images for cancer screening // *Cancer*. – 2019. – Vol. 9(111). – P. 923-932. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy225>
20. Xue P., Tang C., Li Q., Li Y., Shen Y., Zhao Y., Chen J., Wu J., Li L., Wang W. Development and validation of an artificial intelligence system for grading colposcopic impressions and guiding biopsies // *BMC Med*. – 2020. – Vol. 18(1). – P. 406. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01860-y>
21. Mueller J.L., Lam C.T., Dahl D., Asiedun M.N., Krieger M.S., Bellido-Fuentes Y., Kellish M., Peters J., Erkanli A., Ortiz E.J., Muasher L.C., Taylor P. T., Schmitt J.W., Venegas G., Ramanujam N. Portable pocket colposcopy is comparable in effectiveness to standard clinical colposcopy using acetic acid and Lugol's iodine as contrast mediators: a pilot study in Peru // *BZhOG*. – 2018. – Vol. 125(10). – P. 1321-1329. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15326>
22. Lam C.T., Mueller J., Asma B., Asiedu M., Krieger M.S., Chitalia R., Dahl D., Taylor P., Schmitt J.W., Ramanujam N. An integrated strategy for improving contrast, durability, and portability of a Pocket Colposcope for cervical cancer screening and diagnosis // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13(2). – P. 530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192530>
23. Schlichte M.J., Guidry J. Current Cervical Carcinoma Screening Guidelines // *J. Clin. Med*. – 2015. – Vol. 4(5). – P. 918-932. <https://doi.org/10.3390/jcm4050918>
24. Abdul-Karim F.V., Yan B. Cytological and histological discrepancies in the pathology of the cervix: analysis of clinical and pathological factors // *Adv. Anat. Pathol*. – 2017. – Vol. 24 (5). – P. 304-309. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000165>
25. Mayeaux E.J., Novetsky A.P., Chelmow D., Choma K., Garcia F., Liu A.H., Papasozomenos T., Einstein M.H. Systematic Review of International Colposcopy Quality Improvement Guidelines // *J. Low Genit. Tract. Dis*. – 2017. – Vol. 21 (4). – P. 249-257. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000344>
26. Whiting P.F., Rutjes A.W., Westwood M.E., Mallett S., Deeks J.J., Reitsma J.B., Leeflang M.M., Sterne J.A., Bossuyt P.M. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies // *Ann. Intern. Med*. – 2011. – Vol. 155 (8). – P. 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
27. Zhao Y., Song Y., Zhao F., Zhang W., Li L., Chen F., Chen W., Pan Q., Shen G., Qiao Y. The value of a 4-quadrant colposcopy biopsy for the detection of precancerous lesions during cervical cancer screening // *Zhonghua Zhong Liu for Zhi*. – 2015. – Vol. 37 (11). – P. 875-879. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00428>
28. Coronado P.J., Fasero M. Colposcopy combined with dynamic spectral imaging. Prospective clinical trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2016. – Vol. 196. – P. 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.007>
29. Del Pino M., Angeles M.A., Martí C., Henere C., Munmany M., Marimon L., Saco A., Rakislova N., Ordi J., Torné A. The colposcopic impression plays a key role in the risk assessment of hsil/cin3 // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13 (6). – P. 1224. <https://doi.org/10.3390/cancers13061224>

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim KA, Baussano L, Shah A. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9:161-169. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9)
3. Lei Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Pär Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340-1348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>
4. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Updated: 2020 Nov 17; cited: 2023 Nov 17. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
5. Brisson M, Drolet M. Global elimination of cervical cancer as a public health problem. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):319-321. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30072-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30072-5)
6. Жетписбаева И.А., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е., Федянина Э.А. Эпидемиология рака шейки матки в РК и в мире. Влияние приверженности населения на охват и успешность программы скрининга рака шейки матки. *Репрод мед*. 2021;2(47):23-31. Zhetpisbaeva IA, Sarmuldaeva ShK, Glushkova NE, Fedjanina JeA. Epidemiology of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan and in the world. Impact of community adherence on coverage and success of a cervical cancer screening program. *Reprod Med*. 2021;2(47):23-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM2021-2-2>
7. Xue P, Aleksandr MT, Qiao Y. The challenges of colposcopy for cervical cancer screening in LMICs and solutions by artificial intelligence. *BMC Med*. 2020;18(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01613-x>
8. Bernstein J, Bentley J, Bose P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet*

- Gynecol.* 2012;120(1):166-172.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318254f90c>
9. Quaas J, Reich O, Frey Tirri B, Küppers V. Explanation and use of the colposcopy terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(9):904-907.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1350824>
 10. Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: a global perspective: introduction of the new IFCPC colposcopy terminology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(2):235-250.
<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.02.002>
 11. Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Жуманбаева Ж.М., Крыкпаева А.С., Болатова М.Б., Кисина Р.М., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е. Пути повышения приверженности женщин к прохождению скрининга рака шейки матки в сельской местности: протокол исследования. *Репродуктивная медицина.* 2022;3(52):15-23.
 Zhetpisbaeva IA, Kasymbekova FD, Zhumanbaeva ZhM, Krykpaeva AS, Bolatova MB, Kisina RM, Sarmuldaeva ShK, Glushkova NE. Ways to increase women's adherence to cervical cancer screening in rural areas: study protocol. *Reprod Med.* 2022;3(52):15-23. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.15-23>
 12. Zhang B, Hong S, Zhang G, Rong F. Clinical application of colposcope terminology. *Women's Health.* 2021;21(1):257.
<https://doi.org/10.1186/s12905-021-01395-1>
 13. Li Y, Duan X, Sui L, Xu F, Xu S, Zhang H, Xu C. Closer to a Uniform Language in Colposcopy: Study on the Potential Application of 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology in Clinical Practice. *Biomed Res Int.* 2017;14(2):105-115.
<https://doi.org/10.1155/2017/8984516>
 14. Fan A, Wang C, Zhang L, Yang Y, Han C, Xue F. Diagnostic value of the 2011 international federation for cervical pathology and colposcopy terminology in predicting cervical lesions. *Oncotarget.* 2018;9(10):9166.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.24074>
 15. Rema PN, Matthew A, Thomas S. Performance of colposcopic assessment using modified International Federation of Cervical Pathology terminology and colposcopy for the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in resource-limited settings. *South Asian Cancer J.* 2019;8(4):218-220.
https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_302_18
 16. Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Malak AH, Schneider A, Bohmer G. Clinical relevance of objectifying colposcopy. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):907-915.
<https://doi.org/10.1007/s00404-013-3134-z>
 17. Soutte WP, Diakomanolis E, Lyons D, Ghaem-Maghani S, Ajala T, Haidopoulos D, Doumplis D, Kalpaktsoglou C, Sakellaropoulos G, Soliman S, Perryman K, Hird V, Buckley C, Pavlakis K, Markaki S, Dina R, Healy V, Balas C. Dynamic spectral imaging: an improvement colposcopy. *Cancer Clinic.* 2019;15(5):814-820.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1636>
 18. Tanaka Y, Ueda Y, Kakubari R, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Okazawa A, Egawa-Takata T, Matsuzaki S, Kobayashi E, Kimura T. Histological correlation between smartphone and colposcopy findings in patients with abnormal cervical cytology: experience from a tertiary level specialized hospital. *Gynecology.* 2019;221(3):241-246.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.039>
 19. Antani S, Xue Zh, Yu K, Horning MP, Gachuhi N, Wilson B, Jaiswal MS, Befano B, Long LR, Herrero R, Einstein MH., Burk D, Demarco M, Gage JC, Rodriguez AC, Wentzensen A, Schiffman M. An observational study of deep learning and automated evaluation of cervical images for cancer screening. *Cancer.* 2019;9(111):923-932.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djy225>
 20. Xue P, Tang C, Li Q, Li Y, Shen Y, Zhao Y, Chen J, Wu J, Li L, Wang W. Development and validation of an artificial intelligence system for grading colposcopic impressions and guiding biopsies. *BMC Med.* 2020;18(1):406.
<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01860-y>
 21. Mueller JL., Lam CT, Dahl D, Asiedun MN, Krieger MS, Bellido-Fuentes Y, Kellish M, Peters J, Erkanli A, Ortiz EJ, Muasher LC, Taylor PT, Schmitt JW, Venegas G, Ramanujam N. Portable pocket colposcopy is comparable in effectiveness to standard clinical colposcopy using acetic acid and Lugol's iodine as contrast mediators: a pilot study in Peru. *BZhOG.* 2018;125(10):1321-1329.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15326>
 22. Lam CT, Mueller J, Asma B, Asiedu M, Krieger MS, Chitalia R, Dahl D, Taylor P, Schmitt JW, Ramanujam N. An integrated strategy for improving contrast, durability, and portability of a Pocket Colposcope for cervical cancer screening and diagnosis. *PLoS ONE.* 2018;13(2):530.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192530>
 23. Schlichte MJ, Guidry J. Current Cervical Carcinoma Screening Guidelines. *J Clin Med.* 2015;4(5):918-932.
<https://doi.org/10.3390/jcm4050918>
 24. Abdul-Karim FV, Yan B. Cytological and histological discrepancies in the pathology of the cervix: analysis of clinical and pathological factors. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(5):304-309.
<https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000165>
 25. Mayeaux EJ, Novetsky AP, Chelmow D, Choma K, Garcia F, Liu AH, Papasozomenos T, Einstein MH. Systematic Review of International Colposcopy Quality Improvement Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):249-257.
<https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000344>
 26. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-536.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
 27. Zhao Y, Song Y, Zhao F, Zhang W, Li L, Chen F, Chen W, Pan Q, Shen G, Qiao Y. The value of a 4-quadrant colposcopy biopsy for the detection of precancerous lesions during cervical cancer screening. *Zhonghua Zhong Liu for Zhi.* 2015;37(11):875-879.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00428>
 28. Coronado PJ, Fasero M. Colposcopy combined with dynamic spectral imaging. Prospective clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;196:11-16.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.007>
 29. Del Pino M, Angeles MA, Martí C, Heneré C, Munmany M, Marimon L, Saco A, Rakislova N, Ordí J, Torné A. The colposcopic impression plays a key role in the risk assessment of hsl/cin3. *Cancers.* 2021;13(6):1224.
<https://doi.org/10.3390/cancers13061224>

Данные авторов:

Куатбай А.Н. (корреспондирующий автор) – врач акушер-гинеколог, магистрант 2 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан, тел.: 87072007579, e-mail: araika1995.1803@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2353-4870>

Габдилашимова З.Т. – доктор медицинских наук, акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, НАО «Медицинский университет Астана»; директор клиники «Evidence clinic», Астана, Республика Казахстан, тел.: 87015557472, e-mail: gzarema@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1947-1232>

Хамидуллина З.Г. – кандидат медицинских наук, PhD, акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан, тел.: 87771536584, e-mail: zaituna59@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0902-526>

Адрес для корреспонденции: Куатбай А.Н., НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, Астана, 010000, ул. Алии Молдагуловой, 28.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – Куатбай А.Н, Габдилашимова З.Т, Хамидуллина З.Г.

научный дизайн – Габдилашимова З.Т., Куатбай А.Н.

исполнение заявленного научного исследования – Куатбай А.Н.

интерпретация заявленного научного исследования – Куатбай А.Н, Габдилашимова З.Т, Хамидуллина З.Г.

создание научной статьи – Куатбай А.Н, Габдилашимова З.Т, Хамидуллина З.Г.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Authors' details:

Kuatbai A.N. (corresponding author) – obstetrician-gynecologist, 2-year master's student on the "Medicine" specialty, «Astana Medical University» NPJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87072007579, e-mail: araika1995.1803@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2353-4870>

Gabdilashimova Z.T. – Doctor of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, «Astana Medical University» NPJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan; Director of «Evidence clinic», Astana, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87015557472, e-mail: gzarema@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1947-1232>

Khamidullina Z.G. – Candidate of Medical Sciences, PhD, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category, Head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, «Astana Medical University» NPJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87771536584, e-mail: zaituna59@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0902-526>

Correspondence address: Kuatbai A.N., «Astana Medical University» NPJSC, the Republic of Kazakhstan, Astana, 010000, Aliya Moldagulova str., 28.

Authors' contributions:

contribution to the concept – Kuatbai A.N., Gabdilashimova Z.T., Khamidullina Z.G.

study design – Kuatbai A.N., Gabdilashimova Z.T.

execution of the study – Kuatbai A.N.

interpretation of the study – Kuatbai A.N., Gabdilashimova Z.T., Khamidullina Z.G.

preparation of the manuscript – Kuatbai A.N., Gabdilashimova Z.T., Khamidullina Z.G.

Financing: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.58-66>

УДК: 618.177-089.888.11

Әйелдердің біріншілік бедеулігінің дамуындағы әртүрлі факторлардың маңызы: әдебиетке шолу

Г.А. Журабекова^{1,3}, Г.К. Тойчиева², Л.К. Сарсенова¹, Ж. Оралхан¹, Н.В. Бершина¹,
А.К. Бердалинова^{1,3}, Л.Ш. Бимаганбетова⁴, О.В. Ким⁴, А.Д. Балмагамбетова³,
Т.А. Ахаева¹

¹«Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан; Республикасы;

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

³«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы;

⁴«Облыстық перинаталдық орталығы» ШДҚ ҚМК, Қызылорда, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Бедеулік денсаулық сақтаудың жаһандық проблемасы және медициналық, әлеуметтік, психологиялық ауыртпалықтарды және неке келіспеушілігін қоса алғанда, әртүрлі факторлардан зардап шегетін жұптар үшін әлеуметтік тұрақсыздандыратын жағдай. Дүние жүзіндегі ерлі-зайыптылардың шамамен 10-15% бедеулікпен ауырады.

Зерттеудің мақсаты – фертильді жастағы әйелдерде бедеуліктің қауіп факторларын анықтау.

Материалдар мен әдістері: Іздеу түйінді сөздерді пайдаланды: «бастапқы бедеулік», «аналық без резерві», «репродуктивті биомаркерлер», «төмекі шегу және бедеулік», «салауатты өмір салты», «стресс және бедеулік», «бедеуліктің мета-анализі», PubMed, Web of Science, Embase және Google Scholar деректер базаларында, 2017-2022 шілде аралығында жарияланған мақалалар талданды.

Нәтижелері: Талдау көрсеткендей, әлеуметтік-демографиялық көрсеткіштер, әйелдің жасы, күйзеліс, репродуктивті жүйенің аурулары, жұкпалы аурулар, қазіргі әйелдердің білім деңгейі, әлеуметтік жағдайы және өмір салты факторлары да алғашқы бедеуліктің предикаторлары болып табылады. Бұл зерттеудің нәтижелерін медицина мамандары жүктілік деңгейіне психозомоналдық және әлеуметтік араласулардың оң әсерін тигізетін бедеулік мәселелерін шешудің тиімді әдістерін әзірлеу үшін пайдалана алады.

Қорытынды: Осылайша, бұл зерттеулер нақты профилактикалық және білім беру бағдарламалары үшін нұсқаулықтарды құруға негіз болады және болашақта бедеулікке тап болған әйелдерге кеңес беру үшін негіз бола алады.

Түйінді сөздер: біріншілік бедеулік, аналық без резерві, репродуктивті биомаркерлер, төмекі шегу және бедеулік, салауатты өмір салты, стресс және бедеулік, бедеуліктің мета-анализі.

Значение различных факторов в развитии женского первичного бесплодия: обзор литературы

Г.А. Журабекова^{1,3}, Г.К. Тойчиева², Л.К. Сарсенова¹, Ж. Оралхан¹, Н.В. Бершина¹,
А.К. Бердалинова³, Л.Ш. Бимаганбетова⁴, О.В. Ким⁴, А.Д. Балмагамбетова³,
Т.А. Ахаева¹

¹НАО «Казахский национальный университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

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

³НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Ақтөбе, Республика Казахстан;

⁴КГП на ПХВ «Областной перинатальный центр», Кызылорда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Бесплодие является глобальной проблемой общественного здравоохранения и социально дестабилизирующим состоянием для пар, страдающих от множества факторов, включая медицинские, социальные, психологические нагрузки и семейные разногласия. Около 10-15% пар во всем мире страдают бесплодием.

Цель исследования – определение факторов риска бесплодия у женщин фертильного возраста.

Материалы и методы: В поиске использовались ключевые слова: «первичное бесплодие», «овариальный резерв», «репродуктивные биомаркеры», «курение и бесплодие», «здоровый образ жизни», «стресс и бесплодие», «метаанализ бесплодия» в база данных PubMed, Web of Science, Embase, и Google Scholar, статьи, опубликованные в июле 2017-2022 гг.

Результаты: Анализ показывает, что социально-демографические показатели, возраст женщины, стресс, заболевания репродуктивной системы, инфекционные заболевания, текущий уровень образования женщин, социальный статус и факторы образа жизни являются предикторами первичного бесплодия. Результаты данного исследования могут быть использованы медицинскими работниками для разработки эффективных методов решения проблем бесплодия, при которых психозомональные и социальные вмешательства положительно влияют на показатели наступления беременности.

Заключение: Таким образом, данные исследования дают основу для создания рекомендаций по конкретным профилактическим и образовательным программам и могут служить основой для консультирования женщин, столкнувшихся в будущем с бесплодием.

Ключевые слова: первичное бесплодие, овариальный резерв, репродуктивные биомаркеры, курение и бесплодие, здоровый образ жизни, стресс и бесплодие, метаанализ бесплодия.

Для цитирования: Журабекова Г., Тойчиева Г., Сарсенова Л., Оралхан Ж., Бершина Н., Бердалинова А., Бимаганбетова Л., Ким О., Балмагамбетова А., Ахаева Т. Значение различных факторов в развитии женского первичного бесплодия: обзор литературы // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 67-77. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.58-66>

The importance of various factors in the development of female primary infertility: A literature review

G. Zhurabekova^{1,3}, L.K. Sarsenova, G. Toichiyeva², Z. Oralkhan¹, N. Bershina¹, A. Berdalina³, L. Bimaganbetova⁴, O. Kim⁴, A. Balmagambetova³, T. Akhayeveva¹

¹«Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

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

³«Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» NPJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

⁴«Regional perinatal center» MSE on REM, Kyzylorda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Infertility is a global public health problem and a socially destabilizing condition for couples suffering from multiple factors, including medical, social, and psychological stress and marital discord. About 10-15% of couples worldwide suffer from infertility.

The study aimed to determine risk factors for infertility in women of fertile age.

Materials and Methods: The keywords used in the search were: “primary infertility,” “ovarian reserve,” “reproductive biomarkers,” “smoking and infertility,” “healthy lifestyle,” “stress and infertility,” “meta-analysis of infertility,” in PubMed, Web of Science, Embase, and Google Scholar databases, articles published July 2017-2022.

Results: The analysis shows that socio-demographic indicators, women’s age, stress, diseases of the reproductive system, infectious diseases, the current level of education of women, social status, and lifestyle factors are predictors of primary infertility. Medical professionals can use this study results to develop effective methods for solving infertility problems in which psycho-emotional and social interventions have a positive effect on pregnancy rates.

Conclusion: Thus, these studies provide the basis for making recommendations for specific preventive and educational programs and can serve as a basis for counseling women facing infertility in the future.

Keywords: primary infertility, ovarian reserve, reproductive biomarkers, smoking and infertility, healthy lifestyle, stress and infertility, meta-analysis of infertility.

How to cite: Zhurabekova G, Toichiyeva G, Sarsenova L, Oralkhan Zh, Bershina N, Berdalina A, Bimaganbetova L, Kim O, Balmagambetova A, Akhayeveva T. The importance of various factors in the development of female primary infertility: A literature review. *Reprod Med.* 2023;(4):67-77.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.58-66>

Кіріспе: Әйелдер бедеулігі дер кезінде диагностиканы жетілдіруді және емдеудің инновациялық тәсілдерін дамытуды да талап ететін медициналық мәселе болып қала береді. Диагностикалық әдістер мен заманауи емдеу тәсілдерінің прогрессивті дамуына қарамастан, бедеуліктің барлық жағдайлары түсініксіз факторлармен байланысты. Өкінішке орай, әйелдер бедеулігі әлеуметтік ауру болып табылады, өйткені оның неке институтына зиянды әсері бар. Әлеуметтік сауалнама жүргізгенде, Қазақстан халқының 20%-ға жуығы некеде балаларының болмауынан ажырасуға негізгі себеп деп санайтынын көрсетті. Өкінішке орай, елімізде қанша отбасы бұл мәселемен бетпе-бет келгені, ерлі-зайыптылардың бұл мәселені қалай шешуге тырысағыны және шешу сатысында қандай қиындықтарға тап болғаны туралы нақты деректер жоқ. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы сарапшыларының 2020 жылғы мәліметтері бойынша әлемде 186 миллионға жуық адам бедеуліктен зардап шегеді. Өртүрлі деректер бойынша Қазақстан Республикасында бедеу некенің жиілігі 12,0-ден 15,5%-ға дейін жетеді.

Бүгінгі күні Қазақстанда бедеуліктің алдын алу және емдеуді қолдау бағдарламасы қарқынды түрде дамуда. Мысалы, Қазақстан Республикасының Президенті Қ.К.Тоқаевтың тапсырмасы бойынша «Аңсаған Сәби» бағдарламасы енгізілді. Бағдарламаның мақсаты - бедеу жұптарға арналған ЭКҰ бағдарламаларының санын арттыру. Бүгінгі таңдағы нәтижелер 7 мың квотаның орындалғанын көрсетті, оның ішінде 2,5 мыңнан астам әйел жүкті болып, 1,5 мыңнан астам сау бала дүниеге келді. Республикада жеке және мемлекеттік тапсырыс бойынша 20 клиника жұмыс жасайды.

Қол жеткен нәтижелерге қарамастан, сонда да бедеуліктің көбеюі тоқтамайды. Бұл факт патологиялық тұжырымдаманың болмау механизмін тудыратын себептер мен жағдайларды тереңірек түсінуді талап етеді. Сондықтан біз алдымызға келесідей мақсат қойдық.

Зерттеудің мақсаты – фертильді жастағы әйелдерде бедеуліктің қауіп факторларын анықтау.

Материалдар мен әдістері: Әдебиеттерді іздеу PubMed, Web of Science, Embase, Google Scholar деректер базалары арқылы жүргізілді. Іздеу тереңдігі 5 жыл (2017-2022).

Қолданылған негізгі сөздер: «біріншілік бедеулік», «аналық без резерві», «репродуктивті биомаркерлер», «темекі шегу және бедеулік», «салауатты өмір салты», «стресс және бедеулік», «бедеуліктің мета-анализі».

Қосылу критерийлері: үлкен популяцияларға, мета-талдаулар және жүйелі шолуларға жүргізілген алғашқы бедеулік сауалнамаларының нәтижелерін сипаттайтын есептер.

Таңдалған түйінді сөздер негізінде 388 дереккөз таңдалды. Егжей-тегжейлі шолудан кейін 289 зерттеу алынып тасталды, себебі олардың бағыты зерттеу мақсаттарына сәйкес келмеді. Осы мақалаға аналитикалық материал ретінде 38 дереккөз таңдалды. Әрі қарай, көздер бедеулік факторлары бойынша жіктелді және таңдау алгоритмі құрастырылды. Әрі қарай, дереккөздер бедеулік факторлары бойынша жіктелді және таңдау алгоритмі құрастырылды.

Таңдау алгоритмі: Зерттелген нәтижелердің негізіне сүйене отырып, әйелдердің бедеулігіне әкелетін ең маңызды факторлардың алгоритмін жасадық. (Сурет 1).



Сурет 1 – Бедеуліктің қауіп факторлары

Figure 1 – Risk factors for infertility

Дереккөздерді талдау барысында репродуктивті жүйенің аурулары, әйелдердің жасы, өмір сүру салты, инфекциялық аурулар, стресс, білім деңгейі және әйелдердің әлеуметтік жағдайы әйелдер бедеулігінің жалпы этиологиясы болып табылатынын көрсетті.

Дүние жүзіндегі бала тууының эпидемиологиялық жағдайы. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының 2020 жылғы статистикасына сәйкес, дүние жүзінде бедеу жұптардың саны 48-ден 186 миллионға дейін [1]. Біріккен Ұлттар Ұйымы жариялаған 2020 жылға арналған отбасын жоспарлау және бала туу туралы Дүниежүзілік декларациясына сәйкес, дүниежүзілік туу көрсеткіші 1990 жылы бір әйелге шаққандағы 3,2 тірі туған 2019 жылы 2,5-ке дейін төмендеді. Біріккен Ұлттар Ұйымының болжамына сәйкес, бала туу көрсеткіші төмендей береді деп күтілуде. Дүниежүзілік туу 2050 жылы бір әйелге 2,2 тірі туылу керек және 2100 жылы 1,9 болуы керек. Мысалы, Ирандағы бала туудың жалпы коэффициенті 2015 жылы бір әйелге шаққанда 1,69 балаға, 2018 жылы бір әйелге 1,61 балаға дейін біртіндеп төмендеген. Қытайда нақты көрсеткіш 2020 жылы 1,3-ке жетті, бұл миллиондаған ел үшін өте төмен көрсеткіш еді. Данияда соңғы 40 жылдағы бала туудың орташа көрсеткіші бір әйелге шамамен 1,7 баладан келеді. Қазірдің өзінде Германия мен Жапонияда жастар мен балалар санының шамамен 50%-ға қысқаруы байқалады. Ресейдегі демографиялық жағдай туу деңгейінің төмендеуімен сипатталады [2]. АҚШ-тың ауруларды бақылау және алдын алу орталықтарының статистикасына сәйкес, АҚШ-тағы үйленген әйелдер 12 ай ішінде жүкті болмауы мүмкін және шамамен 8,8% бедеулік қауіп бар [3]. Пәкістанда бедеуліктің таралуы 21,9%-ға дейін жоғары, біріншілік бедеулік жалпы бедеулік жағдайларының 3,5%-ын құрайды [4]. Иранда бедеулік деңгейі 13-20% аралығында [5]. Эфиопияда зерттеу нәтижелері бедеуліктің таралуы 27,6% құрайтынын көрсетті [6]. Австралияда әйелдер арасында бедеуліктің таралуы 17% құрайды [7]. Әртүрлі мәліметтер көрсеткіші бойынша Қазақстан Республикасында некедегі бедеулік жиелігі 12,0-ден 15,5%-дейін. Қазақстан репродуктивті медицина қауымдастығының (ҚРМҚ) мәліметі бойынша, 2019 жылдың 1 қаңтары мен 31 желтоқсаны аралығында көмекші репродуктивті технологиялар (КРТ) көмегімен емдеудің 15 552 циклі тіркеліп, нәтижесінде 4042 нәресте дүниеге келген. КРТ көмегімен емдеудің қолжетімділігі 1 млн халыққа шаққанда 835,1 циклі құрады. Қазақстандық отбасылар үшін «Аңсаған Сәби» бағдарламасының іске қосылуы үлкен көмек болды, ол ЭКУ бағдарламасына квота санын жеті мыңға дейін арттырды [8]. Осыған қарамастан, 2021 жылдан бастап Қазақстандағы репродуктивті клиникалардың мәліметтері бойынша, әйелдердің медициналық көмекке жүгіну үрдісі азаймай отыр. Қажетті көмек

40-45% пайызға жетті, бұл жылына шамамен 20,5 мың отбасы.

Осылайша, әлемдегі, әртүрлі елдердің әдебиеттерін зерттей отырып, әйелдер арасындағы бедеуліктің таралуына репродуктивті жүйенің аурулары, анасының жасы, өмір сүру салты, инфекциялық аурулар, стресс, білім деңгейі, әйелдердің әлеуметтік жағдайы және экологиялық әсерлер болып табылатынын анықтадық.

Әйелдердің жасы. Экстракорпоральды ұрықтануды жоспарлау кезінде әйелдердің жасы шешуші рөл атқарады. Жасы мен туу қабілеттілігі бір-бірімен тығыз байланысты. 30 жасқа дейінгі әйелдерде әрбір төртінші циклде жүкті болу мүмкіндігі жоғары, ал 35 жастан бастап туу көрсеткіші тұрақты түрде төмендейді. 40 жаста әрбір 10-шы цикл сәтті өтеді, ал 45-47 жаста табиғи туу көрсеткіші іс жүзінде таусылады [9]. Әйел жасына байланысты туу көрсеткішінің төмендеуі фолликулды ынталандыратын гормон (ФСГ) деңгейінің біртіндеп жоғарылауымен және антимюллерлік гормонның (АМГ) деңгейінің төмендеуімен ооциттердің сапасы мен санының төмендеуімен сипатталады. Katole A зерттеуі бойынша, 18 бен 24 жас аралығында некеге тұрған әйелдер 18 жасқа дейін тұрмысқа шыққандармен салыстырғанда бедеулікпен 9% зардап шегеді. Сонымен қатар, бедеулік некеге тұрған кезінде жасының үлкен болуымен ұлттық деңгей және аймақтық деңгейде өсуі мүмкін. [10]. P. Sanghavi және басқа авторлар когортты деректерді талдап, жас, дене салмағының индексі (ВМІ) және анамнезінде түсік болатын болса әйелдердің бедеулігімен байланысты екенін көрсетті. Клиникалық талдау нәтижелері фолликулды ынталандыратын гормоны (ФСГ), лютеиндеуші гормон (ЛГ), пролактин (ПРЛ), прогестерон және антимюллер гормоны (АМГ) сарысу деңгейі арасында маңызды байланысты көрсетті. Өмір салты факторлары (алкогольді тұтыну, темекі шегу, диета, кофеинді тұтыну және етеккір циклінің тұрақтылығы) және отбасылық анамнезінде туыстық неке арасында әйелдердің бедеулігімен азғана байланыс болды. [11]. С.Г.Демишева басқа авторлармен бірге, әйелдерді топтарға бөліп, 35-37 жас аралығындағы репродуктивті проблемалары бар әйелдерде антимюллер гормонының ерекшеліктерін анықтады. 1-топқа өмірлік проблемаларға байланысты жүктілікті кейінге қалдырған әйелдер (білім алу, жұмыс істеу, мақсатына жету – әлеуметтік қанағаттандыру) болды. 2-ші топқа анамнезінде бір немесе бірнеше жүктілік (3-ке дейін) болған және кейінірек қайта босанғысы келген әйелдер. Бақылау тобын анамнезінде екі жүктілігі бар, дені сау 30 әйел құрады. Нәтижесінде зерттелген топтарда антимюллер гормоны деңгейі әртүрлі болды, бұл репродуктивті проблемаларды көрсетеді [12]. М.С. Шишиморова [13] және бірлескен авторлармен көмекші репродуктивті технологиялар бағдар-

ламасын жүргізу кезінде әйелдің репродуктивті жасының ұлғаюы арасындағы байланысты зерттеді. Нәтижесінде 40-42 жастағы науқастарда имплантация деңгейі 43-46 жастағы науқастармен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды. 40-42 жастағы емделушілерде 43-46 жастағы емделушілерге қарағанда өздерінің жұмыртқа жасушалары бар «жаңа» ЭКҰ/ИКСИ бағдарламаларында тірі туылу жиілігі де айтарлықтай жоғары болды.

Бұл әйелдердің отбасын құрмас бұрын мансап құруды жөн көреуіне, жұмыспен қамту кепілдігінің төмен болуы және балаларды тәрбиелеуге кететін шығындардың артуына байланысты. Көптеген зерттеулер аналық без резервінің биомаркерлері (ФСГ және АМГ) ЭКҰ нәтижелеріне жауаптың болжаушысы екенін дәлелдейді. Осылайша, 35 жасқа дейін жүктілік мүмкіндігі ФСГ деңгейлерімен көбірек байланысты болды, ал 35 жастан асқан жағдайда АМГ неғұрлым қолайлы сынақ болды. [14].

Осылайша, әйелдің жасы сәтті жүктілік үшін маңызды, өйткені жастың нақты мәселесі жұмыртқалардың саны мен сапасын анықтайды. Егер әйелдер отбасын құру және балалы болу туралы шешімді кейінге қалдыратын болса, болашақта оған қиынырақ, себебі тек ЭКО арқылы жүкті болу ықтималдығы соғұрлым жоғары болады.

Жыныстық жолмен берілетін инфекциялық аурулар (ЖЗБИ). Қолда бар деректер бойынша ер адамдарда әйел адамдар сияқты репродуктивті жолдарының көбеюі қабілетін нашарлататын инфекцияларға сезімтал екенін көрсетті. Табиғи микробтық флораның бұзылуы несеп-жыныс жүйесіне қатты зақым келтіруі мүмкін, сонымен бірге жыныстық микробтық инфекциялар ерлі-зайыптылардың туу қабілетіне әсер етуі мүмкін.

Рага және басқа авторлар [15] органдар мен гаметалардың тікелей зақымдануы арқылы немесе жанама түрде индукцияланған қабыну және онымен байланысты тіндердің зақымдануы, тыртықтар мен тосқауылдар арқылы жыныс мүшелерінің инфекциясын әртүрлі механизмдер арқылы бедеуліктің нақты себебі ретінде анықтады. Zhenchao Zhang [16] *Trichomonas vaginalis* және бедеулік арасындағы байланысты талдап, зерттеді. Нәтижесінде *T. vaginalis* инфекциясы мен бедеулік арасында өзара байланыс бар екенін және *T. vaginalis* инфекциясы бедеулікке әкелуі мүмкін екендігі анықталды. Бедеуліктен зардап шегетін әйелдердегі Адам папилломавирусы (АПВ) инфекциясы мен вагинальды микробиома дисбиозы (Li Wang) арасындағы байланыс, вагинальды микробиологиялық теңгерімсіздік және АПВ инфекциясы бедеулікке тікелей байланысты екенін растады [17]. *Chlamydia trachomatis* инфекциясы және кіші жамбастағы мүшелердің қабыну ауруы (КЖМҚА) әйелдер бедеулігінің белгілі қауіпті факторлары болып табылады (Lijun Liu). Нәтижесінде, кіші жамбастағы мүшелердің қабыну ауруы бедеулік қауіпін айтарлықтай арттырады, әсіресе түтіктік бедеулік. Дегенмен іріктеу көлемі бедеулікпен байланысты шектеу болғанмен, хламидиозбен ауыратын әйелдер арасында бедеуліктің таралуы талдау нәтижесі теріс нәтиже көрсеткен әйелдерге қарағанда алты есе жоғары болды [18]. И.В. Бахарева және бірлескен авторлар қынаптық микрофлораның бұзылуы бактериялық вагиноз, аэробты вагинит, вульвовагинальды кандидоз сияқты әртүрлі жұқпалы ауруларға әкелетінін зерттеп, талдады; КЖМҚА және ЖЗБИ (трихомониаз, гонорея, хламидиоз) үшін қауіп факторы болып табылады; әртүрлі вирустардың, соның ішінде адам папилломавирусының, қарапайым герпес вирусының және АИТВ-ның тұрақты болуына ықпал етеді [19]. Сонымен қатар, флораның өзгеруі өздігінен және үйреншікті түсіктерге, мерзімінен бұрын босануға, бедеулікке, аналық бездердің поликистозына, жатыр миомасы мен етеккір циклінің бұзылуына әкелуі мүмкін. Зерттеулерге сәйкес, S.Eroglu et al және басқалары репродуктивті жастағы әйелдерде бактериялық вагиноздың (BV), сондай-ақ *Mycoplasma hominis* (MH) және *Ureaplasma urealyticum* (UU) инфекцияларының таралуы мен бедеулік қауіп факторлары арасындағы байланысты

көрсетті және олардың байланысын зерттеді. Нәтижесінде бедеу науқастарда бактериалды вагиноз, MH және UU фертильді науқастарға қарағанда айтарлықтай жиі анықталды [20]. Уреаплазма аз мөлшерде болған кезде қынапта «зиянсыз» бактерия болып көрінді. Nigina Khikmatova I зерттеуінің нәтижелері бойынша ЭКҰ сәтсіз әрекетінің және мерзімінен бұрын босанудың қауіп факторлары қынаптық және ішек микробиомасының бұзылуы, сондай-ақ бедеулігі бар әйелдердегі қабынуға қарсы және қабынуға қарсы цитокиндердің теңгерімсіздігі болып табылады. [21].

Осылайша, жаңа дәлелдер инфекциялардың фертильділікке әсер етуі және қосалқы репродуктивті технологиялардың тиімділігін өзгертуі мүмкін екенін көрсетеді. Тұқымдылыққа келетін болсақ, инфекциялар ерлерге де, әйелдерге де әсер етеді: вирус сперматозоидтың басымен байланысып, ерлерде сперматозоидтардың қозғалғыштығын төмендетеді, сонымен қатар әйелдерде эндометрияға трофобластикалық жасушалардың имплантациясын азайтады.

Білімі. Әйелдердің білімі мен бедеулік арасындағы байланыс бұрын зерттелген. Зерттеулер көрсеткендей, мансап пен қаржылық табыс әйелдер үшін де маңызды рөл атқарады. Бір айта кетерлігі, білім деңгейі жоғары болған сайын ерлі-зайыптылардың өмір сүру сапасы да нашарлайды. Жоғары кәсіби күтулер қарқындылық мақсаттары арқылы репродуктивті мінез-құлыққа әсер етеді.

М. Егі және т.б авторлар талдап, көрсеткендей, әлеуметтік байлық көмекші репродуктивті технологияларға қол жеткізуге әсер ететінін көрсетті, сондықтан Жапонияда олар көмекші репродуктивті технологиялар үшін ішінара өтемақы табыс деңгейі төмен немесе орташа жұптарға ғана береді. Үй шаруашылығының жоғары табысы мен қалтадан төленетін жоғары төлемдер арасында айтарлықтай байланыс болды. Табысы жоғары науқастар емделуді таңдағанымен, ішінара өтемақының болмауы кейбір жұптарға емделуге кедергі келтіруі мүмкін [22]. Katole. А және басқалар әлеуметтік-демографиялық факторлардың бастапқы бедеулікпен байланысын зерттеді, некеге тұру жасы, жоғары білімі бар, жұмыс істейтін әйелдер, жоғары әлеуметтік-экономикалық жағдай, физиологиялық факторлар да бедеулікпен маңызды байланыста болды. Семіздік, етеккір жасы, етеккір циклінің бұзылуы, депрессия және стресс бедеулікпен айтарлықтай байланысты болды [23]. Сонымен қатар, Г.К. Тойчиева және басқа авторлары сауалнаманың бастапқы кезеңінде әйелдердің біріншілік бедеулігі бар әйелдер тобында әйелдердің білім деңгейі, оның физикалық белсенділікке деген ұмтылысы және тамақтану сапасы басым факторлар екенін көрсетті, бірақ сонымен бірге рұқсат етілген норма шегінде гормоналды маркерлердің төмендегенін баяндады. КАФ индикаторы оң және сол аналық бездің көлемі сияқты өте төмен резервтік көрсеткішті берді. [24]. Naina Purkayastha жүргізген зерттеуге сәйкес, әйелдердің білім деңгейі, өмір сүру деңгейі және бастапқы бедеулік арасында кері байланыс анықталды. Ықтимал себептер білімі жоғары әйелдердің бедеулікті емдеу туралы көбірек хабардар болуы және ақшасы бар адамдар үшін қымбат емдеу әдістеріне қол жеткізу болуы мүмкін. Орналасқан жерін ескере отырып, кейбір аймақтардағы қалалық әйелдер бедеулікке көбірек бейім, бұл қоршаған орта мен өмір салтындағы айырмашылықтарға байланысты болуы мүмкін. Сонымен қатар, вегетариандық диета, артық салмақ, семіздік және қалқанша безінің болуы сияқты факторлар біріншілік бедеулікпен тығыз байланысты болды [25].

Осылайша, зерттеу нәтижесінде білім деңгейі бедеулік факторларының бірі екені анықталды. Бұл өзгерістердің ең маңыздысы білімнің жоғары деңгейі адамдардың еңбек нарығына көбірек және бәсекеге қабілетті қатысуымен байланысты болуы мүмкін.

Спорт және диета. Физикалық белсенділіктің артықшылықтары мен дұрыс тамақтану принциптері жүкті

болғысы келетін әйелдердің денсаулығы мен әл-ауқаты үшін өте маңызды, физикалық белсенділік, тамақтану және бедеулік, дұрыс емес тамақтану және физикалық жаттығулар арасындағы байланыс репродуктивті нәтижелермен байланысты болды. Amal Dhair зерттеуі фертильді жастағы әйелдер арасындағы бастапқы бедеулікпен физикалық белсенділіктің әртүрлі түрлері, қарқындылығы мен жиілігі арасындағы байланысты зерттеді. Дене белсенділігінің төмен жиілігі, қарқындылығы және ұзақтығы бастапқы бедеулік қаупімен байланысты болды. Тәулігіне 300 минуттан астам отырықшы болған әйелдер физикалық белсенді әйелдерге қарағанда фертильді проблемаларға көбірек ұшыраған. Жасқа, неке жасына, етеккір жасына және ай сайынғы табысқа түзету қауіп туғызды. Энергия шығынын өлшеу (метаболикалық эквивалент) әйелдердегі бедеулік статусымен теріс байланысты көрсетті. Белсенділіктің орташа деңгейі мен біріншілік бедеулік арасында ешқандай байланыс табылған жоқ. Осылайша, физикалық белсенділіктің төмен деңгейі мен отырықшы өмір салты әйелдердің фертильдігіне нұқсан келтіреді [26]. Fangfang Xie, сондай-ақ физикалық белсенділік (ФБ) пен бедеулік арасындағы байланысты зерттеп, тапты. Зерттеу ФБ жоғары деңгейі бедеулік қаупін төмендететінін анықтағанымен, ФБ төмен, орташа және жоғары деңгейлерінің бес зерттеуінен алынған алты тәуекелді бағалаудың мета-анализі орташа ФБ төмен ФБ-мен салыстырғанда бедеулік қаупін де төмендетуі мүмкін екенін көрсетті. Дегенмен, жоғары ФБ орташа ауырлықтағы ФБ-пен салыстырғанда бедеулік қаупін аздап арттырады [27]. Netanella Miller және бірлескен авторлар физикалық белсенділіктің репродуктивті жүйеге әсерін, әсіресе қарқынды жаттығулар кезінде талдады. Спортшылардың гормоналды профилі көбінесе гипоталамустың пульсациялық ГрН шығарылуының басылуымен сипатталады. Бұл лютеиндеуші гормонның (ЛГ) және фолликулды ынталандыратын гормонның (ФСГ) гипофиз секрециясының шектелуіне әкеледі, бұл аналық безді ынталандыруды және эстрадиол өндірісін төмендетеді. Нәтижелер қалыпты овуляциясы бар спортшы әйелдердің аналық безінің қоры кем дегенде жалпы популяцияға тең екенін көрсетті [28]. Румыниялық әйелдер арасындағы ЭКҰ нәтижелері мен белгілі бір өмір салты әдеттер мен мінез-құлық, соның ішінде стресс, диета және физикалық белсенділік арасындағы байланыс дұрыс тамақтану әдеттері мен физикалық белсенділіктің ЭКҰ нәтижелерімен байланысты екенін дәлелдеді [29]. Сонымен қатар, Miao Ma және басқалары [30] әйелдердің бедеулігі мен психикалық денсаулық пен өмір салтымен байланысты белгілер жиынтығы арасындағы корреляцияны талдады. Дене белсенділігі жоғары әйелдерде әйелдердің бедеулік қаупі төмен болды. Полиқанқыпаған май қышқылдары, талшықтар және Жерорта теңізі диетасын тұтыну сияқты диеталық факторлар әйелдердің репродуктивті нәтижелеріне пайдалы әсер етеді. Кейбір диеталық факторлар, мысалы, полиқанқыпаған май қышқылдары, Фолий қышқылы, талшық, крахмал және Жерорта теңізі диетасы әйелдердің бала туу қабілетіне және КРТ табыстылығына пайдалы әсер етеді. Керісінше, басқа диеталық факторлар (мысалы, транс-қанқықан май қышқылдары) овуляцияның бұзылуына, бала туу қабілетінің төмендеуіне және эндометриозға ықпал ете отырып, әйелдердің балалы болу денсаулығына теріс әсер етуі мүмкін.

Осылайша, тамақтану, физикалық белсенділік және әйелдердің бала туу қабілетінің арасындағы байланыс өте маңызды, өйткені диета мен жаттығу репродуктивті денсаулыққа әсер ететін семіздік сияқты басқа созылмалы метаболикалық жағдайлардың дамуымен тікелей байланысты [31].

Әлеуметтік жеткіліктілік. Көптеген зерттеулер табыс, білім деңгейі және сақтандыру жағдайы сияқты әлеуметтік-экономикалық факторлар медициналық көмекке қол жеткізудің драйверлері екенін көрсетті. M. Nagórskаның

зерттеуіне сәйкес, өмірге қанағаттану деңгейі (тамақтану және дене салмағының дұрыс сақталуы, стимуляторлар мен дәрі-дәрмектер, физикалық белсенділік, стресс, ұйқы және демалыс, қоршаған ортаның ластануы, кәсіптік әсер ету және сол уақыттағы жас) балалы болу туралы шешім) бедеулікпен ауыратын науқастардағы денсаулық мінез-құлқының қарқындылығымен оң корреляцияланады [32]. Palomba және басқалары [33] стресс пен өмір сапасының әйелдердің фертильділігіне әсерін зерттеп, өмір салты денсаулықтың жалпы сапасын анықтайтын дәлелдемелер бар екенін анықтады. Олар репродуктивті функция мен бала туу қабілетінің өзгеруіне байланысты өмір салтының ықтимал қауіптері бар деген қорытындыға келді. M. Сулейменова және басқалары [34] фертильдік сауалнамада (FertiQoL) өмір сапасын талдаған. Сауалнама нәтижесінде екінші реттік бедеулігі бар респонденттердің FertiQoL эмоционалдық күйі, ақыл-ой-денесі, әлеуметтік, қоршаған орта және емдеу домендері бастапқы бедеулігі бар әйелдерге қарағанда статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары болды. Сонымен қатар, Вьетнамдық некедегі әйелдер арасындағы бедеуліктің таралу деңгейі (N. I. Kim) әлеуметтік тұрғыдан әйел мен күйеуінің жасы, білімі, байлық индексі және бірінші некедегі жасы біріншілік бедеулікпен де, екіншілік бедеулікпен де айтарлықтай байланысты екенін көрсетті [35] Anna Afferrі, зерттеулеріне сәйкес және бірлескен авторлар, елдегі бедеулікті емдеудегі саясат пен тәжірибені нығайту, жақсарту үшін Африка елдеріндегі бедеулік қызметтерінің қолжетімділігін тексеру үшін Qualtrics сауалнамасы пайдаланылды. Дегенмен, жеке медициналық көмекке қолжетімділік қымбат және географиялық тұрғыдан шектеулі, бұл барлық адамдар үшін туу қызметтеріне қол жеткізудегі теңсіздікті күшейтеді [36]. Kim Hoang және басқалары зерттеп, әйелдер дәрігерлерінің жалпы халықпен салыстырғанда бедеуліктің жоғары таралуы туралы қорытындыға келді. Дәрігерлердің әл-ауқатына физикалық және эмоционалдық проблемалар айтарлықтай әсер етуі мүмкін, соның ішінде бедеулікті емдеудің жоғары құны, бұл көбінесе медициналық сақтандырумен қамтылмайды [37]. Li Zhang және т.б. талдап, баланың болмауы, жұмыссыздық және білім деңгейінің төмендігі әйелдердің мазасыздануымен байланысты деген қорытындыға келді. Осылайша, әйелдер ерлерге қарағанда алаңдаушылыққа бейім болды және КРТ емдеуде нашар нәтижелерге ие болды [38].

Осылайша, әйелдің жасы, білімі және байлық индексі бедеулікпен айтарлықтай байланысты болды.

Нәтижелері: Талдау көрсеткендей, әлеуметтік-демографиялық көрсеткіштер, әйелдің жасы, күйзеліс, репродуктивті жүйенің аурулары, жұқпалы аурулар, қазіргі әйелдердің білім деңгейі, әлеуметтік жағдайы және өмір салты факторлары да алғашқы бедеуліктің предикаторлары болып табылады. Бұл зерттеудің нәтижелерін медицина мамандары жүктілік деңгейіне психоэмоционалды және әлеуметтік араласулардың оң әсерін тигізетін бедеулік мәселелерін шешудің тиімді әдістерін әзірлеу үшін пайдалана алады.

Талқылау: Біз әйелдерді қоршап тұрған және әйелдер бедеулігінің генезисіндегі маңызы бар әртүрлі факторлардың рөлі туралы әдебиеттерді қарастырдық. Бұл зерттеуде біз өмір салты факторларының, соның ішінде диета мен жаттығудың, жүкті болуға тырысатын репродуктивті жастағы әйелдердің бала туу қабілетіне қатысты байланысын байқаймыз. Әйел жасына байланысты бала туу қабілетінің төмендеуі фолликулды ынталандыратын гормон (ФСГ) деңгейінің біртіндеп жоғарылауымен және антимюллерлік гормонның (АМГ) деңгейінің төмендеуімен ооциттердің сапасы мен санының төмендеуімен сипатталады. Католе А, сонымен қатар ұлттық және аймақтық деңгейде бедеуліктің бірінші неке жасының ұлғаюымен өсуі мүмкін екенін атап көрсетеді [10]. Сонымен қатар, P. Sanghavi және басқалардың зерттеу нәтижелері жас, дене салмағының индексі (ДСИ) және түсік түсіру тарихы әй-

елдердің бедеулігімен айтарлықтай байланысты екенін көрсетті. [11]. Алдыңғы зерттеулерге сәйкес, әйелдің жасы 40 жастан асқан емделушілерде «жаңа» циклдарда және репродуктивті потенциалдың айтарлықтай төмендеуінде оның ооциттерімен КРТ бағдарламаларын жүргізу кезінде шешуші рөл атқарады. 40-49 жас аралығындағы әйелдер (Ingela Lindh) туу көрсеткіші үнемі өсіп келеді және көмекші репродуктивті технологиялар нәтижесінде туу екі есе өсті [13]. Көптеген зерттеулер аналық без қорының биомаркерлері (ФСГ және АМГ) ЭКҰ нәтижелеріне жауап болжаушы болып табылатынын дәлелдейді [14].

Жыныстық жолмен берілетін жұқпалы аурулар (ЖЖБИ) бедеуліктің себептерінің бірі болып табылады. Рага және т.б. [15] әртүрлі механизмдер арқылы бедеуліктің нақты себепті ретінде жыныстық инфекцияны анықтады. Zhenchao Zhang [16] зерттеуінің нәтижелері *T. vaginalis* бедеулікке әкелетінін анықтады. Сонымен қатар, бедеуліктен зардап шегетін әйелдерде қынаптық микроэкологиялық теңгерімсіздік пен АПВ инфекциясының бедеулікке тікелей байланысты екендігі расталды [17]. Хламидиозды жұқтырған әйелдер арасында бедеуліктің таралуы теріс нәтижелері бар әйелдерге қарағанда алты есе жоғары болды, дегенмен іріктеу мөлшері бедеуліктің осымен байланысын бағалауды шектеді [18]. Вагинальды микрофлораның бұзылуы бактериялық вагиноз, аэробты вагинит, вульвовагинальды кандидоз сияқты әртүрлі жұқпалы ауруларға әкеледі; ЖИА және ЖЖБИ (трихомониаз, гонорея, хламидиоз, ол да бедеулікке әкелуі мүмкін [19]. Бактериялық вагиноз (BV), сондай-ақ репродуктивті әйелдердегі *Mycoplasma hominis* (MH) және *Ureaplasma urealyticum* (UU) инфекцияларының қауіп факторы болып табылады, бедеу әйелдерде жиірек анықталды [20]. Nigina Khikmatova I, ЭКҰ сәтсіз әрекетінің және мерзімінен бұрын босанудың қауіп факторлары қынаптық және ішек микробиомасының бұзылуы, сондай-ақ бедеулігі бар әйелде қабынуға қарсы және қабынуға қарсы цитокиндердің теңгерімсіздігі екендігі анықталды [21].

М.Егі және т.б. талдап, әлеуметтік байлықтың КРТ-қа қол жеткізуге әсер ететінін көрсетті [22]. Алғашқы бедеулікпен әлеуметтік-демографиялық факторлар, некеге тұру жасы, жоғары білім, жұмыс істейтін әйелдер, жоғары әлеуметтік-экономикалық жағдай, физиологиялық факторлар да бедеулікке айтарлықтай әсер етті. Семіздік, етеккір жасы, етеккір циклінің бұзылуы, депрессия және стресс бедеулікпен айтарлықтай байланысты болды [23].

Дене белсенділігі мен бедеулік арасындағы өзара байланыс зерттелген. Дене белсенділігінің төмен деңгейі мен өмір салты әйелдердің фертильділігін төмендетеді [26]. Fangfang Xie, сондай-ақ физикалық белсенділік (ФБ) мен бедеулік арасындағы байланысты тапты. Дегенмен, жоғары ФБ орташа ауырлықтағы ФБ-пен салыстырғанда бедеулік қаупін аздап арттырады [27]. Netanella Miller, физикалық белсенділіктің репродуктивті жүйеге әсері туралы баяндап, қалыпты овуляциясы бар спортшы әйелдердің аналық безінің қоры кем дегенде жалпы популяцияға тең болатынын анықтады [28]. ЭКҰ нәтижелері мен өмір салты мінез-құлқы арасындағы байланыс, соның ішінде стресс, диета және физикалық белсенділік салауатты тамақтану әдеттері мен физикалық белсенділіктің ЭКҰ нәтижелерімен байланысты екенін дәлелдеді [29]. Әйелдердің бедеулігі мен психикалық денсаулық пен өмір салты белгілерінің жиынтығы арасындағы корреляцияға келетін болсақ, физикалық белсенділігі жоғары әйелдерде әйелдер бедеулігінің қаупі төмен болды [30].

Тамақтану және басқа да қоршаған орта факторлары әйелдердің ұрпақты болу денсаулығына, сондай-ақ көмекші репродуктивті технологиялардың нәтижелеріне әсер етеді. Полиқаньқаған май қышқылдары, талшықтар және Жерорта теңізі диетасын тұтыну сияқты диеталық факторлар әйелдердің репродуктивті нәтижелеріне пайдалы әсер етеді. Көптеген диеталық факторлар, мысалы, полиқаньқаған май қышқылдары, фоллий қышқылы, талшық, крахмал және Жерорта теңізі диетасы әйел-

дердің бала туу қабілетіне және КРТ табысына пайдалы әсер етеді. Керісінше, басқа диеталық факторлар (мысалы, транс-қаньқаған май қышқылдары) овуляцияның бұзылуына, бала туу қабілетінің төмендеуіне және эндометриозға ықпал ете отырып, әйелдердің балалы болу денсаулығына теріс әсер етуі мүмкін. [31, 26, 30].

Табыс, білім деңгейі және сақтандыру жағдайы денсаулық сақтау қызметтеріне қол жеткізудің драйверлері болып табылады. Өмірге қанағаттану деңгейі (тамақтану және салмақты сақтау, стимуляторлар мен дәрі-дәрмектер, физикалық белсенділік, стресс, ұйқы және демалыс, ластану, кәсіптік әсер ету және ұрпақты болу туралы шешім қабылдау кезіндегі жас) бедеулігі бар науқастардың денсаулық мінез-құлқының қарқындылығымен оң корреляцияланды. [30]. Palomba және басқа авторлар [33] стресс пен өмір сапасының әйелдердің фертильдігіне әсерін растады және өмір салты денсаулықтың жалпы сапасын анықтайтын дәлелдемелер бар екенін анықтады. М.Сулейменова және т.б [34], нәтижесінде екінші реттік бедеулігі бар әйелдердің эмоционалдық күйі біріншілік бедеулігі бар әйелдерге қарағанда жоғары болатынын анықталды. Вьетнамдық некедегі әйелдердің арасында әлеуметтік көзқарас әйел мен күйеуінің жасы, білімі, байлық индексі және бірінші некедегі жасы біріншілік бедеулікпен де, екіншілік бедеулікпен де айтарлықтай байланысты екенін көрсетті [35]. Африкада және басқа АЮО елдерінде бедеулік қызметтерінің қолжетімділігі тұрғысынан ол қымбат және географиялық жағынан шектеулі, бұл барлық адамдар үшін бедеулік қызметтеріне қол жеткізудегі теңсіздікті күшейтеді [36]. Дегенмен, жеке медициналық көмекке қол жетімділік Kim Hoang және басқа авторлар, әйелдер дәрігерлері бедеулікті емдеудің жоғары құнына байланысты жалпы халықпен салыстырғанда бедеуліктің жоғары таралуын көрсетеді, бұл көбінесе медициналық сақтандырумен қамтылмайды [37]. Сонымен қатар, алдыңғы зерттеулердің нәтижелері балалардың болмауы, жұмыссыздық және білім деңгейінің төмендігі КРТ емдеуде қолайсыз нәтиже беретін әйелдердің мазасыздануымен байланысты екендігімен сәйкес келеді [38].

Қорытынды: Осылайша, қолда бар ғылыми зерттеулерді талдау біріншілік бедеуліктің негізгі факторлары қазіргі әйелдердің әлеуметтік-демографиялық көрсеткіштері мен өмір салты факторлары екенін көрсетті. Бұл зерттеудің нәтижелерін медицина мамандары бедеулік мәселелерін шешудің тиімді тәсілдерін әзірлеу үшін пайдалана алады. Психо-эмоционалды және әлеуметтік араласулардың жүктілік көрсеткіштеріне оң әсері де көрсетілген. Психологиялық және физикалық тұрғыдан зардап шегетін бедеу әйелдерге психоәлеуметтік араласулар жасау арқылы жүктілік санының өсуін күтуге болады. Сондықтан медициналық тәжірибеде ЭКҰ өткізетін бедеу әйелдерге психоәлеуметтік араласуды қолдану сияқты белсенді басқару бедеу әйелдердегі жүктілік көрсеткіштеріне оң әсер етуі мүмкін.

ОДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Всемирная организация здравоохранения. Бесплодие. [Vsemirnaya organizaciya zdravooxraneniya. Besplodie. (in Russ.)]. 03.04.2023. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Влияние отдельных оппортунистических инфекций и инфекций, передаваемых половым путем, на демографические процессы. Комплексная коморбидность // Акушерство и гинекология. – 2021. – №4. – С. 32-40. [Shkarin V.V., Saperkin N.V. Vliyanie otdel'nykh opporunisticheskikh infekcij i infekcij, peredavaemykh polovym putem, na demograficheskie processy. Kompleksnaja komorbidnost' // Akusherstvo i ginekologija. – 2021. – №4. – С. 32-40. (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.32-40>
3. National Center for Health Statistics. Infertility. 03.11.2023. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/infertility.htm>
4. Nafees R., Khan H.L., Zareen H., Imran Z., Sher S.J. Myths and controversies in Assisted Reproductive Techniques – gynecologists' perspective // Biomedica. – 2020. – Vol. 3(36). – P. 115. <https://biomedicapk.com/files/articles/pdf/115/show>
5. Langarizadeh M., Fatemi Aghda S.A., Nadjarzadeh A. Design and evaluation of a mobile-based nutrition education application for infertile women in Iran // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 58. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01793-x>
6. Akalewold M., Yohannes G. W., Abdo Z.A., Hailu Y., Negesse A. Magnitude of infertility and associated factors among women attending selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia a cross-sectional study // BMC Women's Health. – 2022. – Vol. 22. – P. 11. <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-022-01601-8>
7. Bagade T., Thapaliya K., Breuer E., Kamath R., Li Z., Sullivan E., Majeed T., Investigating the association between infertility and psychological distress using Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH) // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12(1). – P. 10808. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15064-2>
8. Локшин В.Н., Сулейменова М.Д., Карibaева Ш.К., Джусубалиева Т.М., Байкошкарлова С.Б., Отарбаев М.К., Ахметова А.А., Покотило Л.И., Макишева А.Т., Тарарака К.С., Тарарака С.С., Чалов Л.П., Ким Н.С., Молбаев А.Т., Имтосими Д.Г., Лапина Е.В., Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане за 2019 год: данные национального регистра // Репродуктивная медицина. – 2022. – №3(52). – С. 7-14. [Lokshin V.N., Sulejmenova M.D., Karibaeva Sh.K., Dzhusubalievna T.M., Bajkoshkarova S.B., Otarbaev M.K., Ahmetova A.A., Pokotilo L.I., Makisheva A.T., Tararaka K.S., Chalov L.R., Kim N.S., Molbaev A.T., Imtosimi D.G., Lapina E.V., Vspomogatel'nye reproduktivnye tehnologii v Kazahstane za 2019 god: dannye nacional'nogo registra // Reproductivnaja medicina. – 2022. – №3(52). – С. 7-14. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.7-14>
9. Gnot C. Natural Fertility and Age // Gynecological Endocrinology. – 2020. – Vol. 18. – P. 81-87. <https://gremjournal.com/wp-content/uploads/2020/11/Abstract-Book-GREM.pdf>
10. Katole A., Saoji A., Prevalence of primary infertility and its associated risk factors in urban population of central India: A community-based cross-sectional study // Indian J Community Med. – 2019. – Vol. 44(4). – P. 337-341. https://doi.org/10.4103/ijcm.IJCM_7_19
11. Sanghavi P., Savsaiya B., Patel H., Patel K., Chandel D. Factors Affecting Female Infertility in the Population of Gujarat (India) // Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich. – 2022. – Vol. 33(3). <https://doi.org/10.1007/s41974-022-00240-z>
12. Александрова Н.В. Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов // Гинекология. – 2020. – №6(22). – С. 21-26. [Aleksandrova N.V. Antimjullerov gormon i ego prognosticheskaja znachimost' dlja ocenki kachestva oocitov // Ginekologija. – 2020. – №6(22). – С. 21-26. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200473>
13. Шшиморова С.И., Тевкин Т.М., Джусубалиева М.С., Женщины 40+ в "свежих" недонорских программах ВРТ: шанс на успех? // Репродуктивная медицина. – 2022. – №3(52). – С. 24-33. [Shshimorova S.I., Tevkin T.M., Dzhusubalievna M.S., Zhenshhiny 40+ v "svezhih" nedonorskih programmah VRT: shans na uspeh? // Reproductivnaja medicina. – 2022. – №3(52). – С. 24-33. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.24-33>
14. Salama S., Sharaf M., Salem S.M., Abdel Rasheed M., Salama E., Elnahas T., Lotfy R. FSH versus AMH: age-related relevance to ICSI results // Middle East Fertil Soc J. – 2021. – Vol. 26(1). – P. 27. <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00071-6>
15. Paira D.A., Molina G., Tissera A.D., Olivera C., Molina R.I., Motrich R.D. Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 13655. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93318-1>
16. Zhang Z., Li Y., Lu H., Li D., Zhanga R., Xie X., Guo L., Hao L., Tian, X. Yang Z., Wang S., Mei X., A systematic review of the correlation between Trichomonas vaginalis infection and infertility // Acta Tropica. – 2022. – Vol. 236. – P. 106693. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106693>
17. Wang L., He L., Chen J., Wei S., Xu H., Luo M. HPV and vaginal microecological disorders in infertile women: a cross-sectional study in the Chinese population // Virology Journal. – 2022. – Vol. 19. – P. 137. <https://virology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-022-01869-0>
18. Li L., Li C., Sun X., Liu J., Zheng H., Yang B., Tang W., Wang C., Chlamydia infection, PID, and infertility: further evidence from a case-control study in China // BMC Women's Health. – 2022. – Vol. 22. – P. 294. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01874-z>
19. Бахарева И.В. Роль вагинальной микробиоты в сохранении женского репродуктивного здоровья: обзор литературы (часть 2) // Репродуктивная медицина. – 2022. – №2(51). – С. 45-54. [Bahareva I.V. Rol' vaginal'noj mikrobioty v sohraneni zhen'skogo reproduktivnogo zdorov'ja: obzor literatury (chast' 2) // Reproductivnaja medicina. – 2022. – №2(51). – С. 45-54. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.45-54>
20. Eroglua S., Asginb N. Bacterial vaginosis and Mycoplasma infections in reproductive-age women: Clarifying the association with risk // Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. – 2022. – Vol. 49(4). – P. 100769. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2022.100769>
21. Khikmatova I.N., Pakhomova Y.J., Ruzieva Kh.N., Assessment of the intestinal and vagina microbioma during extracorporeal fertilization programs // Sys Rev Pharm. – 2020. – Vol. 11(11). – P. 965-969. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.11.138>
22. Maeda E., Jwa S. C., Kumazawa Y., Saito K., Iba A., Yanagisawa-Sugita A., Kuwahara A., Saito H., Terada Y., Fukuda T., Ishihara O., Kobayashi Y. Out-of-pocket payment and patients' treatment choice for assisted reproductive technology by household income: a conjoint analysis using an online social research panel in Japan // BMC Health Services Research. – 2022. – Vol. 22. – P. 1093. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08474-5>
23. Katole A., Saoji A. Prevalence of primary infertility and its associated risk factors in urban population of central India: A community-based cross-sectional study // Indian Journal of Community Medicine. – 2019. – Vol. 44(4). – P. 337-341. https://doi.org/10.4103/ijcm.IJCM_7_19
24. Тойчиева Г.К., Оралхан Ж., Аленова А.А., Саханова С.К., Бердалинова А.К., Г.А. Журабекова, Исследование взаимосвязи показателей овариального резерва и влияния факторов образа жизни при первичном бесплодии // Репродуктивная медицина. – 2022. – №3(52). – С. 34-40. [Tojchieva G.K., Oralhan Zh., Alenova A.A., Sahanova S.K., Berdalina A.K., G.A. Zhurabekova, Issledovanie vzaimosvjazi pokazatelej ovarial'nogo rezerva i vlijaniya faktorov obraza zhizni pri pervichnom besplodii // Reproductivnaja medicina. – 2022. – №3(52). – С. 34-40. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.34-40>
25. Purkayastha N., Sharma H. Prevalence and potential determinants of primary infertility in India: Evidence from Indian demographic health survey // Clin. Epidemiol. Global Health. – 2021. – Vol. 9. – P. 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.08.008>
26. Dhair A., Abed Y. The association of types, intensities and frequencies of physical activity with primary infertility among females in Gaza Strip, Palestine: A case-control study // PLoS One. – 2020. – Vol. 15(10). – P. e0241043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241043>

27. Xie F., You Y., Guan C., Gu Y., Yao F., Xu J., Association between physical activity and infertility: a comprehensive systematic review and meta-analysis // *J. Translational Med.* – 2022. – Vol. 20. – P. 237.
<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-022-03426-3>
28. Miller N., Pasternak Y., Herzberger E., Gluska H., Dorenstein C., Rahav R., Hemi R., Zada N., Wise A., High physical activity and ovarian reserve: a prospective study of normo-ovulatory professional athletes // *J. Ovarian Res.* – 2022. – Vol. 15. – P. 107.
<https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-022-01040-x>
29. Neamtii I.A., Surcel M., Begum T.F., Gurzau E.S., Berindan-Neagoe I., Braicu C., Rotar I., Muresan D., Bloom M.S., Specific lifestyle factors and in vitro fertilization outcomes in Romanian women: a pilot study // *Peer J.* – 2022. – Vol. 4(10). – P. e14189.
<https://peerj.com/articles/14189/>
30. Ma M., Guo L., Liu X., Zheng Y., Gu C., Li B. Genetic correlation between female infertility and mental health and lifestyle factors: A linkage disequilibrium score regression study // *Health Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 5. – P. e797. <https://doi.org/10.1002/hsr2.797>
31. Kohil A., Chouliaras S., Alabduljabbar S., Lakshmanan A.P., Ahmed S.H., Awwad J., Terranegra A. Female infertility and diet, is there a role for a personalized nutritional approach in assisted reproductive technologies? A Narrative Review // *Front. Nutr.* – 2022. – Vol. 22(9). – P. 927-972. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.927972>
32. Nagórska M., Lesińska-Sawicka M., Obrzut B., Ulman D., Darmochwał-Kolarz D., Zych B. Health Related Behaviors and Life Satisfaction in Patients Undergoing Infertility Treatment // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19(15). – P. 9188. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159188>
33. Palomba S., Daolio J., Romeo S., Battaglia F.A., Marci R., La Sala G.B. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16(1). – P. 113. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0434-y>
34. Suleimenova M., Lokshin V., Glushkova N., Karibayeva S. and Terzic M., Quality-of-Life Assessment of Women Undergoing In Vitro Fertilization in Kazakhstan // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19(20). – P. 13568. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013568>
35. Kim N.I., Chamchan C., Tangchonlatip K. View all authors and affiliations // Prevalence and Social Risk Factors of Infertility in Vietnam // *Illness, Crisis & Loss.* – 2021. – Vol. 4. – P. 756-769. <https://doi.org/10.1177/10541373211022103>
36. Afferi A., Allen H., Dierickx S., Bittaye M., Marena M., Pacey A., Balen J., Availability of services for the diagnosis and treatment of infertility in The Gambia's public and private health facilities: a cross-sectional survey // *BMC Health Services Research.* – 2022. – Vol. 22. – P. 1127. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08514-0>
37. Hoang K., Evans N., Aghajanova L., Talib H., Linos E., Gold J.M. Fertility Benefits at Top U.S. Medical Schools // *Journal of Women's Health.* – 2022. – Vol. 31. – P. 9. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0486>
38. Zhang L., Shao H., Huo M., Chen J., Tao M., Liu Z., Prevalence and associated risk factors for anxiety and depression in infertile couples of ART treatment: a cross-sectional study // *BMC Psychiatry.* – 2022. – Vol. 22. – P. 616. <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-022-04256-9>

REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Бесплодие. World Health Organization. Infertility. (In Russ.). [Internet]. Updated 2023 Apr 03; cited 2023 Nov 16. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Влияние отдельных оппортунистических инфекций и инфекций, передаваемых половым путем, на демографические процессы. Комплексная коморбидность. *Акушерство и гинекология.* 2021;4:32-40. Shkarin VV, Saperkin NV. The influence of certain opportunistic infections and sexually transmitted infections on demographic processes. Complex comorbidity. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;4:32-40. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.32-40>
3. National Center for Health Statistics. Infertility. [Internet]. Updated 2023 Nov 03; cited 2023 Nov 16. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/infertility.htm>
4. Nafees R, Khan HL, Zareen H, Imran Z, Sher SJ. Myths and controversies in Assisted Reproductive Techniques – gynecologists' perspective. *Biomedica.* 2020;3(36):115. <https://biomedicapk.com/files/articles/pdf/115/show>
5. Langarizadeh M, Fatemi Aghda SA, Nadjarzadeh A. Design and evaluation of a mobile-based nutrition education application for infertile women in Iran. *BMC Medical Informatics and Decision Making.* 2022;22(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01793-x>
6. Akalewold M, Yohannes GW, Abdo ZA, Hailu Y, Negesse A. Magnitude of infertility and associated factors among women attending selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia a cross-sectional study. *BMC Women's Health.* 2022;22:11. <https://bmcmwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-022-01601-8>
7. Bagade T, Thapaliya K, Breuer E, Kamath R, Li Z, Sullivan E, Majeed T. Investigating the association between infertility and psychological distress using Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH). *Scientific Reports.* 2022;12(1):10808. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15064-2>
8. Локшин В.Н., Сулейменова М.Д., Карибаева Ш.К., Джусубалиева Т.М., Байкошкарлова С.Б., Отарбаев М.К., Ахметова А.А., Покотило Л.И., Макишева А.Т., Тарарака К.С., Тарарака С.С., Чалов Л.Р., Ким Н.С., Молбаев А.Т., Имтосими Д.Г., Лапина Е.В. Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане за 2019 год: данные национального регистра. *Перрод Мед.* 2022;3(52):7-14. Lokshin VN, Sulejmenova MD, Karibaeva ShK, Dzhusubalieva TM, Bajkoshkarova SB, Otarbaev MK, Ahmetova AA, Pokotilo LI, Makisheva AT, Tararaka KS, Chalov LR, Kim NS, Molbaev AT, Imtosimi DG, Lapina EV. Assisted reproductive technologies in Kazakhstan for 2019: data from the national register. *Reprod Med.* 2022;3(52):7-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.7-14>
9. Gnot C. Natural Fertility and Age. *Gynecological Endocrinology.* 2020;18:81-87. <https://gremjournal.com/wp-content/uploads/2020/11/Abstract-Book-GREM.pdf>
10. Katole A, Saoji A. Prevalence of primary infertility and its associated risk factors in urban population of central India: A community-based cross-sectional study. *Indian J Community Med.* 2019;44(4):337-341. https://doi.org/10.4103/ijcm.IJCM_7_19

11. Sanghavi P, Savsaiya B, Patel H, Patel K, Chandel D. Factors Affecting Female Infertility in the Population of Gujarat (India). *J. Gynäk. Endokrinol./Österreich*. 2022;33:3.
<https://doi.org/10.1007/s41974-022-00240-z>
12. Александрова Н.В. Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов. *Гинекология*. 2020;6(22):21-26.
Aleksandrova NV. Anti-Mullerian hormone and its prognostic significance for assessing the quality of oocytes. *Ginekologija*. 2020;6(22):21-26. (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200473>
13. Шишиморова С.И., Тевкин Т.М., Джусубалиева М.С. Женщины 40+ в "свежих" недонорских программах ВРТ: шанс на успех? *Репрод Мед*. 2022;3(52):24-33. (In Russ.).
Shishimorova SI, Tevkin TM, Dzhusubalieva MS. Women 40+ in "fresh" non-donor ART programs: any chance for success? *Reprod Med*. 2022;3(52):24-33. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.24-33>
14. Salama S., Sharaf M, Salem SM, Abdel Rasheed M, Salama E, Elnahas T, Lotfy R. FSH versus AMH: age-related relevance to ICSI results. *Middle East Fertil Soc J*. 2021;26(1):27.
<https://doi.org/10.1186/s43043-021-00071-6>
15. Paira DA, Molina G, Tissera AD, Olivera C, Molina RI, Motrich RD. Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility. *Sci Rep*. 2021;11(1):13655.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-93318-1>
16. Zhang Z, Li Y, Lu H, Li D, Zhanga R, Xie X, Guo L, Hao L, Tian X, Yang Z, Wang S, Mei X. A systematic review of the correlation between Trichomonas vaginalis infection and infertility. *Acta Tropica*. 2022;236:106693.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106693>
17. Wang L, He L, Chen J, Wei S, Xu H, Luo M. HPV and vaginal microecological disorders in infertile women: a cross-sectional study in the Chinese population. *Virology J*. 2022;19:137.
<https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-022-01869-0>
18. Li L, Li C, Sun X, Liu J, Zheng H, Yang B, Tang W, Wang C. Chlamydia infection, PID, and infertility: further evidence from a case-control study in China. *BMC Women's Health*. 2022;22:294.
<https://doi.org/10.1186/s12905-022-01874-z>
19. Бахарева И.В. Роль вагинальной микробиоты в сохранении женского репродуктивного здоровья: обзор литературы (часть 2). *Репродуктивная медицина*. 2022;2(51):45-54.
Bahareva IV. The role of vaginal microbiota in maintaining female reproductive health: A literature review (Part 2). *Reprod med*. 2022;2(51):45-54. (in Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.45-54>
20. Eroglu S, Asginb N. Bacterial vaginosis and Mycoplasma infections in reproductive-age women: Clarifying the association with risk. *Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2022;49(4):100769.
<https://doi.org/10.1016/j.gine.2022.100769>
21. Khikmatova IN, Pakhomova YJ, Ruzieva KhN. Assessment of the intestinal and vagina microbioma during extracorporal fertilization programs. *Sys Rev Pharm*. 2020;11(11):965-969.
<https://doi.org/10.31838/srp.2020.11.138>
22. Maeda E, Jwa SC, Kumazawa Y, Saito K, Iba A, Yanagisawa-Sugita A, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Fukuda T, Ishihara O, Kobayashi Y. Out-of-pocket payment and patients' treatment choice for assisted reproductive technology by household income: a conjoint analysis using an online social research panel in Japan. *BMC Health Services Research*. 2022;22:1093.
<https://doi.org/10.1186/s12913-022-08474-5>
23. Katole A, Saoji A. Prevalence of primary infertility and its associated risk factors in urban population of central India: A community-based cross-sectional study. *Indian J Community Med*. 2019;44(4):337-341.
https://doi.org/10.4103/ijcm.IJCM_7_19
24. Тойчиева Г.К., Оралхан Ж., Аленова А.А., Саханова С.К., Бердалинова А.К., Журабекова Г.А. Исследование взаимосвязи показателей овариального резерва и влияния факторов образа жизни при первичном бесплодии. *Репрод Мед*. 2022;3(52):34-40.
Tojchieva GK, Oralhan Zh, Alenova AA, Sahanova SK, Berdalinova AK, Zhurabekova GA. Study of the relationship between ovarian reserve indicators and the influence of lifestyle factors in primary infertility. *Reprod med*. 2022;3(52):34-40. (in Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.34-40>
25. Purkayastha N, Sharma H. Prevalence and potential determinants of primary infertility in India: Evidence from Indian demographic health survey. *Clin Epidemiol Global Health*. 2021;9:162-170.
<https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.08.008>
26. Dhair A, Abed Y. The association of types, intensities and frequencies of physical activity with primary infertility among females in Gaza Strip, Palestine: A case-control study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241043.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241043>
27. Xie F, You Y, Guan C, Gu Y, Yao F, Xu J. Association between physical activity and infertility: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Translational Med*. 2022;20:237.
<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-022-03426-3>
28. Miller N, Pasternak Y, Herzberger E, Gluska H, Dorenstein C, Rahav R, Hemi R, Zada N, Wise A. High physical activity and ovarian reserve: a prospective study of normo-ovulatory professional athletes. *J Ovarian Res*. 2022;15:107.
<https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-022-01040-x>
29. Neamtiu IA, Surcel M, Begum TF, Gurzau ES, Berindan-Neagoe I, Braicu C, Rotar I, Muresan D, Bloom MS. Specific lifestyle factors and in vitro fertilization outcomes in Romanian women: a pilot study. *Peer J*. 2022;4(10):e14189.
<https://peerj.com/articles/14189/>
30. Ma M, Guo L, Liu X, Zheng Y, Gu C, Li B. Genetic correlation between female infertility and mental health and lifestyle factors: A linkage disequilibrium score regression study. *Health Sci Rep*. 2022;5:e797.
<https://doi.org/10.1002/hsr2.797>
31. Kohil A, Chouliaras S, Alabduljabbar S, Lakshmanan AP, Ahmed SH, Awwad J, Terranegra A. Female infertility and diet, is there a role for a personalized nutritional approach in assisted reproductive technologies? A Narrative Review. *Front Nutr*. 2022;22(9):927-972.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.927972>
32. Nagorska M, Lesińska-Sawicka M, Obrzut B, Ulman D, Darmochwał-Kolarz D, Zych B. Health Related Behaviors and Life Satisfaction in Patients Undergoing Infertility Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9188.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19159188>
33. Palomba S, Daolio J, Romeo S, Battaglia FA, Marci R, La Sala GB. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):113.
<https://doi.org/10.1186/s12958-018-0434-y>

34. Suleimenova M, Lokshin V, Glushkova N, Karibayeva S, Terzic M. Quality-of-Life Assessment of Women Undergoing In Vitro Fertilization in Kazakhstan. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13568. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013568>
35. Kim NI, Chamchan C, Tangchonlatip K. Prevalence and Social Risk Factors of Infertility in Vietnam. *Illness, Crisis & Loss*. 2021;4:756-769. <https://doi.org/10.1177/10541373211022103>
36. Afferri A, Allen H, Dierickx S, Bittaye M, Marena M, Pacey A, Balen J. Availability of services for the diagnosis and treatment of infertility in The Gambia's public and private health facilities: a cross-sectional survey. *BMC Health Services Research*. 2022;22:1127. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08514-0>
37. Hoang K, Evans N, Aghajanova L, Talib H, Linos E, Gold JM. Fertility Benefits at Top U.S. Medical Schools. *J Women's Health*. 2022;31:9. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0486>
38. Zhang L, Shao H, Huo M, Chen J, Tao M, Liu Z. Prevalence and associated risk factors for anxiety and depression in infertile couples of ART treatment: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2022;22:616. <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-022-04256-9>

Авторлар деректері:

Журабекова Г.А. – м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Стратегиялық даму, ғылым және халықаралық серіктестік жөніндегі проректор, Басқарма мүшесі, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы; м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87021578318, электрондық поштасы: gzhurabekova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

Сарсенова Л.К. – б.ғ.к., іргелі медицина кафедрасының меңгерушісі, «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87053084466, электрондық поштасы: lazzatsarsen@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8643-0703>

Оралхан Ж. – медицина магистрі, іргелі медицина факультеті, «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87476206110, электрондық поштасы: ojebecca@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-6523>

Бершина Н.В. – өнертану магистрі, филология факультеті, «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87773909461, электрондық поштасы: nadezhdabershina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7370-2140>

Бердалинова А.К. – медицина ғылымдарының магистрі, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, қалыпты және топографиялық анатомия мен оперативтік хирургия кафедрасы, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы, тел.: 87015247856, электрондық поштасы: berdalina77@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5735-9538>

Бимаганбетова Л.Ш. – акушерлік бөлімінің меңгерушісі, «Облыстық перинаталдық орталығы» ШЖҚ КМК, Қызылорда, Қазақстан Республикасы, тел.: 87017407158, электрондық поштасы: Lazzat_sherm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4249-0945>

Ким О.В. – Бас дәрігер, «Облыстық перинаталдық орталығы» ШЖҚ КМК, Қызылорда, Қазақстан Республикасы, тел.: 87776708127, электрондық поштасы: olegkim7272@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8818-1911>

Балмагамбетова А.Д. – PhD, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, қалыпты және топографиялық анатомия мен оперативтік хирургия кафедрасы, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы, тел.: 87767608878, электрондық поштасы: aru.b.84@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-5651>

Ахаева Т.А. – «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің» КеАҚ, іргелі медицина кафедрасының доценті, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87773060445, электрондық поштасы: T.akhayeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1929-4494>

Тойчиева Г.К. (корреспонденциялаушы автор) – денсаулық сақтау және биомедицина магистрі, «PERSONA» Халықаралық репродуктология клиникалық орталығы» ЖШС, ҚДЗ жетекшісі, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87074661250, электрондық поштасы: toychievag@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-4450>

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Тойчиева Г.К., «PERSONA» Халықаралық репродуктология клиникалық орталығы» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы, Ақсай-5, үй-25, пәтер-563.

Авторлардың қосқан үлесі:

тұжырымдамасына – Журабекова Г.А., Сарсенова Л.К., Тойчиева Г.К., Ахаева Т.А.

ғылыми дизайнна – Журабекова Г.А., Тойчиева Г.К., Бершина Н.В.

мәлімделген ғылыми зерттеуді жүзеге асыруына – Журабекова Г.А., Тойчиева Г.К., Бердалинова А.К., Балмагамбетова А.Д.,

Ким О.В., Бимаганбетова Л.Ш.

мәлімделген ғылыми зерттеудің интерпретациясына – Журабекова Г.А., Тойчиева Г.К., Бердалинова А.К., Балмагамбетова А.Д., Ким О.В., Бимаганбетова Л.Ш.

ғылыми мақаланың құрылуына – Журабекова Г.А., Сарсенова Л.К., Тойчиева Г.К., Оралхан Ж.

Қаржыландыру: Бұл зерттеуді Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігінің ғылым комитеті қаржыландырады (№AP14972889 «Өздігінен мерзімінен бұрын босану генезінде гендік-инфекциялық өзара әсерді зерттеу», №AP14869249 Мерзімінен бұрын босануды зерттеудегі клиникалық, геномдық және экологиялық тәсілдер).

Мүдделер қақтығысы: Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Authors' details:

Zhurabekova G.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-Rector for Strategic Development, Science and International Partnership, Member of the Board of «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» NPJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan; Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87021578318, e-mail: gzhurabekova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

Sarsenova L.K. – Candidate of Biology Sciences, Head of the Basic Medicine Department at «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87053084466, e-mail: lazzatsarsen@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8643-0703>

Toichieva G.K. (corresponding author) – Master of Health Care and Biomedicine, Head of KDZ, «International Clinic of Reproductive Health «PERSONA» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87074661250, email: toychievag@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-4450>

Oralkhan J. – Master of Medicine, Faculty of Basic Medicine, «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87476206110, e-mail: ojebecca@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-6523>

Bershina N.V. – Master of Arts, Faculty of Philology, «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, phone: 87773909461, e-mail: nadezhdabershina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7370-2140>

Berdalinova A.K. – Master of Medical Sciences, Normal and Topographic Anatomy and Operative Surgery Department at «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel: 87015247856, e-mail: berdalinova77@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-5658>

Bimaganbetova L.Sh. – Head of the Obstetrics Department at «Regional Perinatal Center» MSE on REM, Kyzylorda, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017407158, e-mail: Lazzat_sherm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4249-0945>

Kim O.V. – Chief physician at «Regional Perinatal Center» MSE on REM, Kyzylorda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87776708127, e-mail: olegkim7272@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8818-1911>

Balmagambetova A.D. – PhD, Normal and Topographical Anatomy and Operative Surgery Department at «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan; tel.: 87767608878, e-mail: aru.b.84@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-5651>

Akhaeva T.A. – Associate Professor of the Department of Basic Medicine at «Al-Farabi Kazakh National University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan; tel.: 87773060445, e-mail: T.akhayeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1929-4494>

Address for correspondence: Toychieva G.K., «International Clinic of Reproductive Health «PERSONA» LLP, the Republic of Kazakhstan, Almaty, 050063, Aksay-5, 25, ap. 563.

Authors' input:

contribution to the study concept – Zhurabekova G.A., Sarsenova L.K., Toychieva G.K., Akhaeva T.A.

study design – Zhurabekova G.A., Toychieva G.K., Bershina N.V.

execution of the study – Zhurabekova G.A., Toychieva G.K., Berdalinova A.K., Balmagambetova A.D., Kim O.V., Bimaganbetova L.Sh.

interpretation of the study – Zhurabekova G.A., Toychieva G.K., Berdalinova A. K., Balmagambetova A.D., Kim O. V., Bimaganbetova L.Sh.

preparation of the manuscript – Zhurabekova G.A., Sarsenova L.K., Toychieva G.K., Oralkhan Zh.

Funding: The study was funded by the Scientific Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (No. AP14972889 “Study of gene-infectious interaction in the genesis of spontaneous preterm birth”, No. AP14869249 Clinical, genomic and ecological approaches to the study of preterm birth).

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.67-75>

УДК: 13058.616.453

Результаты лечения пациенток с впервые выявленными неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников

Г.Т. Рапихова^{1,2}, А.В. Янковская²

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

²ТОО «Клинико-диагностический реабилитационный центр «SANAD»», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к нарушению репродуктивной функции, которое встречается достаточно часто. Неклассическая форма ВДКН (нфВДКН) представляет собой "мягкий" вариант течения болезни, который имеет гетерогенную клиническую картину, что затрудняет диагностику и дальнейшее ведение пациенток, что обуславливает актуальность данной проблемы. Проблема диагностики нефВДКН имеет несколько граней. Прежде всего, это скрытая клиническая картина и латентное течение симптомов, которая коррелирует со степенью дефицита фермента. Другая грань – это недостаточная информированность докторов о данной патологии и недооценка значения данной патологии в системе репродуктивных функций.

Цель исследования – проанализировать основные причины первичного обращения женщин с впервые выявленной нефВДКН, клиническую эффективность патогенетического подхода в комплексной терапии нефВДКН, а также возможную корреляцию уровня 17-ОН-прогестерона с клиническими симптомами.

Материалы и методы: Под наблюдением находилось 137 женщин, из которых 97 женщин с впервые выявленным диагнозом нефВДКН и группа контроля в количестве 40 пациенток, обследованных и пролеченных в КДРЦ «Sanad» (Караганда, Казахстан) с 2020 по 2022 гг. Все женщины получали лечение надпочечниковой гиперандрогении преднизолоном в дозах от 1,25 до 5 мг в сутки. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых совокупностей, статистическую взаимосвязь определяли с помощью критерия корреляции Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты: В исследовании выраженность клинических проявлений зависела от уровня 17-ОН-прогестерона. Основными причинами обращаемости были: нарушение менструального цикла (МЦ), акне, прибавка массы тела, предменструальный синдром (ПМС). После терапии преднизолоном наблюдались улучшения со стороны кожи, нервной системы и антропометрических данных в 100% случаев; у 21 % пациенток наступила желанная беременность.

Заключение: Основными причинами обращения явились неспецифические для нефВДКН клинические проявления, такие как акне, нарушение МЦ, ПМС и бесплодие. У пациенток репродуктивного возраста с нарушением фертильности следует определять 17-ОН-прогестерон как маркер нефВДКН. Раннее направление к врачу-эндокринологу позволит выявить данное отклонение и добиться положительных результатов, в частности с помощью заместительной глюкокортикостероидной терапии.

Ключевые слова: неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нфВДКН), бесплодие, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперандрогения.

Для цитирования: Рапихова Г., Янковская, А. Результаты лечения пациенток с впервые выявленными неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 78-87.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.67-75>

Treatment outcomes in patients with nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH)

G. T. Rapikhova^{1,2}, A. V. Yankovskaya¹

¹«Medical University of Karaganda» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²«Clinical Diagnostic Rehabilitation Center «SANAD» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive that quite often leads to impaired reproductive function. Nonclassic form of CAH (NCAH) is a «mild» variant of the disease with a heterogeneous clinical picture. Difficulties in diagnosis and further management of such patients determine the relevance of this problem. The problem of diagnosing nfCACD has several aspects. First, a hidden clinical picture and latent course of symptoms correlate with the degree of enzyme deficiency. Another aspect is the lack of awareness of doctors about this pathology and the underestimation of its importance for reproductive functions.

The study aimed to analyze the main reasons for the primary treatment of women with newly diagnosed nfCACD, evaluate the clinical effectiveness of the pathogenetic treatment approach in complex therapy in women with nfCACD, and reveal a possible correlation between 17-OH-progesterone levels and clinical symptoms.

Materials and methods: The study involved 137 women examined and treated at the Sanad Medical Center (Karaganda, Kazakhstan) from 2020 to 2022. Of them, 97 were first diagnosed with NCAH, and 40 made a control group. All women received prednisone 1.25 to 5 mg per for adrenal hyperandrogenism. Statistical data processing was done using the Student's t-test for independent populations; the statistical relationship was determined using the Pearson correlation criterion. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results: In the study, the severity of clinical manifestations depended on the 17-OH-progesterone level. Major complaints included menstrual cycle disorders, acne, weight gain, and premenstrual syndrome.

The prednisone therapy improved the skin and nervous system conditions and anthropometric data in 100% of cases; 21% of patients had a desired pregnancy.

Conclusion: Most clinical manifestations, such as acne, menstrual cycle disorders, premenstrual syndrome, and infertility, were non-specific for NCAH. Patients of reproductive age with impaired fertility shall be tested for 17-OH-progesterone as a NCAH marker. Early referral to an endocrinologist will help identify this abnormality and achieve positive results, e.g., using glucocorticosteroid replacement therapy.

Keywords: *nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH), infertility, polycystic ovary syndrome (PCOS), hyperandrogenemia*

How to cite: Rapikhova G, Yankovskaya A. Treatment outcomes in patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH). *Reprod. Med.* 2023;(4):78-87.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.67-75>

Алғаш рет анықталған бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясының классикалық емес формалары бар науқастарды емдеу нәтижелері

Г.Т. Рапихова^{1,2}, А.В. Янковская²

¹«Қарағанды қаласының медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²«SANAD» клиникалық-диагностикалық емдеу орталығы» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясы (БҮБҚТБД) - бұл жиі кездесетін репродуктивті функциясының бұзылысына әкелетін аутосомды-рецессивті ауру. БҮБҚТБД классикалық емес формасы-бұл аурудың ағымының "жеңіл" нұсқасы, ол гетерогенді клиникалық көрініске ие, бұл пациенттерді диагностикалауды және одан әрі басқаруды қиындатады, бұл осы мәселенің өзектілігін анықтайды. БҮБҚТБД диагностикасы проблемасының бірнеше аспектілері бар. Ең алдымен, бұл жасырын клиникалық көрініс және ферментативті жеткіліксіздік дәрежесімен байланысты белгілердің жасырын ағымы. Тағы бір аспект-дәрігерлердің бұл патология туралы жеткілікті хабардар болмауы және репродуктивті жүйеде берілген патологияның маңыздылығын бағаламау.

Зерттеудің мақсаты – алғаш рет анықталған БҮБҚТБД классикалық емес формасы бар әйелдерді бастапқы емдеудің негізгі себептерін, БҮБҚТБД классикалық емес формасы бар әйелдерде кешенді емдеудегі патогенетикалық тәсілдің клиникалық тиімділігін, сондай-ақ 17-ОН- деңгейінің ықтимал корреляциясын талдау болып табылады. клиникалық белгілері бар прогестерон.

Материалдар мен әдістері: 137 әйел бақыланды, оның ішінде БҮБҚТД классикалық емес формасы диагнозы алғаш рет анықталған 97 әйел және 2020 жылдан 2022 жылға дейін "Sanad" орталығында (Қарағанды, Қазақстан) қаралған және емделген 40 науқастан тұратын бақылау тобы. Барлық әйелдер тәулігіне 1,25-5 мг дозада преднизолонмен бүйрек үсті безінің гиперандрогенизмі бойынша ем алды. Мәліметтерді статистикалық өңдеу тәуелсіз популяциялар үшін Стьюденттің t-критерийі көмегімен жүзеге асырылды, статистикалық байланыстар Пирсонның корреляция критерийі арқылы анықталды. Статистикалық болжамдарды тексеру кезінде маңыздылықтың сыни деңгейі 0,05-ке тең қабылданды.

Нәтижелері: Зерттеуде клиникалық көріністердің ауырлығы 17-ОН-прогестерон деңгейіне байланысты болды. Қаралудың негізгі себептері: етеккір циклінің (ЕЦ) бұзылуы, безеу, салмақ қосу, етеккір алдындағы синдром (ЕАС).

Преднизолонмен терапиядан кейін 100% жағдайда терінің, жүйке жүйесінің және антропометриялық деректердің жақсаруы байқалды; Пациенттердің 21% қалаған жүктілікке қол жеткізді.

Қорытынды: Қаралудың негізгі себептері безеу, қан айналымының бұзылуы, етеккір алдындағы синдром және бедеулік сияқты БҮБҚТБД классикалық емес формасы үшін спецификалық емес клиникалық көріністер болды. Репродуктивті жастағы, құнарлылығы бұзылған емделушілерде 17-ОН-прогестерон зәр шығару жолдарының инфекциясының маркері ретінде анықталуы керек. Эндокринологқа ертерек жүгіну бұл ауытқуды анықтауға және оң нәтижелерге қол жеткізуге көмектеседі, атап айтқанда, глюкокортикоидты алмастыру терапиясының көмегімен.

Түйінді сөздер: *бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясының классикалық емес түрі (кеБҮБҚТБД), бедеулік, поликистозды аналық без синдромы (ПАБС), гиперандрогенемия*

Введение: Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Существует множество патологий эндокринной системы, которые имеют прямую или косвенную связь с бесплодием и изменениями работы репродуктивной функции пациентов. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нфВДКН) редко встречается на практике. В контексте наследственных эндокринных заболеваний занимает особое место, нефВДКН напрямую оказывает негативное влияние на работу репродуктивной системы, нарушая ее функционирование [2, 3]. При этой форме ВДКН отмечается частичная недостаточность 21-гидроксилазы, которая может протекать как отсроченная (постпубертатная) или асимптомная (скрытая) форма течения заболевания. При неклассической форме не наблюдается дефицит альдостерона, отсутствуют анатомические изменения при рождении, а также лабораторные биохимические изменения менее выражены, по сравнению с классическим врожденным дефицитом фермента 21-гидроксилазы.

Длительно существующее нарушение баланса стероидных гормонов надпочечникового генеза является основополагающим звеном патогенеза нефВДКН. Такое нарушение, при длительном его течении, оказывает влияние на регуляцию высших звеньев репродуктивной системы, что ведет за собой определенные последствия. А именно, влечет за собой развитие ряда нарушений, которые являются причиной бесплодия и невынашивания беременности [2]. Изначально были предположения о том, что гиперандрогения приводит к избытку эстрогена через периферическую ароматизацию, но в последующем проведено множество исследований изучающих прямое влияние повышенных андрогенов на генератор импульсов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [4].

Гиперандрогения в течение длительного времени подвывает в яичниках образования фолликулов. Подавленный фолликулогенез является одной из причин развития синдрома вторичных поликистозных яичников (СПКЯ) [5]. Аденогенитальный синдром постепенно способствует прогрессированию патологических изменений в различных звеньях репродуктивной системы. СПКЯ на фоне ВДКН имеет особенные отличия, которые заключаются в поражении сначала только одного яичника на фоне повышенного уровня андрогенов, уже позже происходит изменение структуры второго яичника [3].

Гиперпролактинемия способствует увеличению количества опиоидных нейропептидов – ингибиторных модуляторов, таких как эндорфинов и энкефалинов. Последние принимают участие в нарушении репродуктивной системы, снижая образование гонадолиберина в гипоталамусе и нарушая чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам [6].

Повышенный уровень 17-ОН-прогестерона действует на дофаминовую систему, снижая действие дофамина. Под воздействием стероидных гормонов надпочечников происходит ускоренный процесс обратного захвата дофамина, вследствие чего, повышенный уровень 17-ОН-прогестерона оказывает прямое влияние на увеличение образования пролактина при нефВДКН. Повышенный уровень пролактина, как гормон-антагонист, оказывает тормозное влияние на лютеинизирующий и фолликулостимулирующие гормоны, что может быть причиной развития недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла (МЦ). Данный процесс приводит к нарушению формирования желтого тела, снижением выработки прогестерона и уменьшением толщины эндометрия матки до <10 мм к концу второй фазы МЦ (при норме < 17 мм) [2].

Таким образом, сниженный уровень гонадолиберина имеет отрицательное влияние на продукцию ЛГ и ФСГ в

гипофизе. Пролактин, особенно при повышенном его значении, связывается с рецепторами гонадолиберина, которые находятся в яичниках.

Последнее приводит к снижению образования стероидных гормонов в яичниках, следовательно, к снижению уровня эстрогенов. Недостаток эстрогенов приводит к нарушению созревания фолликулов, а также к снижению образования желтого тела, что является причиной сниженного образования прогестерона. При длительно текущем процессе снижается чувствительность рецепторов яичников к ФСГ и ЛГ, последнее приводит к появлению ановуляторных циклов [7].

Анализ причин обращаемости, а также корреляции уровня 17-ОН-прогестерона и клинической картины позволит раньше заподозрить и диагностировать у пациентки нефВДКН. Отсутствие четких клинических рекомендаций затрудняет диагностический поиск и определение тактики лечения, поэтому вопрос выбора терапии и оценка ее эффективности на сегодняшний день представляет особую актуальность.

Цель исследования – проанализировать основные причины первичного обращения женщин с впервые выявленной нефВДКН, клиническую эффективность патогенетического подхода в комплексной терапии нефВДКН, а также возможную корреляцию уровня 17-ОН-прогестерона с клиническими симптомами.

Материалы и методы: Обследование проводилось на базе КДРЦ «Sanad» (Караганда, Казахстан) среди женщин, которые были обследованы и получили лечение в период с 2020 по 2022 гг. Обследовано 137 женщин, у 97 из них выявлены изменения в лабораторных показателях, такие как повышение 17-ОН-прогестерона, повышение уровня пролактина, инсулина. ТТГ, низко-нормальные уровни ЛГ и эстрадиола в фолликулярную фазу МЦ, а также высоконормальное содержание ДГЭА-сульфата в крови. Клиническая картина характеризовалась удлинением МЦ, периодическими головными болями, акне, повышением массы тела, бесплодием. По данным гинекологического осмотра отмечалось увеличение клитора, асимметрия больших половых губ, синюшность малых половых губ. Все вышеперечисленное характерно для нефВДКН. Остальные 40 пациенток были практически здоровыми и взяты в группу контроля.

Основную группу (n=97) составили женщины с впервые выявленным диагнозом нефВДКН в возрасте от 18 до 36 лет, медиана возраста – 26,2 года (18,2-36,4). Группу контроля составили здоровые женщины репродуктивного возраста (n=40), что было сопоставимо с исследуемой группой. Медиана возраста пациенток контрольной группы – 25,3 года (18,5-36,6). Главным критерием включения было отсутствие приема ГК терапии в связи с любым заболеванием.

Нормальная длительность МЦ – от 21 до 32 дней. Удлинением МЦ считалась его длительность более 32-х дней [8].

Для постановки диагноза нефВДКН оценивали базальный уровень 17-ОН-прогестерона, а также жалобы, анамнез жизни, заболевания, осмотр гинеколога, клиническое обследование и результаты лабораторных исследований ДГЭ-сульфат, ЛГ, ФСГ [9]. В наблюдаемой группе в результате обследований были выявлены отклонения в репродуктивном здоровье женщин на разных уровнях повышенной концентрации андрогенов. У всех участниц был отмечен ановуляторный МЦ. Отсутствие овуляции подтверждалось с помощью диагностических тест-полосок с целью качественного определения ЛГ в моче ежедневно на протяжении всего цикла [10]. Критерием диагноза СПКЯ являлось наличие в яичнике 12 и более фолликулов диаметром до 10 мм [11].

В результате анализа амбулаторных карт пациентки были разделены следующим образом: группа 1 – без нарушения МЦ, но с бесплодием (n=19), группа 2 – с нарушением МЦ и бесплодием (n=31), группа 3 – с нарушением МЦ, бесплодием и ожирением (n=47).

У пациенток европейского происхождения диагностировали повышенный ИМТ при показателях от 25 до 29,9 кг/м² и ожирение – при ИМТ >30 кг/м², у пациенток азиатского происхождения – повышенный ИМТ от 23 до 24,9 кг/м² и ожирением при ИМТ >25 кг/м².

Исследование углеводного обмена проводили путем оценки глюкозы венозной плазмы крови натощак, уровня инсулина в крови натощак, индекса НОМА-IR (индекс инсулинорезистентности) и орального глюкозотолерантного теста с 75 г водорастворимой глюкозы [11]. Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: (инсулин 00×глюкоза 00) / 22,5, где показатель > 2,7 указывал на инсулинорезистентность. Нарушением толерантности к глюкозе считались результаты глюкоза крови натощак до 6,1 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкоза крови от 7,8 до 11,0 ммоль/л.

Антропометрические исследования включали измерение роста и веса (весы ВМЭН-200-50/100-Д1-А – «Норма-4» с механическим ростомером РП) и расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле m/h^2 , где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах.

Данные гинекологического осмотра фиксировали по заключениям акушеров-гинекологов, также проводили сбор гинекологического анамнеза у участниц исследования.

Гормональные исследования включали определение уровня 17-ОПГ, ДГЭА-сульфата, тропных гормонов гипофиза: ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ. Исследование макропролактина проводили для выявления феномена макропролактинемии, такие пациентки не включались в статистическую группу. Критерием гиперпролактинемии было повышение уровня пролактина выше 20 нг/мл.

Визуализацию структур головного мозга (гипофиза) проводили с помощью МРТ исследования с контрастированием (Дотагита - 15 мл) на высокопольном МР-томографе закрытого типа мощностью 1.5 Тесла.

Эхографию органов малого таза проводили на аппарате экспертного класса компании General Electric с использованием трансабдоминальных и эндовагинальных конвексных датчиков. Большим с лабораторным изменением уровня ТТГ проводилось УЗИ щитовидной железы.

Все женщины получали лечение надпочечниковой гиперандрогении преднизолоном в разных дозах от 1,25 до 5 мг в сутки, однократно после ужина. Доза заместительной терапии была подобрана по выраженности клинической картины и уровня 17-ОН-прогестерона. В группе № 1, с наивысшими результатами 17-ОН-прогестерона, составляющими $4,59 \pm 0,17$ нг/мл, где $n = 62$ (64,6%) женщины принимали 5 мг в день; в группе № 2 с уровнем $1,71 \pm 0,03$ нг/мл, где $n = 25$ (26%) – 2,5 мг в день; в группе № 3 с уровнем $1,34 \pm 0,02$ нг/мл, где $n = 9$ (9,3%) – 1,25 мг в день.

Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых совокупностей, статистическую взаимосвязь определяли с помощью критерия корреляции Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты: По результатам анализа причин обращаемости было выявлено, что на прием к эндокринологу в большинстве случаев (83 из 100, 83%) пациентки были направлены гинекологом после обследований по поводу нарушения цикла и бесплодия. При первичном осмотре чаще всего женщины жаловались на удлинение МЦ, на прибавку в весе, акне, периодические головные боли, предменструальный синдром (ПМС). Данные представлены на рисунке 1.

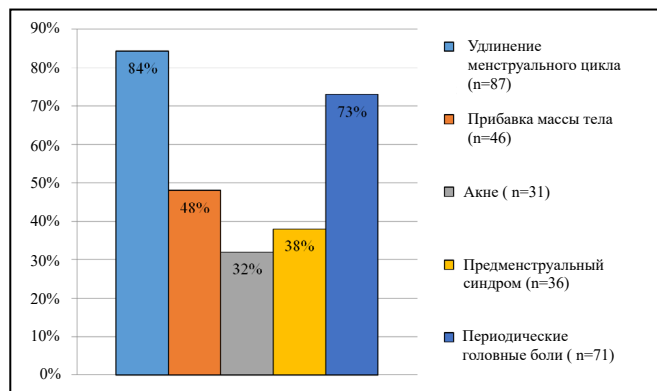


Рисунок 1 – Частота клинических симптомов при первичном обращении

Figure 1 – Frequency of clinical symptoms at initial visit

В группу наблюдения были взяты все женщины с повышенным 17-ОН прогестероном. У 52 из 97 наблюдаемых были на верхних границах и ДГЭА-сульфат в крови в раннюю первую фазу и незначительные еле заметные асимметрии половых губ, других отклонений лабораторных и клинических не было. Наряду с повышенным уровнем 17-ОН-прогестерона, у 25 пациенток были выявлены повышенные уровни ДГЭА-сульфата, пролактина, инсулина и ТТГ крови. Данные продемонстрированы на рисунке 2.

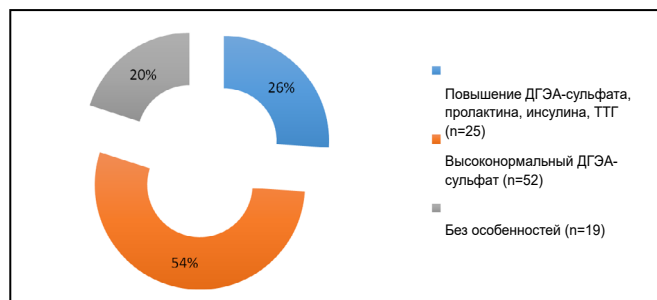


Рисунок 2 – Лабораторные показатели у обследованных женщин

Figure 2 – Laboratory parameters in examined women

У всех пациенток в раннюю фолликулярную фазу МЦ был повышен 17-ОН прогестерон, в зависимости от его уровня отмечалась характерная клиника и назначалась доза преднизолона.

Результаты обследования уровня 17-ОН-прогестерона продемонстрированы на рисунке 3. Вариация уровня 17-ОН-прогестерона составила от 1,24 до 6,1 нг/мл, при норме в фолликулярную фазу от 0,2-1,0 нг/мл. В зависимости от уровня 17-ОН-прогестерона пациентки разделены на 3 группы.

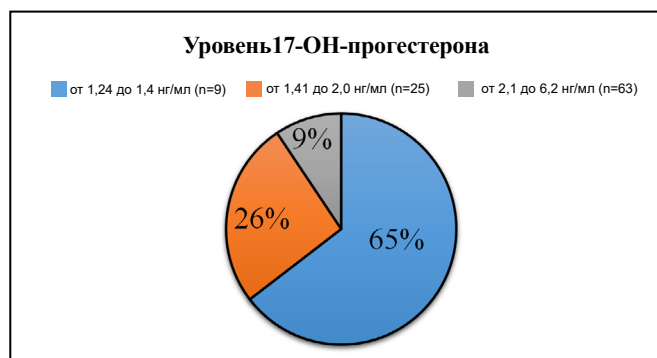


Рисунок 3 – Уровень 17-ОН-прогестерона у обследованных женщин

Figure 3 – Level of 17-OH-progesterone in examined women

Была отмечена корреляция между уровнем 17-ОН-прогестерона и клиническими, лабораторными отклонениями. Наблюдается статистически значимая положительная корреляция между 17-ОН-прогестероном и уровнем пролактина, инсулина и отрицательная корреляция между 17-ОН-прогестероном и уровнем ЛГ, а также эстрадиола первой фазы МЦ. Данные представлены в таблице 2.

Стоит отметить, что, чем выше был результат 17-он прогестерона, тем больше сопутствующих отклонений было выявлено в лабораторных показателях, таких как гиперпролактинемия, гиперинсулинемия. Для наглядности, пациентки исследуемой группы поделены на подгруппы в зависимости от уровня 17-ОН-прогестерона. Подгруппа 1 (n=9) уровень 17-ОН-прогестерона 1,34±0,03 нг/мл, подгруппа 2 (n=25) - 1,71±0,035 нг/мл, подгруппа 3 (n=57) - 4,59±0,168 нг/мл, подгруппа 4 (n=6) уровень - 5,38±0,214 нг/мл (таблица 1). При этом значения эстрадиола и ЛГ в 1 фазе цикла были близки к нижней границе нормы (таблица 2).

Таблица 1 – Значения пролактина и инсулина в зависимости от уровня 17-ОН-прогестерона

Table 1 – Prolactin and insulin values depending on the 17-ОН-progesterone level

Подгруппы исследуемых	Показатели		
	17-ОН-прогестерон, нг/мл	Пролактин, нг/мл	Инсулин, мкМЕ/мл
1	1,34±0,03	13,63±1,021	13,63±1,02
2	1,71±0,035	16,03±0,306	15,47±0,39
3	4,59±0,168	16,38±0,256	14,55±1,517
4	5,38±0,214	51,06±6,51	46,23±1,012

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции между уровнями 17-ОН-прогестерона, инсулина, пролактина, ЛГ и эстрадиола в первой фазе МЦ

Table 2 – Correlation between the levels of 17-ОН-progesterone, insulin, prolactin, LH, and estradiol in the first phase of the menstrual cycle

Показатели	17-ОН-прогестерон, нг/мл	Инсулин, мкМЕ/мл	Пролактин, нг/мл	ЛГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пг/мл
Исследуемая группа, исходные данные	3,55±0,18	14,03±1,28	15,21±1,09	3,55±0,17	25,73±0,63
Коэффициент корреляции		r=0,56 (p<0,05)	r=0,58 (p<0,05)	r=-0,58 (p<0,05)	r=-0,76 (p<0,05)
Группа контроля	0,46±0,03	8,42±0,26	13,71±0,43	7,7±0,2	115,263±4,81
Коэффициент корреляции		r=0,37	r=-0,11	r=0,33	r=-0,12

Также отмечалась прямо пропорциональная связь клинических проявлений и длительности МЦ. Данные представлены в таблице 3.

В зависимости от удлинения менструального цикла пациентки были разделены на группы. Было отмечено, что повышение уровня 17-ОН-прогестерона коррелировало с удлинением МЦ (таблица 4).

Таблица 3 – Корреляция клинических проявлений в зависимости от длительности МЦ

Table 3 – Correlation of clinical manifestations and the duration of the menstrual cycle

Длительность МЦ	Клинические признаки			
	Акне (n=31)	Галакторея (n=6)	Головные боли (n=71)	Прибавка массы тела (n=46)
1 группа (32+1-20дней)	1	0	4	2
2 группа (32+21-40 дней)	4	0	12	10
3 группа (32+41-60 дней)	6	0	23	14
4 группа (32+<60 дней)	20	6	32	20
Коэффициент корреляции	r=0,90	r=0,77	r=0,998	r=0,99

Таблица 4 – Длительность МЦ в зависимости от уровня 17-ОН-прогестерона

Table 4 - Duration of the menstrual cycle depending on the 17-ОН-progesterone level

	17-ОН-прогестерон, нг/мл	Длительность МЦ, дни	p
Группа контроля (n=40)	0,46±0,03	25,93±0,6	
Исследуемая группа № 1	1,34± 0,02	25,22±0,5	p=0,39
Исследуемая группа № 2	1,71± 0,03	40,7±1,2	p<0,01
Исследуемая группа № 3	4,59 ±0,17	58,7±2,9	p<0,01

По данным УЗИ малого таза и осмотра гинекологов тоже отмечалась картина СПКЯ. Также были обнаружены изменения в разной степени выраженности наружных половых органах: увеличение клитора, асимметрия больших половых губ, синюшность малых губ.

На основании превышающего количества фолликулов диаметром до 10 мм, а также ановуляторного МЦ, данных УЗИ органов малого таза и заключения акушера-гинеколога СПКЯ выявлено у 19 женщин, что составило 19,8%.

При физикальном осмотре у 46 (48%) пациенток отмечался повышенный ИМТ.

Кроме этого, при осмотре была выявлена галакторея 1 степени у 6 пациенток, что составило 6,2%.

В 100% случаев лечение проводилось ГКС-преднизолоном в таблетках однократно, после ужина: 62 (64,6%) женщины принимали 5 мг в день, 25(26%) – 2,5 мг в день и 9 (9,3%) пациенток – 1,25 мг в день.

По данным УЗИ щитовидной железы изменений выявлено не было.

У исследуемых пациенток с гиперпролактинемией, после исключения у них феномена макропролактинемии, были проведены МРТ исследования гипофиза с контрастированием с целью исключения аденомы гипофиза. По результатам обследования образований гипофиза выявлено не было, поэтому гиперпролактинемия была расценена как функциональная (идиопатическая). Таким пациенткам был назначена симптоматическая терапия селективным агонистом дофаминовых рецепторов – каберголином в дозе 0,125 мг 2 раза в неделю на период 1-2 месяца.

Исследование углеводного обмена производилось всем пациенткам, у 25 человек глюкоза венозной плазмы

утром натощак составила от 6,1 ммоль/л до 6,9 ммоль/л, что соответствует нарушенной гликемии натощак. У всех пациенток данной группы ИМТ был повышен (выше 25 кг/м² у пациенток европеоидной расы и выше 23 кг/м² у женщин азиатской расы), также из них 19 женщин имели СПКЯ. Данной группе исследуемых пациенток был определен индекс НОМА-IR, который является информативным показателем нарушения углеводного обмена. У всех 25и пациенток был повышен индекс НОМА-IR (уровень более 2,7) и инсулин (более 9 мМЕ/мл). В связи с этим был проведен оральный глюкозотолерантный тест с 75 грамм сухой глюкозы. По результатам проведенного теста выявлена нарушенная толерантность к глюкозе у 24,25% пациенток. В связи с выявленным нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) пациенткам в схему лечения был добавлен Метформин в дозах от 500 до 1700 мг в сутки, разделенной на 2 приема. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели углеводного обмена
Table 5 – Indicators of carbohydrate metabolism

	Исследуемая группа с НТГ (n= 25)	Группа контроля (n=45)	p
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,3±0,08	4,93±0,08	p=0.0014
Глюкоза крови через 120 минут после нагрузки, ммоль/л	6,88±0,14	5,39±0,06	p=0.000
Инсулин, мкМЕ/мл	32,50±2,18	8,42±0,26	p=0.000005
Индекс НОМА-IR	9,18±0,68	1,83±0,06	p=0.00

Все наблюдаемые проходили контрольный осмотр через 1 месяц с фиксацией результатов 17-ОН-прогестерона, пролактина и ТТГ в 1 фазу МЦ. У 50% наблюдаемых женщин были положительные сдвиги в лабораторных данных, в основном – снижение уровня 17-ОН-прогестерона, пролактина, инсулина. Контроль проводился каждые 2 месяца – данные продемонстрированы в таблице 6.

В результате проведенного полного курса лечения получен клинически положительный ответ во всех группах женщин: нормализовался МЦ, улучшились лабораторные и клинические показатели, такие как улучшение кожи, нервной системы, антропометрических данных. После

достижения целевых результатов по лабораторным данным лечение ГКС препаратами завершилось, далее пациентки были направлены к акушер-гинекологу, где дальнейшая терапия осуществлялась препаратами прогестерона, комбинированными оральными контрацептивами. У 8 женщин из 38, которые не могли забеременеть, наступила запланированная беременность в естественном цикле, без применения вспомогательных репродуктивных технологий. Все беременности завершились благоприятно, живорожденными детьми в сроке 38-40 недель, родоразрешение проводилось через естественные родовые пути.

Таблица 6 – Результаты лечения пациенток с впервые выявленными неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников

Table 6 – Outcomes in patients newly diagnosed with non-classical congenital adrenal dysfunction

Показатели	Группа контроля	Исследуемая группа, исходные значения	Результаты лечения исследуемой группы				
			через 1 месяц	через 2 месяца	через 4 месяца	через 6 месяцев	через 8 месяцев
17-ОН-прогестерон, нг/мл	0,46±0,03	1,34±0,03 (n=9) (p< 0,001)	1,26±0,04 (p< 0,001)	0,48±0,06 (p< 0,001)			
		1,71±0,035 (n=25) (p< 0,001)	1,49±0,027 (p< 0,001)	1,32±0,021 (p< 0,001)	0,6±0,038 (p<0,001)	0,6±0,038 (p<0,001)	
		4,59±0,168 (n=63) (p< 0,001)	3,27±0,145 (p< 0,001)	2,89±0,132 (p< 0,001)	2,36±0,114 (p<0,01)	0,93±0,07 (p<0,001)	0,62±0,032 (n=21) (p<0,001)
ТТГ, мкМЕ/л	1,83±0,067	11,35±0,32 (N=25) (p< 0,001)	7,84±0,16 (p< 0,001)	2,99±0,18 (p< 0,001)			
Пролактин, нг/мл	13,71±0,43	51,06±6,51 (N=25) (p< 0,001)	21,825±3,62 (p< 0,001)	15,74±0,64 (p< 0,001)			
Инсулин, мкЕд/мл	8,42±0,26	32,50±2,18 (n=25) (p< 0,001)	25,73±1,63 (p< 0,001)	18,89±0,87 (p< 0,001)	13,01±0,54 (p<0,001)	8,27±0,15 (p<0,001)	
ИМТ, кг/м ²	21,49±0,27	29,98±0,41 (n=47) (p< 0,001)	29,78±0,41 (p< 0,001)	29,67±0,42 (p< 0,001)	29,04±0,42 (p<0,001)	27,34±0,41 (p<0,001)	26±0,38 (p<0,001)

Обсуждение: По данным настоящего исследования, патогенетическая терапия глюкокортикостероидами при нфВДКН имеет достоверные результаты, в том числе у пациенток с бесплодием ($p < 0,001$).

НфВДКН встречается редко, точная частота встречаемости в настоящее время остается неизвестной. Поскольку частичная недостаточность фермента 21-гидроксилазы имеет не яркую клиническую картину и в каких-то случаях остается не диагностированной. В настоящее время не существует определенного алгоритма диагностики и общепринятых рекомендаций по ведению пациенток с нфВДКН. Ведение пациенток с данной патологией требует индивидуального подбора доз с целью поддержания равновесия между гиперандрогенией и приемом глюкокортикоидов. Во всем мире ведутся дискуссии по поводу необходимости лечения пациенток, не планирующих беременность ГКС препаратами, особенно при бессимптомном или легком течении.

В результате нашего клинического исследования выявлено 19,8% пациенток с СПКЯ. При данной патологии в отличие от СПКЯ манифестировавшей на фоне нфВДКН будет повышение уровня ЛГ в первую фазу МЦ. В исследуемой группе уровень ЛГ находился на нижней границе нормы, что позволило считать СПКЯ последствием нфВДКН. Доказано, что избыток мужских половых гормонов и инсулинорезистентность в купе имеют место быть при СПКЯ. Таким образом, женщины с повышенной массой тела имеют инсулинорезистентность, которая приводит к повышению уровня инсулина в крови и соответственно запускает процесс отложения жиров, уменьшая липолиз, тем самым усугубляя имеющееся ожирение [12]. Рецепторы инсулина имеются на стромальных клетках яичника и тека-клетках развивающегося фолликула. Мужские половые гормоны блокируют рецепторы инсулина, а также имеют возможность активировать синтез эстрогена в жировой ткани независимо от гонад. Влияние эстрогена на жировую ткань способствует пролиферации и гипертрофии жировых клеток, адипоцитов. Последнее, в свою очередь, приводит в конечном итоге к прогрессированию ожирения. Как известно, ожирение способно самостоятельно заблокировать инсулиновые рецепторы внутри клеток, что в итоге приводит к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [13]. Воздействие андрогенов на мышечные ткани способно увеличивать количество мышечных волокон 2-го типа. Мышечные волокна 2-го типа имеют меньшую чувствительность к инсулину, что повышает резистентность к нему [14]. Гиперандрогения вследствие частичной недостаточности фермента 21-гидроксилазы запускает ряд механизмов нарушения репродуктивной системы. А именно, имеет место в развитии СПКЯ, увеличении уровня пролактина. Все это, вместе с повышенным уровнем 17-ОН-прогестерона, ведет к подавлению продукции гонадолиберина, соответственно, приводит к нарушению выработки ЛГ и ФСГ, снижению уровня эстрогенов и развитию соответствующей клинической картины в виде бесплодия, кожных проявлений (акне), нарушению МЦ, а также отсутствию овуляции и недостаточности лютеиновой фазы.

Гиперпролактинемия, выявленная у 6,2% пациенток является функциональной вследствие дисбаланса гормонального фона. Гиперпролактинемия отмечается у 25-30% бесплодных пар, это одна из наиболее частых причин эндокринного бесплодия у женщин. Повышенный уровень ПРЛ вызывает подавление нормальной пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), что в свою очередь запускает каскад в нарушении половых гормонов [15].

Согласно данным Мокрышевой с соавт., при легкой гиперандрогении или ее бессимптомном течении женщинам, не планирующим беременность, ГКС не показаны [1]. Необходимо помнить, что такие женщины имеют шанс самопроизвольной беременности, что представляет собой риск по дальнейшему вынашиванию плода. Поэтому ранняя диагностика нфВДКН необходима и ведение такой

категории пациентов, как беременные женщины должно проводиться совместно с врачом-эндокринологом. В исследовании Falhamma 57% беременностей были спонтанными без какого-либо лечения, а 83% забеременевших с нфВДКН забеременели в течение одного года [16]. Для диагностики данного состояния возможно использование 17-ОН-прогестерона в качестве скрининг-метода с соблюдением обязательных условий, таких как отсутствие приема ГКС перед обследованием, проведение исследования непосредственно в фолликулярную фазу МЦ и др.

В проспективном исследовании Azziz и соавт. также была определена польза скрининга уровня 17-ОН-прогестерона в качестве диагностики ВДКН [17]. Нам не встречались другие работы о проведении скрининга нфВДКН. В связи с этим внедрение диагностики ВДКН в стандарты диагностики для акушеров-гинекологов и эндокринологов показало бы успешные результаты в диагностике и лечении нфВДКН и его отдаленных последствий, таких как женское бесплодие.

По данным Гродницкой и соавт., 17-ОН-прогестерон обладает 100% чувствительностью и 100% специфичностью в качестве диагностического маркера нфВДКН [18].

Заключение: В ходе исследования проведен анализ основных жалоб пациенток, что может стать поводом для начала раннего диагностического поиска эндокринной патологии. Проведенное исследование показало положительные эффекты патогенетического подхода в лечении нфВДКН.

В исследовании была отмечена прямая взаимосвязь между уровнем 17-ОН-прогестерона и клиническими, лабораторными отклонениями. Наблюдается статистически значимая положительная корреляция между 17-ОН-прогестероном и уровнем пролактина ($r=0,58$), инсулина ($r=0,56$). Также отрицательная связь между уровнем ЛГ ($r=-0,58$) и уровнем эстрадиола ($r=-0,76$) в первой фазе МЦ. То есть, чем выше был результат 17-он прогестерона, тем больше сопутствующих отклонений было выявлено в лабораторных показателях. Так же отмечалась очень высокая корреляционная связь ($r > 0,77$) клинических проявлений и длительностью МЦ.

Чем выше уровень 17-ОН-прогестерона тем более выражены увеличение клитора, асимметрия больших половых губ, синопность малых губ, акне, нарушение МЦ в виде опсоменореи, а также повышение уровней пролактина, ТТГ, инсулина.

Снижение уровня 17-ОН-прогестерона привело к статистически значимой ($p < 0,001$) нормализации уровня инсулина, пролактина, ТТГ, а также способствовало наступлению беременности в 21% случаев у планирующих беременность пациенток с бесплодием в естественном цикле и установлению регулярности и нормальной продолжительности МЦ в 100% случаев. Также отмечены следующие улучшения: со стороны кожи – уменьшение проявлений акне в зоне ниже носогубного треугольника; со стороны нервной системы – уменьшение эмоциональной лабильности, раздражительности, симптомов ПМС; со стороны антропометрических показателей – снижение массы тела с ИМТ $29,98 \pm 0,41$ до $26 \pm 0,38$ кг/м² за 8 месяцев.

Из этого следует, что такие клинические симптомы у пациенток, как удлинение МЦ, ановуляторный МЦ, бесплодие, ПМС, акне, особенно с сопутствующим ожирением, должны быть обследованы и, в случае выявления отклонений, направлены как можно раньше к эндокринологу для совместного лечения с акушерами-гинекологами для достижения лучшего результата. У пациенток репродуктивного возраста с нарушением фертильности следует определять 17-ОН-прогестерон как маркер нфВДКН. Незначительное изменение его содержания в крови, начиная с уровня 1,2 нг/мл, может служить одной из причин вышеуказанных клинических проявлений.

Раннее направление к врачу-эндокринологу позволит выявить данные отклонения, заподозрить диагноз нфВДКН и добиться положительных результатов, в частности с помощью глюкокортикостероидной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есаян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинченко Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутурина Л.В. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – №18(3). – С.345-382. [Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Adamyan L.V., Troshina E.A., Molashenko N.V., Sazonova A.I., Uvarova E.V., Esayan R.M., Andreeva E.N., Uzhegova Zh.A., Kareva M.A., Kalinchenko N.Yu., Shifman B.M., Fadeev V.V., Biryukova E.V., Anciferov M.B., Suplotova L.A., Kiseleva T.P., Yarmolinskaya M.I., Suturina L.V. Klinicheskie rekomendacii «vrozhdennaya disfunkciya kory nadpochechnikov (adrenogenital'nyj sindrom)» // Ozhirenie i metabolizm. – 2021. – №18(3). – S. 345-382. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet12787>
2. Петров Ю.А., Купина А.Д. Влияние неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников на репродуктивное здоровье // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №2. [Petrov Ju. A., Kupina A.D. Vlijanie neklassicheskoj formy vrozhdennoj disfunkcii kory nadpochechnikov na reproduktivnoe zdorov'e // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2019. – №2. (in Russ.)]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28625>
3. Пшак В.П., Ризничук М.О. Адреногенитальный синдром: молекулярные механизмы развития // Межд. Эндокринолог. Ж. – 2017. – №2. – С. 195-200. [Pshak V.P., Riznichuk M.O. Adrenogenital'nyj sindrom: molekulyarnye mexanizmy razvitiya // Mezhd. E'ndokrinol. Zh. – 2017. – №2. – S. 195-200. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/adrenogenitalnyy-sindrom-molekulyarnye-mehanizmy-razvitiya/viewer>
4. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н. Нейроэндокринные особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, №5. – С. 107-114. [Absatarova Y.S., Evseeva Y.S., Andreeva E.N. // Problemy endokrinologii. – 2023. – T. 69, № 5. – S. 107-114. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl13350>
5. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. Пер. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 304. – ISBN 978-5-9704-4077-3. [Manuhin I.B. Ginekologicheskaya e'ndokrinologiya: Klinicheskie lekicii. Per. i dop. – M.: GE'OTAR-Media, 2017. – S. 304. – ISBN 978-5-9704-4077-3. (in Russ.)].
6. Басова Б.И., Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология: учебник. – Изд. 4-е, пер. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 432. [Baisova B.I., Savel'eva G.M., Breusenko V.G. Ginekologiya: uchebnik. – 4-e izd., pererab. idop. – M.: GE'OTAR-Media, 2018. (in Russ.)]. – ISBN 9785970429945. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429945.html>
7. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия // Рос. Мед. Ж. – 2016. – Т. 22, №5. – С. 250-257. [Sebko T.V., Hejdar L.A., Koneeva S.S. Giperprolaktinemiya // Ros. Med. Zh. – 2016. – №22 (5). – S. 250-257 (in Russ.)]. <https://www.medlit.ru/journalsview/medicaljournal/view/journal/2016/issue-5/387-giperprolaktinemiya/>
8. Sekar Arum V.R., Yuniastuti A., Kasimi O.W. The Relationship of Nutritional Status, Physical Activity, Stress, and Menarche to Menstrual Disorder (Oligomenorrhea) // Public Health Perspectives Journal. – 2019. – Vol. 4(1). – P.37-47. <https://www.semanticscholar.org/paper/The-Relationship-of-Nutritional-Status%2C-Physical-to-Arum-Yuniastuti/80338374786bfd11e5f7601983e05feb59b443e3>
9. Jha S., Turcu A.F. Non-classic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? // Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 2021. – Vol. 50(1). – P. 151-165. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.008>
10. Подзолкова Н.М. Бесплодие. Диагностика, современные методы лечения. Перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 144. [Podzolkova N.M. Besplodie. Diagnostika, sovremennyye metody lecheniya. Pererab. i dop. – Moskva: GE'OTAR-Media, 2019. – S. 144. (in Russ.)]. ISBN 978-5-9704-5231-8. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970452318.html>
11. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Таджиева В.Д., Корнилова Т.Ю., Албутова М.Л., Тихонова Н.Ю. Актуальные вопросы гинекологии: учебно-методическое пособие. Ульяновск: УлГУ, 2019. – С. 409. [Trubnikova L.I., Voznesenskaja N.V., Tadzhiyeva V.D., Kornilova T.Ju., Albutova M.L., Tihonova N.Ju. Aktual'nye voprosy ginekologii: uchebno-metodicheskoe posobie. Ul'janovsk: UIGU, 2019. – S. 409. (in Russ.)]. <https://www.books-up.ru/en/book/aktualnye-voprosy-ginekologii-13661514/>
12. Коркан А., Туреханова А., Тугай Ю. Современные методы лечения синдрома поликистозных яичников: обзор литературы // Репродуктивная медицина. – 2020. – №1(42). – С. 27-34. [Korkan A., Turexanova A., Tyugaj Yu. Sovremennyye metody lecheniya sindroma polikistoznyh yaichnikov: obzor literatury // Reproduktivnaya medicina. – 2020. – №1(42). – S. 27-34. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/rm2020-1-5>
13. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. Гинекологическая эндокринология. – М.: Медпресс-Информ, 2015. – С. 512. [Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsiannikova T.N. Ginekologicheskaya endokrinologiya. – M.: Medpress-Infom, 2015. – S. 512. (in Russ.)]. – ISBN 978-5-907504-67-7. https://profbook.com.ua/index.php?route=product/product/download&product_id=7176&download_id=460
14. Мишарина Е.В., Бородин В.Л., Главнова О.Б., Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия // Ж. Акуш. Жен. Бол. – 2016. – №1. – С. 75-86. [Misharina E.V., Borodina V.L., Glavnova O.B., Nikolaenkov I.P., Potin V.V., Tarasova M.A. Insulinorezistentnost' I giperandrogenemiya // Zh. Akush. Zhen. Bol. – 2016. – № 1. – S. 75-86. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65175-86>
15. Астафьева Л., Локшин В., Сиднева Ю. Карибаева Ш. Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. Обзор современных данных литературы // Репродуктивная медицина. – 2019. – № 2 (39). – С. 63-69 [Astaf'eva L., Lokshin V., Sidneva Yu., Karibaeva Sh. Giperprolaktinemiya: klinicheskie proyavleniya, diagnostika I metody lecheniya. Obzor sovremennykh dannyh literatury // Reproduktivnaya medicina. – 2019. – №2(39). – S. 63-69. (in Russ.)]. <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/103>
16. Falhammar H., Nordenström A. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome // Endocrine. – 2015. – Vol. 50(1). – P. 32-50. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>
17. Azziz R., Hincapie L.A., Knochenhauer E.S., Dewailly D., Fox L., Boots L.R. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 5(72). – P. 915-925. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00383-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00383-0)
18. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников в практике акушера-гинеколога // Акуш. Гинекол. – 2016. – №5. – С. 33-37. [Grodnickaya E.E., Kurcer M.A. Neklassicheskaya forma vrozhdennoj disfunkcii kory nadpochechnikov v praktike akushera-ginekologa // Akush. Ginekol. – 2016. – №5. – S. 33-37. (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.33-37>

REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есаян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутурина Л.В. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):345-382.
Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI, Uvarova EV, Esayan RM, Andreeva EN, Uzhegova ZhA, Kareva MA, Kalinchenko NYu, Shifman BM, Fadeev VV, Biryukova EV, Anciferov MB, Suplotova LA, Kiseleva TP, Yarmolinskaya MI, Suturina LV. Clinical recommendations, "Congenital dysfunction of the adrenal cortex (adrenogenital syndrome)." *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):345-382. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet12787>
2. Петров Ю.А., Купина А.Д. Влияние неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников на репродуктивное здоровье. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;2.
Petrov JuA, Kupina AD. The influence of a non-classical form of congenital adrenal cortex dysfunction on reproductive health. *Modern problems of science and education [Internet]*. 2019 Mar 11 [cited 2023 May 12];2. (in Russ.). Available from:
<https://science-education.ru/ru/article/view?id=28625>
3. Пшак В.П., Ризничук М.О. Адреногенитальный синдром: молекулярные механизмы развития. *Межд Эндокринолог Ж*. 2017;2:195-200.
Pshak VP, Riznichuk MO Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *Vezhd Endocrinol Zh*. 2017;2:195-200. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/adrenogenitalnyy-sindrom-molekulyarnye-mehanizmy-razvitiya/viewer>
4. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н. Нейроэндокринные особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Пробл эндокринологии*. 2023;69(5):107-114.
Absatarova YS., Evseeva YS., Andreeva EN. Neuroendocrine features of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Probl Endocrinol*. 2023;69(5):107-114. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/probl13350>
5. Манухин И.Б. *Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 304 с. ISBN 978-5-9704-4077-3.
Manuhin IB. *Gynecological endocrinology: Clinical lectures*. М.: GEOTAR-Media; 2017. 304 p. ISBN 978-5-9704-4077-3. (In Russ.)
6. Байсова Б.И., Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. *Гинекология: учебник*. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 432 с. ISBN 9785970429945.
Baisova BI, Savel'eva GM, Breusenko VG. *Gynecology: textbook*. Ed. 4. М.: GEOTAR-Media; 2018. 432 p. ISBN 9785970429945. (in Russ.).
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429945.html>
7. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия. *Рос. Мед. Ж*. 2016;5(22):250-257.
Sebko TV, Hejdar LA, Koneeva SS. Hyperprolactinemia. *Ros Med Zh*. 2016;5(22):250-257. (In Russ.).
<https://www.medlit.ru/journalsview/medicaljournal/view/journal/2016/issue-5/387-giperprolaktinemiya/>
8. Sekar Arum VR, Yuniastuti A, Kasimi OW. The Relationship of Nutritional Status, Physical Activity, Stress, and Menarche to Menstrual Disorder (Oligomenorrhea). *Public Health Perspect J*. 2019;4(1):37-47.
<https://www.semanticscholar.org/paper/The-Relationship-of-Nutritional-Status%2C-Physical-to-Arum-Yuniastuti/80338374786bfd11e5f7601983e05feb59b443e3>
9. Jha S, Turcu AF. Non-classic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metabol Clin N Am*. 2021;50(1):151-165.
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.008>
10. Подзолкова Н.М. Бесплодие. *Диагностика, современные методы лечения*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 144 с. ISBN 978-5-9704-5231-8.
Podzolkova NM. Infertility. *Diagnostics, modern methods of treatment*. М.: GEOTAR-Media; 2019. 144 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-5231-8.
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970452318.html>
11. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Таджиева В.Д., Корнилова Т.Ю., Албутова М.Л., Тихонова Н.Ю. *Актуальные вопросы гинекологии: уч.-метод. пособие*. Ульяновск: УлГУ; 2019. 409 p.
Trubnikova LI, Voznesenskaja NV, Tadzhiyeva VD, Kornilova TJu, Albutova ML, Tihonova NJu. *Current issues in gynecology: educational and methodological manual*. Ulyanovsk: UIGU; 2019. 409 p. (in Russ.).
<https://www.books-up.ru/en/book/aktualnye-voprosy-ginekologii-13661514/>
12. Коркан А., Туреханова А., Тюгай Ю. Современные методы лечения синдрома поликистозных яичников: обзор литературы. *Репрод мед*. 2020;1(42):27-34.
Korkan A, Turehanova A, Tyugaj Yu. Modern methods of treatment of polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Reprod Med*. 2020;1(42):27-34. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/rm2020-1-5>
13. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. *Гинекологическая эндокринология*. М.: Медпресс-Информ; 2015. 512 с. ISBN 978-5-907504-67-7.
Serov VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TN. *Gynecological endocrinology*. М.: Medpress-Inform; 2015. 512 p. ISBN 978-5-907504-67-7. (In Russ.).
https://profbook.com.ua/index.php?route=product/product/download&product_id=7176&download_id=460
14. Мишарина Е.В., Бородина В.Л., Главнова О.Б., Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия. *Ж Акуш Жен Бол*. 2016;1:75-86.
Misharina EV, Borodina VL, Glavnova OB, Nikolaenkov IP, PotinVV, Tarasova MA. Insulin resistance and hyperandrogenemia. *Zh Akush Zhen Bol*. 2016;1:75-86. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/JOWD65175-86>
15. Астафьева Л., Локшин В., Сиднева Ю. Карибаева Ш. Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. Обзор современных данных литературы. *Репрод мед*. 2019;2(39):63-69.
Astafieva L, Lokshin V, Sidneva Yu, Karibaeva Sh. Hyperprolactinemia: clinical manifestations, diagnosis and treatment methods. Review of current literature data. *Reprod Med*. 2019;2(39):63-69. (In Russ.).
<https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/103>

16. Falhammar H., Nordenström A. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015;50(1):32-50.
<https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>
17. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;5(72):915-925.
[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00383-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00383-0)
18. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников в практике акушера-гинеколога. *Акуш Гинекол*. 2016;5:33-37.
Grodnickaya EE, Kurcer MA. A non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Akush Ginekol*. 2016;5:33-37. (In Russ.).
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.33-37>

Данные авторов:

Рапихова Г.Т. (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды»; врач-эндокринолог высшей квалификационной категории; Многопрофильная больница №2 г. Караганды; Клинико-диагностический реабилитационный центр SANAD, Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87004305954, e-mail: serikova-rapihov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7535-5873>

Янковская А.В. – врач-резидент 2 курса, кафедра внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87472591329 e-mail: a-galdak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6506-9516>

Адрес для корреспонденции: Рапихова Г.Т., НАО «Медицинский университет Караганды», ул. Гоголя 40, Караганда 100000, Республика Казахстан.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования и создание научной статьи.

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.

Authors' details:

Rapikhova G.T. (corresponding author) – Assistant of the Internal Medicine Department of Medical University of Karaganda» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan; endocrinologist of the highest qualification category, «Clinical Diagnostic Rehabilitation Center «SANAD» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87004305954, e-mail: serikova-rapihov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7535-5873>;

Yankovskaya A.V. – 2nd year resident doctor, the Internal Medicine Department of «Medical University of Karaganda» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87472591329, e-mail: a-galdak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6506-9516>.

Address for correspondence: Rapikhova G.T., «Medical University of Karaganda» NCJSC, the Republic of Kazakhstan, Karaganda, 100000, Gogol str., 40.

Authors' input:

contribution to the study concept – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

study design – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

execution of the study – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

interpretation of the study – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

preparation of the manuscript – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

Funding: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.76-85>

УДК: 618.177-089.888.11, 616-007-053.1

Врожденные пороки развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане: проспективное когортное исследование

**С.Х. Ильмуратова¹, В.Н. Локшин², Л.Н. Манжуова³, Ж.Ж. Нургалиева⁴,
Ф.А. Кусаинова⁴, А.А. Базарбаева³, В.А. Нехорошева⁵, А.Т. Абшекенова², К.М. Каримова³,
Ж.М. Тасанова⁶, А.М. Бабашева⁴**

¹ТОО «Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»», Алматы, Республика Казахстан;

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

³АО «Национальный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

⁴НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

⁵ТОО «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан;

⁶НУО «Казахстанско-Российский Медицинский Университет», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Растущая популярность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) вызвала необходимость проведения исследований в области здоровья и развития детей, зачатых при помощи этих технологий. Одним из важных аспектов исследований является изучение частоты врожденных пороков развития (ВПР) у детей, рожденных с помощью ВРТ.

Цель исследования – оценить риски увеличения частоты врожденных пороков развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы: Проведено проспективное когортное исследование в рамках НТП ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате ВРТ, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей». В исследование были включены 252 ребенка в возрасте до 5 лет, из них 120 детей были зачаты с помощью ВРТ. В обеих группах был собран анамнез и была проведена консультация педиатра. Для сравнения результатов с контрольной группой, а также анализа факторов риска со стороны матери использовали скорректированное ОШ.

Результаты: Частота ВПР была статистически значимо ниже в основной группе ($p=0,026$). Шансы рождения детей с ВПР при использовании ВРТ, были в 2,7 раз ниже, чем у детей, зачатых спонтанно (95% ДИ: 0,15-0,91). Любопытно, что шансы рождения детей с ВПР системы кровообращения при использовании ВРТ, были в 2,06 раза выше, чем у детей, зачатых естественным путем (95% ДИ: 0,98-4,29), но без статистической значимости ($p=0,052$). При анализе факторов риска развития ВПР системы кровообращения у потомства ВРТ было обнаружено, что многоплодие, желчнокаменная болезнь, внематочные беременности и ВРТ в анамнезе матери повышали риски развития ВПР системы кровообращения, в то время как применение ИКСИ и прием прогестерона во время беременности снижали этот риск.

Заключение: Учитывая, что во всем мире после ВРТ родилось уже более 10 миллионов детей, возможность снижения рисков ВПР, благодаря современным технологиям, обнадеживает. Исследование когорты детей в Казахстане поможет увеличить выборку и расширить применимость выводов к другим этническим группам, что сделает вклад в анализ данных на мировом уровне.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение, здоровье потомства, врожденные пороки развития (ВПР), врожденные пороки развития системы кровообращения.

Для цитирования: Ильмуратова С., Локшин В., Манжуова Л., Нургалиева Ж., Кусаинова Ф., Базарбаева А., Нехорошева В., Абшекенова А., Каримова К., Тасанова Ж., Бабашева, А. Врожденные пороки развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане: проспективное когортное исследование // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 88-98. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.76-85>

Congenital malformations in children conceived BY assisted reproductive technologies in Kazakhstan: A prospective cohort study

**S. Ilmuratova¹, V. Lokshin², L. Manzhuova³, Z. Nurgalieva⁴, F. Kussainova⁵, A. Bazarbaeva³,
V. Nekhorosheva⁵, A. Abshekenova², K. Karimova³, Z. Tasanova⁶, A. Babasheva⁴**

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

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

³ «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴ «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁵ «Institute of Reproductive Medicine» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁶ «Kazakhstan-Russian Medical University» NUO, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The growing popularity of assisted reproductive technologies (ART) has necessitated research in the field of health and development of children conceived using these technologies. One important aspect of such research is the study of the frequency of congenital malformations in ART children.

The study aimed to assess the risks of increasing congenital malformations in children conceived by ART.

Methods: A prospective cohort study was conducted as part of the Scientific Project IPH AP14872103, «Somatic and psychosocial status of children after ART determination with the development of prediction model and principles of child management.» The study included 252 children under 5 years, of whom 120 were conceived through ART. Both groups had their medical history collected, and the children were examined and consulted with a pediatrician. We used adjusted odds ratios (OR) to compare the results with the control group and analyze maternal risk factors.

Results: The frequency of congenital malformations was statistically significantly lower in the study group ($p=0.026$). The odds of giving birth to children with congenital malformations using ART were 2.7 times lower than naturally conceived (NC) children (95% CI: 0.15-0.91). Interestingly, the odds of giving birth to children with cardiovascular abnormalities were 2.06 times higher when using ART compared to NC (95% CI: 0.98-4.29). However, these findings were not statistically significant ($p=0.052$). Analysis of risk factors for congenital heart disease in ART offspring revealed that factors such as multiple pregnancies, cholelithiasis, ectopic pregnancies, and a history of using ART increased the risks of congenital cardiac anomalies. In contrast, the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and progesterone supplementation during pregnancy reduced this risk.

Conclusion: Considering that more than 10 million children have already been born worldwide through ART, the possibility of reducing the risks of congenital malformations through modern technologies is promising. Furthermore, the cohort study of children in Kazakhstan will help increase the sample size and extend the applicability of the findings to other ethnic groups, thereby contributing to the analysis of data at a global level.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), offspring health, congenital malformations, congenital cardiovascular malformations.

How to cite: Ilmuratova S, Lokshin V, Manzhuova L, Nurgalieva Zh, Kussainova F, Bazarbaeva A, Nekhorosheva V, Abshekenova A, Karimova K, Tasanova Zh, Babasheva A. Congenital malformations in children conceived by assisted reproductive technologies in Kazakhstan: A prospective cohort study. *Reprod Med.* 2023;(4):88-98. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.76-85>

Қазақстанда көмекші репродуктивті технологиялардың көмегімен дүниеге келген балалардың туа біткен ақаулары: перспективалық когорттық зерттеу

С.Х. Ильмуратова¹, В.Н. Локшин², Л.Н. Манжуова³, Ж.Ж. Нургалиева⁴,
Ф.А. Құсайынова⁴, А.А. Базарбаева³, В.А. Нехорошева⁵, А.Т. Абшекенова²,
Қ.М. Кәрімова³, Ж.М. Тасанова⁶, А.М. Бабашева⁴

¹ «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

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

³ «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵ «Репродуктивті медицина институты клиника» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁶ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: көмекші репродуктивті технологиялардың (КРТ) танымалдылығының артуы осы технологиялардың көмегімен дүниеге келген балалардың денсаулығы мен дамуы туралы зерттеулер жүргізу қажеттілігін тудырды. Зерттеудің маңызды аспектілерінің бірі-КРТ көмегімен туылған нәрестелердегі туа біткен ақаулардың (ТБА) жиілігін зерттеу.

Зерттеудің мақсаты – көмекші репродуктивтік технологиялар арқылы жасалған балаларда туған даму порталарының жағдайын бағалау ризиктерін бағалау.

Материалдар мен әдістер: AP14872103 ЖРМ ғылыми-техникалық бағдарламасы шеңберінде "Балаларды басқарудың болжамды моделі мен қағидаттарын әзірлей отырып, КРТ нәтижесінде туылған балалардың соматикалық және психоэмоционалдық мәртебесін айқындау" перспективалық когорттық зерттеу жүргізілді. Зерттеуге 5 жасқа дейінгі 252 бала енгізілді, олардың 120-сы КРТ көмегімен жүкті болды. Екі топта да анамнез жиналды және педиатр кеңесі берілді. Нәтижелерді бақылау тобымен салыстыру, сондай-ақ ананың қауіп факторларын талдау үшін біз түзетілген коэффициентті (ТК) қолдандық.

Нәтижелер: ТБА жиілігі негізгі топта статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмен болды ($p=0,026$). КРТ қолданған кезде ТБА бар балалардың туылу мүмкіндігі өздігінен пайда болған балаларға қарағанда 2,7 есе төмен болды (95% СА: 0,15-0,91). Бір қызығы, КРТ қолданған кезде кардиоваскулярлық ақаулары бар балалардың туылу мүмкіндігі табиғи жолмен туылған балаларға қарағанда 2,06 есе жоғары болды (95% СА: 0,98-4,29). Дегенмен, деректер статистикалық тұрғыдан маңызды емес ($p=0,052$). КРТ ұрпақтарында қан айналымы жүйесінің ТБА даму қаупінің факторларын талдау кезінде ананың анамнезінде көп ұрықтылық, АИА, жатырдан тыс жүктілік және КРТ кардиоваскулярлық ақаулардың даму қаупін арттырғаны анықталды, ал ИКСИ қолдану және жүктілік кезінде прогестерон қабылдау бұл қауіпті азайтты.

Қорытынды: бүкіл әлемде КРТ-дан кейін 10 миллионнан астам бала дүниеге келгенін ескере отырып, қазіргі заманғы технологиялардың арқасында ТБА қаупін азайту мүмкіндігі үміттендіреді. Бұл ретте Қазақстандағы балалар когортасын зерттеу іріктемені ұлғайтуға және тұжырымдардың басқа этникалық топтарға қолданылуын кеңейтуге көмектеседі, бұл әлемдік деңгейдегі деректерді талдауға үлес қосады.

Түйінді сөздер: бедеулік, көмекші репродуктивті технологиялар, экстракорпоральды ұрықтандыру, ұрпақтардың денсаулығы, туа біткен ақаулар, қан айналымы жүйесінің туа біткен ақаулары.

Введение: С появлением первого ребенка из пробирки в 1978 году, признанность и востребованность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) продолжают расти. Это связано с социально-демографическими тенденциями, включающими откладывание родительства до возраста с низкой естественной фертильностью [1]. В настоящее время проблема бесплодия актуальна для каждой шестой пары [2]. Более 7% всех рождений приходится на детей, рожденных с использованием репродуктивных технологий [3]. Сегодня уже более 10 миллионов детей по всему миру были рождены благодаря успешным программам ВРТ [2]. Однако, вместе с этим растет и интерес к состоянию здоровья потомства, зачатого с применением современных технологий, в том числе к частоте врожденных пороков развития (ВПР) среди данной когорты детей.

В 2018 году Henningsen et al. провели популяционное когортное исследование среди детей, родившихся в Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции, с участием 90 201 ребёнка, зачатого с применением ВРТ, и 482 552 детей, зачатых спонтанно. Абсолютный риск рождения одноплодных детей с серьезными пороками развития составил 3,4% среди детей, рожденных после ВРТ, против 2,9% среди детей, зачатых спонтанно в течение периода исследования [4].

В систематическом обзоре 2020 года, в который были включены 46 исследований, оценка относительного риска (ОР) показала повышенный риск ВПР в группе ВРТ по сравнению с группой детей, зачатых естественным путем (ОР: 1,40; 95% ДИ 1,31-1,49) [5].

В когортном исследовании, основанном на информации из французской национальной базы данных здравоохранения, наиболее распространенными ВПР у детей, зачатых с помощью ВРТ, были пороки развития опорно-двигательного аппарата, за которыми следовали пороки развития сердца и мочеполовой системы [6]. Интересно, что меньшая часть детей, зачатых с помощью ВРТ, имела хромосомные дефекты.

Fauque et al. в 2021 году впервые выявили повышенную распространенность серьезных пороков у детей, рожденных от одноплодной беременности у женщин, страдавших бесплодием (52%), по сравнению с контрольной группой без поправки на женское бесплодие (16%) [6].

Результаты исследования Luke et al. (2021) также подтвердили, что использование ВРТ связано с повышенным риском серьезных нехромосомных врожденных пороков, ВПР системы кровообращения и любых дефектов у детей от одноплодной беременности, а также хромосомных дефектов у близнецов [7].

Предыдущие оценки показали, что риск ВПР повышен у новорожденных от матерей с эндометриозом [8,9]. Недавно была подтверждена гипотеза о том, что эндометриоз увеличивает риск ВПР у детей, рожденных после ЭКО (1,56 [95% ДИ 1,03-2,35]). При анализе конкретных категорий ВПР наиболее распространенными были ВПР системы кровообращения, за которыми следовали дефекты костно-мышечной системы [9].

В одном ретроспективном популяционном когортном исследовании, проведенном в США, врожденные аномалии часто встречались у женщин с синдромом поликистозных яичников [10]. Кроме того, первые роды, старший и молодой возраст матери и другие материнские особенности, включая курение, ожирение, высокое артериальное давление в анамнезе и диабет, были независимо связаны с повышенным риском серьезных ВПР [6].

Цель исследования – оценить риски увеличения частоты врожденных пороков развития у детей, за-

чатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы: На базе Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», Института Репродуктивной Медицины, клиники ЭКОМЕД и Научного центра педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан) в рамках научно-технического проекта ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» было проведено проспективное исследование детей, рожденных с применением ВРТ, и детей, зачатых спонтанно. Исследование было проведено с соблюдением применимых этических принципов, имеется разрешение ЛЭК (№ IRB-06-2023 от 25.01.2023).

Критериями для включения являлась успешная программа ВРТ после ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), а также переноса свежих и заморожено-размороженных эмбрионов (FET) с наступлением одноплодной или многоплодной беременности и рождением ребенка в период с 2018 по 2023 гг.

Критериями для исключения были внутриматочная инсеминация с использованием спермы партнера женщины или донора, а также программы с донорскими гаметам и суррогатным материнством.

В обеих группах был собран анамнез детей и их матерей, была проведена консультация педиатра и проанализированы материнские факторы риска ВПР. Исследователи классифицировали ВПР на врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения, синдром Дауна, ВПР системы кровообращения (дополнительная трабекула в желудочках, ложные хорды, ДМЖП, ДМПП, ОАП, стеноз клапана легочной артерии, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов и др.), ВПР центральной нервной системы (дефекты нервной трубки), ВПР легких, ВПР желудочно-кишечного тракта (долихосигма, диафрагмальная грыжа, атрезия пищевода, атрезия желчевыводящих путей, атрезия заднего прохода и прямой кишки, врожденная кишечная непроходимость), расщелину твердого и мягкого неба, урогенитальные дефекты (асимметрия почек, гидронефроз, неполное удвоение чашечно-лоханочной системы, гипоспадия, крипторхизм, кидроцеле), стигмы дизэмбриогенеза (малые аномалии развития - аномалии черепа, лицевых костей, челюстей, ушных раковин, лица, полости рта, скелета, кожи и пр.) и множественные пороки.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistic 26. Проверку нормальности распределения выборки осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий значений признаков были применены многопольные таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали с помощью отношения шансов (ОШ). В случае, если частота встречаемости признака в одной из групп была равна 0, при расчёте ОШ использовалась поправка Холдейн-Энскомб. Расчёт производили с помощью онлайн-калькулятора (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты: Нами была сопоставлена частота ВПР у детей в зависимости от способа их зачатия (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение частоты ВПР у исследуемых групп
Table 1 – Comparison of congenital malformation rate in the study groups

Виды ВПР	Группы исследования				p	ОШ; 95% ДИ
	Дети, зачатые с помощью ВРТ (n=120)		Дети, зачатые естественным путем (n=132)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Наличие ВПР	7	5,8	19	14,4	0,026*	0,37; 0,15-0,91
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	2	1,7	3	2,3	1,000	0,73; 0,12-4,44
Синдром Дауна	0	0	1	0,8	0,617	0,36; 0,01-9,02
ВПР системы кровообращения	22	18,3	13	9,8	0,052	2,06; 0,98-4,29
ВПР центральной нервной системы	0	0	3	2,3	0,217	0,15; 0,0-3,0
ВПР легких	2	1,7	0	0	0,268	5,59; 0,27-117,64
ВПР желудочно-кишечного тракта	1	0,8	5	3,8	0,216	0,21; 0,03-1,85
Расщелина твердого и мягкого неба	1	0,8	0	0	0,463	3,33; 0,13-82,44
Урогенитальные дефекты	4	3,3	5	3,8	1,000	0,88; 0,23-3,34
Стигмы дизэмбриогенеза	3	2,5	3	2,3	1,000	1,1; 0,22-5,57
Множественные пороки	3	2,5	5	3,8	0,725	0,65; 0,15-2,79

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Частота ВПР была статистически значимо ниже в основной группе ($p=0,026$). Шансы рождения детей с ВПР при использовании ВРТ были в 2,7 раз ниже, чем у детей, зачатых естественным путем (95% ДИ: 0,15-0,91). Связь между признаками «наличие ВПР» и «зачатие с помощью репродуктивных технологий» была слабой ($V = 0,141$).

Нами была сопоставлена частота различных патологических состояний у детей в зависимости от способа их зачатия (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение частоты патологических состояний у матерей в исследуемых группах
Table 2 – Comparison of maternal pathologies' rates in the study groups

Данные анамнеза	Группы исследования				p	ОШ; 95% ДИ
	Дети после ВРТ (n=120)		Естественно зачатые дети (n=132)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Курение	5	4,2	14	10,6	0,059	0,98; 0,36-2,62
Алкоголь	0	0	8	6,1	0,055	0,06; 0-1,06
Многоплодие	22	18,3	3	2,3	<0,001*	9,65; 2,81-33,18
Самопроизвольный выкидыш	12	10	19	14,4	0,339	0,661; 0,31-1,43
Неразвивающиеся беременности	13	10,8	27	20,5	0,037*	0,47; 0,23-0,97
Внематочная беременность	23	19,2	4	3	<0,001*	7,59; 2,54-22,66
Аборты	11	9,2	35	26,5	<0,001*	0,28; 0,14-0,58
Эндометриоз	11	9,2	19	14,4	0,201	0,6; 0,27-1,32
Миома матки	7	5,8	9	6,8	0,801	0,85; 0,31-2,35
Эндометриоидный полип	14	11,7	7	5,3	0,068	2,36; 0,92-6,06
Гиперплазия эндометрия	6	5	2	1,5	0,156	3,42; 0,68-17,29
Киста яичника	12	10	18	13,6	0,373	0,7; 0,32-1,53
Хронический сальпингоофорит	25	20,8	5	3,8	<0,001*	6,68; 2,47-18,1

Спаечный процесс ОМТ	36	30	9	6,8	<0,001*	5,86; 2,68-12,79
Непроходимость маточных труб	52	43,3	1	0,8	<0,001*	100,18; 13,55-740,42
ВПР матери	3	2,5	0	0	0,173	7,89; 0,4-154,42
Артериальная гипертензия	5	4,2	4	3	0,740	1,39; 0,37-5,31
Сахарный диабет 1 или 2 типа	0	0	2	1,5	0,325	0,22; 0,01-4,56
Заболевания щитовидной железы	25	20,8	36	27,3	0,233	0,7; 0,39-1,26
Гипотиреоз матери	5	4,2	5	3,8	1,000	1,1; 0,31-3,91
Гипертиреоз матери	0	0	2	1,5	0,325	0,22; 0,01-4,56
Хронический пиелонефрит	23	19,2	44	33,3	0,011*	0,47; 0,27-0,85
Гломерулонефрит	0	0	3	2,3	0,217	0,15; 0,01-3,0
МКБ	3	2,5	3	2,3	1,000	1,1; 0,22-5,57
ЖКБ	10	8,3	1	0,8	0,004*	11,91; 1,5-94,5
Заболевания ЖКТ	9	7,5	52	39,4	<0,001*	0,13; 0,06-0,27
Системные заболевания	0	0	5	3,8	0,114	0,1; 0,01-1,76
Бронхиальная астма	1	0,8	2	1,5	1,000	0,55; 0,05-6,1
Заболевания крови, анемия	10	8,3	14	10,6	0,539	0,77; 0,33-1,8
Артриты	1	0,8	4	3	0,373	0,27; 0,03-2,44
Ревматическая болезнь сердца	0	0	1	0,8	0,537	0,36; 0,01-9,02
Ожирение	8	6,7	9	6,8	1,000	0,98; 0,36-2,62
ССЗ	0	0	4	3	0,154	0,12; 0,01-2,22
Варикозное расширение вен	3	2,5	4	3	1,000	0,82; 0,18-3,74
Вирусный гепатит В или С	2	1,7	2	1,5	1,000	1,1; 0,15-7,95
Хронический цистит	3	2,5	1	0,8	0,350	3,36; 0,35-32,74
Врожденные пороки костной системы	0	0	2	1,5	0,325	0,22; 0,01-4,56
Хронические бронхиты	2	1,7	2	1,5	1,000	1,1; 0,15-7,95
Односторонняя тубэктомия	18	15	4	3	0,001*	5,65; 1,85-17,21
Двусторонняя тубэктомия	21	17,5	0	0	0,005*	57,26; 3,43-956,77
Резекция яичников	4	3,3	5	3,8	1,000	0,88; 0,23-3,34
Полипэктомия	13	10,8	3	2,3	0,008*	5,22; 1,45-18,81
Аднекскэктомия	2	1,7	0	0	0,268	5,59; 0,27-117,64
Терапевтическая лапароскопия	48	40	7	5,3	<0,001*	11,91; 5,12-27,7
Диагностическая лапароскопия	29	24,2	2	1,5	<0,001*	20,71; 4,82-89
Миомэктомия	4	3,3	2	1,5	0,428	2,24; 0,4-12,46
Сальпингоовариолизис	20	16,7	3	2,3	<0,001*	8,6; 2,49-29,76
Разъединение спаек	22	18,3	2	1,5	<0,001*	14,59; 3,35-63,53
Гистероскопия	7	5,8	0	0	0,051	17,51; 0,99-309,99
Анемия беременных	39	32,5	71	53,8	0,001*	0,41; 0,25-0,69
Гестоз	5	4,2	20	15,2	0,004*	0,24; 0,09-0,67
Эклампсия	0	0	1	0,8	0,537	0,36; 0,01-9,02
Преэклампсия	10	8,3	4	3	0,097	2,91; 0,89-9,54
Угроза прерывания беременности	39	32,5	44	33,3	0,888	0,96; 0,57-1,63
Плацентарная недостаточность	1	0,8	3	2,3	0,624	0,36; 0,04-3,52

Многоводие	3	2,5	5	3,8	0,725	0,65; 0,15-2,79
Предлежание плаценты	9	7,5	17	12,9	0,161	0,55; 0,24-1,28
Отслойка плаценты	0	0	2	1,5	0,325	0,22; 0,01-4,56
COVID, ОРВИ	1	0,8	5	3,8	0,216	0,21; 0,03-1,85
Гипертензия беременных	1	0,8	2	1,5	1,000	0,55; 0,05-6,1
Гестационный диабет	3	2,5	2	1,5	0,671	1,67; 0,27-10,15
Маловодие	2	1,7	4	3	0,686	0,54; 0,1-3,02
ИЦН	5	4,2	0	0	0,087	12,62; 0,69-230,68
Гестационный тиреотоксикоз	1	0,8	0	0	0,463	3,33; 0,13-82,44
Преждевременные роды	16	13,3	16	12,1	0,773	1,12; 0,53-2,34
Слабость родовой деятельности	0	0	27	20,5	0,004*	0,02; 0-0,26
Роды, осложненные кровотечением	3	2,5	8	6,1	0,222	0,4; 0,1-1,53
Раннее излитие околоплодных вод	14	11,7	8	6,1	0,115	2,05; 0,83-5,07
Индукцированные роды	0	0	5	3,8	0,114	0,1; 0,01-1,76
Экстренное кесарево сечение	0	0	9	6,8	0,045	0,05; 0-0,94
Тазовое или затылочное предлежание плода	1	0,8	3	2,3	0,624	0,03; 0,04-3,52
Угрожающее состояние плода	3	2,5	6	4,5	0,504	0,54; 0,13-2,2

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Следует отметить, что у женщин, зачавших детей благодаря ВРТ, шансы наличия в анамнезе неразвивающейся беременности были в 2,13 раз ниже, чем у женщин, чья беременность наступила естественным путем ($p=0,037$; 95% ДИ: 0,23-0,97). Частота экопической беременности была в 2,5 раза выше среди пациенток, прибегших к использованию репродуктивных технологий ($p < 0,001$). Шансы наличия абортов в анамнезе были выше в контрольной группе в 3,57 раза ($p < 0,001$; 95% ДИ: 0,14-0,58). Было установлено, что у матерей основной группы хронический сальпингофорит встречался чаще, чем у матерей контрольной группы ($p < 0,001$). Отношение шансов составило 6,68 (95% ДИ: 2,47-18,1). Шансы наличия спаечного процесса органов малого таза среди женщин, применявших ВРТ, в 5,86 раз выше, чем среди женщин, забеременевших естественным путем ($p < 0,001$; 95% ДИ: 2,68-12,79). Из данных анамнеза о гинекологических заболеваниях было выявлено, что непроходимость маточных труб имела место быть статистически значимо выше у женщин с ВРТ нежели в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом шансы наличия признака составили 100,18 (95% ДИ: 13,55-740,42). Шансы наличия хронического пиелонефрита были в 2,13 раза ниже у женщин из группы ВРТ ($p=0,011$; 95% ДИ: 0,27-0,85). Шансы наличия желчекаменной болезни у женщин, беременность которых наступила после применения репродуктивных технологий, были в 11,91 раз выше, чем среди пациенток контрольной группы ($p=0,004$; 95% ДИ: 1,5-94,5). Шансы наличия патологий со стороны ЖКТ были ниже у пациенток основной группы в 76,92 раза ($p < 0,001$; 95% ДИ: 0,06-0,27). В результате сравнения частоты перенесенных операций в анамнезе матерей обеих групп были установлены статистически значимые различия в отношении односторонней и дву-

сторонней тубэктомии, полипэтомии, терапевтической и диагностической лапароскопии, сальпингоовариолизиса и операций по разведению спаек ($p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,008$ *, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). При этом у женщин из группы ВРТ шансы односторонней тубэктомии были выше в 5,65 раз (95% ДИ: 1,85-17,21), двухсторонней тубэктомии – в 57,26 раз (95% ДИ: 3,43-956,77), полипэтомии – в 5,22 раза (95% ДИ: 1,45-18,81), терапевтической лапароскопии – в 11,91 раз (95% ДИ: 5,12-27,7), диагностической лапароскопии – в 20,71 раз (95% ДИ: 4,82-89), сальпингоовариолизиса – в 8,6 раз (95% ДИ: 2,49-29,76) и операций по разведению спаек – в 14,59 раз (95% ДИ: 3,35-63,53).

При анализе частоты осложнений беременности в группе ВРТ и без ВРТ были обнаружены статистически значимые различия в отношении анемии беременных, гестоза и слабости родовой деятельности ($p=0,001$, $p=0,004$, $p=0,004$, соответственно). Следует отметить, что у матерей, беременность которых была получена с помощью ВРТ, реже встречались анемия беременных – в 2,43 раза (95% ДИ: 0,25-0,69), гестоз – в 4,17 раз (95% ДИ: 0,09-0,67) и слабости родовой деятельности – в 50 раз (95% ДИ: 0-0,26).

При сравнении частоты других данных анамнеза матерей обеих групп статистически значимые различия отсутствовали.

Интересно, что шансы рождения детей с ВПР системы кровообращения при использовании ВРТ были в 2,06 раза выше, чем у детей, зачатых естественным путем (95% ДИ: 0,98-4,29), однако различия были статистически незначимыми ($p=0,052$).

Нами была сопоставлена частота влияния различных факторов на развитие ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение частоты влияния различных факторов на вероятность развития ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ

Table 3 – Comparison of effect rates of different factors on the likelihood of developing circulatory system congenital malformations in children conceived by ART

Факторы риска со стороны матери	Наличие ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ				p	ОШ; 95% ДИ
	Наличие (n=22)		Отсутствие (n=98)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Курение матери	0	0	5	5,1	0,173	7,89; 0,4-154,42
Многоплодная беременность	8	36,4	14	14,3	0,029*	3,43; 1,22-9,67
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе матери	0	0	12	12,2	0,200	0,15; 0-2,7
Неразвивающиеся беременности	1	4,5	12	12,2	0,458	0,34; 0,04-2,77
Внематочные беременности	8	36,4	15	15,3	0,035*	3,16; 1,13-8,84
Аборты в анамнезе	3	13,6	8	8,2	0,421	1,78; 0,43-7,32
Хронический сальпингофорит	1	3,8	29	12,8	0,333	0,27; 0,04-2,08
Эндометриоз	2	9,1	9	9,2	1,000	0,99; 0,2-4,93
Артериальная гипертензия	0	0	5	5,1	0,173	7,89; 0,4-154,42
Заболевания щитовидной железы	2	9,1	23	23,5	0,159	0,33; 0,07-1,5
Желчекаменная болезнь	5	22,7	5	5,1	0,018*	5,47; 1,43-20,96
Аллергия у матери	4	18,2	10	10,2	0,285	1,96; 0,55-6,93
Заболевания крови, анемия	0	0	10	10,2	0,253	0,19; 0,01-3,32
Анемия беременных	9	40,9	30	30,6	0,450	1,57; 0,61-4,07
Гестоз	2	9,1	3	3,1	0,227	3,17; 0,5-20,2
Преэклампсия	2	9,1	8	8,2	1,000	1,13; 0,22-5,71
Угроза прерывания беременности	8	36,4	31	31,6	0,802	1,24; 0,47-3,25
ВРТ в анамнезе	15	68,2	39	39,8	0,019*	3,24; 1,21-8,67
ИКСИ	7	31,8	66	67,3	0,003*	0,23; 0,08-0,61
Перенос замороженных эмбрионов (FET)	18	81,8	73	74,5	0,588	1,54; 0,48-4,99
Прием прогестерона до беременности	2	9,1	19	9,4	0,358	0,42; 0,09-1,93
Прием эстрогена и прогестерона до беременности	12	54,5	45	45,9	0,488	1,41; 0,56-3,58
Прием прогестерона во время беременности	2	9,1	36	36,7	0,011*	0,17; 0,04-0,78

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с полученными данными, частота многоплодной беременности в анамнезе у матерей, прибегших к ВРТ, была статистически значимо выше в группе детей, родившихся с ВПР системы кровообращения, по сравнению с группой детей, родившихся без ВПР системы кровообращения ($p=0,029$). Шансы развития ВПР системы кровообращения у детей, матери которых получили многоплодную беременность в результате ВРТ, были в 3,43 раза выше, чем среди детей, матери которых получили одноплодную беременность в результате применения ВРТ (95% ДИ: 1,22-9,67).

При сравнении частоты ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ, были получены статистически значимые различия ($p=0,018$) в зависимости от наличия у их матерей желчекаменной болезни в анамне-

зе. У детей, чьи матери имели в анамнезе желчекаменную болезнь, шансы развития ВПР системы кровообращения увеличивались в 5,47 раза (95% ДИ: 1,43-20,96).

Матери детей, родившихся с ВПР системы кровообращения, имели статистически значимо более высокую частоту внематочных беременностей в анамнезе по сравнению с матерями детей без таких ВПР – в 3,16 раза (95% ДИ: 1,13-8,84; $p=0,035$).

При сравнении частоты ВПР системы кровообращения у детей в зависимости от наличия у их матерей ВРТ в анамнезе были получены статистически значимые различия ($p=0,019$). Шансы развития ВПР системы кровообращения были в 3,24 раза выше у детей, рождённых от женщин с предыдущим опытом ВРТ (95% ДИ: 1,21-8,67).

Частота использования классического ИКСИ была статистически значимо ниже в группе детей, родившихся с ВПР системы кровообращения, по сравнению с группой детей, родившихся без них ($p=0,003$). Шансы развития ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ИКСИ, были в 4,35 раз ниже, чем среди детей, зачатых с помощью классического ЭКО (95% ДИ: 0,08-0,61).

Частота приема прогестерона во время беременности в анамнезе женщин, прибегших к использованию ВРТ, была статистически значимо ниже в группе детей с ВПР системы кровообращения по сравнению с группой детей,

матери которых не принимали прогестерон во время беременности ($p=0,011$). Шансы вероятности развития ВПР системы кровообращения у детей, матери которых принимали прогестерон во время беременности, были в 5,88 раз ниже, чем среди детей, матери которых не принимали прогестерон во время беременности (95% ДИ: 0,04-0,78).

При сравнении частоты других факторов риска статистически значимые различия отсутствовали.

На рисунке 1 представлено сравнение частоты изучаемых факторов риска в зависимости от наличия ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ.

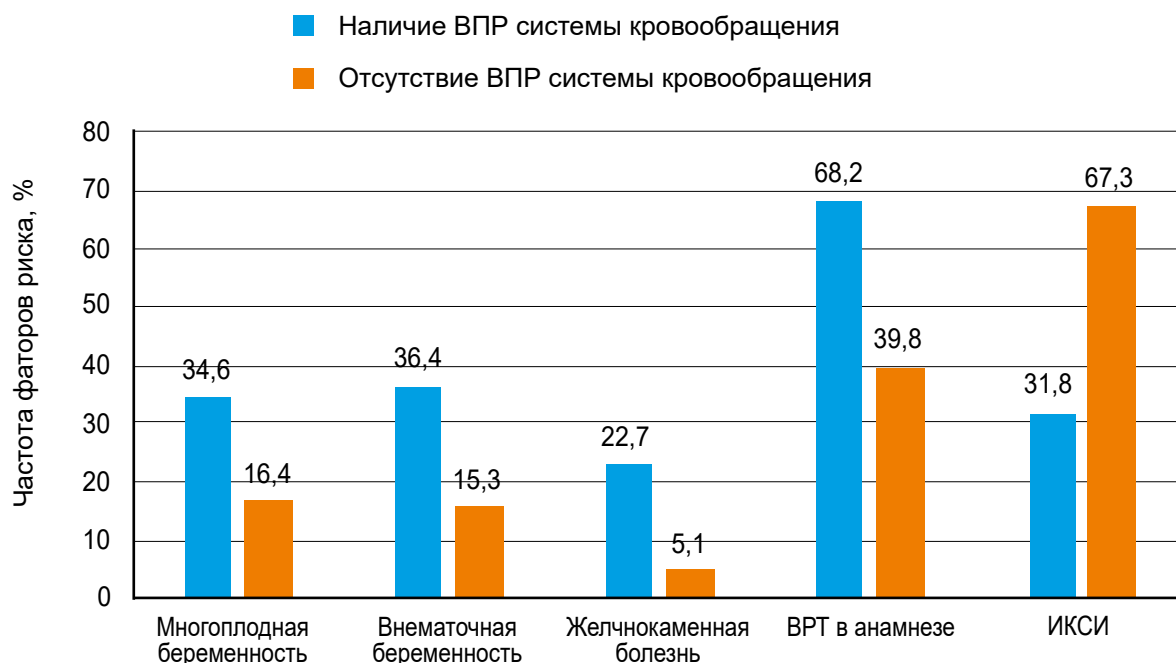


Рисунок 1 – Сравнение частоты факторов риска в зависимости от наличия врожденных пороков развития (ВПР) системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ

Figure 1 – Comparison of risk factor rates depending on the circulatory system congenital malformations in children conceived by ART

Обсуждение: Основным выводом этого когортного исследования, основанного на данных детей, родившихся после применения ВРТ в Казахстане, является то, что мы не обнаружили статистически значимого увеличения риска ВПР в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно. Это объясняется тем, что процедура ВРТ подразумевает прегавидарную подготовку и возможность использования преимплантационного генетического тестирования (ПГТ), что предотвращает передачу будущему потомству моногенных наследственных заболеваний.

Интересно, что было выявлено увеличение пороков системы кровообращения в группе детей, зачатых с помощью ВРТ, однако разница оказалась статистически незначимой. При анализе факторов риска развития ВПР системы кровообращения у потомства, зачатого с помощью ВРТ, было обнаружено, что многоплодие, желчнокаменная болезнь, внематочные беременности и ВРТ в анамнезе матери повышали риски ВПР системы кровообращения, в то время как применение ИКСИ и прием прогестерона во время беременности снижали этот риск. Результаты данного исследования подтверждают необходимость дальнейшего изучения самостоятельного влияния материнских факторов на риски ВПР. Кроме того, представленные данные предполагают, что современные методики позволяют лучше контролировать риски поро-

ков развития у потомства, а применение матерью гормональных препаратов во время беременности не влияет на частоту ВПР, как предполагалось ранее. Лучшее понимание последствий использования современных методик позволит улучшить клиническую практику в отношении лечения бесплодия и уменьшить влияние процедур ВРТ на состояние здоровья детей. При этом результаты данного исследования когорты детей в Казахстане поможет увеличить выборку и расширить применимость выводов к другим этническим группам, что сделает вклад в анализ данных на мировом уровне.

Заключение: В статье представлены данные относительно самостоятельного влияния состояния здоровья, возраста и вредных привычек матери на повышенный риск рождения детей с врожденными пороками, что подтверждается результатами ряда исследований о снижении уровня риска ВПР у детей, зачатых с помощью ВРТ, с поправкой на материнские факторы. Кроме того, современные технологии, такие как ИКСИ и ПГТ, возможно могут помочь снизить риски врожденных пороков и наследственных заболеваний у потомства, рожденного с применением ВРТ. Лучшее понимание факторов риска ВПР поможет воздействовать на них, особенно в случае применения ВРТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Opdahl S., Henningsen A.A., Bergh C., Gissler M., Romundstad L.B., Petzold M., Tiitinen A., Wennerholm U.B., Pinborg A.B. Data Resource Profile: Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort // *Int. J. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 49(2). – P. 365-366. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz228>
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART fact sheet, 2020 // www.eshre.eu/Europe/Factsheets-and-infographics. 27.11.2023
- Wyns C., Bergh C., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., Motrenko T., Rugescu I., Smeenk J., Tandler-Schneider A., Vidakovic S., Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE // *Hum Reprod Open.* – 2020. – Vol. 3. – P. 1-17. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
- Henningsen A.A., Bergh C., Skjaerven R., Tiitinen A., Wennerholm U.B., Romundstad L.B., Gissler M., Opdahl S., Nyboe Andersen A., Lidegaard O., Forman J.L., Pinborg A. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol. 97(7). – P. 816-823. <https://doi.org/10.1111/aogs.13347>
- Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33(2). – P. 322-333. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488168>
- Fauque P., De Mouzon J., Devaux A., Epelboin S., Gervoise-Boyer M.J., Levy R., Valentin M., Viot G., Bergère M., De Vienne C., Jonveaux P., Pessione F. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study // *Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 36(3). – P. 808-816. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa323>
- Luke B., Brown M.B., Wantman E., Forestieri N.E., Browne M.L., Fisher S.C., Yazdy M.M., Ethen M.K., Canfield M.A., Watkins S., Nichols H.B., Farland L.V., Oehninger S., Doody K.J., Eisenberg M.L., Baker V.L. The risk of birth defects with conception by ART // *Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 1(36). – P. 116-129. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa272>
- Berlac J.F., Hartwell D., Skovlund C.W., Langhoff-Roos J., Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol. 6(96). – P. 751-760. <https://doi.org/10.1111/aogs.13111>
- Liang Z., Yin M., Ma M., Wang Y., and Kuang Y. Effect of Maternal Advanced Endometriosis on Risk of Congenital Malformations for Infants Born After in vitro Fertilization and Frozen-Thawed Embryo Transfer: Analysis of 28,600 Newborns // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 1-7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00763>
- Mills G., Badeghiesh A., Suarathana E., Baghlaf H., Dahan M.H. Associations between polycystic ovary syndrome and adverse obstetrical, and neonatal outcomes: a population study of 9.1 million births // *Fertil Steril.* – 2020. – Vol. 3(114). – P. e3. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa144>

REFERENCES

- Opdahl S, Henningsen AA, Bergh C, Gissler M, Romundstad LB, Petzold M, Tiitinen A, Wennerholm UB, Pinborg AB. Data Resource Profile: Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort. *Int J Epidemiol.* 2020;2(49):365-366F. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz228>
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART fact sheet [Internet]. 2023 Nov; cited 2023 Nov 27. Available from: www.eshre.eu/Europe/Factsheets-and-infographics. 27.11.2023
- Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, Rugescu I, Smeenk J, Tandler-Schneider A, Vidakovic S, Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2020;3:1-17. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
- Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, Tiitinen A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Gissler M, Opdahl S, Nyboe Andersen A, Lidegaard O, Forman JL, Pinborg A. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;7(97):816-823. <https://doi.org/10.1111/aogs.13347>
- Zhao J, Yan Y, Huang X, Li Y. Do children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;2(33):322-333. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488168>
- Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, Valentin M, Viot G, Bergère M, De Vienne C, Jonveaux P, Pessione F. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study. *Hum Reprod.* 2021;3(36):808-816. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa323>
- Luke B, Brown MB, Wantman E, Forestieri NE, Browne ML, Fisher SC, Yazdy MM, Ethen MK, Canfield MA, Watkins S, Nichols HB, Farland LV, Oehninger S, Doody KJ, Eisenberg ML, Baker VL. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum Reprod.* 2021;1(36):116-129. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa272>
- Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;6(96):751-760. <https://doi.org/10.1111/aogs.13111>
- Liang Z, Yin M, Ma M, Wang Y, Kuang Y. Effect of Maternal Advanced Endometriosis on Risk of Congenital Malformations for Infants Born After in vitro Fertilization and Frozen-Thawed Embryo Transfer: Analysis of 28,600 Newborns. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:1-7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00763>
- Mills G, Badeghiesh A, Suarathana E, Baghlaf H, Dahan MH. Associations between polycystic ovary syndrome and adverse obstetrical and neonatal outcomes: a population study of 9.1 million births. *Fertil Steril.* 2020;3(114):e3. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa144>

Данные авторов:

Ильмуратова Севара Хабибуллаевна (корреспондирующий автор) – врач-педиатр, PhD докторант 1 года обучения по ОП «Медицина», Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7778017305, e-mail: i.sevarochka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-8293>

Локшин Вячеслав Нотанович – д.м.н., профессор, академик НАН РК, президент КАРМ, президент Международной академии репродуктологии, генеральный директор МКЦП «PERSONA», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-53807-050060>

Манжуова Лязат Нурбапаевна – к.м.н., заместитель председателя правления по научно-клинической и инновационной деятельности АО «НЦПДХ», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8775-3985>

Нурғалиева Жанар Женисовна – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры «Детские болезни с курсом неонатологии» НАО «КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7474384889, e-mail: ezhik_76@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0490-8000>

Кусайнова Фарид Азимовна – доцент каф. акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; тел.: +7 701 715 3386, e-mail: f.a.kussainova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8407-3148>

Базарбаева Айгуль Аббаевна – к.м.н., руководитель по науке и образованию АО «НЦПДХ», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7017650707, e-mail: bazarbaeva_aigul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5564-2914>

Нехорошева Валерия Анатольевна – магистр общественного здравоохранения, врач гинеколог-репродуктолог ИРМ, Алматы, Казахстан; тел.: +77752084715, e-mail: nehorosheva1987@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0405-8552>

Абшекенова Айгерим Темирхановна – PhD докторант, врач гинеколог-репродуктолог МКЦП «PERSONA», Алматы, Казахстан; тел.: +7 707 830 5002, e-mail: abshekenova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3138-6650>

Каримова Қымбат Маратбекқызы – врач-педиатр дневного стационара АО «НЦПДХ», Алматы, Казахстан; тел.: +7 775 538 0994, e-mail: Kymbat_1507@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6882-1766>

Тасанова Жанат Махмудовна – врач-резидент КРМУ, Алматы, Казахстан; тел.: +7 7074332432, e-mail: zhan_the_best@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5150-8846>

Бабашева Альфия Марсельнызы – врач-резидент КазНМУ имени Асфендиярова, Алматы, Казахстан; тел.: +7 7014827717, e-mail: babasheva_09@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5438>

Адрес для корреспонденции: Ильмуратова С.Х., Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», г. Алматы, 050060, ул. Утепова 19 а.

Вклад авторов:

Вклад в концепцию – **Локшин В.Н.**

Научный дизайн – **Локшин В.Н., Манжуова Л.Н.**

Исполнение заявленного научного исследования – **Нурғалиева Ж.Ж., Ильмуратова С.Х., Нехорошева В.А., Кусайнова Ф.А., Абшекенова А.Т., Каримова Қ.М., Тасанова Ж.М., Бабашева А.М.**

Интерпретация заявленного научного исследования – **Ильмуратова С.Х., Нурғалиева Ж.Ж.**

Создание научной статьи – **Локшин В.Н., Ильмуратова С.Х., Нурғалиева Ж.Ж.**

Информация о финансировании исследования: Грантовое финансирование Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан в рамках НТП ИРН АР14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' details:

Imuratova S.Kh. (corresponding author) – Pediatrician, 1st-year Ph.D. student in Medicine, «Kazakhstan Medical University «KSPH»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87778017305, e-mail: i.sevarochka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-8293>

Lokshin V.N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of KARM, President of the International Academy of Reproductology, General Director of International Clinical Center for Reproduction «PERSONA» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-53807-050060>

Manzhuova L.N. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chairman of the Board for Scientific, Clinical and Innovation Activities at «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8775-3985>

Nurgalieva Zh.Zh. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with a Course in Neonatology at «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87474384889, e-mail: ezhik_76@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0490-8000>

Kussainova F.A. – Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology with a course of clinical genetics Department at «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017153386, e-mail: f.a.kussainova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8407-3148>

Bazarbaeva A.A. – Candidate of Medical Sciences, Head of science and education Department at «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017650707, e-mail: bazarbaeva_aigul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5564-2914>

Nekhorosheva V.A. – Master of Public Health, gynecologist-reproductologist at «Institute of Reproductive Medicine» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87752084715, e-mail: nehorosheva1987@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0405-8552>

Abshekenova A.T. – PhD doctoral student, gynecologist-reproductologist at International Clinical Center for Reproduction «PERSONA» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87078305002, e-mail: abshekenova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3138-6650>

Karimova K.M. – Day hospital pediatrician at «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87755380994, e-mail: Kymbat_1507@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6882-1766>

Tasanova Zh.M. – Resident doctor at «Kazakhstan-Russian Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87074332432, e-mail: zhan_the_best@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5150-8846>

Babasheva A.M. – Resident doctor at «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87014827717, e-mail: babasheva_09@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5438>

Address for correspondence: Ilmuratova S.Kh., Kazakhstan Medical University «KSPH» LLP, Utepov 19A, Almaty 050060, the Republic of Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – Lokshin V.N.

study design – Lokshin V.N., Manzhuova L.N.

execution of the study – Nurgalieva Zh.Zh., Ilmuratova S.Kh., Nekhorosheva V.A., Kussainova F.A., Abshekenova A.T., Karimova K.M., Tasanova Zh.M., Babasheva A.M.

interpretation of the study – Ilmuratova S.Kh., Nurgalieva Zh.Zh.

preparation of the manuscript – Lokshin V.N., Ilmuratova S.Kh., Nurgalieva Zh.Zh.

Funding: Grant funding from the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan as part of the scientific and technical progress IRN AP14872103 «Determination of the somatic and psychosocial status of children born as a result of assisted reproductive technologies, with the development of a prognostic model and principles of child management.»

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.86-90>

УДК: 617.432:617.434 (053.2)

Симультанная коррекция атрезии пищевода и дуоденальной атрезии у новорожденного: клинический случай

**Ж.Н. Сакуов^{1,2}, Д.З. Рустемов¹, Д.Б. Дженалаев¹, В.М. Лозовой²,
Н.Б. Мухаметкалиев¹, Ш.К. Шаяхметов¹**

¹«Национальный научный центр материнства и детства, КФ «University Medical Center»»,
Астана, Республика Казахстан;

²НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Атрезия пищевода и дуоденальная атрезия – сложные пороки развития желудочно-кишечного тракта, которые требуют хирургического лечения. Сочетание этих двух пороков встречается довольно редко (у 3-6% новорожденных с атрезией пищевода) и в данный момент в детской хирургии не накоплен достаточный врачебный опыт лечения таких пациентов.

Цель исследования – представить клинический случай симультанной коррекции сочетанного порока развития желудочно-кишечного тракта как пример алгоритма взаимодействия различных специалистов по одноэтапной хирургической коррекции атрезии пищевода и дуоденальной атрезии у новорожденного.

Материалы и методы: В статье описывается клинический случай одномоментной хирургической коррекции атрезии пищевода и дуоденальной атрезии у новорожденного, находившегося на лечении в Национальном центре материнства и детства «УМС» (Астана, Казахстан) в 2020 году.

Результаты: В описанном клиническом случае наблюдается положительный исход одноэтапного метода коррекции атрезии пищевода и дуоденальной атрезии с учетом стабильного состояния новорожденного пациента.

Заключение: С развитием детской хирургии и технологии выхаживания стала возможной одномоментная коррекция пороков развития желудочно-кишечного тракта у новорожденных с хорошим исходом лечения. Представленный случай описан для повышения клинической информированности врачебного сообщества детской хирургии относительно исхода одноэтапного хирургического лечения в аналогичных патологиях.

Ключевые слова: атрезия пищевода (АП), дуоденальная атрезия (ДА), новорожденный, сочетанный порок развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Для цитирования: Сакуов Ж., Рустемов Д., Дженалаев Д., Лозовой В., Мухаметкалиев Н., Шаяхметов Ш. Симультанная коррекция атрезии пищевода и дуоденальной атрезии у новорожденного: клинический случай // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 99-104.
<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.86-90>

Simultaneous correction of esophageal and duodenal atresia in a newborn: A clinical case

**Zh.N. Sakuov^{1,2}, D.Z. Rustemov¹, D.B. Jenalayev¹, V.M. Lozovoy²,
N.B. Mukhametkaliev¹, Sh.K. Shayakhmetov¹**

¹«National Research Center for Maternal and Child Health «University Medical Center»» CF,
Astana, the Republic of Kazakhstan;

²«Astana Medical University» NPJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Esophageal atresia (EA) and duodenal atresia (DA) are complex malformations of the gastrointestinal tract (GIT) that require surgical treatment. The combination of these two malformations is quite rare (in 3-6% of newborns with EA) and there is not sufficient medical experience in pediatric surgery in treating such patients.

The study aimed to present a clinical case of simultaneous correction of a combined malformation of the GIT, as an example of an algorithm for the interaction of various specialists in one-stage surgical correction of EA and DA in a newborn.

Materials and Methods: The study describes a clinical case of simultaneous surgical correction of EA and DA in a newborn who was treated at the National Research Center for Maternal and Child Health “UMC”, (Astana, Kazakhstan) in 2020.

Results: There is a positive outcome of a one-stage method for correcting EA and DA in the described clinical case, considering the stable condition of the newborn patient.

Conclusion: Due to the pediatric surgery and nursing technology development, one-stage correction of gastrointestinal malformations in newborns with a good treatment outcome has become possible. The presented case is described to increase the clinical awareness of the pediatric surgical community regarding the outcome of one-stage surgical treatment in similar pathologies.

Keywords: esophageal atresia (EA), duodenal atresia (DA), newborn, combined gastrointestinal tract (GIT) malformation.

How to cite: Sakuov Zh, Rustemov D, Dzenalaev D, Lozovoy V, Mukhametkaliev N, Shayakhmetov Sh. Simultaneous correction of esophageal and duodenal atresia in a newborn: A clinical case. *Reprod Med.* 2023;(4):99-104.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.86-90>

Нәрестедегі өңеш атрезиясы мен дуоденальды атрезиясын бір мезгілде түзету: клиникалық жағдай

Ж.Н. Сакуов^{1,2}, Д.З. Рустемов¹, Д.Б. Дженалаев¹, В.М. Лозовой²,
Н.Б. Мухаметкалиев¹, Ш.К. Шаяхметов¹

¹«Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы «University Medical Center»» КҚ, неонаталдық хирургия бөлімшесі, Астана, Қазақстан Республикасы;

²«Астана Медицина Университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Өңеш (ӨА) және дуоденальды атрезиясы (ДА), хирургиялық емдеуді қажет ететін асқазан-ішек жолдарының (АІЖ) күрделі ақаулары. Осы екі ақаудың үйлесімі өте сирек кездеседі (ӨА бар жаңа туған нәрестелердің 3-6%-ында) және қазіргі уақытта балалар хирургиясында мұндай науқастарды емдеудің жеткілікті медициналық тәжірибесі жинақталмаған.

Зерттеудің мақсаты – жаңа туған нәрестедегі ӨА мен ДА бір сатылы хирургиялық түзету кезінде әртүрлі мамандардың өзара әрекеттесу алгоритмінің мысалы ретінде АІЖ біріктірілген ақауын бір мезгілде түзетудің клиникалық жағдайын ұсыну.

Материалдар мен әдістері: Мақалада 2020 жылы «УМС» КҚ (Астана, Қазақстан) Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығында емделіп жатқан жаңа туған нәрестеде ӨА мен ДА бір мезгілде хирургиялық түзетудің клиникалық жағдайы сипатталған.

Нәтижелері: Сипатталған клиникалық жағдайда жаңа туған науқастың тұрақты жағдайын ескере отырып, ӨА мен ДА түзетудің бір сатылы әдісінің оң нәтижесі байқалады.

Қорытынды: Балалар хирургиясы мен күтім технологиясының дамуымен жаңа туған нәрестелердегі АІЖ-ның ақауларын бір мезгілде түзету емнің жақсы нәтижесін алуға мүмкіндік берді. Ұсынылған жағдай ұқсас патологиялардағы бір сатылы хирургиялық емдеудің нәтижесіне қатысты балалар хирургиясының дәрігерлік қауымдастығының клиникалық хабардарлығын арттыру үшін сипатталған.

Түйінді сөздер: өңеш атрезиясы (ӨА), дуоденум атрезиясы (ДА), жаңа туған нәресте, асқазан-ішек жолдарының (АІЖ) бірлескен ақауы.

Введение: Атрезия пищевода (АП) и дуоденальная атрезия (ДА) представляют собой сложные пороки развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но бывают случаи, когда эти два порока сочетаются вместе, становясь причиной серьезных послеоперационных осложнений и высокой летальности. Частота АП составляет 1:3000 живорожденных, тогда как частота ДА колеблется от 1:5000 до 1:10000 живорожденных [1, 2]. Как АП, так и ДА могут быть связаны с другими врожденными аномалиями. Согласно исследованиям, наличие ДА выявляется у 3-6% детей с АП (с трахеопищеводным свищем или без него), выживаемостью до 3 лет после операции составляет 75% [1, 3-5].

Цель исследования – представить клинический случай симультанной коррекции сочетанного порока развития желудочно-кишечного тракта как пример алгоритма взаимодействия различных специалистов по одноэтапной хирургической коррекции атрезии пищевода и дуоденальной атрезии у новорожденного.

Материалы и методы: В исследовании описывается редко встречаемый клинический случай одномоментной хирургической коррекции АП и ДА у новорожденного, находившегося на лечении в Национальном центре материнства и детства КФ «УМС» (Астана, Казахстан) в 2020 году.

Информация о пациенте: В 2020 году на лечение в НИЦМД КФ «УМС» поступил ребенок с сочетанным пороком развития ЖКТ: АП типа С по классификации Gross и ДА. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности и 2-х родов. Беременность протекала на фоне выраженного многоводия. Антенатально ребенку был поставлен диагноз «множественные пороки развития», среди которых имелись: врожденный порок сердца, ДА и хромосомная аномалия, что послужило показанием для родоразрешения в нашем центре. Ребенок женского пола весом 2 510 грамм и ростом 46 см появился на свет на

сроке 37-38 недель физиологическим путем, оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов. Околоплодные воды светлые, 8 литров.

Клинические данные: После рождения ребенок взят на ИВЛ в отделении реанимации новорожденных, где ребенку проведено обследование. На эхокардиографии выявлен псевдобикуспидальный аортальный клапан. При попытке постановки желудочного зонда определялось препятствие, проба Элефанта – положительная. Состояние новорожденного было тяжелым за счет врожденной двусторонней аспирационной пневмонии, дыхательной недостаточности, высокой легочной гипертензии и фоновой патологии. Оперативное лечение выполнено после стабилизации состояния ребенка, проведения обследования и предоперационной подготовки, через 24 часа и 15 минут после рождения.

Диагностика: На рентгеноконтрастном исследовании пищевода диагностирован сочетанный порок развития ЖКТ: АП с нижним трахеопищеводным свищем и ДА (рисунок 1). Также обращали на себя внимание множественные стигмы дизэмбриогенеза (фенотипические проявления синдрома Дауна): короткая шея, монголоидный разрез глаз, плоская переносица, большой язык, низкорасположенные ушные раковины. Цитогенетическое исследование от 21.02.2020: кариотип 47, XX, +21.

Лечение: У данного пациента выявлены АП типа С атрезии пищевода по классификации R. Gross и ДА. Учитывая стабильные кардиореспираторные и гемодинамические показатели до и во время операции, принято решение о проведении одномоментной коррекции пороков развития: 1) Торакотомия справа. Ушивание трахеопищеводного свища. Эзофагоэзофагоанастомоз “конец в конец”. Дренажирование правой плевральной полости по Бюлау. 2) Лапаротомия. Дуоденодуоденоанастомоз по Кимура.

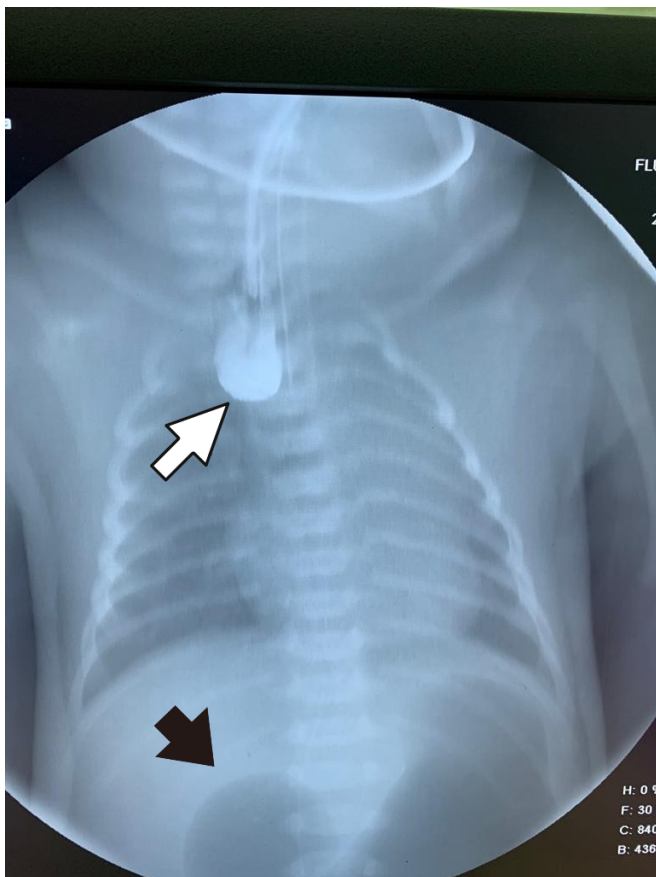


Рисунок 1 – Обзорный снимок брюшной полости и грудной клетки с контрастированием пищевода (белая стрелка указывает на атрезированный верхний конец пищевода, черная стрелка – симптом «двуб-бл»)

Figure 1 – Survey image of the abdominal cavity and chest with esophagus contrasting (white arrow indicates the atretic upper end of the esophagus, black arrow indicates the «double bubble» symptom)

Положение ребенка во время первой операции – на левом боку. Доступ осуществлен с помощью заднебоковой торакотомии, мобилизован нижний трахеопищеводный свищ, перевязан. В дальнейшем выделен атрезированный верхний сегмент пищевода, диастаз небольшой, и наложен эзофагоэзофагоанастомоз "конец в конец". Во время второй операции ребенок переложен на спину. Произведен доступ через верхнесрединную лапаротомию. При ревизии обнаружена расширенная атрезированная нисходящая ветвь двенадцатиперстной кишки (ДПК), ниже – суженный отводящий сегмент ДПК. После мобилизации приводящего и отводящего отделов, наложен анастомоз по методике Кимура. Длительность операции – 3 ч 10 мин.

Результаты: Послеоперационный период протекал стабильно. На 7 сутки после операции эзофагография не показала несостоятельности анастомоза пищевода, и было начато кормление. Ребенок был выписан на 30 сутки жизни на полном энтеральном кормлении.

В описанном клиническом случае наблюдался положительный исход одноэтапного метода коррекции АП и ДА с учетом стабильного состояния новорожденного пациента.

Обсуждение: АП встречается как самостоятельно, так и в сочетании с другими патологиями. Сопутствующие anomalies развития других органов встречаются у почти 50% пациентов с АП, причём 14% из вышеупомянутого

количества составляют сочетанные кишечные атрезии. Выживаемость пациентов с ассоциированными аномалиями снижается приблизительно на 10% [6]. Сочетание АП и ДА является сложной хирургической патологией, которая сопровождается высокой смертностью и уровнем послеоперационных осложнений. Смертность в аналогичных случаях двух атрезий верхних отделов пищеварительной трубки может достигать 50% [4].

Основным угрожающим моментом для здоровья новорожденного является трахеопищеводный свищ, так как не имеется возможность установить назогастральный зонд и разгрузить желудок от накопленного воздуха, что само по себе представляет угрозу для дыхательной системы пациента, но в сочетании с ДА повышает риск осложнения в виде перфорации желудка, что усугубляет всю ситуацию [3, 7]. Воздух нагнетается и заполняет желудок, но не может продвигаться в остальную часть кишечника из-за ДА. Это приводит к обратному забросу желудочного содержимого в нижние дыхательные пути, способствуя кислотно-му повреждению альвеол. Все перечисленные риски представляют неонатального хирурга принимать неотложные решения при выборе метода лечения и в дальнейшем, с учётом сделанного выбора, выхаживать ребенка и продумывать дальнейшую тактику по восстановлению или продолжению операции.

Редкость сочетания этих двух аномалий объясняет недостаток знаний и опыта, что приводит к отсутствию согласованности в стратегии лечения. В настоящее время не существует единого мнения по поводу того, какое препятствие должно быть устранено вначале и должны ли оба дефекта быть устранены одноэтапно или операция должна проводиться в два этапа [3].

В одних случаях рекомендуют использовать двухэтапный подход, первым этапом которого является декомпрессия желудка и пищеводный анастомоз, а после нескольких дней выполняется дуоденальный анастомоз.

В первых исследованиях L. Spitz по данной теме от 1981 г. с участием 18 младенцев с такими сочетанными пороками развития, как АП и ДА, летальность составила 66,7%. В выводе исследования говорилось, что если у ребенка нет угрожающих жизни аномалий, то первым выбором поэтапного подхода является вопрос о необходимости операции с или без гастростомии [6].

Поскольку дети с сочетанными пороками АП и ДА рождаются недоношенными, некоторые авторы отдают предпочтение поэтапному подходу в лечении [1, 7]. К первому этапу относится устранение ДА. Затем, по мере роста младенца, происходит удлинение участков атрезированного пищевода, что облегчает дальнейшую операцию анастомоза [7].

Если перейти к исследованиям с одноэтапным подходом к коррекции сочетанных аномалий, то нужно упомянуть Австралийский детский госпиталь, в котором в 2004 году было проведено исследование серии случаев одномоментного лечения данных патологий с участием 10 пациентов [3]. В заключении было упомянуто, что, в сравнении с двухэтапным подходом, данный метод не сопровождается увеличением осложнений или летальности. Также исследователи утверждают, что при использовании дуоденального анастомоза по Кимура наблюдалось раннее функционирование соустья ДПК.

В 2017 году было опубликовано исследование под руководством Ю.А. Козлова, в котором с 2002 по 2015 года из 111 пациентов с АП у 7 была обнаружена ДА. Шести пациентам была проведена одноэтапная коррекция пищеводной и дуоденальной атрезии. У 1 ребенка была использована двухэтапная методика, которая подразумевает эзофагеальный анастомоз и гастростомию с последующей коррекцией атрезии ДПК. В последнем случае, выбор двухэтапного метода был обусловлен кардиореспираторной нестабильностью младенца во время первой операции и промежутком между этапами составил



Рисунок 2 – Эзофагография с контрастированием через 15 месяцев

Figure 2 – Esophagography with contrasting, 15 months later

5 дней. В послеоперационном периоде ранние осложнения наблюдались у 5 (71,4%) детей, среди которых встречались несостоятельность анастомоза – у 2 и стеноз пищевода – у 3. Упомянутые осложнения не были фатальными и корректировались консервативно (при утечке анастомоза – дренирование заднего средостения и гастростомия, а для коррекции сужения анастомоза использовали баллонную дилатацию). Летальный исход был зарегистрирован у 1 пациента после одноэтапной коррекции и обусловлен врожденной аномалией сердца – тетрадой Фалло. Таким образом, выживаемость пациентов с АП составила 85,7% [6].

В нашем клиническом случае решение о методе операции было принято в пользу одномоментной коррекции, так как состояние ребенка позволяло провести оперативное лечение. Первостепенной задачей являлась устранение трахеопищеводного свища для предотвращения респираторных нарушений и перфорации желудка. Во время операции выявлен достаточный диастаз для формирования анастомоза между двумя краями атрезированного пищевода, а следующим этапом операции был анастомоз ДПК.

Ребенок был госпитализирован через 3 месяца для контрольного обследования. На рентгеноконтрастном исследовании пищевода диагностировано сужение пищевода, что потребовало в последующем бужирования пищевода 2 р. Обследование в возрасте 15 месяцев показало, что пассаж контраста по пищеводу и ДПК не нарушен (рисунок 2), ребенок кормится полностью через рот, масса тела – 8 кг.

Заключение: С развитием детской хирургии и технологии выхаживания стала возможной одномоментная коррекция пороков развития желудочно-кишечного тракта у новорожденных с хорошим исходом лечения. Представленный случай описан для повышения клинической информированности врачебного сообщества детской хирургии относительно исхода одноэтапного хирургического лечения в аналогичных патологиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nabzdyk C.S., Chiu B., Jackson C.C., Chwals W.J. Management of patients with combined tracheoesophageal fistula, esophageal atresia, and duodenal atresia // *Int. J. Surg. Case Rep* – 2014. – Vol. 5(12). – P. 1288-1291. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2013.09.016>
2. Miscia M.E., Lauriti G., Lelli Chiesa P., Zani A. Duodenal atresia and associated intestinal atresia: a cohort study and review of the literature // *Pediatr. Surg. Int.* – 2019. – Vol. 35(01). – P. 151-157. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4387-1>
3. Dave S., Shi E.C. The management of combined oesophageal and duodenal atresia // *Pediatr. Surg. Int.* – 2004. – Vol. 20(09). – P. 689–691. <https://doi.org/10.1007/s00383-004-1274-8>
4. Fragoso A.C., Ortiz R., Hernandez F., Olivares P., Martinez L., Tovar J.A. Defective upper gastrointestinal function after repair of combined esophageal and duodenal atresia // *J. Pediatr. Surg.* – 2015. – Vol. 50(04). – P. 531-534. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.05.029>
5. Stark Z., Patel N., Clarnette T., Moody A. Triad of tracheoesophageal fistula-esophageal atresia, pulmonary hypoplasia, and duodenal atresia // *J. Pediatr. Surg.* – 2007. – Vol. 42(06). – P. 1146–1148. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.01.044>
6. Козлов Ю.А., Распутин А.А., Звонков Д.А., Тимофеев А.Д., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Михайлов Н.И., Барадиева П.Ж., Ус Г.П., Кузнецова Н.Н. Лечение пациентов с сочетанием атрезии пищевода и двенадцатиперстной кишки // *Детская хирургия*. – 2017. – №21(2). – С. 72-76. [Kozlov Ju.A., Rasputin A.A., Zvonkov D.A., Timofeev A.D., Kovalkov K.A., Chubko D.M., Mihajlov N.I., Baradieva P.Zh., Us G.P., Kuznecova N.N. Lechenie pacientov s sochetaniem atrezii pishhevoda i dvenadcatiperstnoj kishki // *Detskaja hirurgija*. – 2017. – №21(2). – S. 72-76.] <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2017-21-2-72-76>
7. Ein S.H., Palder S.B., Filler R.M. Babies with esophageal and duodenal atresia: a 30-year review of a multifaceted problem // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 41. – P. 530-532. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.11.061>

REFERENCES

1. Nabzdyk CS, Chiu B, Jackson CC, Chwals WJ. Management of patients with combined tracheoesophageal fistula, esophageal atresia, and duodenal atresia. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(12):1288-1291. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2013.09.016>
2. Miscia ME, Lauriti G, Lelli Chiesa P, Zani A. Duodenal atresia and associated intestinal atresia: a cohort study and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(01):151-157. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4387-1>
3. Dave S, Shi EC. The management of combined oesophageal and duodenal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(09):689-691. <https://doi.org/10.1007/s00383-004-1274-8>
4. Fragoso AC, Ortiz R, Hernandez F, Olivares P, Martinez L, Tovar JA. Defective upper gastrointestinal function after repair of combined esophageal and duodenal atresia. *J Pediatr Surg.* 2015;50(04):531-534. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.05.029>
5. Stark Z, Patel N., Clarnette T., Moody A. Triad of tracheoesophageal fistula-esophageal atresia, pulmonary hypoplasia, and duodenal atresia. *J Pediatr Surg.* – 2007. – Vol. 42(06). – P. 1146–1148. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.01.044>
6. Козлов Ю.А., Распутин А.А., Звонков Д.А., Тимофеев А.Д., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Михайлов Н.И., Барадиева П.Ж., Ус Г.П., Кузнецова Н.Н. Лечение пациентов с сочетанием атрезии пищевода и двенадцатиперстной кишки. *Детская хирургия.* 2017;21(2):72-76. Kozlov JuA, Rasputin AA, Zvonkov DA, Timofeev AD, Kovalkov KA, Chubko DM, Mihajlov NI, Baradieva PZh, Us GP, Kuznecova NN. Treatment of patients with a combination of esophageal and duodenal atresia. *Detskaya khirurgiya.* 2017;21(2):72-76. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2017-21-2-72-76>
7. Ein SH, Palder SB, Filler RM. Babies with esophageal and duodenal atresia: a 30-year review of a multifaceted problem. *J Pediatr Surg.* 2006;41:530-532. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.11.061>

Данные авторов:

Сакуов Ж.Н. – врач неонатальный хирург, заведующий программой «Неонатальная хирургия», «Национальный научный центр материнства и детства КФ «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан, тел.: 87014992102, e-mail: zhenissakuov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9885-3778>

Рустемов Д.З. – врач детский хирург, заведующий программой «Торакальная и гепатобилиарная хирургия», «Национальный научный центр материнства и детства» КФ «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан, тел.: 87779833391, e-mail: Dastan.Rustemov@umc.org.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1621-4161>

Дженалаев Д.Б. – доктор медицинских наук, директор КАД Детская хирургия, «Национальный научный центр материнства и детства» КФ «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан, тел.: 87015221289, e-mail: Damir.Dzhenalaev@umc.org.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6244-6559>

Лозовой В.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, АНО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан, тел.: 8701338 5571, e-mail: v.m.loz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9193-7963>

Мухаметкалиев Н.Б. – врач детский хирург, «Национальный научный центр материнства и детства» КФ «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан, тел.: 87029454031, e-mail: Nurhat-87@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3314-1351>

Шаяхметов Ш.К. (корреспондирующий автор) – резидент по специальности «детская хирургия», «Национальный научный центр материнства и детства» КФ «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан, тел.: 87053813184, e-mail: Sherkhan777@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3483-4398>

Адрес для корреспонденции: Шаяхметов Ш.К., Национальный научный центр материнства и детства, КФ «University Medical Center», Республика Казахстан, Астана, 010000, пр. Туран, 32.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – Сакуов Ж.Н., Шаяхметов Ш.К.

научный дизайн – Сакуов Ж.Н.

исполнение заявленного научного исследования – Сакуов Ж.Н., Шаяхметов Ш.К.

интерпретация заявленного научного исследования – Сакуов Ж.Н.

создание научной статьи – Сакуов Ж.Н., Рустемов Д.З., Дженалаев Д.Б., Лозовой В.М., Мухаметкалиев Н.Б., Шаяхметов Ш.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.

Декларация о соблюдении этических принципов проведения исследований: Участвовавший в исследовании пациент/его законный представитель дал информированное согласие на участие в исследовании.

Authors' details:

Sakuov Zh.N. – Neonatal surgeon, Head of the Neonatal Surgery program of «National Research Center for Maternal and Child Health «University Medical Center»» CF, «Astana Medical University» NPJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 87014992102, e-mail: zhenissakuov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9885-3778>

Rustemov D.Z. – Pediatric surgeon, Head of the Thoracic and Hepatobiliary Surgery Program of «National Research Center for Maternal and Child Health «University Medical Center»» CF, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 87779833391, e-mail: Dastan.Rustemov@umc.org.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1621-4161>

Jenalayev D.B. – Doctor of Medical Sciences, Director of the Pediatric Surgery Academy, «National Research Center for Maternal and Child Health «University Medical Center»» CF, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 87015221289, e-mail: Damir.Dzhenalaev@umc.org.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6244-6559>

Lozovoy V.M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatric Surgery Department, «Astana Medical University» NPJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 8701338 5571, e-mail: v.m.loz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9193-7963>

Mukhametkaliev N.B. – Pediatric surgeon, «National Research Center for Maternal and Child Health «University Medical Center»» CF, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 87029454031, e-mail: Nurhat-87@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3314-1351>

Shayakhmetov Sh.K. (corresponding author) – resident in the specialty «Pediatric Surgery», «National Research Center for Maternal and Child Health «University Medical Center»» CF, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. 87053813184, e-mail: Sherkhan777@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3483-4398>

Address for correspondence: Shayakhmetov Sh.K., «National Research Center for Maternal and Child Health «University Medical Center»» CF, Turan ave. 32, Astana 010000, the Republic of Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – Sakuov Zh.N., Shayakhmetov Sh.K.

study design – Sakuov Zh.N.

execution of the study – Sakuov Zh.N., Shayakhmetov Sh.K.

interpretation of the study – Sakuov Zh.N.

preparation of the manuscript – Sakuov Zh.N., Rustemov D.Z., Jenalayev D.B., Lozovoy V.M., Mukhametkaliev N.B., Shayakhmetov Sh.K.

Funding: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Compliance with study ethical principles: The patient/his legal representative participating in the study consented to participate in the study.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.91-96>

УДК: 617-089.844

Гиршпрунг ауруын диагностикалаудағы кальретининнің маңызы

*Г.Т. Каукенбаева^{1,2}, Р.З. Боранбаева¹, Р.Р. Аипов¹, Г.Б. Алтынбаева^{1,2},
М.М. Калабаева², А.Ф. Махнева², А.Н.Бекишева²,
А.А. Байгуттиева², К.С. Аширбай²*

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» ҰАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²«ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Гиршпрунг ауруы көбінесе тоқ ішектің нерв жүйесінің туа пайда болған ақауымен сипатталатын ауру, жаңа туған нәрестеде клиникасында жиі іштің кебуі, ауыр түрінде ішек өтімсіздігі белгілерімен көрінеді. Бұл патология кейінгі жылдары нейрокристократия тобына жатқызылуда. Өлімнің негізгі себебі ауыр энтероколиттің дамуына байланысты. Айқын клиникалық көріністердің болмауына байланысты, бұл аурудың нәрестелік кезеңде анықталмай қалуы жиі байқалады. Қазіргі таңда жалғыз емі тек қана ота жасау болып табылады. Нақты диагноз гистопатологиялық препараттарды қараудан кейін қойылады, диагностикасы нәрестелік кезеңде шырышасты қабаттың, бұлшықетаралықтың толық сараланбағандығынан қиыншылық тудырады. Содықтан заманауи диагностикалық әдістерді қолдану, соның ішінде кальретининмен иммуногистохимия әдісі өз тиімділігін көрсетуде.

Зерттеудің мақсаты – Гиршпрунг ауруын диагностикалаудағы кальретининнің тиімділігіне баға беру.

Материалдар мен әдістері: 2017 жылдан 2022 жылға дейін туылғаннан 3 айға дейін емделген 61 пациенттердің медициналық тарихы және олардың гистопатологиялық материалдары талданды. Гистопатологиялық зерттеу бірінші гемотоксилин-эозин әдісімен, содан соң иммуногисто-химия моноклональді кальретининге қарсы антиденемен жүргізілді.

Нәтижелері: Осы мақалада Гиршпрунг ауруына тән маңызды клиникалық белгілерге сипаттама берілді. Аурудың клиникасының айқындалуы 2 айынан басталатындығын көрсетті, 36% (22) және 3 айға дейін 34% (21 бала) құрады. Зерттеу кезінде алғашқы нәжістің 2 тәулікке дейін кешігуі 82%-да (50 бала) байқалды. Зерттелген балаларда гестациялық жасы 38 аптадан жоғары болды. Нозологиялық құрылымы бойынша 82% (50) пациенттерде ректосигмоидтық түрі анықталды. Өлім жиілігі 3% (2) құрады. Операциялық емдеуден кейін асқинулар тіркелмеді. Гиршпрунг ауруына тән кальретинин имунореактивті нервтердің жоғалуы 96% (59) жағдайларда байқалды. 21 науқасқа генетикалық зерттеу жүргізіліп, RET генінің мутациясы 14% (3) анықталды.

Қорытынды: Гиршпрунг ауруын диагностикалауда жалпы зерттеу әдістерімен қатар, қорытынды диагноз қоюға мүмкіншілік беретін заманауи зерттеу әдістерін қолдану тиімді екенін көрсетті. Гиршпрунг ауруы бар науқастарды ертерек анықтап, операциялық көмек көрсету олардың тез оңалуына және операциядан кейін болатын асқинулардың алдын алуға мүмкіншілік береді.

Түйінді сөздер: Гиршпрунг ауруы, аганглиоз, энтероколит, кальретинин

Значение кальретинина в диагностике болезни гиршпрунга

*Г.Т. Каукенбаева^{1,2}, Р.З. Боранбаева¹, Р.Р. Аипов¹, Г.Б. Алтынбаева^{1,2},
М.М. Калабаева², А.Ф. Махнева², А.Н.Бекишева²,
А.А. Байгуттиева², К.С. Аширбай²*

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

²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК»,
Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Болезнь Гиршпрунга чаще всего проявляется симптомами кишечной непроходимости, характеризующейся врожденным пороком нервной системы толстой кишки, частым вздутием живота, с нарушением отхождения стула вплоть до клиники кишечной непроходимости. Данная патология в последние годы относится к группе нейрокристократии. Основная причина смерти связана с развитием тяжелого энтероколита. Из-за отсутствия четких клинических проявлений часто наблюдается, что это заболевание остается незамеченным в периоде новорожденности. В настоящее время единственным лечением является операция. Окончательный диагноз ставится после осмотра гистопатологических препаратов, диагностика которых затруднена из-за неполной дифференциации слизистого и межмышечного слоя в младенческом периоде. Применение современных диагностических методов, в том числе иммуногистохимии с кальретинином, показывает свою высокую эффективность.

Цель исследования – дать оценку эффективности кальретинина в диагностике болезни Гиршпрунга.

Материалы и методы: Проанализированы истории болезни 61 пациента, получавших лечение от рождения до 3 месяцев с 2017 по 2022 год, и их гистопатологические материалы. Гистопатологическое исследование проводилось первым гематоксилин-эозиновым методом, затем иммуногистохимией с моноклональным антителом против кальретинина.

Результаты: В этой статье была дана характеристика важных клинических признаков, характерных для болезни Гиршпрунга. Выраженные клинические проявления заболевания проявились у 36% (22 ребёнка) с 2 месяцев жизни и 34% (21) – до 3 месяцев. В исследовании задержка первого стула до 2 суток наблюдалась у 82% (50 детей). У обследованных детей гестационный возраст был выше 38 недель. По нозологической структуре у 82% (50) пациентов выявлен ректосигмоидный тип поражения кишечника. Смертность составила 3% (2 случая). Осложнения после оперативного лечения не регистрировались. Потеря иммунореактивных нервов кальретинина, характерная для болезни Гиршпрунга, наблюдалась в 96% (59) случаев. Было проведено генетическое обследование 21 пациента (34%), и мутации в гене RET были обнаружены у 14% (3).

Заключение: Наряду с общими методами исследования в диагностике болезни Гиршпрунга, позволяющих поставить окончательный диагноз, применение современных методов исследования показали свою высокую эффективность. Раннее выявление и оперативная помощь больным с болезнью Гиршпрунга позволяет им быстро реабилитироваться и избежать осложнений, возникающих после операции.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, аганглиоз, энтероколит, кальретинин.

Для цитирования: Каукенбаева Г., Боранбаева Р., Аипов Р., Алтынбаева Г., Калабаева М., Махнева А., Бекишева А., Байгуттиева А., Аширбай К. Значение кальретинина в диагностике болезни Гиршпрунга // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 105-111.
<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.91-96>

The importance of calretinin in the diagnosis of hirschsprung's disease

G.T. Kaukenbayeva^{1,2}, R.Z. Boranbayeva¹, R.R. Aipov¹,
G.B. Altynbayeva^{1,2}, M.M. Kalabayeva², A.F. Makhneva², A.N. Bekisheva²,
A.A. Baiguttieva², K.S. Ashirbai²

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Hirschsprung's disease most often manifests as symptoms of intestinal obstruction, characterized by the colon nervous system congenital disability, frequent bloating, and impaired stool passage up to the clinic of intestinal obstruction. In recent years, this pathology has belonged to the group of neuro-crystopathy. The leading cause of death is the development of severe enterocolitis. Due to the lack of clear clinical manifestations, it is often observed that this disease goes undetected during the neonatal period. Currently, the only treatment is surgery. The final diagnosis is made after examining histopathological specimens, the diagnosis of which is difficult due to incomplete differentiation of the mucous and intermuscular layers in infancy. Modern diagnostic methods, including immunohistochemistry with calretinin, show its high efficiency.

The study aimed to evaluate calretinin's effectiveness in diagnosing Hirschsprung's disease.

Materials and Methods: We analyzed the medical records of 61 patients treated from birth to 3 months from 2017 to 2022 and their histopathological materials. Histopathological examination was performed first by hematoxylin-eosin method, then by immunohistochemistry with a monoclonal antibody against calretinin.

Results: This study characterized critical clinical features of Hirschsprung's disease. Pronounced clinical manifestations of the disease began at 2 months of life in 36% (22) and up to 3 months – in 34% (21) of patients. In the study, delay of the first stool for up to 2 days was observed in 82% (50) of patients. The examined children had a gestational age greater than 38 weeks. According to the nosological structure, a rectosigmoid type of intestinal lesion was identified in 82% (50) of patients. The mortality rate was 3% (2). Complications after surgical treatment were not recorded. Loss of calretinin immunoreactive nerves, characteristic of Hirschsprung's disease, was observed in 96% (59) of cases. Genetic testing was performed on 21 (34%) patients, and RET mutations were found in 14% (3).

Conclusion: Along with general research methods in diagnosing Hirschsprung's disease, which make it possible to make a final diagnosis, modern research methods have shown to be highly effective. Early detection and prompt assistance to patients with Hirschsprung's disease allow them to rehabilitate and avoid complications that arise after surgery quickly.

Keywords: Hirschsprung's disease, agangliosis, enterocolitis, calretinin.

How to cite: Kaukenbayeva G, Boranbayeva R, Aipov R, Altynbayeva G, Kalabayeva M, Makhneva A, Bekisheva A, Baiguttieva A, Ashirbai K. The importance of calretinin in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Reprod Med.* 2023;(4):105-111.
<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.91-96>

Кіріспе: Гиршпрунг ауруы бұл ішектің интрамуральды нерв жасушаларының болмауымен сипатталатын туа біткен ақау, клиникасында туылған соң ішектің қозғалыс белсенділігінің жойылуымен жүреді. Кездесу жиілігі нәсілдік популяцияға байланысты 1:5000-нан 1:10000-ға дейін. Гендерлік арақатынасы бойынша 4:1, ұл балаларда көбірек кездеседі [1, 2].

Қазіргі уақытта Гиршпрунг ауруы тұқым қуалайтын ауру екені анықталды. Әртүрлі зерттеулер *ret/GDNF*, *EDNRB/EDN3* сияқты энтеральды жүйке жүйесінің миграциясын, көбеюін және дифференциациясын реттеуге қатысатын көптеген молекулалық сигнал беру механизмдерін зерттеп және *netrin*, *PNOX2B*, *SOX10*, *SHH* сияқты бірнеше морфогендер анықталған. Гиршпрунг ауруының дамуына ықпал ететін ең маңызды гендер *RET* және *GDNF* екені зерттеулер нәтижесінде дәлелденген [3, 4]. Нәрестелік кезеңде пациенттерде шамамен 90% - бастапқы нәжістің өтуінің кешігуі және іш қату, іштің кебуі, құсу белгілері байқалады. Көбінесе нәрестелерде Гиршпрунгпен байланысты энтероколит дамуы мүмкін, бұл осы науқастарда өлімнің негізгі себебі болып табылады. Гиршпрунг ауруымен байланысты энтероколит ауыр диареямен, дене қызуының жоғары болуымен және іш өтімсіздігімен сипатталады.

Шетелдік басылымдарының мәліметтері бойынша-операцияға дейін 6-60%-де және операциядан кейінгі кезеңде 25-37%-де Гиршпрунг ауруына байланысты энтероколит байқалады. Бұл патологиядан болатын өлім 1%-ден 10%-ға дейін жетуі мүмкін [3-5].

Гиршпрунг ауруының ауыр түрінде клиникалық көрініс төмен ішек өтімсіздігі, некротикалық энтероколиттің көрінісі, баланың өмірінің алғашқы күндеріндегі соқыр ішектің перфорациясы және перитонит түрінде көрінеді, клиникасы көптеген патологияға ұқсас болғандықтан, бұл жаңа туған кезеңде диагноз қоюды қиындатады [6, 7].

Гиршпрунг ауруының диагностикасы әдетте белгілі бір симптомдар кешеніне және рентгендік мәліметтерге, ирригографиялық зерттеулер негізінде қойылады, бірақ қорытынды диагноз ішекті гистопатологиялық зерттеу қорытындысына байланысты [8].

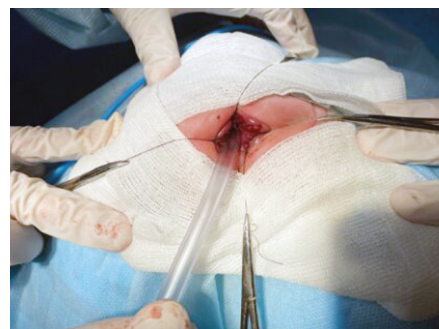
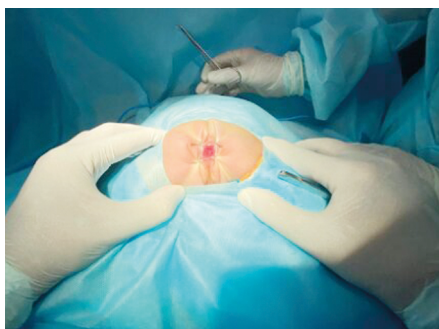
Аурудың микроскопиялық ерекшелігі ішектің зақымдалған сегментінің шырышасты және бұлшықетаралық өрімінде ганглий жасушаларының болмауы (аганглиоз). Гиршпрунг ауруы гистологиялық тұрғыдан диаметрі 40 микроннан асатын үлкен жүйке сабақтарымен сипатталады. Олар шағын және оларда ганглион жасушалары жоқ. Неонатальды кезеңде шырышасты нерв жасушалары оңай танымалы мүмкін, өйткені олар әдетте сараланбайды. Нейрондарға тән ядролық және цитоплазмалық ерекшеліктер болмауы мүмкін. Гиршпрунг ауруының гистопатологиясы күрделі, гематоксин-эозинді бояудың классикалық әдісімен диагноз қоюда қиындықтар бар. Кейде гистологиялық зерттеу жалған теріс нәтиже беруі мүмкін [9, 10]. Сондықтан соңғы жылдары Гиршпрунг ауруы диагнозын дәл тексеру үшін кальретинин сияқты әртүрлі иммуногистохимиялық маркерлерді қолдану өзекті болды.

2004 жылы Баршак және басқа авторлар Гиршпрунг ауруы бар науқастарда жүйке талшықтарында кальретинин экспрессиясы жоқ екенін көрсетті. Кальретинин-Д витаминіне тәуелді, интрамуральды ганглиялар шығаратын кальцийді байланыстыратын ақуыз. Зерттеу кезінде бұл ақуыздың болмауы Гиршпрунг ауруының дәлелі болды. Кальретининге қарсы моноклоналды антидене ганглион жасушаларының 80%-ын бояйды. Кальретининмен иммуногистохимия әдісі басқа әдістермен салыстырғанда бірқатар практикалық артықшылықтары бар [9].

Гиршпрунг ауруы бар балалардың өмір сүру сапасы айтарлықтай төмен, нәжісті ұстамау көріністерімен, операциядан кейінгі іш қатумен байланысты, бұл олардың әлеуметтік және эмоционалдық әл-ауқатына теріс әсер етеді [11, 12]. Соңғы онжылдықтарда бұл патологияны түсінуде, хирургиялық емдеу техникасында елеулі өзгерістер болды. Сонымен қатар, тоқ ішектің туа біткен аганглиозының клиникалық диагностикасы әлі де қиын, сондықтан өте өзекті мәселе, оның шешімі балалар өлімі мен мүгедектік көрсеткішін төмендетуге ықпал етеді.

Зерттеудің мақсаты – Гиршпрунг ауруын диагностикалаудағы кальретининнің тиімділігіне баға беру.

Материалдар мен әдістері: 2017 жылдан 2022 жылға дейін 0-ден 3 айға дейін емделген пациенттердің медициналық тарихы және олардың гистопатологиялық материалдары талданды. Алдымен науқастардың тускен кездегі жалпы жағдайы, Гиршпрунг ауруына тән симптомдары сараланды. Аурудың негізгі клиникалық көріністері болып, іштің қатуы, метеоризм, туғаннан кейін ішек өтімсіздігі клиникасы байқалған, салмақ қосуының томендеуі. 90% сәбилерде клиникасында меконийдің 48 сағатқа дейін кешеуілдеуі байқалған. Гиршпрунг ауруының негізгі диагностикалық әдістері: ирригографиямен ирригоскопия, ультрадыбыстық зерттеу, нейросонография, биопсиялық материалды гематоксин-эозинмен гистопатологиялық зерттеу және моноклоналды антидене, кальретининмен иммуногистохимия әдісі қолданылды. Ғылыми жұмыс аясында 21 (34%) пациентте *Ret* генінің 10, 11 экзондарындағы патогендік нұсқаларды іздеу мақсатында тікелей автоматты секвенирлеу әдісін қолдана отырып генетикалық зерттеу жүргізілді. Генетикалық талдау жасар алдында, ата-аналарынан келісім алынды. Ректосигмоидты формасы анықталған балаларға бір кезеңді, оңтайландырылған трансанальді проктопластика операциясы жасалды. Операция кезінде науқас ішімен, төмен қаратып жатқызылады, жамбас бөлігі көтеріледі. Бастау үшін анаус аймағына өздігінен ұсталатын ретрактор орнатылады немесе ұстағыш тігістер, анальды жиікті тарту мақсатында (1а - сурет). Әрі қарай, тісті сызықтан 1 см жоғары ішек шеңбері бойынша шырышты қаатына ұстағыш ілгіштер салып, тік ішек қабырғасының бүкіл қалыңдығын экстректальды бөлумен дөңгелек толық қабатты кесу жасалады. Зақымданған тоқ ішектің рекосигмоидты бөлімі төмен түсіріледі (1ә - сурет). Тоқ ішектің зардап шеккен бөлімі бөлінгеннен кейін, колоанальды анастомозбен төмендетілген тоқ ішектің кесілуі жасалады. (1б - сурет).



Сурет – 1. Трансанальді проктопластика ота кезеңдері
Figure 1 – Stages of transanal proctoplasty

Биопсиялық материалдарды гистологиялық зерттеу алдымен гематоксилин-эозин бояуын қолдану арқылы жүргізілді. Ганглион жасушалары – 60 (100%) пациенттің 50 (81%)-де анықталмады. 9 (14%) науқаста қарапайым әдіспен диагноз қоюда қиындықтар байқалды. Әрі қарай, иммуногистохимия арқылы барлық биопсия үлгілерінде кальретинин экспрессиясының болуы немесе болмауы анықталды. Қалыпты жағдайда интрамуральді ганглий жасушалары анықталып, реакция оң нәтиже көрсетеді (2Б сурет).

Нәтижелері: Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығында 2017 – 2022 жылдар аралығында 3 айға дейінгі 61 пациент өтті. Гендерлік арақатынас, ұл балалар 48 (77,2%) құраса, 13 (22,8%) қыздар болды.

Жаңа туған кезеңде түскен балалар саны – 18 (30%), 28 күннен 2 айға дейін – 22 (36%) және 2 айдан 3 айға дейін – 21 (34%) құрады. Ауруханаға түскен кезде 32 (53%) баланың жағдайы орташа ауырлықта болса, 29 (47%) баланың жағдайы ауыр болып анықталды (1 кесте).

Кесте 1 – Стационарға түскен балалардың жас ерекшеліктері
Table 1 – Age characteristics of hospitalized children

Жас ерекшеліктері	Жалпы саны (n)	Пайыздық мөлшері (%)
Туғаннан – 28 күнге дейін	18	30
29 күннен – 2 айға дейін	22	36
2 айдан – 3 айға дейін	21	34
Барлығы	61	100

Қабылдау кезіндегі балалардың жағдайы 29-да (47%) орташа ауырлық дәрежесінде болса, 32 балада (53%) ауыр деп бағаланды. Аурудың анамнезін зерттеу кезінде меконийдің өтуінің 2 тәулікке дейін кешігуі 83%-да (50), 3-4 тәулікке дейін 11%-да (7) байқалды, қалған 5,5%-да (4) ішек өтімсіздігі клиникасымен туылғаннан соң келіп түскен. Зерттеу тобының барлық балалары мерзіміне жетіп туылған. Салмақ санаттарын талдау екі кезең бой-

ынша бағаланды: туылған кездегі салмағы және стационарға түскен кездегі салмағы. Сонымен, Гиршпрунг ауруы бар балаларда туылған кездегі орташа дене салмағы (медиана) – 3575 грамм, ал ауруханаға жатқызылған кездегі орташа дене салмағы – 4750 грамм құраған.

Нозологиялық құрылымы бойынша зерттелген пациенттерде аурудың ректосигмоидты, субтотальді және тотальді түрлері анықталды (2 кесте).

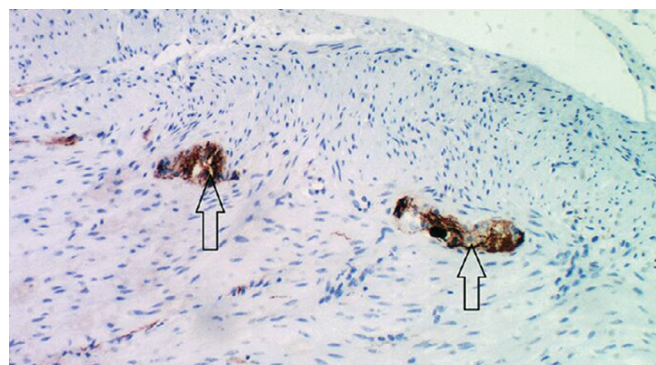
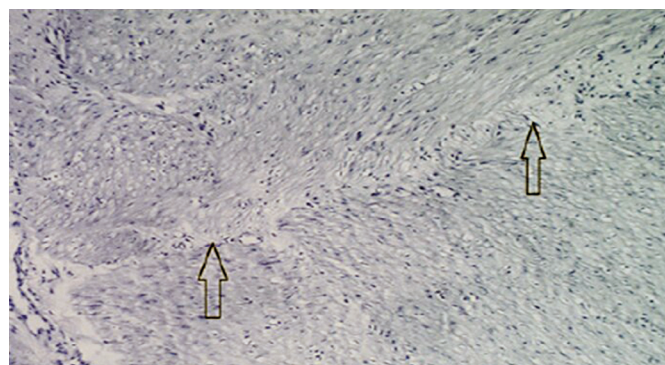
Кесте 2 – Гиршпрунг ауруының нозологиялық құрылымы
Table 2 – Nosological structure of Hirschsprung's disease

Нозологиялық түрі	Жалпы саны (n)	Пайыздық өлшері (%)
Ректосигмоидтық түрі	50	81
Субтотальді түрі	9	15
Тотальді түрі	2	3,2
Барлығы	61	100

Генетикалық талдау нәтижесінде 3 (14%) пациентте Ret генінің патогендік нұсқасы табылды. 57 (93%) науқасқа ота жасалды. Swenson бойынша трансанальді проктопластика – 46 (80%), 9-да колостомия (15%), 2-де илеостомия (3,5%).

Гиршпрунг ауруына тән кальретинин иммунореактивті нервтердің жоғалуы 96% (59) жағдайларда байқалды

(2А сурет). Иммуногистохимиялық перпараттарды сипаттау кезінде Гиршпрунг ауруына тән ганглий жасушаларынсыз бос жүйке талшықтарының гипертрофиясы 36 (59%) науқастың препараттарында байқалса, ал 23 (38%) науқаста аганглиозды жүйке талшықтарының бірен-саран болуы немесе мүлдем болмауымен сипатталды.



Сурет – 2. Кальретининмен иммуногистохимия препараттары: А – теріс нәтиже; Б – оң нәтиже
Figure 2 – Immunohistochemical preparations with calretinin: A – negative; B – positive

Гиршпрунг ауруының тотальді түрімен ауыратын науқастарда 2 (5%) өлімі анықталды. Жүргізілген операциялардан кейінгі асқынулар байқалмады. Трансанальды эндоректальды проктопластика отасы жасалған балаларға кестеге сәйкес ануысты буждау тағайындалды. Барлық балалар үйге шығарылды.

Талқылау: Нәрестелік кезеңде Гиршпрунг ауруының клиникасының алуан-түрлі болуына байланысты көп жағдайда анықталмай қалады. Ол жаңа туған нәрестеде іш қату белгілерімен, іш көлемінің ұлғаюымен байқалады. Меконийдің кешеуілдеуі 90% жағдайда байқалған. Ауруханаға келу көрсеткіштері 2 және 3 айлық жаста жиірек анықталды. Түскен кездегі жалпы жағдайлары 47%-да ауыр деп бағаланды. Гиршпрунг ауруының ректосигмоидтық түрі 82% анықталды. Осы топтағы науқастарға Swenson бойынша трансанальды эндоректальды проктопластика операциясы жасалды. Операциядан кейінгі ерте және кеш болатын асқыну белгілері байқалмады. Осы зерттелген топтағы өлім көрсеткіші 5% құрады. Өлім себебі болып Гиршпрунг-

ассоцирленген энтероколит табылды. Гиршпрунг ауруының дамуында генетикалық бұзылыстарының жиілігі зерттеуге кірген науқастарда 14% құрады. Бұл көрсеткіш әлемдік мәліметтерге сәйкес келеді [12]. Кальретинин антиденесімен иммуногистохимиялық зерттеу 54 (96%) науқаста кальретинин экспрессиясының жоқ екенін анықтады.

Қорытынды: Гиршпрунг ауруы ауыр туа біткен ішек патологиясы болып табылады. Қазіргі таңда емдеудің жалғыз жолы ол хирургиялық ем және күрделі, көпсатылы реконструктивтік операцияны талап етеді. Гиршпрунг ауруының ректосигмоидтық түрінде хирургиялық емдеудің таңдауы болып, Swenson бойынша трансанальды эндоректальды проктопластика операциясы анықталды. Гиршпрунг ауруының дамуында генетикалық бұзылыстың бар екені анықталды. Бұл көрсеткіш әлемдік мәліметтерге сәйкес келеді [12]. Кальретинин антиденесімен иммуногистохимиялық зерттеу Гиршпрунг ауруының диагностикалауда өте маңызды құрал болды және қорытынды клиникалық диагнозды қоюға мүмкіндік берді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Джорджесон К., Мюнстерер О., Мокрушина О.Г. Болезнь Гиршпрунга // В кн.: Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей. Национальное руководство / под ред. Козлова Ю.А., Подкаменева В.В., Новожилова В.А. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 446 с. [Dzhordzheson K., Myunsterer O., Mokrushina O.G.. Bolezni' Girshprunga. // V kn.: Neproxodimost' zheludochno-kishechnogo trakta u detej. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. Kozlova Yu.A., Podkameneva V.V., Novozhilova V.A. - M.: GE'OTAR-Media, 2017. – 446 с. (in Russ.)]. – ISBN 978-5-9704-4127-5. <https://www.geotar.ru/lots/NF0006695.html>
2. Каган А.В., Котин А.Н., Караваева С.А., Кесаева Т.В. Проблемы диагностики болезни Гиршпрунга у новорожденных: клинические примеры // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – №1. – С. 83-90 [Kagan A.V., Kotin A.N., Karavaeva S.A., Kesaeva T.V. Problemy diagnostiki bolezni Girshprunga u novorozhdennyh: klinicheskie primery // Pediatr. – 2020. – Т. 11. – №1. – С. 83-90 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED11183-90>
3. Amiel J., Sproat-Emison E., Garcia-Barcelo M., Lantieri F., Burzynski G., Borrego S., Pelet A., Arnold S., Miao X., Griseri P., Brooks A.S., Antinolo G., L de Pontual, Clement-Ziza M., Munnich A., Kashuk C., West K., Wong K.K., Lyonnet S., Chakravarti A., Tam P.K., Ceccherini I., Hofstra R.M., Fernandez R. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review // J. Med. Genet. – 2008. – Vol. 45. – P. 1-14. <http://doi.org/10.1136/jmg.2007.053959>
4. Chakravarti A., McCallion A.S., Lyonnet S. Hirschsprung Disease // В кн.: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, eds. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease – New York: McGraw Hill, 2019. <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709&ionid=225899656>
5. Heuckeroth, R. Hirschsprung disease – integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 15. – P. 152–167. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.149>
6. Говорухина О. А. Причины развития послеоперационного энтероколита при болезни Гиршпрунга у пациентов детского возраста // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, №4. [Govoruhina O. A. Prichiny razvitiya posleoperacionnogo enterokolita pri bolezni Girshprunga u pacientov detskogo vozrasta // Novosti hirurgii. – 2019. – Т. 27, №4 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2019.4.369>
7. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Королев Г.А. Энтероколит у детей с болезнью Гиршпрунга // Биомед. Социол. – 2018. – Т. 3, №4. – С. 103-107. [Morozov D.A., Pimenova E.S., Korolev G.A. Enterokolit u detej s boleznyu Girshprunga // Biomed. Social. – 2018. – Т. 3, №4. – С. 103-107 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-4-103-107>
8. Lorig F., Boeckxstaens G.E, Benninga M.A. Symptomatology, pathophysiology, diagnostic work-up, and treatment of Hirschsprung disease in infancy and childhood // Gastroenterology. Rep. – 2007. – Vol 9(3). – P. 245-253. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0026-z>
9. Barshack I., Fridman E., Goldberg I., Chowers Y., Kopolovic J. The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57. – P. 712–716. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2004.016030>
10. Alexandrescu S., Rosenberg H., Tatevian N. Role of calretinin immunohistochemical stain in evaluation of Hirschsprung disease: an institutional experience // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 6(12). – P. 2955-2961. www.ijcep.com/ISSN:1936-2625/IJCEP1310037
11. Langer J.C., Rollins M.D., Levitt M., Gosain A., L de la Torre, Kapur R.P., Cowles R.A., Horton J., Rothstein D.H., Goldstein A.M. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease // Pediatr. Surg. Int. – 2017. – Vol. 33. – P. 523 -526. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4066-7>
12. Kumari M., Das Ch., Mukhopadhyay M., Dev Patra R., Kumar Mitra P., Mukhopadhyay B. A Study on Genetic Polymorphism of RET Proto-Oncogene in Hirschsprung's Disease in Children // Afr. J. Paediatr. Surg. – 2020. – Vol. 17. – P. 104-107. https://doi.org/10.4103/ajps.ajps_69_17

REFERENCES

1. Джорджесон К., Мюнстерер О., Мокрушина О.Г. Болезнь Гиршпрунга. В кн: Козлов Ю.А., Подкаменев В.В., Новожилов В.А., ред. *Непроеходимость желудочно-кишечного тракта у детей. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. с. 446-464. ISBN 978-5-9704-4127-5.
Georgeson K, Myunsterer O, Mokrushina OG. Hirschsprung's disease. In: Kozlov YA, Podkamenev VV, Novozhilov VA, editors. *Obstruction of the gastrointestinal tract in children. National Guide*. M.: GEOTAR-Media; 2017. p. 446-464. ISBN 978-5-9704-4127-5. (In Russ.).
<https://www.geotar.ru/lots/NF0006695.html>
2. Каган А.В., Котин А.Н., Караваева С.А., Кесаева Т.В. Проблемы диагностики болезни Гиршпрунга у новорожденных: клинические примеры. *Педиатр*. 2020;1(11):83-90.
Kagan AV, Kotin AN, Karavaeva SA, Kesaeva TV. Problems in diagnosing Hirschsprung's disease in newborns: clinical examples. *Pediatrician*. 2020;1(11):83-90. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/PED11183-90>
3. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, Miao X, Griseri P, Brooks AS, Antinolo G, L de Pontual, Clement-Ziza M, Munnich A, Kashuk C, West K, Wong KK, Lyonnet S, Chakravarti A, Tam PK, Ceccherini I, Hofstra RM, Fernandez R. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008;45:1-14.
<http://doi.org/10.1136/jmg.2007.053959>
4. Chakravarti A, McCallion AS, Lyonnet S. Hirschsprung Disease. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. NY: McGraw Hill; 2019.
<https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709&ionid=225899656>
5. Heuckeroth, R. Hirschsprung disease – integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:152-167.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.149>
6. Говорухина О.А. Причины развития послеоперационного энтероколита при болезни Гиршпрунга у пациентов детского возраста. *Нов хир*. 2019;4(27).
Govoruhina OA. Reasons for the development of postoperative enterocolitis in Hirschsprung's disease in pediatric patients. *Nov khir*. 2019;4(27). (In Russ.).
<https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2019.4.369>
7. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Королев Г.А. Энтероколит у детей с болезнью Гиршпрунга. *Биомед Социал*. 2018;4(3):103-107.
Morozov DA, Pimenova ES, Korolev GA. Enterocolitis in children with Hirschsprung's disease. *Biomed Sociol*. 2018;4(3):103-107. (In Russ.).
<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-4-103-107>
8. Lorig F, Boeckxstaens GE, Benning MA. Symptomatology, pathophysiology, diagnostic work-up, and treatment of Hirschsprung disease in infancy and childhood. *Gastroenterology Rep*. 2007;9(3):245-253.
<https://doi.org/10.1007/s11894-007-0026-z>
9. Barshack I, Fridman E, Goldberg I, Chowers Y, Kopolovic J. The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease. *J Clin Pathol*. 2004;57:712-716.
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2004.016030>
10. Alexandrescu S, Rosenberg H, Tatevian N. Role of calretinin immunohistochemical stain in evaluation of Hirschsprung disease: an institutional experience. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(12):2955-2961.
www.ijcep.com/ISSN:1936-2625/IJCEP1310037
11. Langer JC, Rollins MD, Levitt M, Gosain A, L de la Torre, Kapur RP, Cowles RA, Horton J, Rothstein DH, Goldstein AM. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int*. 2017;33:523-526.
<https://doi.org/10.1007/s00383-017-4066-7>
12. Kumari M, Das Ch, Mukhopadhyay M, Dev Patra R, Kumar Mitra P, Mukhopadhyay B. A study on Genetic Polymorphism of RET Proto-Oncogene in Hirschsprung's Disease in Children. *Afr J Paediatr Surg*. 2020;17:104-107.
https://doi.org/10.4103/ajps.ajps_69_17

Авторлар деректері:

Каукенбаева Г.Т. (хат жазушы автор) – Докторант, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» ҰАҚ; Жоғары санатты дәрігері, неонатальді хирург, «ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87052318408, e-mail: kaukenbaeva.gulmira@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>

Боранбаева Р.З. – медицина ғылымдарының докторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» ҰАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87770277610, e-mail: riza.bor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Аипов Р.Р. – медицина ғылымдарының докторы, «Педиатрия мектебінің» деканы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» ҰАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87772399950, e-mail: Rassulbek71@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2832-5495>

Алтынбаева Г.Б. – Phd, Педиатрия бөлімінің басшысы, «ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87015597871, e-mail: gulmira_allynbaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>

Калабаева М.М. – хирургия бөлімшесінің меңгерушісі, «ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87013227648, e-mail: kalabayeva.m.m@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2357-9396>

Махнева А.Ф. – медицина ғылымдарының докторы, патоморфолог дәрігері, «ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87013227777, e-mail: dandelionwine@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-7116>

Бекишева А.Н. – медицина ғылымдарының докторы, патоморфолог дәрігері, «ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87715013400, e-mail: scorpion_72_27@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3595-5574>

Байгуттиева А.А. – Неонатология және нәрестелер хирургиясы бөлімшесінің меңгерушісі, «ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: baiguttieva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9203-9504>.

Аширбай К.С. – Неонатальді хирург, докторант 1 курс, «ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: 87019467515, e-mail: kana_089@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-0364>

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Каукенбаева Г.Т., «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» ҰАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, Самал-3 ықшам ауданы, 15 кв.

Авторлардың қосқан үлесі:

тұжырымдамасына – **Каукенбаева Г.Т., Аипов Р.Р., Боранбаева Р.З.**

ғылыми дизайнына – **Каукенбаева Г.Т., Алтынбаева Г.Б.**

мәлімделген ғылыми зерттеуді жүзеге асыруына – **Каукенбаева Г.Т., Махнева А.Ф., Бекишева А.Н., Калабаева М.М.**

мәлімделген ғылыми зерттеудің интерпретациясына – **Каукенбаева Г.Т., Калабаева М.М., Әшірбай Қ.С.**

ғылыми мақаланың құрылуына – **Каукенбаева Г.Т., Алтынбаева Г.Б., Байгуттиева А.А.**

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.

Authors' details:

Kaukenbayeva G.T. (corresponding author) – Doctoral student, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC; senior doctor, neonatal surgeon, «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87052318408, e-mail: kaukenbayeva.gulmira@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>

Boranbayeva R.Z. – Doctor of Medical Sciences, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87770277610, e-mail: riza.bor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Aipov R.R. – Doctor of Medical Sciences, Dean of "School of Pediatrics", «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87772399950, e-mail: Rassulbek71@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2832-5495>

Altynbayeva G.B. – Phd, Head of Pediatrics Department, «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87015597871, e-mail: gulmira_altynbayeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>

Kalabayeva M.M. – Head of the Surgery Department of «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87013227648, e-mail: kalabayeva.m.m@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2357-9396>

Makhneva A.F. – Doctor of Medical Sciences, Pathomorphologist of «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87013227777, e-mail: dandelionwine@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-7116>

Bekisheva A.N. – Doctor of Medical Sciences, Pathomorphologist of «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87715013400, e-mail: scorpion_72_27@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3595-5574>

Baiguttieva A.A. – Head of the Department of Neonatology and Infant Surgery of «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, e-mail: baiguttieva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9203-9504>

Ashirbai K.S. – Neonatal surgeon, 1st year «Doctoral student, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87019467515, e-mail: kana_089@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-0364>

Address for correspondence: Kaukenbayeva G.T., «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Samal-3 mcr. 15, Almaty 050059, the Republic of Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – Kaukenbayeva G.T., Aipov R.R., Boranbayeva R.Z.,

study design – Kaukenbayeva G.T., Altynbayeva G.B.,

execution of the study – Kaukenbayeva G.T., Makhneva A.F., Bekisheva A.N., Kalabayeva M.M.

interpretation of the study – Kaukenbayeva G.T., Kalabayeva M.M., Ashirbai K.S.

preparation of the manuscript – Kaukenbayeva G.T., Altynbayeva G.B., Baiguttieva A.A.

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.97-101>

УДК: 618.3-06

Клинический случай пролонгирования беременности женщины в вегетативном состоянии

Ш.К. Сармулдаева¹, В.И. Пак², Т.А. Кочеткова², Ж.Н. Кыпшакбаева²,
Ш.У. Алиева³

¹ТОО «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан;
²КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №1», Алматы, Республика Казахстан;
³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,
Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Проблема материнской смертности актуальна для всех стран мира. Помимо акушерских причин существуют причины, не связанные с беременностью, которые также являются опасными для жизни матери и плода.

Цель исследования – представление клинического случая ведения беременности и родоразрешения пациентки после тяжелой травмы центральной нервной системы, как пример алгоритма взаимодействия различных специалистов до доношенного срока и родоразрешения.

Материалы и методы: В статье описан клинический случай пролонгированной беременности и успешного родоразрешения у женщины, 73 дня находившейся в коме после тяжелой аварии.

Результаты: Представленное клиническое наблюдение является крайне редким событием в отечественной медицине. Его уникальность заключается в том, что пациентка провела в состоянии комы больше 10 недель, затем пришла в себя, доносила беременность до положенного срока и была своевременно родоразрешена.

Заключение: Согласованный междисциплинарный подход, индивидуальная программа интенсивной терапии с учетом типа и степени повреждения центральной нервной системы, материнского статуса, гестационного возраста и состояния плода позволяет добиться значительных результатов в лечении и дать шанс на жизнь еще неродившемуся ребенку.

Ключевые слова: беременность, роды, кома, авария, черепно-мозговая травма.

Для цитирования: Сармулдаева Ш., Пак В., Кочеткова Т., Кыпшакбаева Ж., Алиева Ш. Клинический случай пролонгирования беременности женщины в вегетативном состоянии // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 112-117.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.97-101>

Clinical case of pregnancy prolongation in a woman in a vegetative state

Sh.K. Sarmuldayeva¹, V.I. Pak², T.A. Kochetkova², Zh.N. Kypshakbayeva²,
Sh.U. Alieva³

¹«Institute of Reproductive Medicine» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
²«City Clinical Hospital No. 1» MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
³«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Maternal mortality is a vital issue worldwide. In addition to obstetric reasons, there are causes unrelated to pregnancy that are equally dangerous for the lives of the mother and fetus.

The study aimed to present a clinical case of pregnancy and delivery of a patient after a severe injury to the central nervous system as an example of an algorithm for the interaction of various specialists before full term and delivery.

Materials and Methods: The article describes a clinical case of a continued pregnancy and successful delivery in a woman who stayed in a coma for 73 days after a severe accident.

Results: The presented clinical observation is extremely rare for Kazakhstani medicine. It is unique since the patient remained in a coma for more than 10 weeks, then regained consciousness, carried the pregnancy to full term, and delivered on time.

Conclusion: Only a coordinated interdisciplinary approach and an individualized intensive therapy program considering the type and degree of damage to the CNS, maternal status, gestational age, and fetal condition enable significant achievements in treatment and provide a chance for the unborn to survive.

Keywords: pregnancy, childbirth, coma, car accident, traumatic brain injury.

How to cite: Sarmuldayeva Sh, Pak V, Kochetkova T, Kypshakbayeva Zh, Alieva Sh. Clinical case of pregnancy prolongation in a woman in a vegetative state. *Reprod. Med.* 2023;(4):112-117.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.97-101>

Вегетативті күйде жатқан әйелдің жүктілігін ұзарту туралы клиникалық жағдай

Ш.К. Сармұлдаева¹, В.И. Пак², Т.А. Кочеткова², Ж.Н. Кыпшақбаева², Ш.У. Алиева³

¹«Репродуктивті медицина институты» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«№1 Қалалық клиникалық аурухана» ШЖҚ МҚК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

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

АНДАТПА

Өзектілігі: Ана өлімі мәселесі әлемнің барлық елдері үшін өзекті. Акушерлік себептерден басқа, жүктілікке байланысты емес, сонымен қатар ана мен ұрықтың өміріне қауіп төндіретін себептер бар.

Зерттеудің мақсаты – орталық жүйке жүйесінің ауыр жарақатынан кейін науқастың жүктілігі мен босануының клиникалық жағдайын, толық мерзімге және босануға дейін әртүрлі мамандардың өзара әрекеттесу алгоритмінің мысалы ретінде көрсету.

Материалдар мен әдістері: Мақалада ауыр жазатайым оқиғадан кейін 73 күн бойы кома жағдайында болған әйелде ұзаққа созылған жүктілік пен сәтті босанудың клиникалық жағдайы сипатталған.

Нәтижелері: Ұсынылған клиникалық бақылау отандық медицинада өте сирек кездесетін оқиға болып табылады. Оның бірегейлігі – науқастың 10 аптадан астам уақыт комада жатып, кейін есін жиып, жүктілікті толық мерзімге дейін жеткізіп, уақытында босануында.

Қорытынды: Үйлестірілген пәнаралық тәсіл, орталық жүйке жүйесінің зақымдану түрі мен дәрежесін, ананың жағдайын, жүктілік мерзімін және ұрықтың жағдайын ескере отырып, жеке қарқынды терапия бағдарламасы емдеуде айтарлықтай нәтижелерге қол жеткізуге және әлі туылмаған нәрестеге өмір сүруге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: жүктілік, босану, кома, жазатайым оқиға, бас сүйек пен ми зақымы.

Введение: В настоящее время проблема материнской смертности актуальна во всех странах, и Казахстан не является исключением. Несмотря на то, что первые места занимают акушерские причины (кровотечения, гипертензивные осложнения) и коронавирусная инфекция в 2021 году, травмы, аварии и другие экстренные ситуации продолжают уносить материнские жизни [1]. Огромная проблема состоит в том, что частота таких случаев редка и ведение подобных пациенток создает множество вопросов для клиницистов. В доступной литературе описано не так много случаев тяжелых черепно-мозговых травм у беременных с положительным исходом, особенно когда женщина беременна и в состоянии вегетативной комы [2-4]. Кома, в истинном понимании, снаподобное состояние, продолжающаяся не более 3 недель, после чего переходит в стадию вегетативного состояния как этап восстановления сознания. Число зарегистрированных случаев вегетативного состояния у пациентов – 100 на 1 млн населения. Эта категория пациентов остается terra incognita даже для междисциплинарного анализа неврологов и реаниматологов. Между тем эмоциональные и финансовые затраты на курацию этой категории пациентов значительные [5]. Существуют определенные правила ведения таких пациенток, однако не отработаны вопросы родоразрешения и возможности введения тех или иных препаратов с точки зрения пролонгирования беременности [6-8]. В Казахстане до последнего времени подобных публикаций в доступной литературе найти не удалось. Учитывая исключительность данной ситуации, мы представили клинический случай вынашивания беременности в состоянии вегетативной комы после черепно-мозговой травмы.

Цель исследования – представление клинического случая ведения беременности и родоразрешения пациентки после тяжелой травмы ЦНС, как пример алгоритма вза-

имодействия различных специалистов до доношенного срока и родоразрешения.

Материалы и методы: В статье описан клинический случай пролонгированной беременности и успешного родоразрешения у женщины, 73 дня находившейся в коме после тяжелой аварии.

Информация о пациентке: Беременная К., 35 лет, 15.10.2022 года при сроке беременности 13-14 недель, попала в аварию, в результате столкновения легковой и грузовой автомашины, которая была госпитализирована в центральную районную больницу. Данная беременность третья. Первая беременность закончилась самостоятельными родами без осложнений, вторая беременность – кесарево сечение по поводу тазового предлежания плода. Состояние при поступлении крайне тяжелое, обусловленное сочетанной травмой головы, грудной клетки и живота. Сознание – сопорозное, в контакт вступала с трудом. Уровень сознания по шкале Глазго 9 баллов. Анизокория слева. Фотореакция сохранена. Отмечалось двигательное возбуждение, повышение мышечного тонуса. На 2е сутки (17.10.2022) после стабилизации состояния проведена диагностическая лапаротомия с целью выявления повреждения внутренних органов, на 4 сутки (19.10.2022) – трахеостомия. На 5 сутки (20.10.2022) у пациентки развилась застойная пневмония. Через 47 дней (01.12.2022) с момента аварии при сроке 19-20 недель беременная переведена в городскую клиническую больницу для дальнейшей реабилитации и решения вопроса по тактике ведения беременности. В течение 73 дней после травмы беременная находилась в состоянии вегетативной комы (по шкале Глазго – 10 баллов), не реагировала на речь, была не доступна продуктивному контакту, дышала через трахеостомическую трубку, питание подавалось через назогастральный зонд.

Диагностика: Диагноз при поступлении в городскую клиническую больницу: сочетанная травма. Закрытая тяжелая черепно-мозговая травма от 15.10.2022. Ушиб головного мозга тяжелой степени, промежуточный период. Вегетативное состояние. Тетрапарез до плегии в левых конечностях. Закрытый перелом скуловой кости слева без смещения костных отломков. Закрытая тупая травма грудной клетки. Консолидированный перелом ключицы слева. Ушиб сердца. Ушиб левого легкого. Закрытая тупая травма живота. Ушиб передней брюшной стенки. Сочетанная травма. Подкожное кровоизлияние эпигастральной области. Кровоподтеки обеих нижних конечностей. Правосторонняя нижнедолевая пневмония средней степени тяжести смешанного генеза-посттравматического, застойного. Дыхательная недостаточность 2. Токсический гепатит смешанного генеза (цитолитического, холестатического). Железодефицитная анемия средней степени. Беременность 20 недель 4 дня. Инфицированные пролежни в области ягодиц и крестца 3 степени. Инфекция мочевыводящих путей.

Проведение некоторых, диагностических и лечебных манипуляций у данной пациентки было крайне ограничено с учетом тяжести ее состояния и наличия беременности.

Далее представлены результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, которые удалось провести. Многие исследования проводились неоднократно, в статье мы не стали представлять все результаты, так как многие из них дублировали друг друга. Нами были отобраны те заключения, которые в полной мере дают представление о состоянии пациентки.

Компьютерная томография головного мозга от 05.12.2022. Заключение: травматическая субдуральная гематома в лобно-височной области справа и левой теменной области. Консолидированный перелом дуги скуловой кости слева. Консолидированный перелом задней-латеральной стенки левой гайморовой пазухи. Тень назогастрального зонда.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) от 06.12.2022. Заключение: Регистрируются мышечные артефакты из-за тонического напряжения мышц туловища, шеи и головы, движений правой руки. Патологическая дезорганизованная ЭЭГ. Регистрируется по всем отведениям преимущественно нерегулярный бета ритм, единичные нерегулярные модуляции альфа-ритма на фоне диффузной тета-дельта активности. Диффузная выраженная билатеральная бета-тета-дельта дизритмия. Реакции активации и гипервентиляции не проведены из-за тяжести состояния больной. Зональные различия отсутствуют. Выраженная дисфункция корково-подкорковых связей и каудальных структур ствола мозга. Эпилептиформная активность в виде острых волн в лобно-височно-теменных отделах.

ЭЭГ от 19.12.2022. Заключение: Патологическая дезорганизованная ЭЭГ. Регистрируется по всем отведениям преимущественно нерегулярный бета ритм, единичные нерегулярные модуляции альфа-ритма на фоне диффузной тета-дельта активности. Диффузная выраженная билатеральная бета-тета-дельта дизритмия. Реакции активации и гипервентиляции не проведены из-за тяжести состояния больной. Зональные различия отсутствуют. Выраженная дисфункция корково-подкорковых связей и каудальных структур ствола мозга. Эпилептиформная активность в виде острых волн в лобно-височно-теменных отделах. Регистрируются мышечные артефакты из-за тонического напряжения мышц туловища, шеи и головы, движений правой руки.

ЭЭГ от 09.01.2023. Заключение: Регистрируются единичные мышечные артефакты из-за вынужденного положения головы и шеи. Заключение: Патологическая дезорганизованная ЭЭГ. Регистрируется по всем отведениям преимущественно нерегулярный бета ритм, альфа-ритм не регистрируется. Диффузная выраженная билатераль-

ная бета-тета-дельта дизритмия. Реакции активации и гипервентиляции не проведены из-за тяжести состояния больной. Зональные различия отсутствуют. Выраженная дисфункция корково-подкорковых связей и каудальных структур ствола мозга. Эпилептиформной активности нет. Регистрируется некоторая положительная динамика в виде отсутствия эпилептиформной активности в сравнении с ЭЭГ от 06.12.2022 г. и ЭЭГ от 19.12.22 г.

ЭЭГ от 31.01.2023. Заключение: Регистрируются единичные мышечные артефакты из-за движений головы и туловища. Заключение: Патологическая десинхронная ЭЭГ. Регистрируется по всем отведениям преимущественно нерегулярный бета ритм, единичные модуляции альфа-ритма в теменно-затылочных отделах. Диффузная выраженная билатеральная бета-тета дизритмия. Реакции активации и гипервентиляции не проведены из-за тяжести состояния больной. Зональные различия отсутствуют. Выраженная дисфункция корково-подкорковых связей и каудальных структур ствола мозга. Эпилептиформной активности нет. Регистрируется некоторая положительная динамика в виде отсутствия эпилептиформной активности, появление синхронизированной бета-активности, единичные модуляции альфа-волн, в сравнении с ЭЭГ от 05.12.2022 г., ЭЭГ от 19.12.22 г., ЭЭГ 09.01.23 г.

Нами описаны результаты ЭЭГ в динамике именно с целью представления мониторинга тяжести состояния и выхода из него.

Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения от 06.12.2022. Заключение: застойная правосторонняя нижнедолевая пневмония. Хронический бронхит. Гипостатическое изменение легких.

Ультразвуковая доплерография брахицефального ствола от 06.12.2022. Заключение: Снижение скоростных показателей кровотока по левой позвоночной артерии в V1 и V2 сегменте. Повышение сосудистого сопротивления по экстракраниальным артериям.

Бакпосевы биологических жидкостей были положительны на *Enterococcus faecalis* IV степени, *Streptococcus salivarius*, *Pseudomonas aeruginosa*. С целью эвакуации, пациентка получала массивную антибактериальную терапию с учетом существующей беременности.

Неоднократно вставал вопрос о прерывании беременности в связи с тяжестью состояния и невозможностью применения многих лекарственных средств, а также проведения медицинских манипуляций и полноценной реабилитации, однако прерывание беременности откладывалось, учитывая высокий риск развития гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений.

Многочисленные лабораторные обследования при поступлении и в течение 3-4 недель показали гипопротейнемию, гиперферментемию (умеренное повышение аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы), умеренную анемию, гиперфибриногеномию, снижение протромбинового индекса, лейкоцитирию, бактериурию.

В течение всего периода нахождения пациентки в состоянии вегетативной комы, **динамический мониторинг состояния плода** проводился с 27-28 недель путем доплерометрии, с 32й недели неоднократно проводилась кардиотокография плода. Подобные исследования проводились в зависимости от состояния беременной каждые 2-3 дня, затем, после улучшения, каждые 3-5 дней.

Лечение: Проводилась интенсивная антибактериальная и симптоматическая терапии, профилактика тромбоэмболических осложнений, обработка пролежней, реабилитация совместно с профильными специалистами: невролог, хирург, пульмонолог, кардиолог, эндокринолог, реабилитолог. Врачи были крайне стеснены в выборе лекарств для беременной пациентки. В некоторых случаях приходилось назначать те медикаменты, в инструкции которых отмечалось, что применение возможно, если риск со стороны матери больше, чем риск со стороны плода.



Через 73 дня с момента аварии (27.12.2022), при сроке беременности 24-25 недель, появилась положительная динамика: пациентка вышла из вегетативного статуса, начала говорить, отвечать на вопросы, показатели биохимии постепенно нормализовались, назогастральный зонд, мочевого катетер и трахеостома были извлечены. Пролежни в динамике с заживлением, пациентка стала активнее в пределах кровати, помогала персоналу переворачивать себя, глотала самостоятельно. В 26-27 недель однократно провели профилактику респираторного дистресс-синдрома плода. С 27 до 29 недель, с целью лечения ложных схваток, пациентка получала 200 мг микронизированного прогестерона на ночь. Появление угрозы прерывания беременности могло быть связано с более активными реабилитационными мероприятиями со стороны невропатологов и реабилитологов.

Перед родоразрешением пациентка была выписана на 14 дней с целью адаптации к внебольничным условиям и снижения вероятности внутрибольничной инфекции.

Учитывая наличие рубца на матке после предыдущего кесарева сечения, на 173 сутки после аварии (06.04.2023) пациентка была родоразрешена оперативным путем в плановом порядке в сроке беременности 38 недель \pm 2 дня. Применялась тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ. Родился живой доношенный плод женского пола весом 2726,0 гр., ростом 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Околоплодные воды – светлые в умеренном количестве. Операция прошла технически без осложнений.

Ребенок находился с мамой весь послеродовый период; кроме медицинских работников, пациентке оказывали помощь родственники. Вопрос о грудном вскармливании обсуждался как с пациенткой, так и с родственниками, на которых ложилась основная тяжесть по уходу за ребенком. Вследствие тяжести состояния пациентки и невозможности ухода за ребенком самой мамы, от грудного вскармливания пришлось отказаться, лактацию подавили по обычной схеме каберголином.

В послеоперационном периоде получала антибактериальную терапию, инфузия альбумина с учетом гипопроteinемии, гипоальбуминемии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана домой с ребенком на 7 сутки после операции кесарева сечения.

Через 56 дней после родоразрешения пациентка поступила в больницу на реабилитацию в специализированное отделение. Ребенок осмотрен совместно с педиатром, состояние и развитие новорожденного соответствовало календарному возрасту.

Результаты: Таким образом, несмотря на тяжелую черепно-мозговую травму и вегетативное состояние женщины, беременность была пролонгирована при участии смежных специалистов совместно с терапией основной патологии и под строгим мониторингом состояния плода. В течение 73 дней женщина была в вегетативном состоянии, не реагировала на раздражители, не вступала в контакт. Затем в течение 100 дней пациентка была в сознании, общалась с персоналом, но с учетом тяжелых церебральных и соматических травм находилась в постельном режиме. Вопрос о досрочном прерывании беременности был актуален в течение всего времени нахождения пациентки в стационаре, однако в связи с тяжестью состояния и высоким риском осложнений, как септических, так и тромбозмических, было безопаснее пролонгировать беременность, дождавшись улучшения. Через 173 дня после аварии пациентка была благополучно родоразрешена путем операции кесарева сечения. Ребенок извлечен в удовлетворительном состоянии, находился с мамой, и в последующем на 56й день жизни его развитие соответствовало календарному возрасту.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая

Table 1 – Clinical case time scale

День после аварии / срок беременности	Состояние пациентки
2/14-15 недель	Диагностическая лапаротомия
4/14-15 недель	Трахеостомия
5/15-16 недель	Застойная пневмония
47/19-20 недель	Перевод в городскую больницу
73/24-25 недель	Выход из вегетативного состояния
173/38-39 недель	Кесарево сечение
180/после родов	Выписана домой
229/после родов	Поступила на реабилитацию

Обсуждение: Представленное клиническое наблюдение является крайне редким событием в отечественной медицине. Его уникальность заключается в том, что пациентка провела в состоянии комы больше 10 недель, затем пришла в себя, доносила беременность до доношенного срока и была своевременно родоразрешена.

Тяжелая неврологическая травма во время беременности является потенциально опасным состоянием как для матери, так и для плода. Высокий риск вторичного инфицирования с развитием гнойно-воспалительных осложнений и декомпенсации витальных функций матери вследствие возросшей нагрузки на органы и системы на фоне прогрессирующей беременности предъявляют особые требования к организации и проведению интенсивной терапии со стороны как реаниматологов, так и акушеров-гинекологов и других смежных специалистов.

На сегодняшний день опубликованы единичные статьи с рекомендациями относительно ведения таких пациенток, однако все действия медперсонала носят в определенной степени экспериментальный характер и основываются исключительно на ежедневной оценке клинического состояния матери и плода. Особое значение играет ограничение введения лекарственных препаратов, обладающих тератогенным эффектом. Их применение может быть оправдано только витальными показаниями матери, когда потенциальная польза превышает риск для плода.

Важную проблему в сложившейся ситуации представляет этическая составляющая, которая нарастает по мере прогрессирования беременности. В чью пользу должен быть сделан выбор — матери, чье состояние может усугубиться с увеличением срока беременности, или ребенка, пролонгирование внутриутробного развития которого значительно расширяет его шансы и перспективы на выживание?

В данной клинической ситуации приоритетным явилось состояние ребенка, учитывая стабильный соматический статус женщины и письменное заявление родственников. Тем не менее, мама и родственники пациентки должны быть готовы к тому, что ребенок, вынашиваемый и рожденный в подобных условиях, может иметь определенные нарушения в психосоматическом развитии и требовать длительной реабилитации.

Заключение: Таким образом, только согласованный междисциплинарный подход, индивидуальная программа интенсивной терапии с учетом типа и степени повреждения ЦНС, материнского статуса, гестационного возраста и состояния плода позволяют добиться значительных результатов в лечении матери и дать шанс на жизнь еще не рожденному плоду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Коэффициент материнской смертности, 2022 [Bjuro nacional'noj statistiki Agentstva po strategicheskomu planirovaniju i reformam Respubliki Kazahstan, Koefficient materinskoj smertnosti, 2022 (in Russ.)] https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=116&slug=-92&cat_id=3&lang=ru
2. Упрямова Е.Ю., Гридчик А.Л., Серова О.Ф., Вацик М.В., Смирнова Н.М., Шифман Е.М. Благополучное завершение беременности и родов у пациентки в коме // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2016. – №4. [Uprjamova E.Ju., Gridchik A.L., Serova O.F., Vacik M.V., Smirnova N.M., Shifman E.M. Blagopoluchnoe zavershenie beremennosti i rodov u pacientki v kome // Vestnik intensivnoj terapii imeni A. I. Saltanova. – 2016. – №4. (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/blagopoluchnoe-zavershenie-beremennosti-i-rodov-u-patsientki-v-kome>
3. Tawfik M.M., Badran B.A., Eisa A.A., Barakat R.I. Simultaneous cesarean delivery and craniotomy in a term pregnant patient with traumatic brain injury // Saudi J. Anaesth. – 2015. – P. 207-210. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.152890>
4. Kho G.S., Abdullah J.M. Management of Severe Traumatic Brain Injury in Pregnancy: A Body with Two Lives // Malays J. Med. Sci. – 2018. – Vol. 25(5). – P. 151-157. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.5.14>
5. Белкин А.А., Алексеева Е.В., Алашеев А.М., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н., Ников П.Н., Пинчук Е.А., Сафонова Т.Ю., Семьяникова М.П., Федоров Е.Г., Белкин В.А. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния // Consilium Medicum. – 2017. – №19(2). – С. 19-23 [Belkin A.A., Alekseeva E.V., Alasheev A.M., Davydova N.S., Lejderman I.N., Nikov P.N., Pinchuk E.A., Safonova T.Yu., Semyannikova M.P., Fedorov E.G., Belkin V.A. Ocenka cirkadnosti dlya prognoza isxoda vegetativnogo sostoyaniya // Consilium Medicum. – 2017. – №19(2). – S. 19-23 (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-tsirkadnosti-dlya-prognoza-ishoda-vegetativnogo-sostoyaniya>
6. Di Filippo S., Godoy D.A., Manca M., Paolessi C., Bilotta F., Meseguer A., Severgnini P., Pelosi P., Badenes R., Robba C. Ten Rules for the Management of Moderate and Severe Traumatic Brain Injury During Pregnancy: An Expert Viewpoint // Front. Neurol. – 2022. – Vol. 13. – P. 911460. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.911460>
7. Jain V., Chari R., Maslovitz S., Farine D.; Maternal Fetal Medicine Committee; Bujold E, Gagnon R., Basso M., Bos H., Brown R., Cooper S., Gouin K., McLeod N.L., Menticoglou S., Mundle W., Pylypjuk C., Roggensack A., Sanderson F. Guidelines for the Management of a Pregnant Trauma Patient // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2015. – Vol. 37(6). – P. 553-574. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30232-2](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30232-2)
8. Vaajala M., Tarkiainen J., Liukkonen R., Kuitunen I., Ponkilainen V., Kekki M., Mattila V.M. Traumatic brain injury during pregnancy is associated with increased rate of cesarean section: a nationwide multi-register study in Finland // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2023. – Vol. 36(1). – P. 2203301. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2203301>

REFERENCES

1. Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Коэффициент материнской смертности, 2022. Bureau of National Statistics Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. Maternal mortality rate, 2022. [Internet]. Cited 2023 April 11. (In Russ.) https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=116&slug=-92&cat_id=3&lang=ru
2. Упрямова Е.Ю., Гридчик А.Л., Серова О.Ф., Вацик М.В., Смирнова Н.М., Шифман Е.М. Благополучное завершение беременности и родов у пациентки в коме. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2016;4. Uprjamova EJu, Gridchik AL, Serova OF, Vacik MV, Smirnova NM, Shifman EM. Safe completion of pregnancy and childbirth in a patient in a coma. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova*. 2016;4. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/blagopoluchnoe-zavershenie-beremennosti-i-rodov-u-patsientki-v-kome>
3. Tawfik MM, Badran BA, Eisa AA, Barakat RI. Simultaneous cesarean delivery and craniotomy in a term pregnant patient with traumatic brain injury. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(2):207-210. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.152890>
4. Kho GS, Abdullah JM. Management of Severe Traumatic Brain Injury in Pregnancy: A body with two lives. *Malays. J Med Sci*. 2018;25(5):151-157. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.5.14>
5. Белкин А.А., Алексеева Е.В., Алашеев А.М., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н., Ников П.Н., Пинчук Е.А., Сафонова Т.Ю., Семьяникова М.П., Федоров Е.Г., Белкин В.А. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния. *Consilium Medicum*. 2017;2. Belkin AA, Alekseeva EV, Alasheev AM, Davydova NS, Lejderman IN, Nikov PN, Pinchuk EA, Safonova TJu, Semjannikova MP, Fedorov EG, Belkin VA. Assessing circadianity to predict the outcome of a vegetative state. *Consilium Medicum*. 2017;2. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-tsirkadnosti-dlya-prognoza-ishoda-vegetativnogo-sostoyaniya>
6. Di Filippo S, Godoy DA, Manca M, Paolessi C, Bilotta F, Meseguer A, Severgnini P, Pelosi P, Badenes R, Robba C. Ten Rules for the Management of Moderate and Severe Traumatic Brain Injury During Pregnancy: An Expert Viewpoint. *Front Neurol*. 2022;13:911460. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.911460>
7. Jain V, Chari R, Maslovitz S, Farine D, Maternal Fetal Medicine Committee, Bujold E, Gagnon R, Basso M, Bos H, Brown R, Cooper S, Gouin K, McLeod NL, Menticoglou S, Mundle W, Pylypjuk C, Roggensack A, Sanderson F. Guidelines for the Management of a Pregnant Trauma Patient. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(6):553-574. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30232-2](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30232-2)
8. Vaajala M, Tarkiainen J, Liukkonen R, Kuitunen I, Ponkilainen V, Kekki M, Mattila VM. Traumatic brain injury during pregnancy is associated with increased rate of cesarean section: a nationwide multi-register study in Finland. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2203301. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2203301>

Данные авторов:

Сармулдаева Ш.К. (корреспондирующий автор) – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ТОО «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87027302753, e-mail: sholpansarmuldaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7122-4480>

Пак В.И. – руководитель службы родовспоможения, КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №1», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87019518636, e-mail: v.pak1306@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0415-2718>

Кочеткова Т.А. – заведующий отделением патологии беременности родильного отделения КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №1», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87017851313, e-mail: taty_md@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0496-3215>

Кыпшакбаева Ж.Н. – заведующий родильным блоком родильного отделения КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №1», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87075009188, e-mail: kypshakbaeva.75@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7996>

Алиева Ш.У. – ассистент кафедры Общая врачебная практика, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87017448284, e-mail: tan-sholpan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-2807>

Адрес для корреспонденции: Сармулдаева Ш.К., ТОО «Институт репродуктивной медицины», Республика Казахстан, Алматы 050012, ул. Толе Би, 99.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – **Пак В.И., Кочеткова Т.А., Кыпшакбаева Ж.Н.**

научный дизайн – **Сармулдаева Ш.К.**

исполнение заявленного научного исследования – **Пак В.И., Кочеткова Т.А., Кыпшакбаева Ж.Н.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Алиева Ш.У.**

создание научной статьи – **Сармулдаева Ш.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.

Authors' details:

Sarmuldayeva Sh.K. (corresponding author) – Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, «Institute of Reproductive Medicine» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87027302753, e-mail: sholpansarmuldaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7122-4480>

Pak V.I. – Head of obstetrics service of «City Clinical Hospital No. 1» MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87019518636, e-mail: v.pak1306@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0415-2718>

Kochetkova T.A. – Head of the Department of Pregnancy Pathology, Maternity Ward of «City Clinical Hospital No. 1» MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017851313, e-mail: taty_md@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0496-3215>

Kypshakbayeva Zh.N. – Head of the Maternity Ward Block of the Maternity Ward Department, «City Clinical Hospital No. 1» MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87075009188, e-mail: kypshakbaeva.75@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7996>

Alieva Sh.U. – Assistant of the Department of General Medical Practice, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017448284, e-mail: tan-sholpan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-2807>

Address for correspondence: Sarmuldayeva Sh.K., «Institute of Reproductive Medicine» LLP, the Republic of Kazakhstan, Almaty, 050012, Tole bi, 99.

Authors' input:

contribution to the study concept – **Pak V.I., Kochetkova T.A., Kypshakbayeva Zh.N.**

study design – **Sarmuldayeva Sh.K.**

execution of the study – **Pak V.I., Kochetkova T.A., Kypshakbayeva Zh.N.**

interpretation of the study – **Alieva Sh.U.**

preparation of the manuscript – **Sarmuldayeva Sh.K.**

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.102-109>

УДК: 616-071-24-002-07:007.415

Первичная цилиарная дискинезия у детей, синдром Картагенера: клинический случай

**Ж.Ж. Нурғалиева¹, Р.Ж. Сейсебаева¹, А.К. Дусанова², Н.Т. Жанузакова³,
А.Г. Зайтова³, А.Ш. Тайнекова³**

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

²Поликлиника Комитета Национальной Безопасности при военном госпитале КНБ, Республика Казахстан;

³АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – это редкое наследственное генетическое заболевание, обусловленное несостоятельностью реснитчатого эпителия в организме преимущественно дыхательной системы, приводящее к развитию хронического воспалительного поражения респираторной системы у детей, недоразвитию (гипоплазии) околоносовых пазух, что зачастую приводит к рецидивирующим синуситам, обратному расположению внутренних органов, нарушению фертильной функции у больных старшего возраста.

Цель исследования – представить клинический случай первичной цилиарной дискинезии и синдрома Картагенера для повышения осведомленности врачей первичного звена, педиатров, узких специалистов.

Материалы и методы: Были изучены данные медицинской карты стационарного больного, неоднократно получавшего лечение в АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (НЦПДХ, г. Алматы, Республика Казахстан). Использован описательный метод, приведены результаты диагностических исследований в рамках клинических рекомендаций (общие анализы крови, мочи, бактериологические анализы, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография, электрокардиограмма, бронхоскопия).

Результаты: В статье описан клинический случай поздней диагностики и исходы ПЦД у ребенка с синдромом Картагенера с развитием бронхоэктатических изменений со стороны дыхательной системы. В подростковом возрасте пациентке была проведена операция: «Лобэктомия средней доли лево расположенного правого легкого». Заболевание имело рецидивирующий характер и потребовало назначения пациентке симптоматической и реабилитационной терапии.

Заключение: Представленный клинический случай наглядно демонстрирует естественное течение заболевания ПЦД у ребенка. Поздняя верификация диагноза «Врожденный порок развития легких. ПЦД. Синдром Картагенера» способствовала развитию в исходе ПЦД необратимых осложнений со стороны дыхательной системы – бронхоэктатической болезни. Больные с ПЦД имеют врожденную несостоятельность реснитчатого эпителия дыхательной системы, поэтому необходимо систематическое лечение и регулярное проведение реабилитационных мероприятий, чтобы добиться продолжительной ремиссии клинических проявлений заболевания.

Многообразие клинических проявлений синдрома Картагенера, сложность верификации первичной цилиарной дискинезии на амбулаторном уровне требует пристального внимания при обследовании детей, страдающих частыми рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта в сочетании с патологиями лор органов. Представленный клинический случай повысит осведомленность и настороженность врачей первичного звена (врачей общей практики, педиатров) о данной патологии.

Ключевые слова: Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), реснитчатый эпителий, бронхоэктазы, синдром Картагенера, дети.

Для цитирования: Нурғалиева Ж., Сейсебаева Р., Дусанова А., Жанузакова Н., Зайтова А., Тайнекова А. Первичная цилиарная дискинезия у детей, синдром Картагенера: клинический случай // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 118-126.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.102-109>

Primary ciliary dyskinesia in children, Kartagener syndrome: A clinical case

**Zh.Zh. Nurgaliyeva¹, R.Zh. Seisebaeva¹, A.K. Dusanova², N.T. Zhanuzakova³,
A.G. Zaitova³, A.Sh. Tainekova³**

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NSJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Polyclinic of the National Security Committee at the Military Hospital of the NSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary genetic disease caused by the failure of the ciliated epithelium in the body of the predominantly respiratory system, leading to the development of a chronic respiratory system inflammatory lesion in children, underdevelopment (hypoplasia) of the paranasal sinuses, which often leads to recurrent sinusitis; to the reverse arrangement of internal organs, impaired fertility in older patients.

The study aimed to present a clinical case of primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome to raise awareness among primary care physicians, pediatricians, and specialists.

Materials and Methods: Data from the medical record of an inpatient repeatedly treated at «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC (Almaty, Kazakhstan) were studied. We used a descriptive method. The results of diagnostic studies are presented under clinical recommendations (general blood tests, urine tests, bacteriological tests, radiography and computed tomography of the chest, echocardiography, electrocardiogram, and bronchoscopy).

Results: The study describes a clinical case of late diagnosis and outcomes of PCD in a child with Kartagener's syndrome with the development of bronchiectasis changes in the respiratory system. In adolescence, the patient had to undergo lobectomy of the middle lobe of the left-located right lung surgery. The disease was recurrent and required the patient to receive symptomatic and rehabilitation therapy.

Conclusion: Late verification of the diagnosis «Congenital malformation of the lungs PCD, Kartagener's syndrome» contributed to the development of bronchiectasis as irreversible complications from the respiratory system - as a result of PCD. Patients with PCD have congenital failure of the ciliated epithelium of the respiratory system, so systematic treatment and regular rehabilitation measures are necessary to achieve long-term remission of the clinical manifestations of the disease.

The variety of clinical manifestations of Kartagener's syndrome and the difficulty of verifying PCD at the outpatient level require close attention from specialists in children with frequent recurrent respiratory tract diseases in combination with ENT organ pathologies. The presented clinical case will increase the awareness and alertness of primary care physicians (general practitioners, pediatricians) about this pathology.

Keywords: *Primary ciliary dyskinesia (PCD), ciliated epithelium, bronchiectasis, Kartagener syndrome, children.*

How to cite: Nurgalieva Zh, Seisebaeva R, Dusanova A, Zhanuzakova N, Zaitova A, Tainekova A. Primary ciliary dyskinesia in children, Kartagener syndrome: A clinical case. *Reprod Med.* 2023;(4):118-126.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.102-109>

Балалардағы біріншілік цилиарлы дискинезия, Картагенер синдромы: клиникалық жағдай

**Ж.Ж. Нұргалиева¹, Р.Ж. Сейсебаева¹, А.Қ. Дусанова², Н.Т. Жанұзақова³,
А.Ф. Заитова³, А.Ш. Тайнекова³**

¹«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²ҰҚК Әскери госпиталі жанындағы ҰҚК емханасы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Біріншілік цилиарлы дискинезия – балаларда тыныс алу жүйесінің созылмалы қабыну зақымдануының дамуына, мұрын маңы қуыстарының дамымауына (гипоплазиясына) әкелетін, негізінен тыныс алу жүйесінің ағзасындағы цилиарлы эпителийдің бұзылуынан туындайтын сирек кездесетін тұқым қуалайтын ауру, бұл жиі қайталанатын параназальды синуситке әкеледі, ішкі ағза мүшелерінің кері орналасуына, егде жастағы науқастарда құнарлылықтың бұзылуы.

Зерттеудің мақсаты – алғашқы медициналық көмек дәрігерлерінің, педиатрлардың және мамандардың хабардарлығын арттыру үшін біріншілік цилиарлы дискинезия мен Картагенер синдромының клиникалық жағдайын ұсыну.

Материалдар мен әдістері: «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығында» АҚ (Алматы, Қазақстан) бірнеше рет емделген стационарлық науқастың медициналық картасының мәліметтері зерттелді. Сипаттамалық әдіс қолданылды, диагностикалық зерттеулердің нәтижелері клиникалық ұсыныстар (жалпы қан анализі, зәр, бактериологиялық талдау, кеуде қуысының рентгенографиясы мен компьютерлік томографиясы, эхокардиография, электрокардиограмма, бронхоскопия) шеңберінде ұсынылған.

Нәтижелері: Мақалада тыныс алу жүйесінде бронхоэктаздың дамуымен Картагенер синдромы бар балада кеш диагностикалау және біріншілік цилиарлы дискинезия нәтижелерінің клиникалық жағдайы сипатталған. Науқас жасөспірімдік жаста «Оң жақ өкпенің сол жақ ортаңғы бөлігіне лобэктомия» операциясы қажет болды. Ауру қайталанатын сипатта болды және науқасқа симптоматикалық және оңалту терапиясының бағдарламасын қолдануды талап етті.

Қорытынды: Ұсынылған клиникалық жағдай баладағы БЦД ауруының табиғи ағымын анық көрсетеді, диагнозды кеш растау «Өкпенің туа біткен ақауы. БЦД. Картагенер синдромы», бұл тыныс алу жүйесінде қайтымсыз асқынулардың дамуына ықпал етті – БЦД нәтижесінде бронхоэктаз ауруы. БЦД бар науқастарда тыныс алу жүйесінің кірпікшелі эпителийінің туа біткен жеткіліксіздігі бар, сондықтан жүйелі емдеу және жүйелі түрде реабилитация шаралары қажет, бұл аурудың клиникалық көріністерінің ұзақ мерзімді ремиссиясына ықпал етеді.

Картагенер синдромының әртүрлі клиникалық көріністері және амбулаториялық деңгейде біріншілік цилиарлы дискинезияны тексерудің қиындығы ЛОР мүшелерінің патологияларымен бірге тыныс алу жолдарының жиі қайталанатын аурулары бар балаларда мамандардың мұқият назарын талап етеді. Ұсынылған клиникалық жағдай алғашқы көмек көрсету дәрігерлерінің (жалпы практика дәрігерлері, педиатрлар) осы патология туралы хабардарлығы мен қырағылығын арттырады.

Түйінді сөздер: *біріншілік цилиарлы дискинезия, кірпікшелі эпителий, бронхоэктаз, Картагенер синдромы, балалар.*

Введение: Синдром Картагенера представляет собой редкое врожденное генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Оно обусловлено дефектами в генах, которые кодируют белки, ответственные за движение ресничек и жгутиков мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта и аналогичных структур (как, например, жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпандимы желудочков мозга и другие). Этот генетический дефект приводит к нарушению функции данных структур и их двигательной активности.

Заболевание характеризуется поражением всех отделов дыхательных путей с формированием хронического воспалительного процесса и нарушением фертильности у пациентов взрослого возраста (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин) [1, 2]. В итоге возникает состояние, которое называется «первичная цилиарная дискинезия» (ПЦД). Клиническими проявлениями данной патологии будет триада симптомов (синдром Картагенера): бронхоэктазия; недоразвитие (гипоплазия) околоносовых пазух, что зачастую приводит к рецидивирующим синуситам;

в 40-50% случаев – обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*), или гетеротаксия [3].

Частота регистрации синдрома Картагенера варьирует от 1 случая на 2265 до 1 случая на 50000 населения, или 1 случай у новорожденного из 16000. Кроме того, частота случаев возрастает среди кровнородственных браков [4-6]. Клинические проявления синдрома Картагенера варьируют от полного отсутствия до ярко выраженных симптомов. В случае бессимптомного течения установление диагноза синдрома Картагенера происходит чаще всего случайно при обнаружении обратного расположения внутренних органов во время обследования по поводу какого-то другого заболевания. Длительность верификации заболевания может составить несколько месяцев и даже лет от рождения в виду трудностей своевременной диагностики ПЦД, требующей комбинированного применения дополнительных методов [6, 7], порой высокотехнологичных и дорогостоящих.

Клиническая картина ПЦД вариабельна. Вследствие генетического дефекта ресничек мерцательного эпителия в деформированных бронхах становится невозможным нормальное отхождение секрета. Застой секрета неминуемо приводит к инфицированию и развитию воспалительной реакции, а также бронхоэктазии – локальному расширению просвета бронхов по типу мешков, веретен или цилиндров. Клинически бронхоэктазия при синдроме Картагенера проявляется кашлем с отхождением зеленоватой гнойной мокроты, повышением температуры тела до 38 градусов и выше, слабостью, головной болью, иногда может присоединиться тошнота и рвота. Мощная терапия антибиотиками позволяет достичь внешнего выздоровления, однако такие препараты не смогут ликвидировать главную причину воспаления – локальные расширения бронхов. Поэтому описанная клиническая картина неоднократно повторяется, чередуясь со «светлыми» бессимптомными промежутками. Она приобретает длительный и затяжной характер течения. Хроническое рецидивирующее течение этого состояния принято называть бронхоэктатической болезнью.

Другим проявлением синдрома Картагенера является синусит (воспаление околоносовых пазух). В норме, благодаря своим колебаниям, реснички эпителия слизистой оболочки носа и пазух обеспечивают передвижение секрета вместе с частицами пыли и бактериями. При синдроме Картагенера функция ресничек нарушена, и содержимое застаивается в придаточных пазухах носа, вызывая воспаление и характерные клинические проявления гайморита, фронтита, этмоидита и сфеноидита.

Обратное расположение внутренних органов (*situs viscerusum inversus*) – это наиболее характерное проявление синдрома Картагенера, которое, однако, встречается менее чем у половины больных и не приводит к существенным нарушениям жизнедеятельности организма. Обратное расположение внутренних органов объясняется нарушением миграции зачаточных клеток и тканей в эмбриогенезе.

Среди других симптомов заболевания больных также могут беспокоить рецидивирующие отиты и снижение слуха. Это связано с застоем секрета в среднем ухе, который в норме должен удаляться ресничками эпителиальных клеток слизистой оболочки.

Дополнительные диагностические мероприятия включает в себя ряд инструментальных и лабораторных методов исследования. Рабочая группа Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике ПЦД и группа экспертов Американского торакального общества (ATS) при наличии клинических проявлений заболевания для уточнения диагноза рекомендуют применение лабораторных исследований, включая определение уровня назального оксида азота (nNO), высокоскоростной видеомикроскопический анализ, трансмиссионную электронную микроскопию, иммунофлуоресценцию (использование

меченых антител для идентификации отсутствия ультраструктурных белков, обеспечивающих нормальную функцию реснички), а также бактериологическое исследование мокроты, жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже [5]. Рентгенологическое исследование позволяет выявить патологические очаги в легких и обратное расположение сердца (декстрокардия). Бронхоскопия – самый точный метод исследования для выявления бронхоэктазий. Более того, лишь посредством бронхоскопии можно взять биопсию слизистой бронха. Биопсия слизистой покажет степень выраженности воспалительного процесса и проведет оценку структуры ресничек. Большим целесообразно исследование функции внешнего дыхания. Другим немаловажным исследованием является генетическая верификация генов, ассоциированная с ПЦД. Современные высокотехнологичные генетические исследования позволяют идентифицировать мутации биаллельных генов, ассоциированных с ПЦД примерно у 60% пациентов. Специфические генные мутации коррелируют с их структурным и видеомикроскопическим фенотипом [3, 4, 8].

Терапия при ПЦД неспецифична и подразумевает ликвидацию воспалительных изменений (антибиотикотерапия), улучшение дренажной функции слизистой оболочки респираторного тракта (муколитическая терапия, кинезитерапия). При наличии выраженных бронхоэктазов с часто рецидивирующими бронхитами и пневмониями показано оперативное лечение – удаление (резекция) наиболее пораженного участка легкого. Дети с ПЦД подлежат регулярному осмотру педиатра, пульмонолога, лор-врача, кардиолога [5, 9].

Цель исследования – представить клинический случай ПЦД и синдрома Картагенера для повышения осведомленности врачей первичного звена, педиатров, узких специалистов.

Материалы и методы: Изучена история болезни стационарного больного, госпитализированного в пульмонологическое отделение АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (НЦПДХ, г. Алматы, Республика Казахстан). В исследовании применен описательный метод. В рамках клинического случая применялись диагностические методы: общие анализы крови, мочи, бактериологические исследования, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография, электрокардиограмма, бронхоскопия.

Получено информированное согласие от законных представителей пациента на описание клинического случая.

Далее приведено описание клинического случая девочки 17 лет с заключительным диагнозом: ВПР легких. Синдром Картагенера. Распространенные цилиндрические и варикозные бронхоэктазы обеих легких. Пневмония двусторонняя, внебольничная очагово-сливная, затяжное течение. ДН 1-2 степени. Пневмосклероз язычковой и S9 нижней доли праворасположенного левого легкого, пневмосклероз S7 справа. Состояние после лобэктомии средней доли леворасположенного правого легкого. Хронический риносинусит. Тугоухость. Эндемический зоб I ст.

Данные пациента:

Из анамнеза жизни: Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов. Беременность протекала на фоне токсикоза, ОРВИ, частых простудных заболеваний, анемии. Роды – в срок, физиологические. Вес при рождении – 3700,0 г. Профилактические прививки – только в роддоме. Детские инфекционные заболевания: ветряная оспа в 2008 г., вирусный гепатит А в 2010 г. Туберкулезный анамнез: контакт с туберкулезом отрицает, БЦЖ рубчик – 4 мм. Аллергоанамнез – без особенностей. Наследственность не отягощена. Получает лечение у эндокринолога с диагнозом: Эндемический зоб.

Из анамнеза заболевания: практически с рождения отмечались симптомы затрудненного дыхания, постое-

янный кашель, насморк с короткими светлыми промехотками. С раннего детского возраста наблюдалась у ЛОР врача по поводу диагностированной тугоухости. Впервые в 6 лет было выявлено обратное расположение внутренних органов. В возрасте 9 лет был установлен диагноз: «Врожденный порок развития легких. Синдром Картагенера» (см. рисунок 7).

Жалобы при поступлении: кашель с гнойной мокротой, затрудненное дыхание, одышка при физической нагрузке, слабость, вялость, быстрая утомляемость, снижение слуха.

Диагностика:

Объективно: Состояние ребенка тяжелое за счет поражения бронхолегочной системы, явления дыхательной недостаточности 1-2 степени, симптомы интоксикации. Самочувствие и аппетит снижены. Астеническое телосложение. Пониженное питание. Кожные покровы бледно-розовые, угревая сыпь на спине. Утолщение ногтевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», деформация ногтевых пластин по типу «часовых стекол». Одышка смешанная, дыхание с втяжением уступчивых мест грудной клетки. В зеве – умеренная гиперемия, без налета. Носовое дыхание затруднено. Кашель продуктивный, преимущественно в утреннее время, мокрота гнойная. Грудная клетка не деформирована. Дыхание в легких при аускультации диффузно ослабленное с обеих сторон, выслушиваются крепитирующие, мелкопузырчатые влажные хрипы по всем полям. Перкуторно – легочной звук с тимпаническим оттенком. Границы сердечной тупости при перкуссии определяются в правой половине грудной полости. Здесь же выслушиваются сердечные тоны: умеренно приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень по левому краю грудины, не увеличена; селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Результаты дополнительных лабораторных, инструментальных методов исследований:

ОАК: Нв – 140 г/л, эритроциты – $5,47 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,38 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты – $289 \cdot 10^9$ /л, с/я – 67,8%, лимфоциты – 24,5%, моноциты – 6,2%, эозинофилы – 1,1%, базофилы – 0,4%, СОЭ – 5 мм/час.

Цитологическое исследование мокроты: плоские клетки эпителия – в незначительном количестве, нейтрофилы – в умеренном количестве, кокковая флора +++, слизь +++++.

Бактериологическое исследование мокроты с чувствительностью к антибиотикам: комбинированная бактериальная флора *St. aureus*, *Str. pneumonia* $1 \cdot 10^5$ кл/мл, чувствительность к оксацилину, клоритромицину, цефтриаксону, меропенему, гентамицину, ципрофлоксацину, резистентность к ванкомицину, азитромицину.

Бактериологическое исследование мокроты на грибы: *Candida catenulata* 1 ст., чувствительность к кетоконазолу, флуконазолу, амфотерицину, нистатину, клотримазолу.

Бактериологическое исследование смыва из бронхиального дерева: отрицательный.

Рентгенограмма органов грудной клетки: Верхушка сердца и тень газового пузыря желудка расположена справа, определяется сгущение бронхо-сосудистого рисунка по медиальным зонам с обеих сторон. Пневматизация легких равномерно повышена, больше в верхних отделах. Корни легких структурные, не расширены. Тень сердца в поперечнике не расширена. КТИ 43%. Синусы свободные. Слева на уровне тела корня прослеживается среднеинтенсивная тень металлической плотности в виде мелкой цепи с четким контуром продолжительностью 3 см.

Электрокардиограмма: синусовая аритмия. Вертикальное положение ЭОС. ЧСС 88-75 в минуту. Обменные нарушения по миокарду желудочков. Декстрокардия (рисунок 1,2).

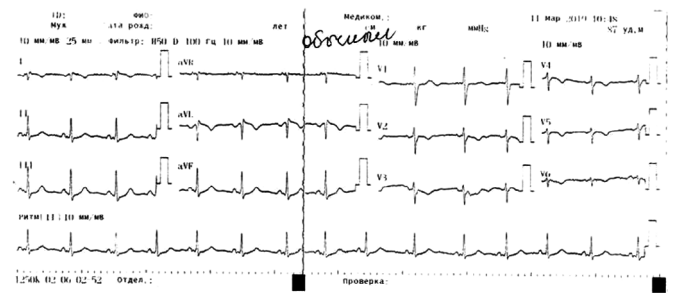


Рисунок 1 – Электрокардиограмма больного с декстрокардией
Figure 1 – Electrocardiogram of a patient with dextrocardia

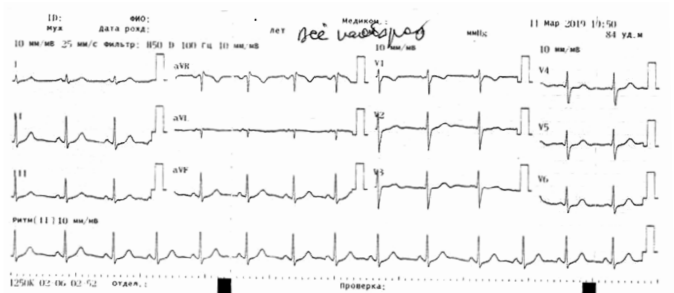


Рисунок 2 – Электрокардиограмма, записанная после полной перестановки электродов от конечностей (с рук и ног) и грудных электродов (с левой половины грудной клетки на правую)

Figure 2 – Electrocardiogram recorded after complete relocation of the electrodes on the limbs (arms and legs) and the chest (from the left to the right half of the chest)

УЗИ органов брюшной полости: Реактивные изменения в печени. Синдром Картагенера.

Спирометрия: на момент исследования в покое показатели функции внешнего дыхания в пределах возрастной нормы. Нарушение вентиляционной способности легких не выявлено.

Лечебно-диагностическая бронхоскопия: Двусторонний ограниченный крупными бронхами серозно-гнойный эндобронхит в стадии обострения. Синдром Картагенера. Состояние после лобэктомии.

Компьютерная томография органов грудной клетки: Врожденный порок развития легких. Синдром Картагенера (рисунок 3). Бронхоэктатическая болезнь. Распространенные цилиндрические, варикозные бронхоэктазы нижних долей обоих легких (рисунок 4). Обострение в виде двухсторонней очагово-сливной пневмонии нижних долей с 2-х сторон. Состояние после операции. Лобэктомия средней доли лево расположенного правого легкого (рисунок 5) с наличием варикозных сегментарных бронхоэктазов. Пневмосклероз S7 лево расположенного правого легкого (рисунок 6).

ЭХО-КГ: Дополнительная хорда левого желудочка. Полости сердца не расширены. Толщина стенок желудочков – в норме. Сократительная способность миокарда снижена. Сердце расположено справа.

Консультация ЛОР врача: Хронический риносинусит. Тугоухость.

Консультация эндокринолога: Диагноз: Эндемический зоб 1 ст. Белково-энергетическая недостаточность, гипотрофия 1 ст.

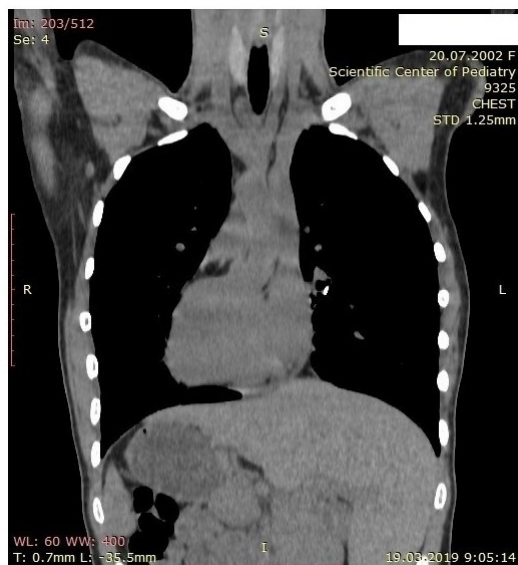


Рисунок 3 – В средостенном режиме: обратно расположенные сердце и органы брюшной полости (печень слева, желудок справа)

Figure 3 – In mediastinal mode: reversed heart and abdominal organs (liver – on the left, stomach – on the right)

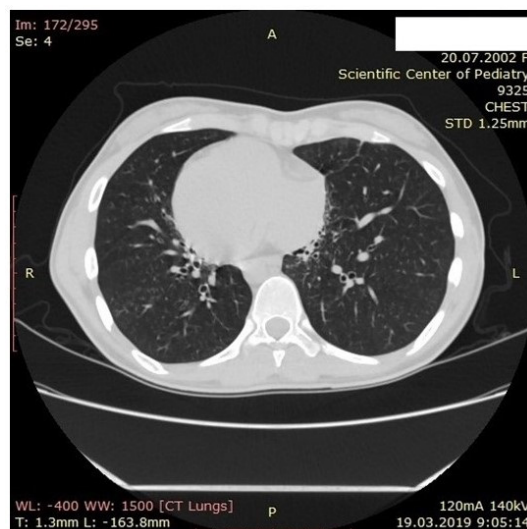


Рисунок 4 – Распространенные цилиндрические варикозные бронхоэктазы нижних долей обоих легких

Figure 4 – Generalized cylindrical varicose bronchiectasis of both lungs' lower lobes

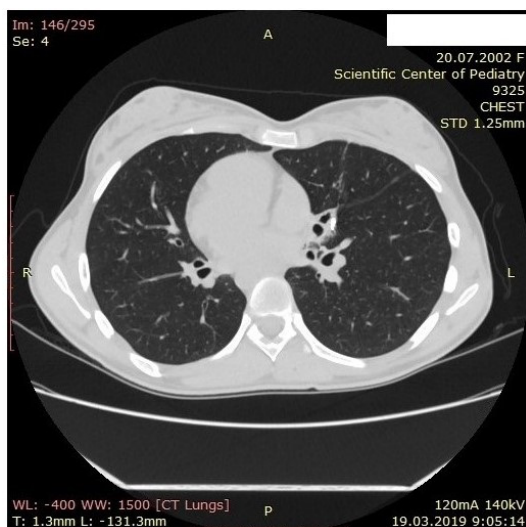


Рисунок 5 – Среднедолевой бронх лево расположенного правого легкого в виде культи (металлическая скоба)

Figure 5 – Middle lobe bronchus of the left-located right lung as a stump (metal bracket)

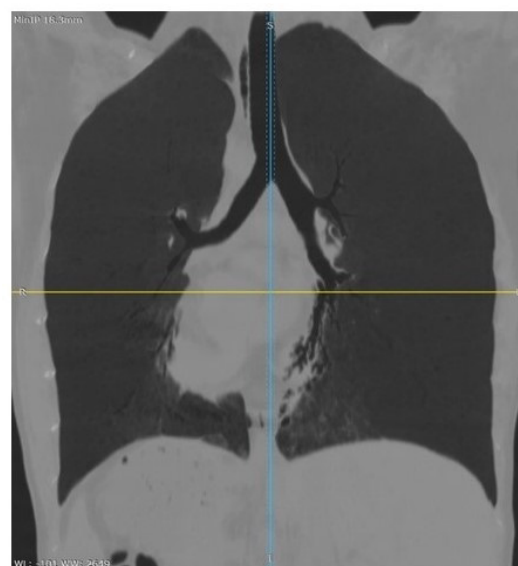


Рисунок 6 – Обратное расположение трахеобронхального дерева. Культи среднедолевой бронха лево расположенного правого легкого. Пневмосклероз S7 в проекции лево расположенного правого легкого

Figure 6 – Reverse arrangement of the tracheobronchial tree. The stump of the middle lobe bronchus of the left-located right lung. Pneumosclerosis S7 in the projection of the left-located right lung

Консультация генетика: принимая во внимание частые рецидивирующие бронхо-легочные заболевания, зеркальное расположение внутренних органов, тугоухость предполагаемый диагноз: Синдром Зиверта-Картагенера.

Лечение: С 9 лет ежегодно получала стационарное лечение в НЦПДХ. В возрасте 13 лет в Научном Центре хирургии им. А.Н. Сызганова (г. Алматы, Республика Казахстан) проведена операция: «Лобэктомия средней доли лево расположенного правого легкого». В послеоперационном периоде заболевание имело рецидивирующее течение, сопровождающееся частыми эпизодами длитель-

ного кашля с гнойной мокротой, с симптомами дыхательной недостаточности. Ребенок неоднократно находился на лечении в стационарах по месту жительства.

В условиях специализированного пульмонологического отделения НЦПДХ ребенок получал антибактериальную терапию (цефуроксим, меропенем, бисептол), противогрибковый препарат (флунол), ингаляционную терапию бронходилатирующим средством (раствор беродуала), муколитическими препаратами (флуимуцил ИТ, раствор лазолвана), баночный массаж, дренажный массаж, позиционный дренаж на грудную клетку.

Временная шкала клинического случая синдрома Картагенера

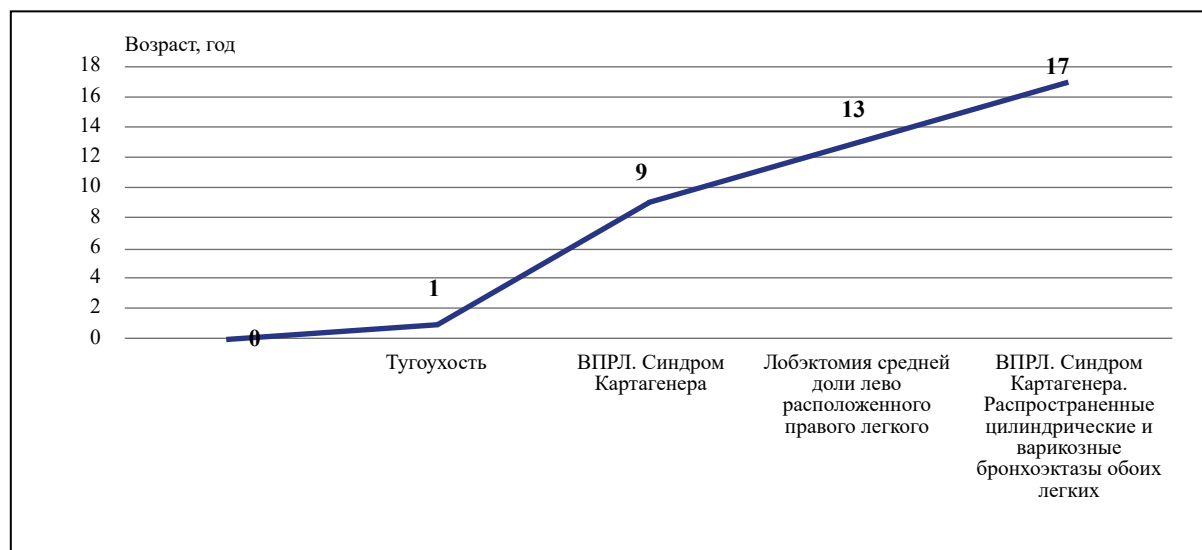


Рисунок 7 – Временная шкала клинического случая первичной цилиарной дискинезии у ребенка

Figure 7 – Time scale of the clinical case of primary ciliary dyskinesia in a child

Результаты: Практически с раннего возраста ребенок неоднократно переносил респираторные инфекции. Диагноз «ВПР легких. Синдром Картагенера» был установлен лишь в возрасте 9 лет на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Поздняя постановка диагноза и отсутствие адекватной терапии способствовали развитию структурных изменений легочной ткани с развитием бронхоэктазов. В возрасте 13 лет в Научном Центре хирургии им. А.Н. Сызганова проведена операция: «Лобэктомия средней доли лево расположенного правого легкого». В послеоперационном периоде заболевание имело рецидивирующее течение, сопровождающееся частыми эпизодами длительного кашля с гнойной мокротой, с симптомами дыхательной недостаточности.

Обсуждение: Приведенный пример клинического наблюдения показал сложность диагностики синдрома Картагенера, обусловленную редкостью данного заболевания [10]. Согласно данным зарубежных исследований, средний возраст установления диагноза синдрома Картагенера в странах Западной и Восточной Европы составляет 3,5 года, ПЦД – в возрасте 5,3 лет. На сегодняшний день не имеется единого стандарта диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД ставится на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований [9]. В представленном случае с первых дней жизни у ребенка обращает на себя внимание персистирующая ринорея, повторные воспалительные заболевания дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), отмечались рецидивирующие отиты с развитием тугоухости в раннем детстве. Situs viscerum inversus диагностирован в дошкольном периоде и в сочетании с клиническими данными, имеющими часто-рецидивирующий характер течения, был верифицирован синдром Картагенера. Поздняя и несвоевременная диагностика многоликого синдрома Картагенера с первичной цилиарной дискинезией в связи с недостаточной осведомленностью врачей первичного звена и узких специалистов привела к развитию у данного ребенка необратимых структурных изменений легочной ткани. Настораживающими признаками заболевания являются сочетание хронического (рецидивирующего) риносинусита с хроническим продуктивным кашлем с гнойной или слизисто-гнойной мокротой. Эти симптомы могут свидетельствовать о рецидивирующем бронхите

или пневмонии и могут потребовать дополнительного медицинского обследования [3]. Несомненно, необходимо внедрение и проведение молекулярно-генетического исследования пациентов с подозрением на ПЦД с целью верификации диагноза и установления конкретной генетической формы. На сегодняшний день отсутствуют исследования, указывающие на возможность использования генетического обследования для установления диагноза. Вместе с тем, при наличии технических возможностей, проведение генотипирования целесообразно у всех пациентов с ПЦД [2, 9]. Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используются рутинные методы инструментальной и лабораторной диагностики с целью оценки и динамического контроля состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем, которые определяют дальнейшую тактику ведения больных [9]. Подход в терапии больных с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражений.

Заключение: Представленный клинический случай наглядно демонстрирует естественное течение заболевания ПЦД у ребенка, позднюю верификацию диагноза «Врожденный порок развития легких. ПЦД. Синдром Картагенера», что способствовало развитию в исходе ПЦД необратимых осложнений со стороны дыхательной системы – бронхоэктатической болезни. В основе клинических проявлений ПЦД имеет место врожденная несостоятельность реснитчатого эпителия дыхательной системы, поэтому ребенку необходимо систематическое лечение и регулярное проведение реабилитационных мероприятий, что будет способствовать продолжительной ремиссии клинических проявлений заболевания.

Многообразие клинических проявлений синдрома Картагенера, сложность верификации первичной цилиарной дискинезии на амбулаторном уровне требует пристального внимания специалистов при обследовании детей, страдающих частыми рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта в сочетании с патологиями лор-органов. При своевременном установлении правильного диагноза ПЦД, синдрома Картагенера, адекватной консервативной терапии возможно достичь значительно улучшения общего состояния и предотвратить развитие серьезных осложнений и инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Костюченко М.В., Шатоха П.А. Редкая мутация гена CCNO у пациента с первичной цилиарной дискинезией // Рос. Вестн. Перинатол. и педиатр. – 2018. – №63(6). – С. 83-87 [Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernickij Yu.L., Sokolova L.V., Zaharov P.P., Zorina I.E., Kostyuchenko M.V., Shatoxa P.A. Redkaya mutatsiya gena CCNO u pacienta s pervichnoj ciliarnoj diskinezijej. Ros. Vestn. Perinatal. i pediater. – 2018. – № 63 (6). – S. 83-87 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-83-87>
2. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей // Росс. Вест. Перинатол. Педиатр. – 2023. – №68(1). – С. 39-46. [Novak A.A., Mizernickij Yu.L. Kliniko-geneticheskie varianty pervichnoj ciliarnoj diskinezii u detej // Ross. Vest. Perinatal. Pediatr. – 2023. – №68(1). – S. 39-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-38>
3. Союз педиатров России. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Версия: Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Россия). [Soyuz pediatrov Rossii. Pervichnaya ciliarnaya diskinezija u detej. Versiya: Klinicheskie rekomendacii RF 2013-2017 (Rossiya) (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/первичная-цилиарная-дискинезия-у-детей-рекомендации-рф-2016/15908>
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Розина Н.Н., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Горина Ю.В., Кустова О.В. Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичной цилиарной дискинезией // Педиатр. фармакол. – 2017. – №14(1). – С. 43-48. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Rozinova N.N., Cygina E.N., Katosova L.K., Lazareva A.V., Gorinova Yu.V., Kustova O.V. Sovremennye podhody k diagnostike i vedeniyu detej s pervichnoj ciliarnoj diskinezijej // Pediatr. farmakol. – 2017. – №14(1). – S. 43-48. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i1.1700>
5. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии // Рос. Вестн. Перинатол. Педиатр. – 2019. – №64(5). – С. 123-133. [Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernickij Yu.L. Pervichnaya ciliarnaya diskinezija: sovremennye podhody k diagnostike i terapii // Ros. Vestn. Perinatal. Pediatr. – 2019. – №64(5). – S. 123-133. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>
6. Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia // Cilia. – 2015. – Vol. 4. – Art. no. 2(2015). <https://doi.org/10.1186/s13630-014-0011-8>
7. Zhang Y.Y., Lou Y., Yan H., Tang H. CCNO mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia: A case report // World J. Clin. Cases. – 2022. – Vol. 10(25). – P. 9148-9155. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i25.9148>
8. Юсупова Г.А., Талипова Н.К., Исраилова Н.А. Синдром Картагенера: клиническое наблюдение // Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. IV междунар. науч.-практ. конф. – 2017. – № 2 (4). – С. 47-51. [Yusupova G.A., Talipova N.K., Israilova N.A. Sindrom Kartagenera: klinicheskoe nablyudenie // Nauchnyj forum: Medicina, biologiya i ximiya: sb. st. IV mezhdunar. nauch.-prakt. konf. – 2017. – № 2 (4). – S. 47-51. (in Russ.)]. https://nauchforum.ru/files/2017_03_23_med/2%284%29.pdf
9. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л., Поляков А.В., Чернуха М.Ю., Кондратенко О.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Гембицкая Т.Е., Е.Е.Брагина, Рачина С.А., Малахов А.Б., Поляков Д.П., Одинаева Н.Д., Куцев С.И. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года // Пульмонология. – 2022. – №32(4). – С.517-538 [Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L., Polyakov A.V., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Gembitskaya T.E., Bragina E.E., Rachina S.A., Malakhov A.B., Polyakov D.P., Odinaeva N.D., Kutsev S.I. Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022 // Pul'monologiya – 2022. – №32(4). – S. 517–538 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538>
10. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы // Мед. Совет. – 2021. – №1. – С. 276-285. [Novak A.A., Mizernickij Yu.L. Pervichnaya ciliarnaya diskinezija: sostoyanie problemy i perspektivy // Med. Sovet. – 2021. – №1. – S. 276-285. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-276-285>

REFERENCES

1. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Костюченко М.В., Шатоха П.А. Редкая мутация гена CCNO у пациента с первичной цилиарной дискинезией. *Рос Вестн Перинатол Педиатр.* 2018;63(6):83-87. Bogorad AE, D'yakova SE, Mizernickij YuL, Sokolova LV, Zaharov PP, Zorina IE, Kostyuchenko MV, Shatoxa PA. A rare mutation of the CCNO gene in a patient with primary ciliary dyskinesia. *Ros Vestn Perinatal Pediatr.* 2018;63(6):83-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-83-87>
2. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. *Рос Вестн Перинатол Педиатр.* 2023;68(1):39-46. Novak AA, Mizernickij YuL. Clinical and genetic variants of primary ciliary dyskinesia in children. *Ross Vest Perinatal Pediatr.* 2023;68(1):39-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-38>
3. Союз педиатров России. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Версия: Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Россия). [Internet]. Cited 2023 Jun 27. (In Russ.). <https://diseases.medelement.com/disease/первичная-цилиарная-дискинези-я-у-детей-рекомендации-рф-2016/15908>
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Розина Н.Н., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Горина Ю.В., Кустова О.В. Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичной цилиарной дискинезией. *Педиатр фармакол.* 2017;14(1):43-48.

- Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Vishnyova EA, Selimzyanova LR, Simonova OI, Rozinova NN, Cygina EN, Katosova LK, Lazareva AV, Gorinova YuV, Kustova OV. Modern approaches to the diagnosis and management of children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Farmakol.* 2017;14(1):43-48. (in Russ.]. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i1.1700>
5. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Рос Вестн Перинатол Педиатр.* 2019;64(5):123-133. Bogorad AE, D'yakova SE, Mizernitskiy YuL. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to diagnosis and therapy. *Ros Vestn Perinatol Pediatr.* 2019;64(5):123-133. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>
 6. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia.* 2015;4:2(2015). <https://doi.org/10.1186/s13630-014-0011-8>
 7. Zhang YY, Lou Y, Yan H, Tang H. CCNO mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia: A case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(25):9148-9155. <https://doi.org/10.12998%2Fwjcc.v10.i25.9148>
 8. Юсупова Г.А., Талипова Н.К., Исраилова Н.А. Синдром Картагенера: клиническое наблюдение. *Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. IV междунар. науч. практ. конф.* 2017;2(4):47-51. Yusupova GA, Talipova NK, Israilova NA. Kartagener's syndrome: clinical observation. *Scientific forum: Medicine, biology and chemistry: Collection of articles of IV International scientific practical conference.* 2017;2(4):47-51. (In Russ.). https://nauchforum.ru/files/2017_03_23_med/2%284%29.pdf
 9. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л., Поляков А.В., Чернуха М.Ю., Кондратенко О.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Гембицкая Т.Е., Е.Е.Брагина, Рачина С.А., Малахов А.Б., Поляков Д.П., Одинаева Н.Д., Куцев С.И. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология.* 2022;32(4):517-538. Kondratyeva EI, Avdeev SN, Mizernitskiy YL, Polyakov AV, Chernukha MYu, Kondratenko OV, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Selimzyanova LR, Simonova OI, Gembitskaya TE, Bragina EE, Rachina SA, Malakhov AB, Polyakov DP, Odinaeva ND, Kutsev SI. Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022. *Pul'monologiya.* 2022;32(4):517-538. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538>
 10. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Мед Совет.* 2021;1:276-285. Novak AA, Mizernitskiy YuL. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. *Med Sovet.* 2021;1:276-285. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-276-285>

Данные авторов:

Нурғалиева Ж.Ж. (корреспондирующий автор) – канд. мед. наук, асс. проф., проф. кафедры амбулаторно-поликлинической педиатрии НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87014099602, e-mail: nurgaliyeva.z@kaznmu/kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0490-8000>

Сейсебаева Р.Ж. – док. мед. наук, заведующий кафедрой амбулаторно-поликлинической педиатрии НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87712729176, e-mail: seisebaeva_68@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1606-7077>

Дусанова А.К. – педиатр, поликлиника Комитета Национальной Безопасности при военном госпитале КНБ, Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87015496754, e-mail: aigul11dos@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-1688>

Жанузакова Н.Т. – зав. отд. пульмонологии АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87773663377, e-mail: zh_nazgyl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8474-4706>

Зайтова А.Г. – детский пульмонолог отд. пульмонологии АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87772573781, e-mail: zaitova.aliya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4585-6852>

Тайнекова А.Ш. – врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87781169275, e-mail: tainekova04@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2725-9920>

Адрес для корреспонденции: Нурғалиева Ж.Ж., Республика Казахстан, Алматы, 050038, мкрн. Нуркент 47-53.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – **Нурғалиева Ж.Ж.**

научный дизайн – **Нурғалиева Ж.Ж., Сейсебаева Р.Ж., Жанузакова Н.Т.**

исполнение заявленного научного исследования – **Дусанова А.К., Жанузакова Н.Т., Зайтова А.Г.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Тайнекова А.Ш., Зайтова А.Г., Дусанова А.К.**

создание научной статьи – **Нурғалиева Ж.Ж.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Authors' details:**

Nurgaliyeva Zh.Zh. (corresponding author) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Professor at the Department of Outpatient Pediatrics, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NSJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87014099602, e-mail: nurgaliyeva.z@kaznmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0490-8000>

Seisebaeva R.Zh. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Outpatient Pediatrics, «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NSJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87712729176, e-mail: seisebaeva_68@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1606-7077>

Dusanova A.K. – Pediatrician at the Polyclinic of the National Security Committee at the National Security Committee Military Hospital, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87015496754, e-mail: aigulldos@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-1688>

Zhanuzakova N.T. – Head of Pulmonology Department, «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87773663377, e-mail: zh_nazgyl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8474-4706>

Zaitova A.G. – Pediatric pulmonologist at the Pulmonology Department, «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87772573781, e-mail: zaitova.aliya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4585-6852>

Tainekova A.Sh. – Radiologist at the Radiology Diagnostics Department, «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87781169275, e-mail: tainekova04@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2725-9920>

Адрес для корреспонденции: Nurgaliyeva Zh.Zh., «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NSJSC, Nurkent micro district 47-53, Almaty 050038, the Republic of Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – Nurgaliyeva Zh.Zh.,
study design – Nurgaliyeva Zh.Zh., Seisebaeva R.Zh., Zhanuzakova N.T.
execution of the study – Dusanova A.K., Zhanuzakova N.T.
interpretation of the study – Tainekova A.Sh.
preparation of the manuscript – Nurgaliyeva Zh.Zh.,

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.110-115>

УДК: 614.2:364.65-053.6

Инновационные подходы к программам по укреплению репродуктивного здоровья студенческой молодежи: обзор литературы

*А.М. Курманова¹, К.С. Болат², Т.В. Попова², Г.Б. Алтынбаева³,
А.К. Аязбеков⁴, Г.А. Жаймырзаева¹*

¹НАО «Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;
²ТОО «Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»,
Алматы, Республика Казахстан;

³АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

⁴Учреждение «Международный Казахско-Турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави»,
Туркестан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Репродуктивное здоровье молодежи являются неотъемлемой частью составляющей здоровья человека, имеющей важнейшее значение для дальнейшего воспроизводства населения и обеспечения стабильного развития общества.

Цель исследования – обзор стратегий поддержки репродуктивного здоровья студенческой молодежи.

Материалы и методы: Проведен поиск информации по информационным базам Pubmed, программным документам ВОЗ, ЮНФПА.

Результаты: Стратегии поддержки репродуктивного здоровья студенческой молодежи включают стратегии по улучшению доступа к сервисам репродуктивного здоровья и стратегии по обеспечению качества оказываемых услуг.

Заключение: В связи с быстроменяющимися закономерностями современного общества, требуется анализ тенденций показателей, характеризующих здоровье молодежи, в современных реалиях. Важным является разработка новых стратегий к оценке, мониторингованию и комплексных мероприятий по укреплению репродуктивного здоровья молодежи.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, молодежь, половое просвещение, инновации.

Для цитирования: Курманова А., Болат К., Попова Т., Аязбеков А., Алтынбаева Г., Жаймырзаева Г. Инновационные подходы к программам по укреплению репродуктивного здоровья студенческой молодежи: обзор литературы // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 127-135. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.110-115>

Innovative approaches to programs for strengthening the reproductive health of student youth: A literature review

*A.M. Kurmanova¹, K.S. Bolat², T.V. Popova², A.K. Ayazbekov⁴,
G.B. Altynbayeva³, G.A. Zhaimyrzayeva¹*

¹«Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan's School of Public Health»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Scientific center of pediatrics and pediatric surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴«Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University» Establishment, Turkestan, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The reproductive health of young people is an integral part of human health, which is of utmost importance for the further reproduction of the population and ensuring the stable development of society.

The study aimed to review strategies to support student youth's reproductive health.

Materials and Methods: Information was searched using Pubmed information databases, WHO, and UNFPA program documents.

Results: Strategies to support the reproductive health of student youth include strategies to improve access to reproductive health services and strategies to ensure the quality of services provided.

Conclusion: Due to the rapidly changing patterns of modern society, an analysis of trends in indicators characterizing young people's health in modern realities is required. It is important to develop new strategies for assessment, monitoring, and comprehensive measures to strengthen the reproductive health of young people.

Keywords: reproductive health, youth, sexuality education, innovation.

How to cite: Kurmanova A, Bolat K, Popova T, Ayazbekov A, Altynbayeva G, Zhaimyrzayeva G. Innovative approaches to programs for strengthening the reproductive health of student youth: A literature review. *Reprod Med.* 2023;(4):127-135.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.110-115>

Студент жастардың репродуктивті денсаулығын нығайту бағдарламаларына инновациялық тәсілдер: әдебиетке шолу

*А.М. Құрманова¹, Қ.С. Болат², Т.В. Попова², А.Қ. Аязбеков⁴,
Г.Б. Алтынбаева³, Г.А. Жаймырзаева¹*

¹«Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Қожас Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті» мекемесі, Түркістан, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Жастардың репродуктивті денсаулығы адам денсаулығының құрамдас бөлігі болып табылады, ол халықтың одан әрі өсімін арттыру және қоғамның тұрақты дамуын қамтамасыз ету үшін аса маңызды.

Зерттеудің мақсаты – студент жастардың репродуктивті денсаулығын қолдау стратегияларына шолу.

Материалдар мен әдістері: Ақпарат Pubmed ақпараттық деректер базасы, ДДҰ және БҰҰ халық қоры бағдарламалық құжаттары арқылы іздестірілді.

Нәтижелері: Студент жастардың репродуктивті денсаулығын қолдау стратегиялары репродуктивті денсаулық қызметтеріне қолжетімділікті жақсарту стратегияларын және ұсынылатын қызметтердің сапасын қамтамасыз ету стратегияларын қамтиды.

Қорытынды: Заманауи қоғамның тез өзгеретін үлгілеріне байланысты қазіргі заманғы шындықтағы жастардың денсаулығын сипаттайтын көрсеткіштердің тенденцияларын талдау қажет. Жастардың репродуктивті денсаулығын нығайту бойынша бағалаудың мониторингтің және кешенді шаралардың жаңа стратегияларын әзірлеу маңызды.

Түйінді сөздер: *репродуктивті денсаулық, жастар, жыныстық тәрбие, инновация.*

Введение: Репродуктивное здоровье, определяемое как состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или нарушений здоровья во всех аспектах, относящихся к репродуктивной системе, ее функций и процессов, является неотъемлемой составляющей здоровья человека, имеющей важнейшее значение для дальнейшего воспроизводства населения и обеспечения стабильного развития общества [1, 2]. Система охраны репродуктивного здоровья ориентирована в большинстве своем на оказание помощи женщинам репродуктивного возраста, при этом недостаточным охватом оказывается подростковая и студенческая молодежь [3, 4]. Между тем, молодежь в Казахстане (от 18 до 29 лет) наиболее подвержена социально-экономическим условиям, влияющим на здоровье молодежи [5, 6].

Одним из критических периодов жизни человека является студенческий возраст, связанный с высокими перегрузками, меняющимися стилем жизни и негативно сказывающимися на соматическом и репродуктивном здоровье молодых людей [7, 8]. Студенческая молодежь недостаточно информирована о вопросах физиологии, патологии репродуктивной системы, факторах риска нарушений состояния репродуктивного здоровья, методах контрацепции, негативных последствиях заболеваний, передающихся половым путем, и мероприятиях по профилактике заболеваний органов репродуктивной системы [9]. В результате наблюдаются ранний сексуальный дебют, нежелательная беременность, аборт, распространение заболеваний, передаваемых половым путем, влекущие за собой низкую медицинскую активность молодежи, несвоевременное обращение за медицинской помощью, запу-

щенные формы хронических заболеваний матки и придатков, трубно-перитонеальное бесплодие, осложнения течения беременности, высокий уровень перинатальной заболеваемости [10]. В этих условиях, инновационные подходы к программам по укреплению репродуктивного здоровья молодежи должны быть широко изучены и имплементированы в систему охраны репродуктивного здоровья.

Цель исследования – обзор стратегий поддержки репродуктивного здоровья студенческой молодежи.

Материалы и методы: Проведен поиск информации по информационным базам Pubmed, программным документам ВОЗ, ЮНФПА.

Результаты: Стратегии поддержки репродуктивного здоровья студенческой молодежи можно разделить на два направления: стратегии по улучшению доступа к сервисам репродуктивного здоровья и стратегии по обеспечению качества оказываемых услуг (Рисунок 1) [11].

Стратегии по улучшению доступа к медицинским услугам обеспечиваются предоставлением медицинских услуг через медицинские центры учебных заведений на территории организаций образования, кампусе; таким образом преодолеваются барьеры, связанные с транспортом, стоимостью, временем. Медицинские центры учебных заведений напрямую взаимодействуют с поставщиками медицинских услуг – по организации скрининга инфекций, передаваемых половым путем; развертывания мобильных клиник, расширения возможностей телемедицины [12]. Через медицинские центры обеспечивается коммуникация со студенческой молодежью посредством

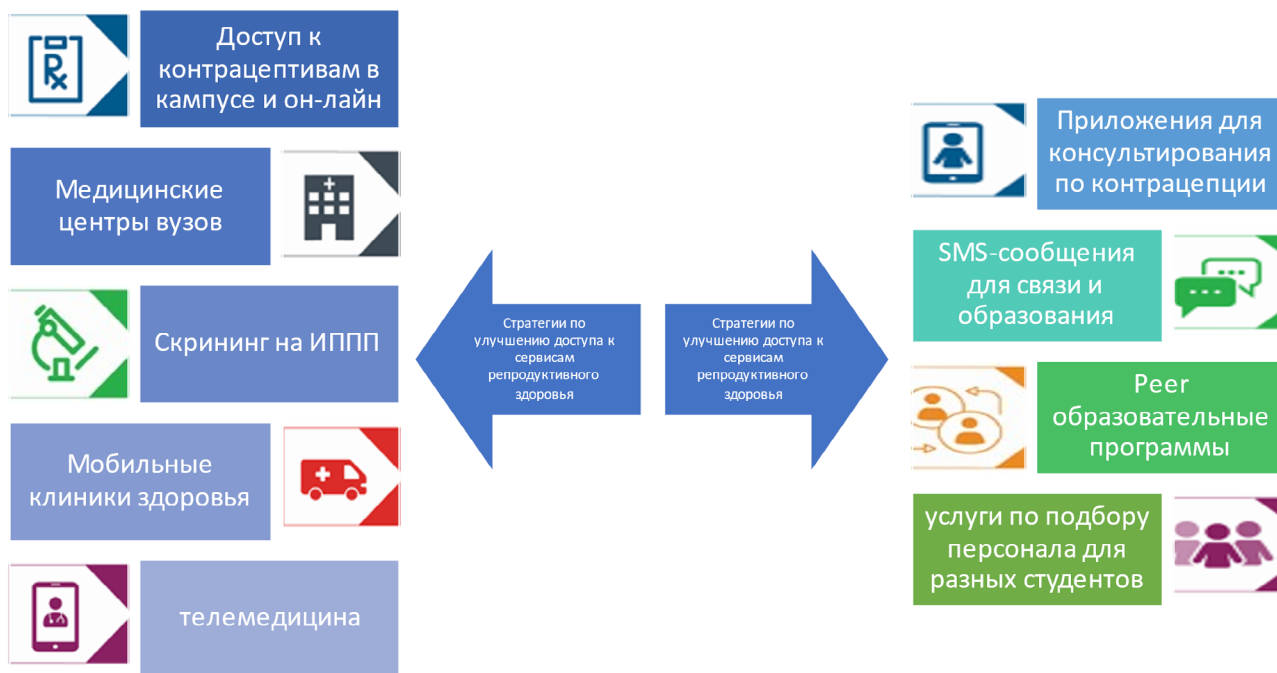


Рисунок 1 – Стратегии поддержки репродуктивного здоровья для студенческой молодежи

Figure 1 – Strategies to support student youth reproductive health

горячих телефонных линий, SMS-сообщений, обеспеченные контрацептивами в кампусе/онлайн, видеороликов в социальных сетях. Полное государственное или 50%-е субсидирование контрацептивов существенно сократит количество аборт и нежелательных родов, а инвестиции возвратятся в 6–7-кратном размере от экономии расходов [13].

Среди инноваций в области охраны репродуктивного здоровья предлагаются интегрирование колл-центров и мобильных приложений при консультировании по контрацепции [14]. В отличие от традиционного телефонного номера, горячая линия позволяет нескольким сотрудникам клиники быть на связи по очереди. Предоставление горячей линии может побудить студентов звонить в режиме реального времени, чтобы обсудить любые не экстренные проблемы со здоровьем и получить необходимую им информацию.

Клиники могут создавать или публиковать видеоролики на темы репродуктивного здоровья и загружать их на платформы социальных сетей, отправлять своим студентам электронные или текстовые ссылки на видео. Обучающие видеоролики для пациентов могут быть особенно эффективными, если они вовлекают целевую аудиторию в процесс создания контента. Один из способов добиться этого – использовать ориентированный на человека подход к созданию видеороликов с учетом особенностей и потребностей местного студенческого сообщества [15]. Определенные группы молодежи, например азиатского происхождения, менее склонны говорить со специалистами медицинских услуг о сексуальном и репродуктивном здоровье, и традиционно недостаточно представлены в просветительских материалах по сексуальному и репродуктивному здоровью [16].

Конфиденциальность услуг, таких как тестирование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), или консультирование по вопросам контрацепции, может обеспечить прокси-сервер (doxy.me и RingCentral for Healthcare) [17]. Широкий спектр средств контрацепции

возможно через онлайн-инструментов Bedsider.org [18], Health-E-You и Decide + Be Ready [19]. Эти приложения предоставляют учащимся информацию о различных вариантах контрацепции и задают контрольные вопросы, чтобы предоставить рекомендуемые варианты, а также предлагают услугу автоматического напоминания текстовыми сообщениями о назначении телемедицины [20].

Доступ к контрацептивам, в том числе для экстренной, в кампусе реализуется через торговые автоматы, это позволяет снизить барьеры на пути к контрацепции для студентов, в том числе ограниченную осведомленность о медицинских услугах за пределами кампуса, а также нехватку времени или транспорта [21, 22]. Интернет-провайдеры контрацептивных средств позволяют обеспечить доступ на оральные контрацептивы, кольца, пластырь или экстренную контрацепцию без необходимости лично обращаться к врачу, кроме того, онлайн-консультации часто бесплатны или недороги и обеспечивают большую конфиденциальность [23].

Расширение программ скрининга на инфекции, передающиеся половым путем, и лечения молодежи на территории кампуса за счет стандартизации скрининга и включения его в обычную медицинскую помощь также позволяет преодолеть барьеры к получению медицинской помощи, в том числе связанные с транспортом, стоимостью [24].

Мобильные медицинские клиники особенно актуальны в учебных заведениях, где нет поликлиники или расположенных в местах с ограниченным числом поставщиков медицинских услуг по охране сексуального и репродуктивного здоровья [25].

Медицинские центры учебных заведений призваны вовлекать молодежь, к принятию решений в области репродуктивного здоровья, обучая основным жизненным навыкам, таким как навыки общения, критического мышления, способности к самосовершенствованию, способности принимать решения и брать на себя ответственность; воспитание позитивных установок и ценностей (самоуважения, открытости), реализуя программы

по половому просвещению, повышению приверженности молодежи к здоровому образу жизни, правильному питанию, используя систему поощрений для прихода на прием (подарочные карты, билеты в кино или еду) [26]. Участие молодежи в принятии решений подразумевает использование их уникальных знаний, опыта и взглядов, что способствует лучшему пониманию их потребностей с более эффективными мерами, содействует развитию у них лидерских качеств, высокой самооценки, развитию нужных навыков и уверенности в себе для активной, позитивной и созидательной роли в обществе. Среди таких навыков - межличностная коммуникация, взаимодействие между полами на основе гендерного равенства, формирование позитивного отношения к жизни, навыки ведения здорового образа жизни, лидерство [1].

Стратегии по улучшению качества медицинских услуг связаны с формированием кадровых ресурсов, которое включает доступ к международным информационным базам, трансляционной медицине, привлечение ведущих специалистов, тренеров ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНПФА. Одним из компонентов в укреплении программ по репродуктивному здоровью является разработка учебных курсов для медицинского персонала, в том числе с использованием онлайн-форм обучения.

Интеграция мобильных приложений, использование текстовых сообщений для связи с учащимися, создание программ взаимного обучения по принципу Y-PEER, «равный-равному», когда подготовленные молодые люди, прослушавшие специализированные тренинги и курсы, неформально с помощью интерактивных методов обучают друг друга жизненно важным навыкам, в том числе нравственно-половому образованию [27]; а также с помощью цифровых платформ – веб-сайт о сексуальном и репродуктивном здоровье подростков (<https://shyn.kz/>), аккаунта ЮНИСЕФ в TikTok [28].

Одним из видов образовательного подхода является предоставление информации для пар, подающих заявление на регистрацию брака, в том числе через религиозные организации по вопросам планирования семьи, семейной психологии, репродуктивного здоровья, планирования семейного бюджета и другим важным вопросам. Разработанные материалы должны содержать информацию о сохранении положительных семейных традиций и духовно-нравственных ценностей, взаимной поддержке и ответственности при принятии решения о вступлении в брак; принципы ненасилия, других жизненно важных сфер, основанных на ключевых принципах прав человека, закрепленных в национальных и международных документах.

При мощной поддержке ЮНИСЕФ в стране были разработаны Национальная дорожная карта по укреплению системы иммунизации (2022-2025 гг.), по здоровому питанию (2022-2027 гг.) для решения двойного бремени – ожирения и недоедания; по профилактике травматизма (2022-2023), Национальная концепция по охране здоровья матери и ребенка (2023-2026 гг.); Национальный план по защите детей от насилия, превенции суицида и обеспечению их прав и благополучия на 2023-2025 гг. [28].

Важным аспектом успешности внедрения инициатив в области здоровья молодежи является эффективное взаимодействие с организациями гражданского общества и научными кругами, волонтерами, все это способствует повышению квалификации молодежи, наращиванию потенциала и дальнейшему проведению институциональных и правовых реформ. Необходимо продолжать информирование родительского сообщества и молодежи о доступности услуг, направленных на укрепление репродуктивного здоровья молодого поколения [29].

Одним из значимых направлений является аккредитация организаций высшего учебных заведений с оценкой условий учебы, питания, жилья, или оценка мер по формированию «безопасной среды». Среди программных

мероприятий в интересах здоровья молодежи важным является внедрение комплексной оценки состояния здоровья молодежи. На первом этапе необходимо разработать национальные (страновые) индикаторы здоровья и благополучия молодежи, внедрить их на региональных уровнях, далее производить мониторинг состояния здоровья молодежи и персонализированный подход к коррекции и лечению.

Развитие молодежной медицины связаны с проблемами соматического и репродуктивного здоровья. Внедрение программ управления заболеваниями позволит вовлекать пациентов в управление заболеванием через повышение знаний о своей болезни и способах сохранения здоровья, своевременное исполнение пациентом рекомендаций врача, контроль диеты и другие действия.

Дальнейший вектор развития медицинской помощи молодежи связан с профилактическим направлением. Наличие высокой частоты экстрагенитальных заболеваний у молодежи мегаполиса требует комплексных решений по снижению негативных последствий урбанизации. К таким подходам наряду с системой организации оказания медицинской помощи, но и другие сферы, оказывающие непосредственное влияние на здоровье, такие как качество городской среды. Известно, что экологические факторы городской среды влияют на процессы акселерации, способствуют нарушению биоритмов, возникновению аллергических реакций, хронических болезней органов дыхания, онкологических заболеваний, способствуют избыточному весу, снижению иммунорезистентности, повышению инфекционных заболеваний. Население в городах подвержено постоянному воздействию шумов, цветов, скопления многоэтажных домов, машин, что способствует развитию нейроциркуляторного синдрома, преимущественно по гипертоническому типу, агрессии и депрессии. Для предотвращения и уменьшения вредного влияния урбанизации на физическое и психическое здоровье человека необходимо создавать и развивать систему социально-гигиенического мониторинга, мероприятия по «озеленению» города, охраны почвы, системы экологически чистых технологий производства, координации межведомственных программ по повышению приверженности населения к здоровому образу жизни [30].

Обсуждение: Таким образом, обзор стратегий поддержки репродуктивного здоровья студенческой молодежи включает стратегии по улучшению доступа к сервисам репродуктивного здоровья и стратегии по обеспечению качества оказываемых услуг. Среди стратегий по улучшению доступа к медицинским услугам приоритетной является предоставление полного пакета медицинских услуг, включая скрининги, в медицинских центрах на территории кампуса, с возможностью организации обучения студенческой молодежи широкому спектру вопросов, связанных с репродуктивным здоровьем и приобретением навыков межличностной коммуникации и лидерства. В области улучшения качества медицинских услуг инновационным подходом является обучение репродуктивному здоровью на цифровых платформах, с привлечением волонтеров; внедрение комплексной оценки состояния здоровья молодежи, программ управления заболеваниями; дальнейшая разработка программ по формированию «безопасной среды», приверженности населения к здоровому образу жизни.

Заключение: В Республике Казахстан также имеется свой опыт по развитию услуг, дружественных к молодежи и подросткам. Однако, в связи с быстроменяющимися закономерностями современного общества, требуется анализ тенденций показателей, характеризующих здоровье молодежи, в современных реалиях. В этих условиях крайне важным является разработка новых стратегий подходов к оценке, мониторингованию и комплексных мероприятий по укреплению репродуктивного здоровья молодежи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patton G.C., Sawyer S.M., Santelli J.S., Ross D.A., Afifi R., Allen N.B., Arora M., Azzopardi P., Baldwin W., Bonell C., Kakuma R., Kennedy E., Mahon J., McGovern T., Mokdad A.H., Patel V., Petroni S., Reavley N., Taiwo K., Waldfogel J., Wickremarathne D., Barroso C., Bhutta Z., Fatusi A.O., Mattoo A., Diers J., Fang J., Ferguson J., Ssewamala F., Viner R.M. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10036). – P. 2423-2478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00579-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00579-1)
2. World Health Organization. Global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030). <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/global-strategy-data>
3. Чичерин Л.П., Нагаев Р.Я. Совершенствование организации медико-социальной помощи подросткам // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – №6. – С. 40-44 [Chicherin L.P., Nagaev R.Ja. Sovershenstvovanie organizacii mediko-social'noj pomoshhi podrostkam // *Problemy social'noj gigiyeny, zdravoohraneniya i istorii mediciny*. – 2014. – №6. – S. 40-44 (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-organizatsii-mediko-sotsialnoy-pomoschi-podrostkam>
4. Plummer M.L., consultant); Baltag V., Strong K., Dick B., Ross D. Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!): guidance to support country implementation. – Geneva: World Health Organization. - 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255415/9789241512343-eng.pdf>
5. Изтелеуова А.М., Бегайдарова Р.Х., Тимченко Н.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции у детей в Республике Казахстан // Межд. Ж. Прикл. Фундам. Иссл. – 2019. – №6. – С. 53-56 [Izteleuova A.M., Begajdarova R.H., Timchenko N.A. Jepidemiologija VICH-infekcii u detej v Respublike Kazahstan // *Mezhd. Zh. Prikl. Fundam. Issl.* – 2019. – №6. – S. 53-56 (in Russ.)] <https://s.applied-research.ru/pdf/2019/6/12766.pdf>
6. Azzopardi P., Kennedy E., Patton G. Data and indicators to measure adolescent health, social development and well-being // *Innocenti Res. Briefs*. – 2017. – No. 4. – UNICEF Office of Research, Innocenti, Florence. <https://www.unicef-irc.org/publications/876-data-and-indicators-to-measure-adolescent-health-social-development-and-well-being.html>
7. Мельников К.В. Современные подходы организации медицинской помощи детям и подросткам в образовательных учреждениях // *Акту. Пробл. Мед. Биол.* – 2018. – №3. – С. 38-42 [Mel'nikov K.V. Sovremennye podhody organizacii medicinskoj pomoshhi detjam i podrostkam v obrazovatel'nyh uchrezhdenijah // *Akt. Probl. Med. Biol.* – 2018. – №3. – S. 38-42 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-organizatsii-meditsinskoj-pomoschi-detyam-i-podrostkam-v-obrazovatelnyh-uchrezhdenijah>
8. Willenberg L., Wulan N., Medise B.E., Devaera Y., Riyanti A., Ansariadi A., Wiguna T., Kaligis F., Fisher J., Luchters S., Jameel A., Sawyer S.M., Tran T., Kennedy E., Patton G.C., Wiweko B., Azzopardi P.S. Understanding mental health and its determinants from the perspective of adolescents: A qualitative study across diverse social settings in Indonesia // *Asian J. Psych.* – 2020. – Vol. 52. – P. 102148. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102148>
9. Архипова М.П. Репродуктивное поведение студенток вуза и пути его коррекции в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 – М., 2015. – 167 с. [Arhipova M.P. Reproduktivnoe povedenie studentok vuza i puti ego korrekcii v sovremennyh usloviyah: dis. ... kand. med. nauk: 14.00.01 – M.: Medicinskij institut RUDN, 2015. – 167 s. (in Russ.)] <https://www.disserscat.com/content/reproduktivnoe-povedenie-studentok-vuza-i-puti-ego-korrekcii-v-sovremennykh-usloviyakh>
10. Денисов М.С. Репродуктивное здоровье девушек-студенток: медико-статистические особенности, факторы риска, проблемы охраны (комплексное медико-социальное исследование по материалам Чувашской Республики: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03 – М., 2019. – 214 с. [Denisov M.S. Reproduktivnoe zdorov'e devushek-studentok: mediko-statisticheskie osobennosti, faktory riska, problemy ohrany (kompleksnoe mediko-social'noe issledovanie po materialam Chuvashskoj Respubliki: dis. ... kand. med. nauk: 14.02.03 – M., 2019. – S. 214. (in Russ.)] <https://www.disserscat.com/content/reproduktivnoe-zdorove-devushek-studentok-mediko-statisticheskie-osobennosti-factory-riska>
11. Love H.E., Schlitt J., Soleimanpour S., Nirmita Panchal N., Behr C. Twenty years of school-based health care growth and expansion // *Health Affairs*. – 2019. – Vol. 38(5). – P. 755-764. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05472>
12. Abdul-Raheem J. N., Liu A. J., Collins M. E. Reimagining the role of school-based health centers during the COVID-19 Pandemic // *The Journal of School Health*. – 2021. – Vol. 91(4). – P. 271. <https://doi.org/10.1111/josh.13000>
13. Кабатова К., Маринин С. Половое просвещение в системе школьного образования Республики Казахстан: учить нельзя молчать? – 2018 [Kabatova K., Marinin S. Polovoe prosveshhenie v sisteme shkol'nogo obrazovaniya Respubliki Kazahstan: učit' nel'zja molchat'? – 2018 (in Russ.)]. https://nur.nu.edu.kz/bitstream/handle/123456789/4008/Учить%20нельзя%20молчать_Половое%20просвещение%20в%20РК_К.Кабатова%2e%20С.Маринин.pdf?sequence=1&isAllowed=y. 24.12.2023
14. Grossman J.M., Jenkins L.J., Richer A.M. Parents' perspectives on family sexuality communication from middle school to high school // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2018. – Vol. 15(1). – P. 107. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010107>
15. Adam M., McMahon S.A., Prober C., Bärnighausen T. Human-centered design of video-based health education: an iterative, collaborative, community-based approach // *J. Med. Internet Res.* – 2019. – Vol. 21(1). – P. e12128. <https://doi.org/10.2196/12128>
16. Ansari-Thomas Z., Desai S., Lindberg L. D. Sexual activity, contraceptive use and sexual violence among Asian high school students in the United States // *Contraception*. – 2020. – Vol. 101(2). – P. 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.11.001>
17. Sundstrom B., DeMaria A.L., Ferrara M., Meier S., Billings D. "The closer, the better:" the role of telehealth in increasing contraceptive access among women in rural South Carolina // *Matern. Child Health J.* – 2019. – Vol. 23. – P. 1196-1205. <https://doi.org/10.1007/s10995-019-02750-3>
18. Zeal C., Paul R., Dorsey M., Politi M.C., Madden T. Young women's preferences for contraceptive education & development of an online educational resource // *PEC innovation*. – 2022. – Vol. 1. – P. 100046. <https://doi.org/10.1016/j.pecinn.2022.100046>
19. Tebb K.P., Rodriguez F., Pollack L.M., Adams S., Rico R., Renteria R., Trieu S.L., Hwang L., Brindis C.D., Ozer E., Puffer M. Improving contraceptive use among Latina adolescents: A cluster-randomized controlled trial evaluating an mHealth application, Health-E You/Salud iTu // *Contraception*. – 2021. – Vol. 104(3). – P. 246-253. <https://doi.org/10.1016/j.contraception>
20. Shull J.G. Digital health and the state of interoperable electronic health records // *JMIR Med/ Inform.* – 2019. – Vol. 7(4). – P. e12712. <https://medinform.jmir.org/2019/4/e12712>

21. Fisher R., Danza P., McCarthy J., Tiezzi L. Provision of contraception in New York City school-based health centers: Impact on teenage pregnancy and avoided costs, 2008–2017 // *Perspect. Sex. Reprod. Health.* – 2019. – Vol. 51(4). – P. 201-209.
<https://doi.org/10.1363/psrh.12126>
22. Jing Z., Li J., Wang Y., Zhou C. Prevalence and Trends of Sexual Behaviors Among Young Adolescents Aged 12 Years to 15 Years in Low and Middle-Income Countries: Population-Based Study // *JMIR Public Health Surveill.* – 2023. – Vol. 9(1). – P. e45236.
<https://doi.org/10.2196/45236>
23. Dorland J.M., Fowler L.R., Morain S.R. From cervical cap to mobile app: examining the potential reproductive health impacts of new technologies // *Health Promot. Pract.* – 2019. – Vol. 20(5). – P. 642-647.
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1524839919863464>
24. Ortega-Peluso C., Akkaya-Hocagil T., Leung S.Y., Rowe K.A., Zielinski M., Tallon T., Smith L.C. Routine HIV testing capacity, practices, and perceptions among school-based health center providers in New York State after enactment of the 2010 amended HIV testing law // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2015. – Vol. 68. – P. S30-S36.
https://journals.lww.com/jaids/FullText/2015/01011/Routine_HIV_Testing_Capacity_Practices_and.6.aspx
25. Sprigg S.M., Wolgin F., Chubinski J., Keller K. School-based health centers: A funder's view of effective grant making // *Health Aff.* – 2017. – Vol. 36 (4). <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2016.1234>
26. Vazzano A., Briggs S., Kim L., Parekh J., Manlove J. Adapting Family Planning Service Delivery in Title X and School-Based Settings during COVID-19: Provider and Staff Experiences // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2023. – Vol. 20(4). – P. 3592.
<https://doi.org/10.3390/ijerph20043592>
27. Dodd S., Widnall E., Russell A.E., Curtin E.L., Simmonds R., Limmer M., Kidger J. School-based peer education interventions to improve health: a global systematic review of effectiveness // *BMC Public Health.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 2247.
<https://doi.org/10.1186/s12889-022-14688-3>
28. Муханова Г.Т., Оспаналиева М.С., Камалиева М.Р., Дуйсенбаева Б.С., Кенжекулова Р.Н., Саханова Л.Х. Структура заболеваемости среди детей и подростков в Республике Казахстан // *J. Health Dev.* – 2022. – Т. 1. – №45. – С. 36-46 [Muhanova G.T., Ospanalieva M.S., Kamalieva M.R., Duisenbaeva B.S., Kenzhekulova R.N., Sakhanova L.Kh. Struktura zaboлеваemosti sredi detey i podrostkov v Respublike Kazahstan // *Journal of Health Development.* – 2022. – Т. 1. – №45. – С. 36-46 (in Russ.)]
<https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-zaboлеваemosti-sredi-detey-i-podrostkov-v-respublike-kazahstan>
29. Министерство здравоохранения Республики Казахстан и Фонд ООН в области народонаселения (ЮНФПА). Социологическое исследование по изучению состояния репродуктивного здоровья подростков и молодых людей 15-19 лет, их сексуального поведения и доступа к услугам и информации в области охраны репродуктивного здоровья. – 2018. – 76 с. [Ministerstvo zdorvooxraneniya Respubliki Kazahstan i Fond OON v oblasti narodonaseleniya (YuNFPA). Sociologicheskoe issledovanie po izucheniyu sostoyaniya reproduktivnogo zdorov'ya podrostkov i molodyx lyudej 15-19 let, ix seksual'nogo povedeniya i dostupa k uslugam i informacii v oblasti ohrany reproduktivnogo zdorov'ya. – 2018. – 76 s. (in Russ.)].
<https://kazakhstan.unfpa.org/ru/publications/социологическое-исследование-по-изучению-состояния-репродуктивного-здоровья-подростков>
30. Нурманова Ж.А. Влияние урбанизированной жилой среды на здоровье населения крупных городов // *Вестник КазНМУ.* – 2012. – №1. – С. 393-397 [Nurmanova Zh.A. Vliyanie urbanizirovannoy zhiloy sredy na zdorov'e naseleniya krupnyh gorodov // *Vestnik KazNMU.* – 2012. – №1. – С. 393-397 (in Russ.)]
<https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-urbanizirovannoy-zhiloy-sredy-na-zdorovie-naseleniya-krupnyh-gorodov>

REFERENCES

1. Patton GC, Sawyer SM Santelli JS Ross DA, Afifi R, Allen NB, Arora M, Azzopardi P, Baldwin W, Bonell C, Kakuma R, Kennedy E, Mahon J, McGovern T, Mokdad AH, Patel V, Petroni S, Reavley N, Taiwo K, Waldfogel J, Wickremarathne D, Barroso C, Bhutta Z, Fatusi AO, Mattoo A, Diers J, Fang J, Ferguson J, Ssewamala F, Viner RM. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet.* 2016;387(10036):2423-2478.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00579-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00579-1)
2. World Health Organization. The Global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030) [Internet]. The Global strategy for women's, children's and adolescents' health data portal; cited 2023 Oct 13. Available from:
<https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/global-strategy-data>
3. Чичерин Л.П., Нагаев Р.Я. Совершенствование организации медико-социальной помощи подросткам. *Пробл соц гигиены, здравоохранения и мед.* 2014;6:40-44.
Chicherin LP, Nagaev RJ. Improving the organization of medical and social care for adolescents. *Probl soc gigieny, zdavoohr ist med.* 2014;6:40-44. (In Russ.)
<https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-organizatsii-mediko-sotsialnoy-pomoschi-podrostkam>
4. Plummer ML, Baltag V, Strong K, Dick B, Ross D. Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!): guidance to support country implementation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. 176 p.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255415/9789241512343-eng.pdf>
5. Изтелеуова А.М., Бегайдарова Р.Х., Тимченко Н.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции у детей в Республике Казахстан. *Межд Ж Прикл Фундам Иссл.* 2019;6:53-56.
Izteleuova AM, Begajdarova RH, Timchenko NA. Jepidemiologija VICH-infekcii u detej v Respublike Kazahstan. *Mezhd Zh Prikl Fundam Issl.* 2019;6:53-56. (In Russ.)
<https://s.applied-research.ru/pdf/2019/6/12766.pdf>
6. Azzopardi P, Kennedy E, Patton G. Data and indicators to measure adolescent health, social development and well-being [Internet]. *Innocenti Res Briefs.* 2017;4.
<https://www.unicef-irc.org/publications/876-data-and-indicators-to-measure-adolescent-health-social-development-and-well-being.html>

7. Мельников К.В. Современные подходы организации медицинской помощи детям и подросткам в образовательных учреждениях. *Акт Пробл Мед Биол.* 2018;3:38-42.
Mel'nikov KV. Sovremennyye podhody organizacii medicinskoj pomoshhi detjam i podrostkam v obrazovatel'nyh uchrezhdeniyah. *Akt Probl Med Biol.* 2018;3:38-42. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-podhody-organizatsii-meditsinskoy-pomoschi-detyam-i-podrostkam-v-obrazovatelnyh-uchrezhdeniyah>
8. Willenberg L, Wulan N, Medise BE, Devaera Y, Riyanti A, Ansariadi A, Wiguna T, Kaligis F, Fisher J, Luchters S, Jameel A, Sawyer SM, Tran T, Kennedy E, Patton GC, Wiweko B, Azzopardi PS. Understanding mental health and its determinants from the perspective of adolescents: A qualitative study across diverse social settings in Indonesia. *Asian J Psych.* 2020;52:102148.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102148>
9. Архипова М.П. Репродуктивное поведение студенток вуза и пути его коррекции в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. М.: Медицинский институт РУДН. 2015;167.
Arhipova MP. Reproductive behavior of female university students and ways of its correction in modern conditions [dissertation]. Moscow (RF): Medical Institute of RUDN. 2015. (In Russ.).
<https://www.disserscat.com/content/reproduktivnoe-povedenie-studentok-vuza-i-puti-ego-korreksii-v-sovremennykh-usloviyakh>
10. Денисов М.С. Репродуктивное здоровье девушек-студенток: медико-статистические особенности, факторы риска, проблемы охраны (комплексное медико-социальное исследование по материалам Чувашской Республики): дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03. М.: ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 2019;214.
Denisov MS. Reproductive health of female students: medical and statistical features, risk factors, problems of protection (comprehensive medical and social research based on materials from the Chuvash Republic) [dissertation]. M.: Semashko National Research Institute of Social Health, 2019. (In Russ.).
<https://www.disserscat.com/content/reproduktivnoe-zdorove-devushek-studentok-mediko-statisticheskie-osobennosti-factory-riska>
11. Love HE, Schlitt J, Soleimanpour S, Nirmita Panchal N, Behr C. Twenty years of school-based health care growth and expansion. *Health Affairs.* 2019;38(5):755-764.
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05472>
12. Abdul-Raheem JN, Liu AJ, Collins ME. Reimagining the role of school-based health centers during the COVID-19 Pandemic. *J School Health.* 2021;91(4):271.
<https://doi.org/10.1111/josh.13000>
13. Кабатова К., Маринин С. Половое просвещение в системе школьного образования Республики Казахстан: учить нельзя молчать? 2018.
Kabatova K, Marinin S. Sexuality education in the school education system of the Republic of Kazakhstan: teaching cannot be silent? [Internet]. Published 2018; cited 2023 Oct 13. (In Russ.).
https://nur.nu.edu.kz/bitstream/handle/123456789/4008/Учить%20нельзя%20молчать_Половое%20просвещение%20в%20РК_К.Кабатова%20с%20Маринин.pdf?sequence=1&isAllowed=y.24.12.2023
14. Grossman J.M., Jenkins L.J., Richer A.M. Parents' perspectives on family sexuality communication from middle school to high school. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(1):107.
<https://doi.org/10.3390/ijerph15010107>
15. Adam M, McMahon SA, Prober C, Bärnighausen T. Human-centered design of video-based health education: an iterative, collaborative, community-based approach. *J Med Internet Res.* 2019;21(1):e12128.
<https://doi.org/10.2196/12128>
16. Ansari-Thomas Z, Desai S, Lindberg LD. Sexual activity, contraceptive use and sexual violence among Asian high school students in the United States. *Contraception.* 2020;101(2):86-90.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.11.001>
17. Sundstrom B, DeMaria AL, Ferrara M, Meier S, Billings D. "The closer, the better:" the role of telehealth in increasing contraceptive access among women in rural South Carolina. *Matern Child Health J.* 2019;23:1196-1205.
<https://doi.org/10.1007/s10995-019-02750-3>
18. Zeal C, Paul R, Dorsey M, Politi MC, Madden T. Young women's preferences for contraceptive education & development of an online educational resource. *PEC innovation.* 2022;1:100046.
<https://doi.org/10.1016/j.pecinn.2022.100046>
19. Tebb KP, Rodriguez F, Pollack LM, Adams S, Rico R, Renteria R, Trieu SL, Hwang L, Brindis CD, Ozer E, Puffer M. Improving contraceptive use among Latina adolescents: A cluster-randomized controlled trial evaluating an mHealth application, Health-E You/ Salud iTu. *Contraception.* 2021;104(3):246-253.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception>
20. Shull JG. Digital health and the state of interoperable electronic health records. *JMIR Med Inform.* 2019;7(4):e12712.
<https://medinform.jmir.org/2019/4/e12712>
21. Fisher R, Danza P, McCarthy J, Tiezzi L. Provision of contraception in New York City school-based health centers: Impact on teenage pregnancy and avoided costs, 2008–2017. *Perspect Sex Reprod Health.* 2019;51(4):201-209.
<https://doi.org/10.1363/psrh.12126>
22. Jing Z, Li J, Wang Y, Zhou C. Prevalence and Trends of Sexual Behaviors Among Young Adolescents Aged 12 Years to 15 Years in Low and Middle-Income Countries: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9(1):e45236.
<https://doi.org/10.2196/45236>
23. Dorland JM, Fowler LR, Morain SR. From cervical cap to mobile app: examining the potential reproductive health impacts of new technologies. *Health Promot Pract.* 2019;20(5):642-647.
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1524839919863464>
24. Ortega-Peluso C, Akkaya-Hocagil T, Leung SY, Rowe KA, Zielinski M, Tallon T, Smith LC. Routine HIV testing capacity, practices, and perceptions among school-based health center providers in New York State after enactment of the 2010 amended HIV testing law. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68:S30-S36.
https://journals.lww.com/jaids/FullText/2015/0101/Routine_HIV_Testing_Capacity_Practices_and.6.aspx
25. Sprigg SM, Wolgin F, Chubinski J, Keller K. School-based health centers: A funder's view of effective grant making. *Health Aff.* 2017;36(4).
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2016.1234>
26. Vazzano A, Briggs S, Kim L, Parekh J, Manlove J. Adapting Family Planning Service Delivery in Title X and School- Based Settings during COVID-19: Provider and Staff Experiences. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4):3592.
<https://doi.org/10.3390/ijerph20043592>

27. Dodd S, Widnall E, Russell AE, Curtin EL, Simmonds R, Limmer M, Kidger J. School-based peer education interventions to improve health: a global systematic review of effectiveness. *BMC Public Health*. 2022;22(1):2247. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14688-3>
28. Муханова Г.Т., Оспаналиева М.С., Камалиева М.Р., Дуйсенбаева Б.С., Кенжекулова Р.Н., Саханова Л.Х. Структура заболеваемости среди детей и подростков в Республике Казахстан. *J. Health. Dev.* 2022;45(1):36-46. Muhanova GT, Ospanaliev MS, Kamaliev MR, Duisenbaeva BS, Kenzhekulova RN, Sakhanova LKh. Structure of morbidity among children and adolescents in the Republic of Kazakhstan. *J Health Dev*. 2022;45(1):36-46. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-zabolevaemosti-sredi-detey-i-podrostkov-v-respublike-kazakhstan>
29. Министерство здравоохранения Республики Казахстан и Фонд ООН в области народонаселения (ЮНФПА). Социологическое исследование по изучению состояния репродуктивного здоровья подростков и молодых людей 15-19 лет, их сексуального поведения и доступа к услугам и информации в области охраны репродуктивного здоровья. UNFPA Казахстан; 2018. 76 с. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan and the United Nations Population Fund (UNFPA). A sociological study to study the state of reproductive health of adolescents and young people aged 15-19 years, their sexual behavior and access to services and information in the field of reproductive health [Internet]. UNFPA Kazakhstan; 2018. 76 p. Cited 2023 Oct 13. (In Russ.). <https://kazakhstan.unfpa.org/ru/publications/социологическое-исследование-по-изучению-состояния-репродуктивного-здоровья-подростков>
30. Нурманова Ж.А. Влияние урбанизированной жилой среды на здоровье населения крупных городов. *Вестник КазНМУ*. 2012;1:393-397. Nurmanova ZhA. The influence of an urbanized residential environment on the health of the population of large cities. *Vestnik KazNMU*. 2012;1:393-397. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-urbanizirovannoy-zhiloy-sredy-na-zdorovie-naseleniya-krupnyh-gorodov>

Данные авторов:

Курманова А.М. (корреспондирующий автор) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинических дисциплин НАО «Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87017616106, e-mail: alm_kurmanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>

Болат К.С. – PhD докторант, ТОО «Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87077102396, e-mail: medikar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6588-8800>

Попова Т.В. – д.м.н., профессор кафедры «Общественное здоровье и социальные науки» ТОО «Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87051845189, e-mail: mse2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3073-3881>

Аязбеков А.К. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Учреждение «Международный Казахско-Турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави», Туркестан, Республика Казахстан, тел.: 87022552404, e-mail: ardak1981@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-4292>

Алтынбаева Г.Б. – руководитель педиатрического блока, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87015597871, e-mail: altynbayeva.g85@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>

Жаймырзаева Г.А. – преподаватель кафедры клинических дисциплин, НАО «Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87777349433, e-mail: gulbanu-90@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4632-4429>

Адрес для корреспонденции: Курманова А.М., НАО «Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби», Республика Казахстан, Алматы, 050040, пр. Аль-Фараби, 71.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – **Курманова А.М.**

научный дизайн – **Попова Т.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Болат К.С., Жаймырзаева Г.А.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Алтынбаева Г.Б., Аязбеков А.К.**

создание научной статьи – **Курманова А.М., Болат К.С.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследований: Авторы несут полную ответственность за содержание этой статьи.

**Authors' details:**

Kurmanova A.M. (corresponding author) – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Clinical Disciplines Department of «Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017616106, e-mail: alm_kurmanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>

Bolat K.S. – PhD doctoral student, «Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan's School of Public Health»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87077102396, e-mail: medikar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6588-8800>

Popova T.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Public Health and Social Sciences Department of «Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan's School of Public Health»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87051845189, e-mail: mse2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3073-3881>

Ayazbekov A.K. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department, «Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University» Establishment, Turkestan, the Republic of Kazakhstan, tel: 87022552404, e-mail: ardak1981@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-4292>

Altynbayeva G.B. – Head of the pediatric unit, «Scientific center of pediatrics and pediatric surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87015597871, e-mail: altynbayeva.g85@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-003-2178-3713>

Zhaimyrzayeva G.A. – Lecturer of the Clinical Disciplines Department, «Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87777349433, e-mail: gulbanu-90@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4632-4429>

Address for correspondence: Kurmanova A.M., «Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Al-Farabi ave. 71, 050040 Almaty, the Republic of Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – Kurmanova A.M.

study design – Popova T.V.

execution of the study – Bolat K.S., Zhaimyrzayeva G.A.

interpretation of the study – Ayazbekov A.K., Altynbayeva G.B.,

preparation of the manuscript – Kurmanova A.M., Bolat K.S.

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

К 65-летию юбилею доктора медицинских наук, профессора Вячеслава Нотановича Локшина

От имени редколлегии, читателей, коллег и широкой общественности поздравляем с юбилеем Вячеслава Нотановича Локшина, известного ученого-медика, преподавателя, общественного деятеля!

В. Н. Локшин – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК и РАМТ, президент Казахской Ассоциации репродуктивной медицины, главный внештатный репродуктолог МЗ РК генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», президент Международной академии репродуктологии, член совета директоров НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», член Президиума НПП «Атамекен». Член Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американской ассоциации репродуктивной медицины (ASRM).

Вячеслав Нотанович – один из создателей школы практических врачей, работающих в области репродуктивной медицины в Республике Казахстан. Подготовил 5 кандидатов и 1 доктора медицинских наук, 2 докторов PhD, 9 магистрантов. Под его руководством выполняются 12 PhD диссертаций.

Вячеслав Нотанович является главным редактором научно-практического журнала «Репродуктивная медицина», членом редколлегии ряда медицинских журналов в России, среди которых – «Акушерство и гинекология», «Проблемы репродукции», «Ремедиум», «Consilium», «Status presense», «Российский вестник акушера-гинеколога»; в Республике Беларусь – главный редактор журнала «Охрана материнства и детства»; в Украине – «Репродуктивная эндокринология».

Является автором 340 опубликованных научных работ, в том числе учебных пособий, методических рекомендаций, 6 монографий, 7 патентов на изобретение, научного романа «Пять минут, или Технология счастья» (ЭКСМО, Москва), научно-популярной книги «Мы ждём ребёнка» (изд-во Крылов, 2021 г. Серия: Медицина XXI века).

Желаем нашему дорогому юбиляру крепкого здоровья и долгих лет активной творческой жизни!!!

Редколлегия журнала «Репродуктивная медицина», правление Казахской ассоциации репродуктивной медицины.

