

REPRODUCTIVE MEDICINE

Central Asia
scientific and practical journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Центральная
Азия
научно-практический журнал





РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА Центральная Азия

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины

Главный редактор

В.Н. Локшин, док. мед. наук, академик НАН РК, профессор

Заместители главного редактора

Т.М. Укыбасова, док. мед. наук, профессор; V. Snegovskikh, док. мед. наук

Редакционная коллегия

Р.Р. Аипов (Казахстан), М.К. Алчинбаев (Казахстан), Э. Амбарцумян (Армения), Г.У. Асымбекова (Кыргызстан), С.Б. Байкошкарпова (Казахстан), Г.Б. Бапаева (Казахстан), Г.Ж. Бодыков (Казахстан), Р.К. Валиев (Казахстан), L. Gianaroli (Италия), А.М. Дошанова (Казахстан), A. Ellenbogen (Израиль), И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова (Казахстан), Г.А. Ихтиярова (Узбекистан), Д.Р. Кайдарова (Казахстан), Ш.К. Карибаева (Казахстан), М.В. Киселева (Россия), А.И. Коркан (Казахстан), В.С. Корсак (Россия), Т.К. Кудайбергенов (Казахстан), Н.М. Мамедалиева (Казахстан), V. Murozov (США), Т.С. Нургожин (Казахстан), Г.К. Омарова (Казахстан), М.Р. Оразов (Казахстан), М.К. Отарбаев (Казахстан), A. Polyakov (Австралия) А.А. Попов (Россия), Г.С. Святова (Казахстан), S. Sgargi (Италия), Т.Ф. Тагарчук (Украина), Г.Г. Уразбаева (Казахстан), Б.В. Шалекенов (Казахстан), О.В. Шурыгина (Россия)

Ответственный секретарь

А.Н. Рыбина, магистр медицины

Редакционный совет

А.Т. Аманов (Казахстан), А.А. Ахметова (Казахстан), М.Б. Аншина (Россия), M. Dimfeld (Израиль), Т.М. Джусубалиева (Казахстан), В.М. Здановский (Россия), В.Д. Зукин (Украина), А.И. Избасаров (Казахстан), Д.А. Иргашев (Узбекистан), Е.А. Калинина (Россия), Н.А. Каюпова (Казахстан), Р.С. Кузденбаева (Казахстан), V. 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

Соучредитель

Издательство «Медиа Сфера», Россия, Москва, Дмитровское шоссе, д. 46, корп. 2

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 – Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Узбекистан
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. Саппаева, 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.

ISSN 3078-5057



9 773078 505005 >

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



РЕПРОДУКТИВТІ МЕДИЦИНА Орталық Азия

Қазақстандық Репродуктивті Медицина Қауымдастығының
ғылыми-практикалық журналы

Бас редактор

В.Н. Локшин, м.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі, профессор

Бас редактордың орынбасарлары

Т.М. Укыбасова, м.ғ.д., профессор; V. Snegovskikh, м.ғ.д.

Редакциялық алқа

Р.Р. Аипов (Қазақстан), М.К. Алчинбаев (Қазақстан), Э. Амбарцумян (Армения), Г.У. Асымбекова (Қырғызстан), С.Б. Байкошқарова (Қазақстан), Г.Б. Бапаева (Қазақстан), Г.Ж. Бодыков (Қазақстан), Р.К. Валиев (Қазақстан), L. Gianpoli (Италия), А.М. Дошанова (Қазақстан), А. Ellenbogen (Израиль), И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова (Қазақстан), Г.А. Ихтиярова (Өзбекстан), Д.Р. Кайдарова (Қазақстан), Ш.К. Қарибаева (Қазақстан), М.В. Киселева (Ресей), А.И. Коркан (Қазақстан), В.С. Корсаков (Ресей), Т.К. Қудайбергенов (Қазақстан), Н.М. Мамедалиева (Қазақстан), V. Mogošov (АҚШ), Т.С. Нургожин (Қазақстан), Г.К. Омарова (Қазақстан), М.Р. Оразов (Қазақстан), М.К. Отарбаев (Қазақстан), А. Роуаков (Австралия), А.А. Попов (Ресей), Г.С. Святова (Қазақстан), S. Sgargi (Италия), Т.Ф. Татарчук (Украина), Г.Г. Уразбаева (Қазақстан), Б.В. Шалекенов (Қазақстан), О.В. Шурыгина (Ресей)

Жауапты хатшы

А.Н. Рыбина, м.ғ.м.

Редакциялық кеңес

А.Т. Аманов (Қазақстан), А.А. Ахметова (Қазақстан), М.Б. Аншина (Ресей), М. Dimfeld (Израиль), Т.М. Джусубалиева (Қазақстан), В.М. Здановский (Ресей), В.Д. Зукин (Украина), А.И. Избасаров (Қазақстан), Д.А. Иргашев (Өзбекстан), 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

Тең құрылтайшы

«Медиа Сфера» баспасы, Ресей, Мәскеу, Дмитровское Шоссе, 46, бл. 2

Баспашы/редакция

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

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, Қырғызстан, Тәжікстан, Өзбекстан
Таралымы – 500 дана.

Журналға «Қазпочта» АҚ кез келген бөлімшесінде жазылуға болады.

Мерзімді басылымның жазылу индексі – 76063

«Print House Geropa» 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.



KAZMEDPRINT

ISSN 3078-5057



9 773078 505005

«Репродуктивті медицина» журналы Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігінің ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынатын ғылыми басылымдар тізбесі кіреді.



REPRODUCTIVE MEDICINE Central Asia

Scientific and practical journal
Kazakhstan Reproductive Medicine Association

Editor-in-Chief

V.N. Lokshin, MD, Academician of NAS RK, professor

Deputy Chief Editors

T.M. Ukybasova, MD, professor; V. Snegovskikh, MD

Editorial Team

R.R. Aipov (Kazakhstan), M.K. Alchinbaev (Kazakhstan), G.U. Asymbekova (Kyrgyzstan), S.B. Baikoshkarova (Kazakhstan), G.B. Bapaeva (Kazakhstan), G.Zh. Bodykov (Kazakhstan), A.M. Doschanova (Kazakhstan), A. Ellenbogen (Israel), L. Gianaroli (Italy), E. Hambartsoumian (Armenia), S.Sh. Issenova (Kazakhstan), G.A. Ikhtiyarova (Uzbekistan), D.R. Kaidarova (Kazakhstan), Sh.K. Karibaeva (Kazakhstan), M.V. Kiseleva (Russia), A.I. Korkan (Kazakhstan), V.S. Korsak (Russia), T. Kudaibergenov (Kazakhstan), N.M. Mamedalieva (Kazakhstan), V. Morozov (USA), T.S. Nurgozhin (Kazakhstan), G.K. Omarova (Kazakhstan), M.R. Orazov (Kazakhstan), M.K. Otarbaev (Kazakhstan), A. Polyakov (Australia), A.A. Popov (Russia), S. Sgargi (Italy), B.V. Shalekenov (Kazakhstan), O. V. Shurygina (Russia), G.S. Svyatova (Kazakhstan), T.F. Tatarчук (Ukraine), G.G. Urazbaeva (Kazakhstan), R.K. Valiev (Kazakhstan), I.A. Zhabchenko (Ukraine)

Executive Secretary

A.N. Rybina, MMed

Editorial Council

A.T. Amanov (Kazakhstan), A.A. Akhmetova (Kazakhstan), M.B. Anshina (Russia), M. Dirnfeld (Israel), T.M. Dzhusubalieva (Kazakhstan), D. Feldberg (Israel), R. Frydman (France), D.A. Irgashev (Uzbekistan), A.I. Izbasarov (Kazakhstan), 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.M. Zdanovsky (Russia), V.D. Zukin (Ukraine)

Founder

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

Co-founder

Media Sphere Publishing Group, Dmitrovskoe Shosse 46, bldg. 2, Moscow, Russia

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

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 – Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Uzbekistan

Circulation – 500 copies.

You can subscribe to the journal in any branch of Kazpost JSC.

Subscription index of the periodical - 76063

Printed at Print House Gerona, LLP

Almaty, 30/8 Satpaeva St., office 124, tel.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

The editors do not always share the opinion of the authors of publications.

A reference to the Reproductive Medicine journal is mandatory when reprinting the journal material.

ISSN 3078-5057



9 773078 505005

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

Содержание

<i>От главного редактора</i>	7
<i>Вспомогательные репродуктивные технологии</i>	
Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане (данные Национального регистра ВРТ за 2020 г.) <i>В.Н. Локишин, М.Д. Сулейменова, Ш.К. Карибаева, С.Б. Байкошкарлова, А.К. Ибрагимов, Ж.Р. Ажетова, Н.М. Джусубалиев, М.П. Яхьярова, Д.А. Мухамедьяров, А.А. Ахметова, Н.К. Ковалева, Н.П. Нигматова, Л.Р. Чалова, Р.С. Арипова, Д.Г. Имтосими, Е.В. Латина, М.К. Отарбаев, Г.Ж. Басарова, А.Б. Бегайдарова</i>	8
Исходы программ ВРТ в зависимости от статуса генов фолатного обмена в казахской популяции <i>А.Н. Рыбина, А. Ellenbogen, Д.Д. Мукушкина, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев</i>	17
Опыт применения биосимиляров в программах ЭКО с донорскими ооцитами в протоколах с микронизированным прогестероном <i>А.Т. Абишкенова, А.Н. Рыбина, Е. Аскар, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев, В.Н. Локишин</i>	27
<i>Патологии беременности</i>	
Анализ причин преждевременных родов <i>Ш.М. Садуакасова, Ж.У. Базарбаева, А.Н. Айгырбаева, Ж.О. Бузумова, А.А. Алмасбек, А.Б. Курбанбай, Д.А. Жолбарыс, А.Ш. Примбетова, А.А. Толеубаева</i>	34
Влияние материнского микробиома на развитие преэклампсии: обзор литературы <i>К.Т. Сафарова, Д.Е. Омертаева, М.М. Мугазов, Ж.Т. Амирбекова, А.Д. Увашева, Г.А. Акжол</i>	44
<i>Экстрагенитальная патология беременности</i>	
Особенности течения и исходов беременности у женщин с тяжелым течением COVID-19 <i>Л.М. Бегимбекова, Э.Н. Алиева, А.А. Мусаев, Н.А. Бархыбаева, И.А. Шажбаева</i>	52
Ассоциация ожирения с гематологическими показателями воспаления у беременных <i>Д.Ж. Тайжанова, Ж. Рустембекқызы, Ж.Т. Амирбекова, Э.В. Комличенко, О.А. Понамарева, С.У. Жанабаева, Б.М. Телегенова</i>	60
<i>Женское здоровье</i>	
Особенности влияния синдрома поликистозных яичников на психосоматическое состояние женщин <i>Ж.Т. Амирбекова, А.Н. Панькова, Т.К. Мейрамова, Г.К. Мурзашева</i>	67
Клинико-морфологические критерии рака молочной железы, в зависимости от онкобелка HRAS <i>А.М. Жумакаева, Г.Н. Иманбаева, Л.М. Стабаева, Н.А. Кабилдина, Р.Ж. Ныгызбаева, С.С. Жумакаева, Я.Г. Турдыбекова</i>	74
Опыт применения метода эмболизации маточных артерий при миоме матки <i>Л.М. Бегимбекова, И.С. Саркулова, Р.Я. Утепова, Г.П. Жаркынбекова, А.К. Кадырбаева, Л.А. Арысланова</i>	81
Оценка влияния витамина Д на предменструальный синдром у девочек-подростков с первичной дисменореей <i>Д.С. Кульжанова, Р.Е. Нурғалиева, А.Е. Донаева, Э. Станкевичюс, С.А. Тубулбаева, А. Аманжолқызы</i>	88
<i>Андрология</i>	
Аспирационная биопсия яичка с целью получения сперматозоидов для преодоления мужского бесплодия с помощью ВРТ при синдроме Циннера: клинический случай <i>И.А. Корнеев, К.О. Самойлова</i>	96
<i>Перинатальная медицина</i>	
Современные аспекты внутриутробной коррекции пороков развития плода: обзор литературы <i>Н.М. Иманғалиева, Г.К. Нурланова, С.Ш. Исенова, М.К. Апселенова, Л.Р. Дадаева, А.Ш. Уркенова</i>	103
<i>Детская хирургия</i>	
Хирургическая конструкция стомы у детей: обзор литературы <i>Қ.С. Әшірбай, А.Т. Джумабеков, А.З. Кусаинов, Г.Б. Алтынбаева, Э.Б. Айтбаева</i>	113
Оценка эффективности методов наложения кишечной стомы новорожденным с пороком желудочно-кишечного тракта <i>Қ.С. Әшірбай, А.Т. Джумабеков, А.З. Кусаинов, Г.Б. Алтынбаева, А.А. Ерекешов, Э.Б. Айтбаева, М.М. Калабаева, Г.Т. Каукенбаева, Н.Р. Шиланбаев, М. Жақсылық</i>	122
<i>Случай из практики</i>	
Клинический случай гиперандрогении у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга <i>М.А. Бакиржан, М.К. Кожемжарова, Г.С. Куанышбаева, Г.Н. Досжанова, А.Д. Каркабаева</i>	131
<i>Репродуктивное здоровье</i>	
Показатели бремени болезней и риски для репродуктивного здоровья молодежи <i>А.М. Курманова, К.С. Болат, Д.Р. Султанкулов, Г.А. Жаймырзаева</i>	138
Современный взгляд на проблему бесплодного брака: обзор литературы <i>С.Н. Кулбаева, Manish Yadav, Б.Т. Салимбаева, О.С. Штобза, Э.Б. Джантаева, Д.А. Борибаева</i>	147
<i>Медицинское образование</i>	
Использование платформы CyberPatient™ для развития практических навыков у иностранных студентов <i>С.Н. Кулбаева, Manish Yadav, Л.Т. Касаева, Ж.С. Токсанбаева, Б.Т. Салимбаева, О.С. Штобза</i>	158
<i>Юбилей</i>	
К юбилею Тамары Муфтаховны Джусубалиевой	166
К юбилею Вадима Евгеньевича Полумискова	167



Content

<i>From the Editor-in-Chief</i>	7
<i>Assisted Reproductive Technologies</i>	
Assisted Reproductive Technologies in Kazakhstan (2020 National ART Registry data) <i>V.N. Lokshin, M.D. Suleimenova, Sh.K. Karibaeva, S.B. Baikoshkarova, A.K. Ibragimov, Zh.R. Azhetova, N.M. Dzhusubaliyev, M.P. Yakhyarova, D.A. Mukhamedyarov, A.A. Akhmetova, N.K. Kovaleva, N.P. Nigmatova, L.R. Chalova, R.S. Aripova, D.G. Imtosimi, E.V. Lapina, M.K. Otarbaev, G.J. Basarova, A.B. Begaidarova</i>	8
Outcomes of ART programs depending on the status of folate metabolism genes in the Kazakh population <i>A.N. Rybina, A. Ellenbogen, D.D. Mukushkina, Sh.K. Karibaeva, R.K. Valiev</i>	17
Experience in using biosimilars in IVF programs with donor oocytes in protocols with micronized progesterone <i>A.T. Abshekenova, A.N. Rybina, E. Askar, Sh.K. Karibaeva, R.K. Valiev, V.N. Lokshin</i>	27
<i>Pregnancy Pathology</i>	
Analysis of the premature birth causes <i>Sh.M. Saduakasova, Zh.U. Bazarbaeva, A.N. Aigyrbaeva, Zh.O. Buzumova, A.A. Almasbek, A.B. Kurbanbay, D.A. Zholbarys, A.Sh. Primbetova, A.A. Toleubaeva</i>	34
The influence of the maternal microbiome on the development of preeclampsia: A literature review <i>K.T. Safarova, D.E. Omertaeva, M.M. Mugazov, Zh.T. Amirbekova, A.D. Uvasheva, G.A. Akzhol</i>	44
<i>Extragenital Pathology in Pregnancy</i>	
Features of pregnancy course and outcomes in women with severe COVID-19 <i>L.M. Begimbekova, E.N. Aliyeva, A. Mussayev, N.A. Barkhybayeva, I.A. Shazhaeva</i>	52
Association of obesity with hematological indicators of inflammation in pregnant women <i>D.J. Taizhanova, Z. Rustembekkyzy, Z.T. Amirbekova, E.V. Komlichenko, O.A. Ponamareva, S.U. Zhanabaeva, B.M. Telegenova</i>	60
<i>Female Health</i>	
Features of the effect of polycystic ovary syndrome on the psychosomatic state of women <i>Zh.T. Amirbekova, A.N. Pankova, T.K. Meiramova, G.K. Murzasheva</i>	67
Clinical-morphological criteria for HRAS oncoprotein-related breast cancer <i>A.M. Zhumakayeva, G.N. Imanbayeva, L.M. Stabayeva, N.A. Kabildina, R.Zh. Nygyzbayeva, S.S. Zhumakayeva, Y.G. Turdybekova</i>	74
The experience of using the method of uterine artery embolization in uterine fibroids <i>L.M. Begimbekova, I.S. Sarkulova, R.Ya. Utepova, G.P. Zharkynbekova, A.K. Kadyrbayeva, L.A. Arslanova</i>	81
Assessment impact of vitamin D on premenstrual syndrome in adolescent girls with primary dysmenorrhea <i>D.S. Kulzhanova, R.E. Nurgalieva, A.E. Donayeva, E. Stankevicius, S.A. Tubulbaeva, A. Amanzholkkyzy</i>	88
<i>Andrology</i>	
Testicular sperm aspiration to obtain sperm for overcoming male infertility in Zinner syndrome with ART: A clinical casey <i>I.A. Korneyev, K.O. Samoylova</i>	96
<i>Perinatal Medicine</i>	
Modern aspects of intrauterine correction of fetus developmental defects: A literature review <i>N.M. Imangaliyeva, G.K. Nurlanova, S.SH. Isenova, M.K. Apselenova, L.R. Dadaeva, A.SH. Urkenova</i>	103
<i>Pediatric Surgery</i>	
Surgical design of stoma in children: A literary review <i>K.S. Ashirbay, A.T. Dzhumabekov, A.Z. Kusainov, G.B. Altynbaeva, E.B. Aitbaeva</i>	113
Gastrointestinal stoma performed in newborns with gastrointestinal tract defects methods effectiveness evaluation <i>K.S. Ashirbay, A.T. Dzhumabekov, A.Z. Kusainov, G.B. Altynbaeva, E.B. Aitbaeva, A.A. Erekeshev, M.M. Kalabaeva, G.T. Kaukenbaeva, N.R. Shilanbaev, M. Zhaksylyk</i>	122
<i>Clinical Case</i>	
Clinical case of hyperandrogenism in a patient with Itsenko-Cushing disease <i>M.A. Bakirzhan, M.K. Kozhemzharova, G.S. Kuanyshbaeva, G.N. Doszhanova, A.D. Karkabaeva</i>	131
<i>Reproductive Health</i>	
Burden disease and reproductive health risks indicators for young people in Kazakhstan <i>A.M. Kurmanova, K.S. Bolat, D.R. Sultankulov, G.A. Zhaimyrzayeva</i>	138
A modern view of the problem on infertile marriage: A literature review <i>S.N. Kulbayeva, Manish Yadav, B.T. Salymbayeva, O.S. Shtobza, Z.B. Dzhanatayeva, D.A. Boribayeva</i>	147
<i>Medical Education</i>	
Using the CyberPatient™ platform to develop practical skills for international students <i>S.N. Kulbayeva, Manish Yadav, L.T. Kassayeva, Zh.S. Toxanbayeva, B.T. Salymbayeva, O.S. Shtobza</i>	158
<i>Jubilees</i>	
On the jubilee of Tamara M. Dzhusubaliyeva	166
On the jubilee of Vadim E. Polumiskov	167

Мазмұны

<i>Бас редактордан</i>	7
<i>Қосалқы репродуктивті технологиялар</i>	
Қазақстандағы қосалқы репродуктивті технологиялар (Ұлттық ART тізілімінің 2020 деректері) <i>В.Н. Локшин, М.Д. Сулейменова, Ш.К. Қарибаева, С.Б. Байқошқарова, А.К. Ибрагимов, Ж.Р. Әжсетова, Н.М. Джусубалиев, М.П. Яхьярова, Д.А. Мухамедьяров, А.А. Ахметова, Н.К. Ковалева, Н.П. Нигматова, Л.Р. Чалова, Р.С. Арипова, Д.Г. Имтосими, Е.В. Лапина, М.К. Отарбаев, Г.Ж. Басарова, А.Б. Бегайдарова</i>	8
Қазақ популяциясындағы фоллий қышқылы метоболизмінің гендер күйіне байланысты ҚРТ бағдарламаларының нәтижелері <i>А.Н. Рыбина, А. Ellenbogen, Д.Д. Мукушкина, Ш.К. Қарибаева, Р.К. Валиев</i>	17
Микронизацияланған прогестерон протоколында донорлық ооциттермен ЭҚҰ бағдарламаларында биосмилярларды қолдану тәжірибесі <i>А.Т. Абишкенова, А.Н. Рыбина, Е. Аскар, Ш.К. Қарибаева, Р.К. Валиев, В.Н. Локшин</i>	27
<i>Жүктілік патологиясы</i>	
Ерте босанудың себептерін талдау <i>Ш.М. Садуақасова, Ж.У. Базарбаева, А.Н. Айғырбаева, Ж.О. Бузумова, А.А. Алмасбек, Ә.Б. Қурбанбай, Д.А. Жолбарыс, А.Ш. Прімбетова, А.А. Төлеубаева</i>	34
Преэклампсияның дамуына ана микробиомасының әсері: әдебиетке шолу <i>К.Т. Сафарова, Д.Е. Омертаева, М.М. Мугазов, Ж.Т. Амирбекова, А.Д. Увашева, Г.А. Ақжол</i>	44
<i>Жүктіліктің экстрагенитальды патологиясы</i>	
Ауыр covid-19 бар әйелдердегі жүктіліктің ағымы мен нәтижелерінің ерекшеліктері <i>Л.М. Бегімбекова, Э.Н. Алиева, А.А. Мусаев, Н.А. Бархыбаева, Г.А. Шажбаева</i>	52
Анемиясы бар жүктілерді семіздік пен қабынудың гематологиялық маркерлерінің байланысы <i>Д.Ж. Тайжанова, Ж. Рүстембекқызы, Ж.Т. Амирбекова, Э.В. Комличенко, О.А. Понамарева, С.У. Жанабаева, Б.М. Телегенова</i>	60
<i>Әйелдер денсаулығы</i>	
Поликистозды аналық без синдромы бар әйелдердің психосоматикалық жағдайына әсер ету ерекшеліктері <i>Ж.Т. Амирбекова, А.Н. Панькова, Т.Қ. Мейрамова, Г.К. Мурзаиева</i>	67
HRAS онкобелокпен байланысты сүт безі қатерлі ісігінің клиника-морфологиялық критерийлері <i>А.М. Жумакаева, Г.Н. Иманбаева, Л.М. Стабаева, Н.А. Кабилдина, Р.Ж. Нығызбаева, С.С. Жумакаева, Я.Г. Турдыбекова</i>	74
Жатыр миомасында жатыр артерияларын эмболизациялау әдісін қолдану тәжірибесі <i>Л.М. Бегімбекова, И.С. Саркулова, Р.Я. Утепова, Г.П. Жарқынбекова, А.Қ. Қадырбаева, Л.А. Арысланова</i>	81
Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы етеккір алдындағы синдромына D дәруменінің әсерін бағалау <i>Д.С. Құлжанова, Р.Е. Нурғалиева, А.Е. Донаева, Э. Станкевичюс, С.А. Тубулбаева, А. Аманжолқызы</i>	88
<i>Андрология</i>	
ҚРТ қолдану арқылы Циннер синдромында ер бедеулігін жеңу үшін сперматозондарды алу үшін тестикулярлық аспирациялық биопсия: клиникалық жағдай <i>И.А. Корнеев, К.О. Самойлова</i>	96
<i>Перинаталдық медицина</i>	
Ұрақ дамуындағы ақаулықтарды жатырышпқ түзетудің қазіргі аспектілері: әдебиетке шолу <i>Н.М. Иманғалиева, Г.К. Нурланова, С.Ш. Исенова, М.К. Апселенова, Л.Р. Дадаева, А.Ш. Уркенова</i>	103
<i>Балалар хирургиясы</i>	
Балалардағы стоманың хирургиялық құрылымы: әдебиетке шолу <i>Қ.С. Әшірбай, А.Т. Джумабеков, А.З. Қусаинов, Г.Б. Алтынбаева, Э.Б. Айтбаева</i>	113
Асқазан-ішек жолдарының ақаулары бар жана туған нәрестелерде ішек стомасын шығару әдістерінің тиімділігін бағалау <i>Қ.С. Әшірбай, А.Т. Джумабеков, А.З. Қусаинов, Г.Б. Алтынбаева, А.А. Ерекешов, Э.Б. Айтбаева, М.М. Калабаева, Г.Т. Қауқенбаева, Н.Р. Шиланбаев, М. Жақсылық</i>	122
<i>Тәжірибеден алынған жағдай</i>	
Күшинг ауруы бар науқаста гиперандрогенизмнің клиникалық жағдайы <i>М.А. Бакиржан, М.К. Кожемжарова, Г.С. Қуанышбаева, Г.Н. Досжанова, А.Д. Каркабаева</i>	131
<i>Репродуктивті денсаулық</i>	
Жастардың репродуктивті денсаулығына үшін аурулардың ауыртпалығы мен тәуекелдері көрсеткіштері <i>А.М. Құрманова, Қ.С. Болат, Д.Р. Сұлтанқұлов, Г.А. Жаймырзаева</i>	138
Бедеулік мәселесіне заманауи көзқарас: әдебиетке шолу <i>С.Н. Құлбаева, Manish Yadav, Б.Т. Салимбаева, О.С. Штобза, З.Б. Джантаева, Д.А. Борибаева</i>	147
<i>Медицинское образование</i>	
Использование платформы CyberPatient™ для развития практических навыков у иностранных студентов <i>С.Н. Құлбаева, Manish Yadav, Б.Т. Салимбаева, О.С. Штобза, З.Б. Джантаева, Д.А. Борибаева</i>	158
<i>Мерейтойлар</i>	
Тамара Мұфтахқызы Джусубалиеваның	166
Вадим Евгеньевич Полумисковтың мерейтойына	167

От Главного редактора

Уважаемые коллеги,



Локшин Вячеслав Нотанович
редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

В Ваших руках – очередной, 58й номер журнала «Репродуктивная медицина», который регулярно выходит уже 15-й год (с 2009 г.) в условиях рыночной экономики без государственной поддержки и, в то же время, с соблюдением жестких требований Министерства высшего образования и науки к изданиям, рекомендованным для публикации работ PhD докторантов и результатов грантовых исследований. Регулярный выпуск журнал сопряжен со сложностями, которые последние годы мы успешно преодолеваем, при этом усиливая экспертизу поступающих работ и объём журнала, издавая его не только в онлайн формате, но и в традиционном печатном варианте.

В 2023 г. мы отметили 15-летие КАРМ. За этот довольно короткий срок Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины стала хорошо узнаваемым среди специалистов многих стран мира научно-профессиональным объединением. На нашем счету – большое число республиканских и региональных конгрессов, конференций, симпозиумов и мастер-классов, прошедших с участием ведущих специалистов в области ВРТ из более чем 30 стран мира.

В рамках внедрения ОСМС в стране улучшается бюджетное финансирование здравоохранения, и в том числе ВРТ. Число оплачиваемых государством программ выросло до 7000. Мы успешно завершили трёхлетнюю президентскую программу «Аңсаган сәби». Только по итогам 2021-2022 годов в стране родилось более 6000 детей, существенно снизился процент многоплодных беременностей. Второй год подряд мы издаем национальный регистр ВРТ.

С удовлетворением хочу отметить, что в журнал стало поступать больше качественных статей, выполненных в лучших традициях академической науки. Несомненно, положительную роль играет двойное слепое рецензирование. В нашем списке более 50 рецензентов из 5 стран мира.

2024 год был ознаменован многими международными событиями в области репродуктивной медицины, среди которых наиболее значимыми были конгрессы ESHRE, ASRM, РАРЧ, в которых наши коллеги принимали участие в качестве спикеров и слушателей. Впереди также много важных мероприятий – конгресс ESHRE в Амстердаме и конференция РАРЧ в Екатеринбурге, которые традиционно пройдут с нашим активным участием. Несомненно, что казахстанским репродуктологам, эмбриологам и генетикам есть чем поделиться со своими коллегами и, в то же время, «сверить часы».

Только при постоянном общении с коллегами, проведении научных исследований и анализе собственного опыта возможно поступательное развитие, цель которого – повышение эффективности программ ВРТ. И, конечно, наш лучший опыт будет представлен на ежегодном форуме КАРМ 8-9 ноября 2024 г.

Всего Вам доброго и, конечно же, творческих успехов!

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

Assisted Reproductive Technologies in Kazakhstan (2020 National ART Registry data)

V.N. Lokshin¹, M.D. Suleimenova¹, Sh.K. Karibaeva¹, S.B. Baikoshkarova², A.K. Ibragimov³,
Zh.R. Azhetova², N.M. Dzhusubaliyev⁴, M.P. Yakhyarova⁵, D.A. Mukhamedyarov⁶,
A.A. Akhmetova⁷, N.K. Kovaleva⁸, N.P. Nigmatova⁹, L.R. Chalova¹⁰, R.S. Aripova¹¹,
D.G. Imtosimi¹², E.V. Lapina¹³, M.K. Otarbaev¹⁴, G.J. Basarova¹⁵, A.B. Begaidarova¹⁶

¹International Clinic of Reproductive Health "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Ecomed Medical Group, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Ecomed Plus, Astana, The Republic of Kazakhstan

⁴Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁵ECO Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁶ECOMED clinic, Astana, the Republic of Kazakhstan;

⁷Astana ECOLIFE, Astana, the Republic of Kazakhstan;

⁸IVF Center "Family Doctor and Co," Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

⁹GENOM CLINIC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

¹⁰Health and Science Center M1, Astana, the Republic of Kazakhstan;

¹¹SCOG&P, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

¹²IVF CPP, Astana, the Republic of Kazakhstan;

¹³Akzhan, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

¹⁴ECOMED clinic, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

¹⁵ECOMED clinic, Atyrau, the Republic of Kazakhstan;

¹⁶ECOMED clinic, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The article presents aggregate data on the programs of assisted reproductive technologies (ART) implemented in 2020 in Kazakhstani clinics specializing in treating infertility using ART.

The study aimed to analyze the structure and results of ART cycles conducted and Registered in the Republic of Kazakhstan from 1 January 2020 to 31 December 2020.

Materials and Methods: A retrospective analysis of data from reports of 17 ART clinics in Kazakhstan, which were voluntarily submitted to the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine (KARM), was conducted. The reports included information on IVF cycles, ICSI, embryo cryopreservation, oocyte donation (OD), surrogacy, and preimplantation genetic testing (PGT).

Results: The total number of ART cycles available for analysis in 2020 was 17,743, resulting in the birth of 5,932 newborns. The accessibility of ART treatment amounted to 952 cycles per 1 million population.

Analysis of the ART structure revealed that IVF cycles accounted for 11.9% of all ART cycles in clinics in Kazakhstan, while ICSI was 33.4%. A combined method of fertilization, using both IVF and ICSI (50/50), was performed in 13.0% of cycles. Frozen embryo transfer (FET) was conducted in 47.4% of cycles, while OD programs were carried out in 11.4% of cycles and PGT in 5.3% of cycles.

The pregnancy rate per aspiration in 2020 was 20.9% for IVF cycles, 20.4% for ICSI cycles, and 42.5% for FET cycles. When calculated per transfer, the pregnancy rate was 38.5% for IVF cycles and 39.5% for ICSI cycles. For OD programs, the pregnancy rate per aspiration was 50.6%. In 2020, live birth rates were 30.7% in fresh IVF cycles, 32.4% in ICSI cycles, 33.4% in FET cycles, and 42.0% in OD programs.

In 2020, 1,103 programs were conducted in Kazakhstan. The Registry of pregnant women and women of fertile age reported the pregnancy rate of 46%, the live birth rate of 26%, and the frequency of multiple births of 21.8%.

Conclusion: According to the Registry, the number of ART programs increased by 1.1% in 2020 vs. the previous year. The negative impact of COVID-19 on this indicator is unquestionable. The pregnancy and live birth rates remained stable and corresponded to the average ESHRE indicators.

Keywords: assisted reproductive technologies (ART), 2020 ART report, IVF, ART accessibility

How to cite: Lokshin VN, Suleimenova MD, Karibaeva ShK, Dzhusubaliyev NM, Yakhyarova MP, Mukhamedyarov DA, Akhmetova AA, Kovaleva NK, Nigmatova NP, Chalova LR, Aripova RS, Imtosimi DG, Lapina EV, Otarbaev MK, Basarova GJ, Begaidarova AB. Assisted Reproductive Technologies in Kazakhstan (National Registry Data, 2020). *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:8-16.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.8-16>

Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане (данные Национального регистра ВРТ за 2020 г.)

В.Н. Локшин¹, М.Д. Сулейменова¹, Ш.К. Карибаева¹, С.Б. Байкошкарлова²,
А.К. Ибрагимов³, Ж.Р. Ажетова², Н.М. Джусубалиев⁴, М.П. Яхьярова⁵,
Д.А. Мухамедьяров⁶, А.А. Ахметова⁷, Н.К. Ковалева⁸, Н.П. Нигматова⁹,
Л.Р. Чалова¹⁰, Р.С. Арипова¹¹, Д.Г. Имтосими¹², Е.В. Лапина¹³, М.К. Отарбаев¹⁴,
Г.Ж. Басарова¹⁵, А.Б. Бегайдарова¹⁶

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

²Ecomed Medical Group, Алматы, Республика Казахстан;

³Экомед Плюс, Астана, Республика Казахстан



- ⁴Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан;
⁵Центр ЭКО, Алматы, Республика Казахстан;
⁶ECOMED clinic, Астана, Республика Казахстан;
⁷Astana ECOLIFE, Астана, Республика Казахстан;
⁸Центр ЭКО «Семейный врач и Со», Актөбе, Республика Казахстан;
⁹КЛИНИКА ГЕНОМ, Астана, Республика Казахстан;
¹⁰Health and Science Center M1, Астана, Республика Казахстан;
¹¹НЦАГуП, Алматы, Республика Казахстан;
¹²ЦПП Астана, Астана, Республика Казахстан;
¹³Ақжан, Қарағанда, Республика Казахстан;
¹⁴ECOMED clinic, Алматы, Республика Казахстан;
¹⁵ECOMED clinic, Атырау, Республика Казахстан;
¹⁶ECOMED clinic, Шымкент, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В статье представлены совокупные данные о реализованных программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в 2020 году в клиниках Казахстана, специализирующихся на лечении бесплодия при помощи ВРТ.

Цель исследования – анализ структуры и результатов циклов ВРТ, проведенных и зарегистрированных в Республике Казахстан с 1 января по 31 декабря 2020 года.

Материалы и методы: Произведен ретроспективный анализ данных отчетов 17 клиник ВРТ Казахстана, представленных на добровольной основе в Казахстанскую Ассоциацию Репродуктивной Медицины (КАРМ). Отчеты включали информацию о циклах ЭКО, ИКСИ, крио-переносах эмбрионов, донорстве ооцитов (ДО), суррогатном материнстве и преимплантационном генетическом тестировании (ПГТ).

Результаты: Общее число доступных анализу циклов ВРТ за 2020 г., включенных в отчет составило 17 743, в результате которых родились 5 932 новорожденных. Доступность лечения с помощью ВРТ составила 952 циклов на 1 млн населения.

Анализ структуры ВРТ выявил, что доля ЭКО в клиниках РК составила 11,9% от всех циклов ВРТ, доля ИКСИ — 33,4%, смешанный способ оплодотворения ЭКО/ИКСИ – 50/50 в выполнен в 13,0% циклов; перенос размороженных эмбрионов (FET) проведен в 47,4%, программа ДО была выполнена в 11,4% циклов, ПГТ – в 5,3% циклов.

Частота наступления беременности в расчете на пункцию составила по итогам 2020 года в циклах ЭКО – 20,9% на трансвагинальную пункцию, в расчете на перенос – 38,5%, в программе ИКСИ – 20,4% на пункцию, в расчете на перенос – 39,5%, в программе FET – 42,5%, в программе ДО – 50,6%. Показатель частота живорождения в 2020 году в свежем цикле ЭКО составила – 30,7%, в программах ИКСИ – 32,4%, FET – 33,4%, ДО – 42,0%.

В Республике в 2020 году было проведено – 1103 программ. Частота наступления беременности по данным РБ и ЖФВ составила – 46%, а частота живорождения – 26%. Частота многоплодия – 21,8%.

Заключение: В соответствии с данными регистра, в 2020 году количество программ ВРТ увеличилось на 1,1% по сравнению с предыдущим годом. Негативное влияние COVID-19 на исследуемый показатель не вызывает сомнений. Частота наступления беременности и живорождения стабильна и соответствует средним показателям ESHRE.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), отчет по ВРТ за 2020 г., ЭКО, доступность ВРТ.

Для цитирования: Локшин В.Н., Сулейменова М.Д., Карибаева Ш.К., Джусубалиев Н.М., Яхьярова М.П., Мухамедьяров Д.А., Ахметова А.А., Ковалева Н.К., Нигматова Н.П., Чалова Л.Р., Арипова Р.С., Имтосими Д.Г., Лапина Е.В., Отарбаев М.К., Басарова Г.Ж., Бегайдарова А.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане (данные Национального регистра, 2020 г.). Репродуктивная медицина (Центральная Азия). 2024;1:8-16. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.8-16>

Қазақстандағы қосалқы репродуктивті технологиялар (Ұлттық ART тізілімінің 2020 деректері)

**В.Н. Локшин¹, М.Д. Сулейменова¹, Ш.К. Карибаева¹, С.Б. Байқошқарова²,
А.Қ. Ибрагимов³, Ж.Р. Әжетова², Н.М. Джусубалиев⁴, М.П. Яхьярова⁵,
Д.А. Мухамедьяров⁶, А.А. Ахметова⁷, Н.К. Ковалева⁸,
Н.П. Нигматова⁹, Л.Р. Чалова¹⁰, Р.С. Арипова¹¹, Д.Г. Имтосими¹², Е.В. Лапина¹³,
М.К. Отарбаев¹⁴, Г.Ж. Басарова¹⁵, А.Б. Бегайдарова¹⁶**

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

²Ecoted Medical Group, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Ekoted Plus, Астана, Қазақстан Республикасы

⁴Репродуктивті Медицина Институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵ЭКО центр, Алматы, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

⁶ECOMED clinic, Астана, Шымкент, Атырау, Қазақстан Республикасы;

⁷Astana ECOLIFE, Астана, Қазақстан Республикасы;

⁸«Отбасылық дәрігер және К» ЭКУ Орталығы, Актөбе, Қазақстан Республикасы;

⁹ГЕНОМ Клиникасы, Астана, Қазақстан Республикасы;

¹⁰Health and Science Center M1, Астана, Қазақстан Республикасы;

¹¹АГПФО, Алматы, Республика Казахстан;

¹²ЭКУ ППО, Астана, Қазақстан Республикасы;

¹³Ақжан, Қарағанда, Қазақстан Республикасы;

¹⁴ECOMED clinic, Алматы, Қазақстан Республикасы;

¹⁵ECOMED clinic, Атырау, Қазақстан Республикасы;
¹⁶ECOMED clinic, Шымкент, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Мақалада 2020 жылы қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) көмегімен бедеулікті емдеуге маманданған Қазақстан клиникаларында ҚРТ іске асырылған бағдарламалары туралы жиынтық деректер келтірілген.

Зерттеудің мақсаты – 2020 жылғы 1 қаңтардан бастап 2020 жылғы 31 желтоқсанға дейін Қазақстан Республикасында жүргізілген және тіркелген ҚРТ циклдерінің құрылымы мен нәтижелерін талдау.

Материалдар мен әдістері: Қазақстандық Репродуктивті медицина қауымдастығына (ҚАРМ) ерікті негізде ұсынылған Қазақстан ҚРТ 17 клиникасының есептеріне ретроспективті талдау жүргізілді. Есептерде ЭҚҰ, ICSI, эмбрионды крио тасымалдау, ооцит донорлығы (ОД), суррогат ана және имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеу (PGT) циклдары туралы ақпарат болды.

Нәтижелері: Есепке енгізілген 2020 жылғы талдауға қол жетімді ҚРТ циклдерінің жалпы саны 17 743 құрады, нәтижесінде 5 932 жаңа туған нәресте дүниеге келді. ҚРТ көмегімен емдеудің қол жетімділігі 1 миллион тұрғынға 952 циклды құрады.

ҚРТ құрылымын талдау ҚР клиникаларындағы ЭҚҰ үлесі барлық ҚРТ циклдерінің 11,9%, ИКСИ үлесі – 33,4%, ЭКО/ИКСИ-50/50 ұрықтандырудың аралас тәсілі циклдердің 13,0% орындағанын; еріген эмбриондарды (FET) тасымалдау 47,4% - да жүргізілгенін, ДО бағдарламасы циклдердің 11,4% орындағанын, PGT-циклдердің 5,3%.

Пункция есебінде жүктіліктің болу жиілігі 2020 жылдың қорытындысы бойынша ЭҚҰ циклдарында – трансвагинальды пункцияға – 20,9%, тасымалдау есебінде – 38,5%, ИКСИ бағдарламасында пункцияға – 20,4%, тасымалдау есебінде – 39,5%, FET бағдарламасында – 42,5%, бағдарламада – 50,6% құрады. Көрсеткіш тірі туылу жиілігі 2020 жылы ЭҚҰ жаңа циклінде – 30,7%, ИКСИ бағдарламаларында – 32,4%, FET – 33,4%, 42,0% дейін құрады.

Республикада 2020 жылы 1103 квоталық бағдарламалары жасалынды. РБ және ЖФВ деректері бойынша жүктіліктің болу жиілігі – 46%, ал тірі туылу жиілігі – 26% құрады. Көпұрықтылық жиілігі – 21,8%.

Қорытынды: тіркелім деректеріне сәйкес 2020 жылы ҚРТ бағдарламаларының саны өткен жылмен салыстырғанда 1,1% - ға өсті. COVID-19-ның зерттеу көрсеткішіне теріс әсері күмән тудырмайды. Жүктілік және тірі туылу жиілігі тұрақты және ESHRE орташа көрсеткіштеріне сәйкес келеді.

Түйінді сөздер: қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ), 2020 жылға арналған ART есебі, ЭҚҰ, қолжетімділік.

Introduction: According to the latest World Health Organization (WHO) report, approximately one-sixth of couples will experience infertility problems during their lifetime, which is approximately 17.5% of the adult population [1]. Data from the Multiple Indicator Cluster Survey (MICS) indicate that infertility was defined by self-reported sexually active women aged 15 to 44 years who reported having tried to become pregnant for two years or more without success. The percentage of infertility varies depending on the age group: for the age group 15-19 years – 0%; 20-24 years – 0.9%; 25-29 years – 2.0%; 30-34 years – 2.6%; 35-39 years – 4.4%; 40-44 years – 4.9% [2].

Since 2008, KARM, under a particular IT program proposed by ESHRE, has been collecting data on ART cycles performed in the Association's member clinics and sending them to the European IVF Monitoring Consortium (<https://www.eshre.eu/eim>). This report (2020) is the fourth year it has been published in Reproductive Medicine.

Thirty-one ART clinics operating in the RK today offer almost all modern assisted reproductive technologies and methods for diagnosing and treating infertility existing in the world.

Since 2010, programs within the guaranteed volume of medical care have been implemented in Kazakhstan. Starting from 2021, K.-J. Tokayev, the President of the Republic of Kazakhstan, initiated the state program «Ansagan Sabi», which increased the number of allocated quotas by almost 7 times, to 7,000 per year. KARM constantly monitors the implementation of this program. Over 27 years, more than 29,000 children were born in the country after the successful implementation of ART programs, including more than 7,000 in quota programs (data as of November 1, 2022)

The frequency of infertile marriage in the Republic of Kazakhstan ranges from 12.0 to 15.5% [3]. Childlessness caused by infertility has a significant impact on both demographic indicators, the psycho-emotional and physical health of the nation, and the socio-economic development of the country [4]. As the incidence of infertility increases, the

need for the use of assisted reproductive technologies also increases [5].

The study aimed to analyze the structure and results of ART cycles conducted and Registryed in the Republic of Kazakhstan from January 1, 2020, to December 31, 2020.

Materials and Methods: A retrospective analysis of data from reports from ART clinics voluntarily submitted to the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine (KARM) was conducted. Reports included data on IVF cycles, ICSI, embryo cryopreservation, surrogacy, preimplantation genetic testing (PGT), and oocyte donation (OD). Due to the absence of a mandatory state ART registry, some data from IVF clinics still needed to be provided. The figures (in absolute numbers and percentages) represent aggregated data for the year.

Data collection for the current registry was conducted using the form recommended by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [6].

The accessibility of ART for citizens of the country was calculated by dividing the number of cycles by the country's population. The pregnancy and live birth rates were calculated by dividing the total number of pregnancies or deliveries by the number of transvaginal punctures or embryo transfers.

Registry participants, number of ART cycles

The 2020 report included 17 ART clinics (60.7%) from 28 ART centers operating in Kazakhstan.

The total number of ART cycles available for analysis performed in ART centers of the Republic of Kazakhstan in 2020 was 17,743 (in 2019 – 15,888 cycles; +1.1% compared to 2019). As of January 1, 2020, according to the Statistics Committee of the Republic of Kazakhstan (<http://taldau.stat.gov.kz>), the population of the Republic of Kazakhstan amounted to 18 million 632.2 thousand people. Since 2010, data on 72,145 ART cycles have been collected. 952 ART cycles were performed per 1 million people (Figure 1).

In 2020, out of 17 clinics participating in the report, 5 were in Nur-Sultan, 5 in Almaty, 3 in Shymkent, and 1 in Aktobe, Taraz, Atyrau, and Karaganda.

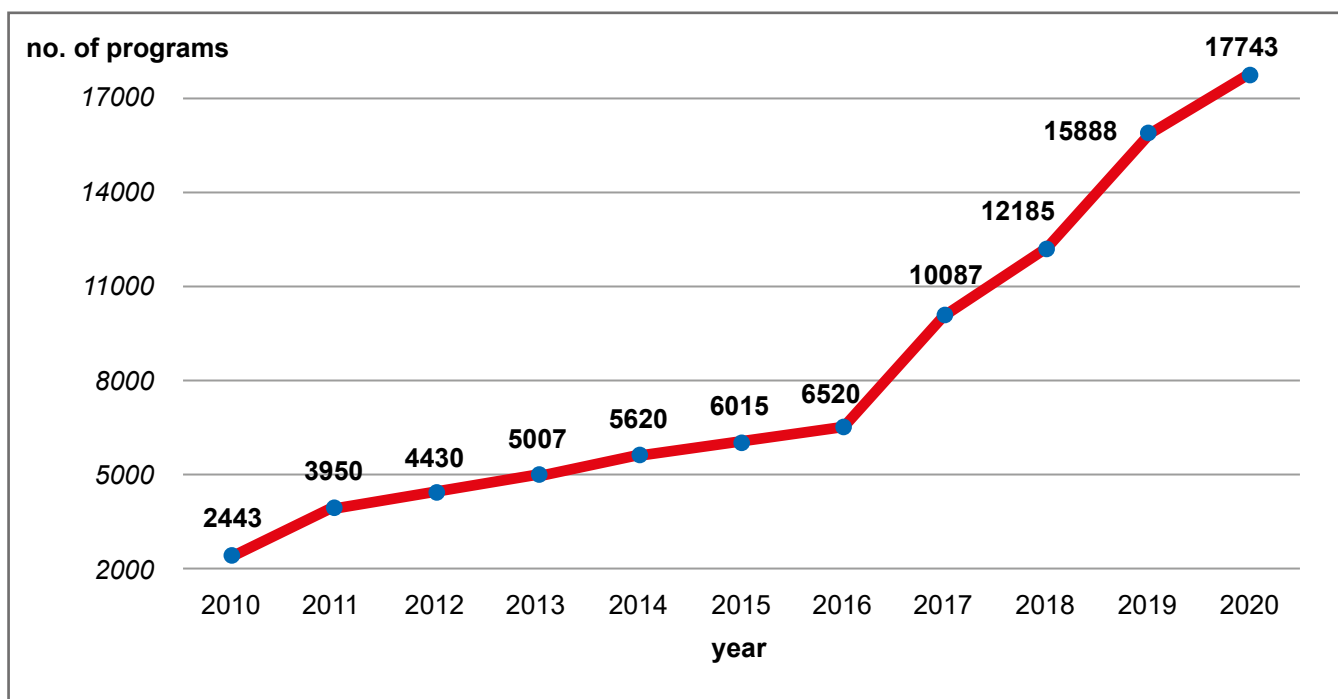


Figure 1 – Dynamics in the number of ART cycles per year in the Republic of Kazakhstan, 2010-2020

Results:

Structure of ART cycles. Analysis of the distribution of programs based on utilized methods in 2020 revealed that the proportion of IVF in clinics in Kazakhstan was 11.9% (in 2019 – 17.7%) of all ART cycles, the proportion of ICSI was 33.4% (in 2019 – 36.0%); (in the ESHRE report IVF 16.2%, ICSI 39.7%), the combined method of fertilization IVF/ICSI – 50/50 in Kazakhstan was applied in 13.0% of cycles; frozen embryo transfer (FET) program was conducted in 47.4% of cycles (in 2019 – 31.3%; according to ESHRE data – 30.7%), oocyte donation (OD) – in 11.4% of cycles (in 2019 – 10.7%; according to ESHRE data – 8%), preimplantation

genetic testing (PGT) – in 5.3% of cycles (in 2019 – 4.1%; according to ESHRE data – 4.8%).

The volume of implemented programs involving the use of donor sperm amounted to 382 (2.1%) in 2020, representing an increase compared to 2019, when such programs numbered 327 (3.9%). From this total, 91 cases (0.6%) included the use of surgically obtained sperm, significantly fewer than the 217 cases (2.6%) in 2019.

Within the oocyte donation (OD) program, 1586 embryos were transferred in 2020 vs. 1771 embryo transfers in 2019. As a result, 802 pregnancies occurred, representing 50.6% of the total transferred embryos (50.9% in 2019). Of these pregnancies, 681 were completed with deliveries, accounting for 42.9% of the total (38.1% in 2019) (Table 1).

Table 1 – Comparative data on the dynamics in the number of ART programs in the Republic of Kazakhstan (2010-2020)

Year	The number of cycles							Annual growth (%)	Cycles/ million population
	IVF	ICSI	FET	DO	PGT	S	Total		
2010	1282	348	289	298	58	167	2443		149,8
2011	1785	952	564	302	85	262	3950	38,2%	236,9
2012	1780	1086	826	358	57	323	4430	10,8%	261,9
2013	1403	1699	980	591	82	252	5007	11,5%	291,7
2014	1354	2055	1269	484	179	279	5620	10,9%	322,7
2015	1283	2516	1210	600	132	274	6015	6,6%	340,4
2016	1120	2835	1449	633	195	288	6520	7,7%	364,0
2017	1632	4186	2542	995	475	257	10087	35,4%	583,0
2018	1555	4955	3489	1187	652	347	12185	17,2%	628,0
2019	2750	5598	4860	1771	543	366	15888	23,3%	835,1
2020	2072	5157	7305	1996	920	293	17743	+1,1%	952



Number of transferred embryos. In 2020, within IVF/ICSI cycles, the proportion of cases involving selective embryo transfer (SET) was 63.1% (compared to 48.8% in 2019), indicating a 14.2% increase from 2019.

Transfer of 2 embryos occurred in 36.7% of cases (compared to 43.7% in 2019), representing a decrease of 7.0% from 2019, while transfer of 3 embryos occurred in 0.2% of cases (compared to 7.4% in 2019). There were no instances of transferring 4 or more embryos, as in 2019.

According to data provided by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in 2019 for fresh cycles, single embryo transfer was performed in 50.7% of cases, two embryos in 45.1%, three embryos in 3.9%, and four embryos in 0.3% of cases.

Pregnancy. In 2020, we obtained data on 7367 pregnancies. In the IVF program, PR in 2020 was as follows: per aspiration – 20.9% (according to ESHRE data 25.5%), per transfer – 38.5% (according to ESHRE – 34.1%) (in 2019 – 22.2% and 34.5%). In the ICSI program, these indicators were 20.4% and 39.5%, respectively (in 2019 – 21.1% and 38.1%) (according to ESHRE, 22.5% and 32.1%).

In the frozen embryo transfer program, the PR per embryo transfer was 42.5% (in 2019 – 43.9%) (according to ESHRE, 33.4%). In programs involving PGT, the PR per embryo transfer was 53.2% (in 2019 – 52.2%).

Numbers of embryos transferred. The PR following embryo transfer at the cleavage stage (day 3) compared to transfer at the blastocyst stage (days 5-6) is lower and amounted to: in fresh IVF and ICSI cycles – 28.5% and 43.6% (in 2019 – 26.3% and 41.6%), in cycles with FET – 39.7% and 46.3% (in 2019 – 34.6% and 46.7%), in cycles with donor oocytes – 31.0% and 53.0% (in 2019 – 37.9% and 52.5%).

The PR in IVF/ICSI cycles after the transfer of 1 embryo was 37.3% (in 2019 – 41.6%), after the transfer of 2 embryos was 42.0% (in 2019 – 44.8%), and after the transfer of 3 embryos, was 55.6% (out of 9 transfers, resulting in 5 pregnancies) (in 2019 – 14.1%). In FET cycles, the PR after the transfer of 1 embryo was 42.6% (in 2019 – 44.0%); after the transfer of 2 embryos was 42.4% (in 2019 – 47.6%); and after the transfer of 3 embryos, it was 25.0% (2 pregnancies after 8 transfers). In donor programs, the PR after the transfer of 1 embryo was 50.2% (in 2019 – 48.0%), after the transfer of 2 embryos was 63.0% (in 2019 – 47.6%), and after the transfer of 1 embryo, was 47.8% (in 2019 – 44.0%), after the transfer of 2 embryos was 63.0% (in 2019 – 55.3%).

Age of Patients and IVF Outcomes. In the patient group aged 35-39 years, the pregnancy occurrence rate (PR) and live birth rate (LBR) in IVF programs were 22.6% and 18.6% (in 2019 – 24.2% and 18.1%), and in ICSI programs 21.0% and 18.3% (in 2019 – 23.3% and 21.6%), respectively, which were lower compared to these indicators in women under 34 years old in IVF 28.9% and 22.8% (in 2019 – 26.0% and 19.6%) and slightly higher in ICSI cycles 27.0% and 20.8% (in 2019 – 22.1% and 17.5%). In women over 40 years old, the PR and LBR were half as low: in IVF cycles – 8.4% and 6.2% (in 2019 – 9.3% and 4.7%), respectively; in ICSI cycles – 8.0% and 6.2% (in 2019 – 13.7% and 8.2%), respectively.

PR and LBR were higher in all age groups during frozen embryo transfer than in IVF and ICSI cycles. In particular, in women under 34 years old, the PR and LBR were 48.4% and 39.6% (in 2019 – 52.1% and 36.7%), in women aged 35-39 years – 38.6% and 30.2% (in 2019 – 44.7% and 27.7%), and in women over 40 years old – 32.4% and 21.7% (in 2019 – 27.4% and 18.0%), respectively.

For comparison, according to ESHRE data, in IVF cycles, the PR for women under 34 years old was 30.8%, between 35-39 years old – 25.4%, and for women over 40 – 13.6% (LBR – 25.1%, 19.0%, 7.8%); in ICSI cycles, the PR was 27.9%, 22.3%, and 11.2% (LBR – 22.1%, 16.1%, 6.3%), respectively.

High PR was observed in all age groups in the OD program (PR was 51.4%, 50.9%, and 50.1%, respectively). However, even in this program, the negative effect of a woman's age on the primary outcome was confirmed: thus, completion of pregnancy with deliveries occurred in 44.8%, 41.6%, and 42.9% of cases, respectively (ESHRE, PR – 43.6%, 44.9%, 43.2%, and LBR – 33.4%, 33.2%, 29.5%, respectively) (Figures 2 and 3).

Surrogacy. The total number of programs utilizing surrogacy in 2020 was 293, which accounts for 1.2% of the total number of ART procedures. As a result, 135 pregnancies occurred (46.2%), and 108 pregnancies (36.9% of the total number of transfers) ended with childbirth defined as 22 weeks and beyond.

Childbirth and other pregnancy outcomes. In the reports, all pregnancy terminations starting from 22 completed weeks are classified as «births.»

There were 5932 births at 22 weeks gestation or later (in 2019 – 4042), corresponding to 1.3% of all newborns born in the Republic of Kazakhstan (the total number of newborns in 2020 was 426.824) [7].

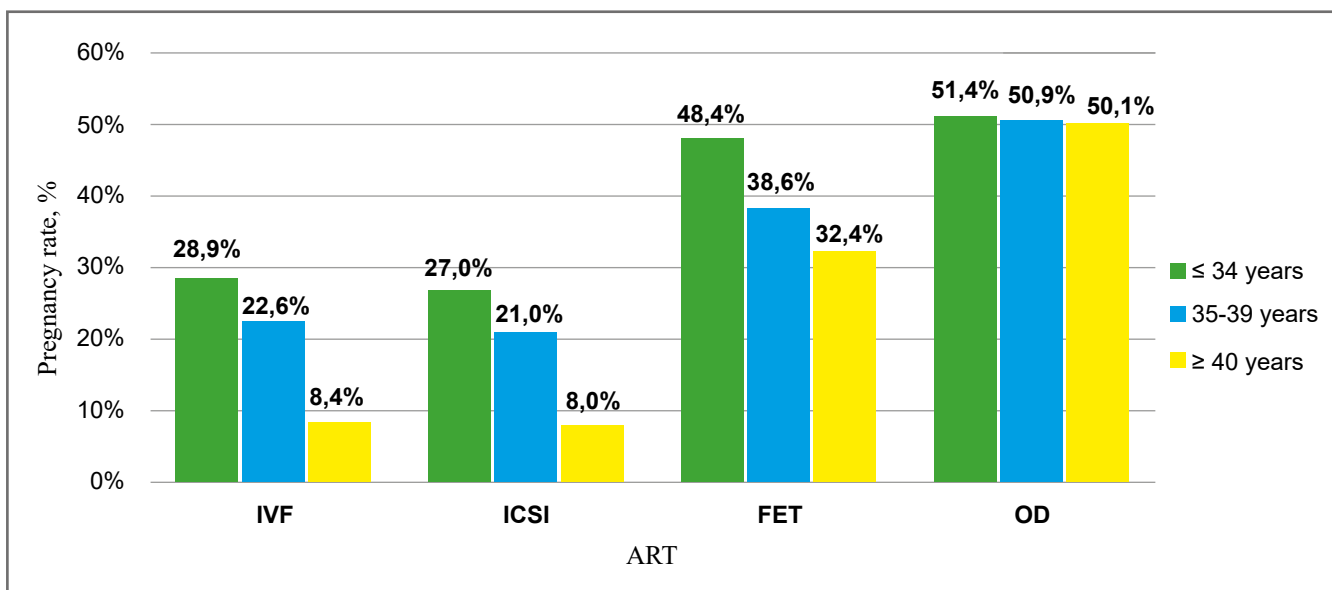


Figure 2 – Pregnancy rates in different age groups (RK, 2020)

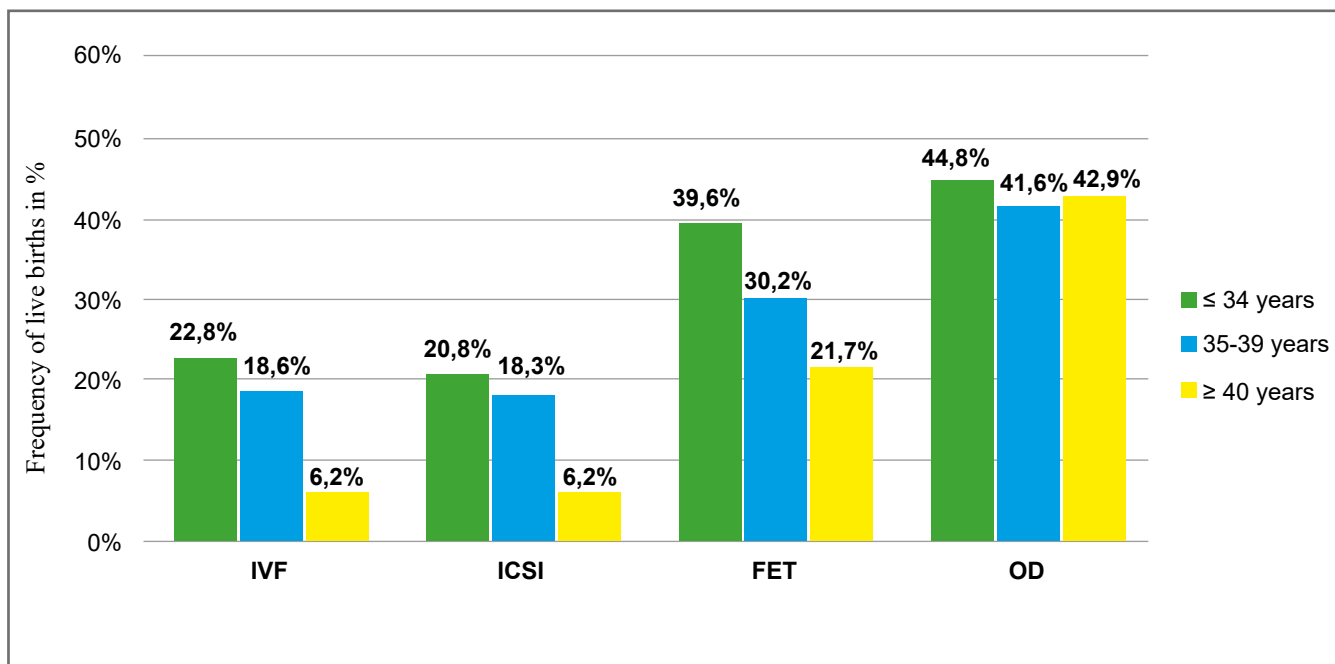


Figure 3 – Frequency of live births after ART depending on the woman’s age (RK, 2020).
 IVF - in vitro fertilization; ICSI - intracytoplasmic sperm injection; FET - frozen embryo transfer; OD - oocyte donation.

Multiple births. The frequency of multiple births in IVF and ICSI programs was 8.3% (varies in clinics in Kazakhstan from 4 to 15%) of all known births; after transfer of thawed embryos – 9.8% (varies in clinics in Kazakhstan from 4 to 16%); in the OD programs – 6.5%, in the surrogacy programs – 13.4%. (according to ESHRE twins – 12.4% in fresh IVF and ICSI cycles, 9.4% in cryopreservation).

Preimplantation genetic testing (PGT). In 2020, PGT in ART centers was carried out in 920 cycles (in 2019 – in 869 cycles), pregnancy occurred in 489 cases – 53.1% (in 2019 – 63.0%), and 388 pregnancies ended with childbirth at 22 weeks. And more – 42.1% (in 2019 – 43.8%).

Discussion: This study analyzed the structure and outcomes of Registryed ART cycles performed in Kazakhstan. The findings were compared with the 22nd annual report of the European IVF Monitoring Consortium under the auspices of ESHRE, which compiled data on ART and IUI reported by 39 participating European countries in 2019.

When comparing the effectiveness of IVF treatment with the results of EIM-ESHRE, the effectiveness of pregnancy rates per aspiration and transfer after IVF were slightly lower in RK – 20.9% and 38.5%, respectively, according to ESHRE – 28.7% and 41.6 %, respectively. Results after ICSI in European countries reached 20.4% and 37.4% over the selected period, while in the RK, they were 21.7% and 39.5%, respectively. After cryotransfer with their oocytes, the pregnancy rate results according to EIM were 33.0%, and in the RK, 42.5%, which is 10% higher than in the ESHRE report. In the program with additional education, the results of the Republic of Kazakhstan are similar to European data – 50.6% per transfer.

In 2020, 1,103 programs were conducted in our country. According to the «Registry of pregnant women and women of fertile age», the pregnancy rate was 46%, the live birth rate was 26%, and the frequency of multiple births was 21.8%.

According to ESHRE, the frequency of multiple pregnancies (twins) was 12.4%, 1.1% less than the exact figure in the RK. In the ESHRE registry, IVF and ICSI programs show a strong trend towards fewer embryos being transferred: 1, 2, and 3 embryos are transferred in 64.3%,

35.5%, and 0.2% of all procedures, respectively. A similar trend was noted in our country: 61.3%, 38.4%, 0.2% and 0%.

Conclusion: According to the registry data, in 2020, the number of ART programs increased by 1.1% compared to the previous year. The characteristics associated with the participation of specific medical centers in this report do not allow for an exact determination of whether the established decrease in the total number of ART cycles results from restrictions imposed due to the COVID-19 epidemic in 2020. These restrictions affected the provision of planned medical care, including ART programs. However, the negative impact of this factor on the investigated indicator is unquestionable.

The proportion of transfers of more than three embryos within ART programs decreases annually; in 2020, it amounted to 0.02%. It should be noted that during this period, the Order of October 30, 2009, No. 627 «On the Approval of the Rules for the Implementation of Assisted Reproductive Methods and Technologies» of the Ministry of Health allowed the transfer of three embryos, provided that the patient gave appropriate consent. The Order of December 20, 2020, No. 21816, «On the Approval of the Rules and Conditions for the Implementation of Assisted Reproductive Methods and Technologies» of the Ministry of Health, allows the transfer of no more than two embryos.

The pregnancy rate in 2020, in IVF cycles, was 20.9% per aspiration and 38.5% per transfer; in ICSI programs, it was 20.4% per aspiration and 39.5% per transfer; in FET, it was 42.5%; in OD programs, it was 50.6%. In 2020, the live birth rates were 30.7% after fresh IVF cycles, 32.4% in ICSI programs, 33.4% in FET, and 42.0% in OD. The pregnancy and live births rates were stable and corresponded to the average indicators of ESHRE.

The Registry data can be used to objectively assess the results of reproductive medicine in the country and forecast its development. The next step in developing the country’s ART registry should be its mandatory prospective maintenance.

Получено/Received/Жіберілді: 15.03.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 15.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. World Health Organization. *Infertility prevalence estimates, 1990-2021* [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2024 February 21]. 98p. ISBN 978-92-4-006831-5.
<https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
2. Министерство национальной экономики Республики Казахстан Комитет по статистике, ЮНФПА Казахстан. Анализ положения в области народонаселения в Республике Казахстан. – ЮНФПА, 16.01.2020.
Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan Statistics Committee, UNFPA Kazakhstan. Analysis of the population situation in the Republic of Kazakhstan. – UNFPA, 16.01.2020. (in Russ.).
<https://kazakhstan.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/АНАЛИЗ%20ПОЛОЖЕНИЯ.pdf>
3. Lokshin VN, Akhmetova EA. Assisted reproductive technologies in the Republic of Kazakhstan according to the 2011 register. *Reprod Med.* 2013;3(16):5-10.
Lokshin VN, Axmetova EA. Vspomogatel'nye reproduktivnye tehnologii v Respublike Kazaxstan po dannym registra 2011 goda. *Reprod Med.* 2013;3(16):5-10. (in Russ.).
<https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/3/13>
4. Локшин ВН, Карибаева ШК, Омар МД. Доступность лечения бесплодия с помощью врт в различных социально-экономических группах. Обзор литературы. Репрод Мед. 2019;3(40):8-12.
Lokshin VN, Karibaeva ShK, Omar MD. The availability of infertility treatment using ART in various socio-economic groups: A literature review. *Reprod Med.* 2019;3(40):8-12. (in Russ.).
<https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/27>
5. Lokshin V, Omar M, Karibaeva S. Assisted Reproductive Technologies in the Republic of Kazakhstan: A 6-Year Trend Analysis from Efficacy to Availability. *J Reprod Infertil.* 2022;23(1).
<https://doi.org/10.18502/jri.v23i1.8454>
6. Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, Bergh C, Tandler-Schneider A, Rugescu IA, Goossens V. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(3):hoac022.
<https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOAC022>
7. Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Демографические характеристики. Рождаемость.
Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. Demographic characteristics. Fertility. 21.02.2024. (in Russ.).
<https://bala.stat.gov.kz/rozhdmost/>

Information about the authors:

V.N. Lokshin – D.Sc., Professor, International Clinic of Reproductive Health “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>;

M.D. Suleimenova (corresponding author) – Reproductologist, PhD, International Clinic of Reproductive Health “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77018435857, e-mail: meruyert.sd@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4861-7953>;

Sh.K. Karibaeva – Ph.D., Reproductologist, International Clinic of Reproductive Health “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>;

S.B. Baikoshkarova – Scientific Director, Ecomed Medical Group, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomed_sb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-489X>;

A.K. Ibragimov – Director, Ecomed Plus, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +7776939392, e-mail: almazkgma@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5083-9354>;

Zh.R. Azhetova – Medical Director, Ecomed Medical Group, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017398009, e-mail: azhetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>;

N.M. Dzhusubaliyev – Embryologist, Head of the Embryology Department, Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77079349345, e-mail: nurzhan@irm.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0819-3962>;

M.P. Yakhyarova – Embryologist, ECO Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77079349345, e-mail: yakhyarova@irm.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0819-3962>;

D.A. Mukhamediyarov – Embryologist, ECOMED clinic, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ivflabastana@ecomед.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2476-3523>;

A.A. Akhmetova – Vice President of KARM, Astana ECOLIFE, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77081770777, e-mail: info@ecolife.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7097-6190>;

N.K. Kovaleva – Embryologist, IVF Center Family Doctor and Co, Aktobe, tel. +77078814420, e-mail: aktobe.vrt@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0757-5069>;

N.P. Nigmatova – Embryologist, Head of the Embryology Department, Genome Clinic, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77172282338, e-mail: noira.nigmat@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0036-9513>;

L.R. Chalova – Reproductologist, PhD Student, Health and Science Center M1, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77172202750, e-mail: shakira_83@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3040-3751>;



R.S. Aripova – Reproductologist, SCOG&P, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77273004599, e-mail: a.radha@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4700-8280>;

D.G. Imtosimi – Senior Reproductologist, ECO CPP, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77172407527, e-mail: dima_imtosimi@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7463-6517>;

E.V. Lapina – Andrologist-urologist, Akzhan, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77212505063, e-mail: gain7979@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5912-2849>;

M.K. Otarbaev – PhD, Embryologist, ECOMED Clinic, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77750070700, e-mail: ecomed_marat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-9252>;

G.Zh. Basarova – Embryologist, ECOMED Clinic, Atyrau, the Republic of Kazakhstan, tel. +77013016421, e-mail: ecomed.atyrau@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9858-8363>;

A.B. Begaidarova – Embryologist, ECOMED Clinic, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77752922527, e-mail: aidana2514352@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0083-9274>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – V.N. Lokshin, Sh.K. Karibaeva;

Investigation – S.B. Baikoshkarova, A.K. Ibragimov, Zh.R. Azhetova, N.M. Dzhusubaliyev, M.P. Yakhayarova, D.A. Mukhamedyarov, A.A. Akhmetova, N.K. Kovaleva, N.P. Nigmatova, L.R. Chalova, R.S. Aripova, D.G. Imtosimi, E.V. Lapina, M.K. Otarbaev, G.Zh. Basarova, A.B. Begaidarova, M.D. Suleimenova;

Validation – M.D. Suleimenova;

Writing – Original Draft Preparation – V.N. Lokshin, M.D. Suleimenova, Sh.K. Karibaeva;

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

Clinics, participating in the National Registry:

- 1. ECOMED clinic**
Compiler: Otarbaev M.K.
Address: Almaty, Gagarina Ave 78,
corner of Shevchenko St.
Phone: +7 (775) 007-07-00
E-mail: ecomed_marat@mail.ru
- 2. Astana ECOLIFE**
Compiler: Akhmetova A.A.
Address: Nur-Sultan, B. Momyshuly Ave 2D
Phone: +7 (708) 177-07-77
E-mail: info@ecolife.kz
- 3. Institute of Reproductive Medicine**
Compiler: Djusubaliyev N.M.
Address: Almaty, Tole bi St 99,
corner of A. Baitursynov St.
Phone: +7-707-934-934-5
E-mail: nurzhan@irm.kz
- 4. GENOM Clinic**
Compiler: Nigmatova N.P.
Address: Nur-Sultan, Valikhhanova St 3/1
Phone: +7 (7172) 282-338
Email: reg.ast@genom-eko.kz
- 5. Clinic «Marriage and Family»**
Compiler: Chanysheva N.M.
Address: Taraz, Shostakovich St 24A
Phone: +7 (7262) 31 07 28
E-mail: tararaka@list.ru
- 6. Clinic «IVF Center of Doctor Tararaka»**
Compiler: Dimantidi N.K.
Address: Shymkent, Kazibek-bi St 33
Phone: +77778888585
E-mail: tararaka@list.ru
- 7. «SCOG&P» JSC**
Compiler: Aripova R.S.
Address: Almaty, Dostyk Ave 125
E-mail: a.radha@mail.ru
- 8. ICCR «Persona»**
Compiler: Suleimenova M.D.,
Nigmatova K.T.
Address: Almaty, Utepova St 32a
Phone: +7 727 382 77 77
Email: info@persona-ivf.kz
- 9. LLP «Akzhan»**
Compiler: Lapina E.V.
Address: Karaganda, Krivoguzha St 65/4
Phone: +7(7212) 50 50 63
E-mail: gain7979@mail.ru
- 10. ECO Center**
Compiler: Yahyarova M.P.
Address: Almaty, Kabanbai Batyr St 226
Phone: +77079349345
E-mail: yahyarova.m@irm.kz
- 11. «FAMILY DOCTOR AND CO»
IVF Center» LLP**
Compiler: Kovaleva N.K.
Address: Aktobe (Aktyubinsk),
Sankibay Batyr Ave 175P
Phone: +7 (7132) 55 50 01
Email: aktobe.vrt@mail.ru
- 12. IVF CPP Center**
Compiler: Imtosimi D.G.
Address: Nur-Sultan, Abaya Ave 8,
Building VP 19
Phone: +7 (7172) 40 75 27
Email: dima_imtosimi@mail.ru
- 13. Health and Science Center M1**
Compiler: Chalova L.R.
Address: Nur-Sultan, Shevchenko St 10/2
Phone: +7 (7172) 20 27 50
E-mail: shakira_83@list.ru
- 14. ECOMED clinic, Astana**
Compiler: Mukhamedyarov D.A.
Address: Astana
Phone: +77750070700
E-mail: ivflabastana@ecomed.kz
- 15. Institute of Reproductive Medicine,
Shymkent**
Compiler: Nurtayeva Zh.A.
Address: Shymkent, Yerimbetova St 302
E-mail: n.zhansulu@irm.kz
- 16. ECOMED clinic,
Atyrau**
Compiler: Basarova G.Zh.
Address: Atyrau
Phone: 77013016421
E-mail: ecomed.atyrau@mail.ru
- 17. ECOMED clinic,
Shymkent**
Compiler: Begaidarova A.B.
Address: Shymkent
Phone: 87752922527
E-mail: aidana2514352@mail.ru



<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.17-26>
УДК: 618.177-089.888.11

Original Research
Оригинальное исследование

Исходы программ ВРТ в зависимости от статуса генов фолатного обмена в казахской популяции

A.N. Rybina¹, A. Ellenbogen², D.D. Mukushkina³, Sh.K. Karibayeva¹, R.K. Valiev¹

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

²Hillel Yaffe Medical Center, Хадера, Израиль;

³TreeGene, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Обмен фолатов оказывает влияние на работу яичников, процессы имплантации, эмбриогенез и общий ход беременности. Помимо известного воздействия на частоту дефектов нервной трубки, выявлена связь между уменьшением уровня фолиевой кислоты, увеличением концентрации гомоцистеина и различными осложнениями беременности, включая повторяющиеся самопроизвольные аборты. Процессы обмена фолатов напрямую влияют на синтез и метилирование нуклеотидов, что привлекает растущее внимание в сфере репродуктивной медицины. Исследуется влияние генетических вариантов, связанных с обменом фолатов, на результаты процедур ЭКО/ИКСИ у пациенток с бесплодием. Однако пока нет однозначных ответов, так как данные различаются в зависимости от этнических групп. В казахской популяции влияние неблагоприятных генетических вариантов на результаты программ ВРТ ранее не исследовалось.

Цель исследования – определение влияния статуса носительства генов фолатного обмена на исходы программ ВРТ в казахской популяции.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное исследование носительства полиморфизмов MTHFR rs1801133 (C677T), rs1801131 (A1298C), MTR rs1805087 (A2756G), MTRR rs1801394 (A66G) у 132 пациенток казахской национальности, прошедших программу ЭКО/ИКСИ и перенос эмбрионов в МКЦР PERSONA (Алматы, Казахстан) с 2016 по 2022 гг.

Результаты: Носительство неблагоприятных полиморфизмов генов фолатного обмена ассоциировано с большим количеством программ ВРТ, длительностью бесплодия, количеством беременностей, количеством неразвивающихся беременностей/выкидышей, количеством опунтированных фолликулов, количеством полученных ооцитов, количеством зрелых ооцитов, частотой оплодотворения, количеством blastocyst.

Заключение: Наше исследование показало, что 91% пациенток с бесплодием являются носителями того или иного неблагоприятного аллеля и генотипа полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR, rs1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR. Учитывая влияние носительства неблагоприятных полиморфизмов генов фолатного обмена на исходы ВРТ, можно рекомендовать женщинам, имеющим в анамнезе неудачные попытки ЭКО, отсутствие эмбрионов хорошего качества, блоки развития эмбрионов, отсутствие зуплоидных эмбрионов, проводить генотипирование на rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR, rs1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR и назначать персонализированную прегравидарную подготовку перед следующей программой ВРТ с учетом генотипов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), фолатный обмен, MTHFR, MTR, MTRR, ЭКО/ИКСИ.

Для цитирования: Рыбина А.Н., Мукушкина Д.Д., Карибайева Ш.К., Валиев Р.К. Исходы программ ВРТ в зависимости от статуса генов фолатного обмена в казахской популяции. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:17-26.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.17-26>

Outcomes of ART programs depending on the status of folate metabolism genes in the Kazakh population

A.N. Rybina¹, A. Ellenbogen², D.D. Mukushkina³, Sh.K. Karibayeva¹, R.K. Valiev¹

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

²Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel;

³TreeGene, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Folate metabolism influences ovarian function, implantation processes, embryogenesis, and the overall course of pregnancy. In addition to the well-known impact on the frequency of neural tube defects, a correlation has been identified between decreased levels of folic acid, increased homocysteine concentration, and various pregnancy complications, including recurrent spontaneous abortions. Folate metabolism processes directly affect the synthesis and methylation of nucleotides, attracting increasing attention in the field of reproductive medicine. The influence of genetic variants associated with folate metabolism on the outcomes of IVF/ICSI procedures in infertile patients is under investigation. However, definitive answers are yet to be found as data varies depending on ethnic groups. The impact of unfavorable genetic variants on the outcomes of ART programs has not been previously studied in the Kazakh population.

The study aimed to determine the influence of carrier status of folate metabolism genes on the outcomes of ART programs in the Kazakh population.

Materials and Methods: A retrospective study of polymorphisms MTHFR rs1801133 (C677T), rs1801131 (A1298C), MTR rs1805087 (A2756G), MTRR rs1801394 (A66G) was conducted on 132 Kazakh female patients who underwent IVF/ICSI programs and embryo transfer at the PERSONA IVF Center (Almaty, Kazakhstan) from 2016 to 2022.

Results: Carrier status of unfavorable polymorphisms in folate metabolism genes is associated with a higher number of ART programs, duration of infertility, number of pregnancies, number of non-developing pregnancies/miscarriages, number of punctured follicles, number of obtained oocytes, number of mature oocytes, fertilization frequency, and blastocyst count.

Conclusion: Our study has shown that 91% of infertile patients are carriers of one or another unfavorable allele and genotype of polymorphisms rs1801133 and rs1801131 of the MTHFR gene, rs1805087 of the MTR gene, rs1801394 of the MTRR gene. Considering the influence of carrier status of unfavorable polymorphisms in folate metabolism genes on the outcomes of ART, it is recommended to genotype

for rs1801133 and rs1801131 of the MTHFR gene, rs 1805087 of the MTR gene, rs1801394 of the MTRR gene, and prescribe personalized preconception preparation before the next ART program, taking into account the genotypes.

Keywords: assisted reproductive technologies (ART), folate metabolism, MTHFR, MTR, MTRR, IVF/ICSI.

How to cite: Rybina AN, Mukushkina DD, Karibayeva ShK, Valiev RK. Outcomes of ART programs depending on the status of folate metabolism genes in the Kazakh population. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:17-26.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.17-26>

Қазақ популяциясындағы фолий қышқылы метоболизмінің гендер күйіне байланысты ҚРТ бағдарламаларының нәтижелері

А.Н. Рыбина¹, А. Ellenbogen², Д.Д. Мукушкина³, Ш.К. Карибаева¹, Р.К. Валиев¹

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

²Hillel Yaffe Medical Center, Хадера, Израиль;

³TreeGene, Алматы, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Фолий қышқылының алмасуы аналық бездердің жұмысына, имплантация процестеріне, эмбриогенезге және жүктіліктің жалпы ағымына әсер етеді. Жүйке түтігі ақауларының жиілігіне белгілі әсер етуден басқа, фолий қышқылы деңгейінің төмендеуі, гомоцистеин концентрациясының жоғарылауы және жүктіліктің әртүрлі асқинулары, соның ішінде қайталанатын өздігінен болатын түсік арасында байланыс болды. Фолий қышқылының метоболизмі нуклеотидтердің синтезі мен метилденуіне тікелей әсер етеді, бұл репродуктивті медицина саласында өсіп келе жатқан назарды аударады. Бедеулігі бар науқастарда IVF/ICSI процедураларының нәтижелеріне фолий метоболизмімен байланысты генетикалық нұсқалардың әсері зерттелуде. Дегенмен, нақты жауаптар әлі жоқ, өйткені деректер этникалық топтарда әртүрлі. Қазақ популяциясында қолайсыз генетикалық нұсқалардың АРТ бағдарламаларының нәтижелеріне әсері бұрын зерттелмеген.

Зерттеудің мақсаты – фолий метоболизмі гендерінің тасымалдаушы статусының қазақстандық популяциядағы АРТ бағдарламаларының нәтижелеріне әсерін анықтау.

Материалдар мен әдістері: MTHFR rs1801133 (C677T), rs1801131 (A1298C), MTR rs 1805087 (A2756G), MTRR rs1801394 полиморфизмдерін тасымалдауды ретроспективті зерттеу және эмбриондарды тасымалдау «PERSONA» ХҚКО-да (Алматы, Қазақстан) 2016-2022 жж.

Нәтижелері: Фолий қышқылының метоболизмі гендерінің қолайсыз полиморфизмдерінің тасымалдануы АРТ бағдарламаларының көп санымен, бедеуліктің ұзақтығымен, жүктілік санымен, дамымаған жүктілік/түсіктер санымен, тесілген фолликулалар санымен, алынған ооциттер санымен, жетілген жұмыртқалар санымен, ұрықтандыру жиілігі, бластоцист саны.

Қорытынды: Біздің зерттеу бедеулікпен ауыратын науқастардың 91%-ы MTHFR генінің rs1801133 және rs1801131, MTR генінің rs 1805087, MTRR генінің rs1801394 және rs1801133 полиморфизмдерінің сол немесе басқа қолайсыз аллельдері мен генотиптерінің тасымалдаушылары екенін көрсетті. АРТ нәтижелеріне фолий қышқылының метоболизмі гендерінің қолайсыз полиморфизмдерінің тасымалдануының әсерін ескере отырып, анамнезінде ЭКҰ сәтсіз әрекеттері бар, жақсы сапалы эмбриондар, эмбриондардың даму блоктары, зүлпидты эмбриондар жоқ әйелдерге генотиптеуден отуді ұсынуға болады. MTHFR генінің rs1801133 және rs1801131, MTR генінің rs 1805087, rs1801394 MTRR гені үшін және генотиптерді ескере отырып, келесі АРТ бағдарламасының алдында жекелендірілген алдын ала дайындықты тағайындайды.

Түйінді сөздер: қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ), фолий алмасуы, MTHFR, MTR, MTRR, IVF/ICSI.

Введение: Производные фолиевой кислоты выполняют роль коферментов для ферментов, которые регулируют сложный метаболический процесс, известный как фолатный цикл. После всасывания в тонком кишечнике в виде фолат-моноглутамата, они претерпевают восстановление до активной биологической формы тетрагидрофолата.

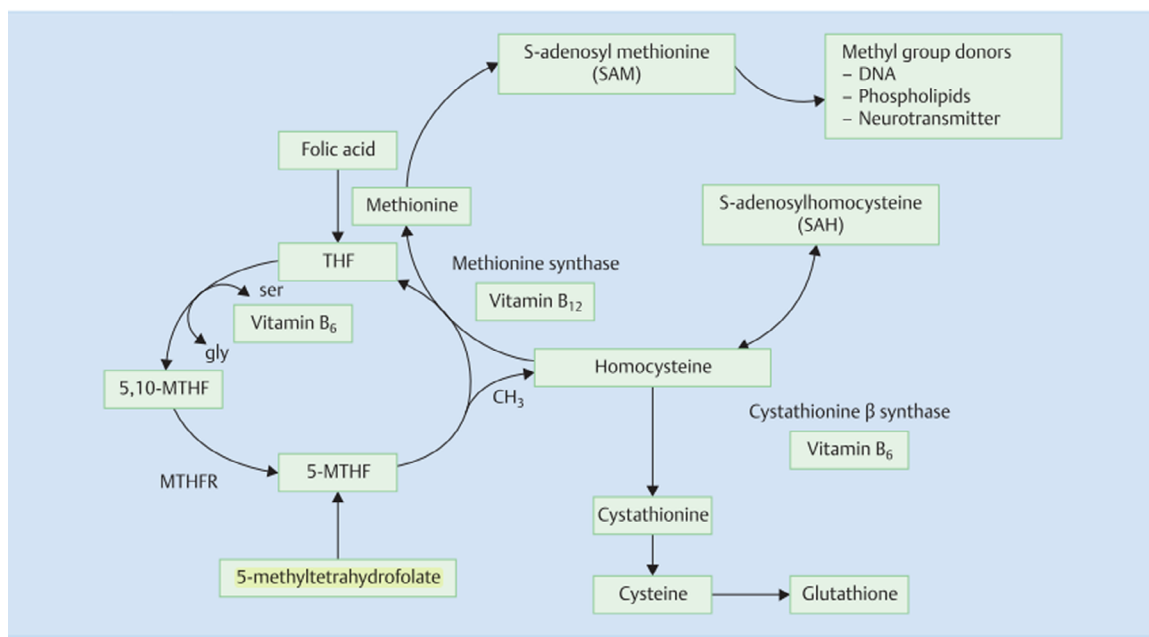
Тетрагидрофолат является ключевым коферментом во многих внутриклеточных реакциях. Он играет важную роль в синтезе пуринов, пиримидинового основания тимина, и конверсии метионина из гомоцистеина. Процесс реметилирования гомоцистеина в метионин катализируется цитоплазматическим ферментом метионин-синтазой (MTR), причастным к метилкобаламину (производному витамина B12). Для восстановления функции MTR происходит метилирование с участием фермента метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Основную роль в синтезе метионина из гомоцистеина выполняет фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), восстанавливающий 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, несущего метильную группу, необходимую для реметилирования гомоцистеина [1], см. рисунок 1 [2].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к повышению уровня гомоцистеина и нарушению метилирования ДНК.

В современной литературе обильно представлены данные о последствиях гипергомоцистеинемии для организма человека. Эти последствия охватывают широкий спектр — от увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [3] до возможных осложнений в виде невынашивания беременности и других проблем в период беременности [4].

Недостаток фолиевой кислоты может быть причиной врожденных дефектов развития у плода. Один из самых серьезных врожденных дефектов, связанных с недостатком фолиевой кислоты, — это дефекты нервной трубки (ДНТ). В Казахстане средняя частота встречаемости ДНТ у плодов составляет примерно 0,6%, и эти дефекты составляют 11% от общего числа случаев перинатальной смертности [5].

Полиморфизмы генов фолатного обмена. Дефекты в синтезе ферментов фолатного цикла, которые обеспечивают превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, необходимую для превращения гомоцистеина в



Легенда: Folic acid - фолиевая кислота; THF - тетрагидрофуран; Vitamin B₆ - витамин B₆; MTHF - метилтетрагидрофолат; MTHFR - метилтетрагидрофолатредуктаза; Methionine - метионин; SAM - S-аденозил метионин; Vitamin B₁₂ - витамин B₁₂; Homocysteine - гомоцистеин; Cystathionine - цистатионин; Cysteine - цистеин; Methyl group donors: DNA, Phospholipids, Neurotransmitter - Доноры метильной группы: ДНК, фосфолипиды, нейромедиаторы; SAH - S-аденозилгомоцистеин; Glutathione - глутатион.

Рисунок 1 – Фолатный цикл (C.J. Thaler, 2014) [2]

Figure 1 – Folate cycle (C.J. Thaler, 2014) [2]

метионин, могут также быть обусловлены генетическими факторами [1].

Ген MTHFR размещен на коротком плече хромосомы 1 (p36.3) и состоит из 11 экзонов. Наиболее изученной мутацией является C677T гена MTHFR, связанная с заменой цитозина на тимин в позиции 677. Эта мутация приводит к замене аланина на валин (p.Ala222Val) в каталитическом домене ферментного белка и вызывает снижение его активности на 70% у гомозиготных носителей данной мутации, и на 35% у гетерозиготных носителей. Гомозиготность по аллелю C677T значительно повышает уровень гомоцистеина, особенно при низком содержании фолата в крови. Снижение активности этого фермента является одной из ключевых причин накопления гомоцистеина в организме [2].

Ген MTRR находится на коротком плече хромосоме 5 p15.2–15 и содержит 15 экзонов. Ген MTR расположен на хромосоме 1 q43 и имеет 33 экзона. Существует полиморфизм A2756G; rs1805087 в экзоне 26 в позиции 2756 гена MTR, который приводит к замене аденина на гуанин [6].

Проведенные исследования выявили связь между генотипом MTHFR 677T/T и риском неопластических процессов [7]. Также вызывает значительный интерес среди исследователей связь между неблагоприятными аллелями генов фолатного обмена и различными нарушениями репродуктивной функции, такими как бесплодие [2], эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [8], невынашивание беременности [4], а также, формирование врожденных дефектов плода [5].

Нарушение репродуктивной функции может быть обусловлено как воздействием повышенного уровня гомоцистеина, так и изменениями в процессах метилирования ДНК. Гипергомоцистеинемия приводит к системному нарушению функции эндотелия, что отражается на процессах имплантации и плацентации, что в свою очередь может привести к остановке развития беременности и другим акушерским осложнениям [3,9,10].

Не только генетический статус матери, но и генетический статус эмбриона может влиять на исход беремен-

ности. Исследование абортного материала показало, что риск самопроизвольного прерывания беременности увеличивается в 14 раз при наличии у эмбриона генотипа СТ или ТТ [11]. Это объясняется тем, что для нормального развития эмбриона необходима адекватная активность фермента MTHFR [12].

Вклад носительства неблагоприятных аллелей генов фолатного обмена в проблемы невынашивания беременности вызывает некоторые разногласия. Одно из исследований, проведенное отечественными учеными среди пациенток казахской популяции, сравнило частоту аллелей в генах MTHFR, MTRR и MTR у женщин с невынашиванием и у здоровых. Результаты показали, что доля нормальных аллелей в этих генах была схожей в обеих группах, и статистически значимой разницы в носительстве неблагоприятных полиморфизмов не было выявлено [13].

Ряд исследований посвящен влиянию генотипов 677TT и C677T у женщин с бесплодием на результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий. В различных этнических группах наблюдались расхождения в результатах. Например, у бразильских женщин, являющихся носительницами полиморфизмов C677T и A1298C, выявлена статистически значимая разница только в количестве полученных ооцитов, при этом частота оплодотворения и наступления беременности не различалась [14]. В китайской популяции обнаружено, что носители генотипа MTHFR 677TT имели более низкую частоту эмбрионов хорошего качества, кумулятивную частоту живорождения [15], а также более высокий базальный уровень ФСГ, высокие дозы гонадотропинов в контролируемой овуляции и меньшее количество ооцитов и зрелых ооцитов [16]. Тем не менее, в других исследованиях и мета-анализах статистически значимых различий в исходах вспомогательных репродуктивных технологий у носителей полиморфизмов в генах MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) и контрольной группы не было обнаружено [8,17,18].

Полиморфизмы в генах MTRR и MTR ассоциируются с мужским бесплодием [19]. На данный момент нами не

найден публикации, посвященные изучению воздействия неблагоприятных аллелей генов MTRR и MTR на женское бесплодие и результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако аналогично воздействию на мужскую фертильность можно предположить, что наличие неблагоприятных аллелей в генах MTRR и MTR может оказывать влияние на репродуктивную систему женщины. Некоторые исследователи высказывают мнение, что проведение исследования этих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) следует сделать обязательным перед началом программы ВРТ [20].

Таким образом, акцентирование внимания не только на полиморфизме метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T, MTHFR A1298C), но и на комплексном генотипировании по всем параметрам фолатного цикла и его компонентам представляет важность. Проведение диагностики с последующей персонализированной коррекцией выявленных изменений на стадиях подготовки к программе ВРТ и в период беременности имеет потенциал повысить эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и снизить риск осложнений в течение беременности [21]. Применение доз фолатов с учетом генотипов также может улучшить качество яйцеклеток и результаты ВРТ [22,23].

Наше исследование было направлено на определение распространенности полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR, rs 1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR фолатного обмена у пациенток с бесплодием в казахской популяции и влияние носительства неблагоприятных генотипов на результативность программ ВРТ.

Цель исследования – определение влияния статуса носительства полиморфизмов в генах фолатного обмена на исходы программ ВРТ в казахской популяции.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное исследование 132 пациенток казахской национальности, прошедших программу ЭКО/ИКСИ и перенос эмбрионов в МКЦР PERSONA с 2016 по 2022 гг.

Критерии включения: Принадлежность к казахской национальной популяции по дедушкам и бабушкам по материнской и отцовской линии, неудачные программы ВРТ, проведение преимплантационного генетического тестирования анеуплоидии эмбрионов (ПГТ-А).

Критерии исключения: Нарушения сперматогенеза, эндометриоз по данным УЗИ и/и, носительство сбалансированных хромосомных аномалий по данным карiotипирования обоих супругов, донорская яйцеклетка, сурrogатное материнство.

Все супружеские пары были обследованы согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 г. №172 «О внесении изменений и дополнений к Приказу МЗ РК от 30 октября 2009 г. №627 «Правила проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий» [24]. Программа ВРТ начиналась только при условии нормальных показателей общеклинического обследования и положительного заключения терапевта о возможности проведения ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ).

ДНК выделяли из парафиновых блоков, полученных при гистологическом исследовании эндометрия пациенток с бесплодием, полученным путем гистероскопии или аспирационной биопсии. Выделение ДНК из парафиновых блоков проводилось набором Gene JET FFPE DNA Purification Kit согласно инструкции производителя в ТОО «TreeGene».

Определение полиморфизмов в генах MTHFR rs1801133 (C677T), rs1801131 (A1298C), MTR rs 1805087 (A2756G), MTRR rs1801394 (A66G) проводилось методом RT PCR («ДНК технология», Россия).

Генетическое исследование проведено в лаборатории ТОО «TreeGene», г. Алматы.

С целью определения ploидности эмбрионов хромосомный микроматричный анализ методом сравнитель-

ной геномной гибридизации aCGH проводился в ТОО «Международный клинический центр репродуктологии PERSONA». Сканирование чипа проводилось на аппарате InnoScan 710 MicroarrayScanner с помощью программы Marix. Отсканированное изображение конвертировалось при помощи Feature Extraction for CytoGenomics.

Материалом исследования группы популяционного контроля послужила ДНК, которая представлена 198 условно здоровыми лицами казахской национальности, хранящаяся в биобанке ТОО «TreeGene».

Стимуляция яичников проводилась рекомбинантными и/или человеческими менопаузальными гонадотропинами со 2-3 дня менструального цикла, пик ЛГ блокировался агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестероном. Финальное созревание ооцитов запускалось при наличии 3 и более лидирующих фолликулов диаметром 17 мм и более хорионическим гонадотропином, мочевым или рекомбинантным, и/или агонистом ГнРГ за 34-38 часов до забора яйцеклеток. Пункция яичников и забор фолликулярной жидкости проводилась под контролем трансвагинального УЗИ в местах наилучшего доступа к яичникам через боковые своды влагалища.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия), Jamovi 1.8.1.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Современные пакеты статистического анализа MS Excel на PC использовались для проведения анализа вычислений. Среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (\pm SD) рассчитывались для количественных показателей, данные представлялись в виде $M \pm SD$. Двусторонний t-критерий Стьюдента использовался при сравнении средних значений. Абсолютными (n) и относительными (%) значениями описаны качественные переменные. Критерий χ^2 использовался для сравнения частот и качественных переменных.

Для исследования вклада факторов риска применялась биномиальная и множественная логистическая регрессия и ANOVA Крускала-Уоллиса при непараметрическом распределении с различными зависимыми и независимыми переменными.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05. Значение $0,05 < p < 0,09$ принималось в качестве «тенденции к значимости».

Основные контрольные показатели:

1) количество дней стимуляции, суммарная доза ФСГ, количество фолликулов;

2) количество извлеченных ооцитов, количество зрелых ооцитов, количество оплодотворенных ооцитов, количество эмбрионов на 5-й или 6-й день, частота анеуплоидии.

Частота анеуплоидии = количество анеуплоидных эмбрионов/количество отбиопсированных blastocист *100%.

Результаты: В исследование было отобрано 135 пациенток казахской национальности до дедушек и бабушек, прошедших процедуру ЭКО/ИКСИ и ПЭ. При выделении ДНК не был получен материал, пригодный для исследования, в результате 3 пациентки были исключены. В итоге когорта составила 132 женщин казахской национальности с бесплодием. Основные характеристики пациенток представлены в таблице 1.



Таблица 1 – Характеристика пациенток

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	min	max
Возраст, Ме	36	30 – 41	24	44
Рост, Ме	160	2 – 166	1	180
Вес, Ме	60	55 – 65	45	90
ИМТ, Ме	22	20 – 24	18	31
Длительность бесплодия, лет, Ме	3	1 – 5	0	16
Кол-во беремен-й, Ме	2	1 – 4	0	8
Кол-во родов, Ме	0	0 – 2	0	3
Кол-во абортгов, Ме	0	0 – 0	0	4
Кол-во невынашивания, Ме	1	0 – 1	0	5

Table 1 – Characteristics of the patients

Indicators	M ± SD/Me	95% DI/ Q ₁ – Q ₃	Min	Max
Age, Me	36	30 – 41	24	44
Height, Me	160	2 – 166	1	180
Weight, Me	60	55 – 65	45	90
Body Mass Index, Me	22	20 – 24	18	31
Infertility duration, Me	3	1 – 5	0	16
Number of pregnancies, Me	2	1 – 4	0	8
Number of births, Me	0	0 – 2	0	3
Number of abortions, Me	0	0 – 0	0	4
Number of miscarriages, Me	1	0 – 1	0	5

Количество программ ЭКО/ИКСИ и ПЭ в анамнезе составило от 1 до 9, в среднем 2±1,5. У 56,82% пациенток (n=75) в анамнезе было от 2 до 7 неудачных переноса эмбрионов хорошего морфологического качества (≥3АВ по Гарднеру). У 28,03% пациенток (n=37) в результате 1-5 программ ЭКО/ИКСИ не было эмбрионов хорошего морфологического качества.

Анализ проведенных программ ВРТ показал, что более половины всех протоколов стимуляции яичников составил протокол с антагонистами ГнРГ (59,1%), на

втором месте по частоте был протокол с прогестинным праймингом (27,27%), короткий протокол с агонистами ГнРГ применялся в 6,82% программ, длинный протокол в 4,54% программ и малые стимуляции были использованы в 2,27% случаев.

В 45,45% программ использовался двойной триггер финального созревания ооцитов (ХГЧ+агонист ГнРГ).

В таблице 2 представлены результаты генотипирования по 4 генам фолатного обмена основной группы и группы популяционного контроля.

Таблица 2 – Частоты аллелей и генотипов полиморфизмов rs1801133 и rs1801131гена MTHFR, rs 1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR в казахской популяции

Ген (SNP)	Генотипы	Основная группа, n=132		Контрольная группа		X ²	p-Value
		n	%	n	%		
MTHFR rs 1801131 1298 A>C	A/A	73	55,3	179	55,2	0,537	0,464
	A/C	55	41,67	119	38,4	0,219	0,646
	C/C	4	3,03	5	6,4	0,864	0,353
	Всего	132	100	303	100		
	A*	73	55,3	179	59,07	0,537	0,464
C**	59	44,69	124	40,93	0,537	0,464	
MTHFR rs 1801133 677 C>T	C/C	72	54,54	110	55,5	0,014	0,905
	C/T	54	40,9	74	37,4	0,417	0,519
	T/T	6	4,54	14	7,1	0,887	0,347
	Всего	132	100	198	100		
	C*	72	54,5	110	55,5	0,014	0,905
T**	60	45,5	88	45,5	0,014	0,905	
MTR rs 1805087 275 A>G	A/A	102	77,3	119	60,1	10,558	0,002
	A/G	27	20,4	71	35,9	9,001	0,003
	G/G	3	2,3	8	4,0	0,768	0,381
	Всего	132	132	198	100		
	A*	102	77,3	119	60,1	10,558	0,002
G**	30	22,7	79	39,9	10,558	0,002	
MTRR rs 1801394 66 A>G	A/A	45	30,09	64	32,3	0,112	0,739
	A/G	66	50	91	46,0	0,518	0,472
	G/G	21	15,91	43	21,7	1,709	0,192
	Всего	132	100	198	100		
	A*	45	30,09	64	32,3	0,112	0,739
G**	87	65,91	134	67,7	0,112	0,739	

Примечание: * - в гомозиготных формах

** - в гомо- и гетерозиготных формах



Table 2 – Frequencies of alleles and genotypes of polymorphisms rs1801133 and gs1801131 of the MTHFR gene, rs 1805087 of the MTR gene, rs1801394 of the MTRR gene in the Kazakh population

Gene (SNP)	Genotype	Main group, n=132		Control group		X2	p-Value
		n	%	n	%		
MTHFR rs 1801131 1298 A>C	A/A	73	55.3	179	55.2	0.537	0.464
	A/C	55	41.67	119	38.4	0.219	0.646
	C/C	4	3.03	5	6.4	0.864	0.353
	Total	132	100	303	100		
	A*	73	55.3	179	59.07	0.537	0.464
	C**	59	44.69	124	40.93	0.537	0.464
MTHFR rs 1801133 677 C>T	C/C	72	54.54	110	55.5	0.014	0.905
	C/T	54	40.9	74	37.4	0.417	0.519
	T/T	6	4.54	14	7.1	0.887	0.347
	Total	132	100	198	100		
	C*	72	54.5	110	55.5	0.014	0.905
	T**	60	45.5	88	45.5	0.014	0.905
MTR rs 1805087 275 A>G	A/A	102	77.3	119	60.1	10.558	0.002
	A/G	27	20.4	71	35.9	9.001	0.003
	G/G	3	2.3	8	4.0	0.768	0.381
	Total	132	132	198	100		
	A*	102	77.3	119	60.1	10.558	0.002
	G**	30	22.7	79	39.9	10.558	0.002
MTRR rs 1801394 66 A>G	A/A	45	30.09	64	32.3	0.112	0.739
	A/G	66	50	91	46.0	0.518	0.472
	G/G	21	15.91	43	21.7	1.709	0.192
	Total	132	100	198	100		
	A*	45	30.09	64	32.3	0.112	0.739
	G**	87	65.91	134	67.7	0.112	0.739

Note: * – in homozygous forms ** – in homo- and heterozygous forms

Как видно из таблицы 2, статистически значимая разница в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR не была выявлена. Для rs 1805087 гена MTR была выявлена статистически значимая большая частота встречаемости «дикого» аллеля, $p=0,002$.

Несмотря на то, что достоверной статистической разницы в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR, rs 1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR в группах не

было выявлено, анализ показал, что носителями гомозиготного варианта по «дикому» аллелю всех генов было всего 11 женщин.

Результативность программ ВРТ

Дисперсионный анализ показал, что носительство неблагоприятных аллелей и генотипов полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR ассоциировано с анамнестическими данными и исходами ВРТ, данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Дисперсионный анализ ассоциации носительства неблагоприятных аллелей и генотипов полиморфизмов генов фолатного обмена ассоциировано с анамнестическими данными и исходами ВРТ

	MTHFR 677C>T*	MTHFR 1298A>C*	MTRR 66A>G*	MTR 275A>G*
Количество программ ВРТ	0.002	0.671	0.147	0.033
Количество пункций	<0.001	0.250	0.132	0.097
Переносов хор эмбрионов	0.955	0.789	0.078	0.432
длительность бесплодия. лет	0.884	0.697	0.029	0.010
кол-во берем-й	0.449	0.697	0.798	0.001
кол-во замер, выкид	0.106	0.105	0.006	0.005
АМГ	0.051	0.941	0.113	0.422
CD138	0.063	0.774	0.060	0.349
Стимуляция, дней	0.032	0.076	0.645	0.692
суммарный ФСГ	0.641	0.052	0.001	0.484
Кол-во отпункт.фолликулов	0.123	0.644	0.044	0.006
Кол-во пол ооц	0.122	0.995	0.063	0.004
Зрелых (МП)	0.058	0.404	0.072	0.002
Число оплодотворенных ооцитов	0.109	0.465	0.102	0.017
Кол-во бластоцист	0.012	0.153	0.328	0.005
Частота анеуплоидии	0.374	0.151	0.013	0.819

Примечание: * – представлена p-Value One-Way ANOVA (Non-parametric)



Table 3 – Analysis of variance of the association of carriage of unfavorable alleles and genotypes of polymorphisms of folate metabolism genes associated with anamnestic data and ART outcomes

	MTHFR 677C>T*	MTHFR 1298A>C*	MTRR 66A>G*	MTR 275A>G*
Number of ART programs	0.002	0.671	0.147	0.033
Number of punctures	<0.001	0.250	0.132	0.097
Transfers of good embryos	0.955	0.789	0.078	0.432
Infertility duration, years	0.884	0.697	0.029	0.010
Number of pregnancies	0.449	0.697	0.798	0.001
Number of frozen pregnancies, miscarriages	0.106	0.105	0.006	0.005
AMH	0.051	0.941	0.113	0.422
CD138	0.063	0.774	0.060	0.349
Stimulation, days	0.032	0.076	0.645	0.692
Total FSH	0.641	0.052	0.001	0.484
Number of punctured follicles	0.123	0.644	0.044	0.006
Number of obtained oocytes	0.122	0.995	0.063	0.004
Mature follicles (MII)	0.058	0.404	0.072	0.002
Number of fertilized oocytes	0.109	0.465	0.102	0.017
Number of blastocysts	0.012	0.153	0.328	0.005
Aneuploidy frequency	0.374	0.151	0.013	0.819

Note: * – p-Value One-Way ANOVA (Non-parametric) is presented

Как видно из таблицы 3, носительство аллелей С/Т и Т/Т гена MTHFR 677C>T статистически значимо ассоциировано с большим количеством программ ВРТ и пункций яичников, дней стимуляции и меньшим количеством полученных blastocysts. Тенденция к статистической значимости наблюдалась с более низким уровне АМГ, более выраженном хроническом эндометрите и меньшем количестве зрелых яйцеклеток у носителей аллелей С/Т и Т/Т гена MTHFR 677C>T.

Ассоциация носительства аллелей А/С и С/С гена MTHFR 1298A>C с длительностью стимуляции яичников и суммарной дозой гонадотропинов имеет тенденцию к статистической значимости.

Носительство аллелей А/Г и Г/Г гена MTRR 66A>G статистически значимо ассоциировано с большим количеством программ ВРТ, с длительностью бесплодия, количеством потерь беременностей, суммарной дозой экзогенного ФСГ, количеством опункцированных фолликулов, частотой анеуплоидии эмбрионов.

Носительство аллелей А/Г и Г/Г гена MTR 275A>G статистически значимо ассоциировано с большим количеством программ ВРТ, длительностью бесплодия, количеством беременностей, количеством неразвивающихся беременностей/выкидышей, количеством опункцированных фолликулов, количеством полученных ооцитов, количеством зрелых ооцитов, частотой оплодотворения, количеством blastocysts.

Обсуждение: Регрессионный анализ показал, что вклад носительства аллелей и генотипов полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR, rs 1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR в количество дней стимуляции и суммарную дозу ФСГ, использованную при овариальной стимуляции, составил 5-6%.

Интересным является факт ассоциации с тенденцией к статистической значимости генов MTHFR 677C>T и MTRR 66A>G и выраженности экспрессии CD 138-маркера хронического эндометрита. Khalighi K. et al (2018) впервые обнаружили, что варианты гена MTHFR

677 могут быть связаны с повышенным уровнем NLR, и системное воспаление может играть ключевую роль в развитии заболеваний, связанных с полиморфизмом С677Т MTHFR [25].

Механизм развития системного воспаления в результате полиморфизма MTHFR С677Т пока не до конца ясен. Гипергомоцистеинемия и гипометилирование ДНК при полиморфизме С677Т MTHFR могут быть двумя потенциальными факторами, способствующими системному воспалению у пациентов с вариантами гена MTHFR. Исследования показали, что гомоцистеин сильно коррелирует с уровнем С4, CRP и IgM в сыворотке [26], и также что гипометилирование ДНК некоторых генов играет важную роль в воспалительных процессах [27].

Таким образом, можно предположить, что гипергомоцистеинемия и/или гипометилирование ДНК могут способствовать развитию системного воспаления у пациентов с вариантами MTHFR С677Т, делая системное воспаление более значимым фактором в патогенезе заболеваний, связанных с полиморфизмом MTHFR С677Т. Так же исследование Khalighi K. et al (2018) показало, что варианты MTHFR 1298 оказывают противоположное воздействие на системное воспаление по сравнению с вариантами MTHFR677[25]. Наше исследование также не выявило ассоциации MTHFR 1298 с маркером хронического эндометрита.

Возможно, нами не выявлена ассоциация полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR с количеством полученных ооцитов, в отличие от rs 1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR, по причине назначения препаратов фолиевой кислоты всем пациенткам в качестве стандартной предгравидарной подготовки, что согласуется с данными С. J. Thaler, 2014 г, который в своих исследованиях получил повышение числа ооцитов на 20% при увеличении суточной дозы фолиевой кислоты до 800 мкг у носителей неблагоприятных аллелей [2]. Добавление препаратов витамина В12 не входит в стандартную подготовку к беременности, и поэтому у носителей неблагоприятных аллелей

гоприятных полиморфизмов генов MTR и MTRR могло реализоваться их неблагоприятное влияние, что и продемонстрировало наше исследование.

Таким образом, частота носительства неблагоприятных аллелей и генотипов полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR, rs 1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR у женщин с бесплодием казахской популяции не отличается от общей популяции. Вместе с тем, ассоциировано с различными неблагоприятными исходами программ ВРТ в различных этнических группах, включая казахскую. Имеются данные, что повышение суточной дозы фолатов и снижение гипергомоцистеинемии положительно влияют на количество получаемых яйцеклеток и уровень эстрадиола на старте программы ВРТ.

Заключение: Наше исследование показало, что 91% пациенток с бесплодием являются носителями того или иного неблагоприятного аллеля и генотипа полиморфизмов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR, rs 1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR. Учитывая влияние носительства неблагоприятных полиморфизмов генов

фолатного обмена на исходы ВРТ, можно рекомендовать женщинам, имеющим в анамнезе неудачные попытки ЭКО, отсутствие эмбрионов хорошего качества, блоки развития эмбрионов, отсутствие эуплоидных эмбрионов, проводить генотипирование на rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR, rs 1805087 гена MTR, rs1801394 гена MTRR и назначать персонифицированную предгравидарную подготовку перед следующей программой ВРТ с учетом генотипов.

Получено/Received/Жіберілді: 12.03.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 12.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Larina T, Suprun S. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications. *Bull Physiol Pathol Respir.* 2018;1(70):113-120. <http://naukaru.ru/en/nauka/article/24381/view>
2. Thaler CJ. Folate metabolism and human reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(9):845–51. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383058>
3. Yuan D, Chu J, Lin H, Zhu G, Qian J, Yu Y, Yao T, Ping F, Chen F, Liu X. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9:1-12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1109445>
4. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int.* 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
5. Святова Г, Махмутова З. Популяционно-генетический анализ полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы при дефектах невралной трубки в казахской популяции. 2008;156. ISBN:978-601-7048-06-8. Svjatova G, Mahmutova Z. Population-genetic analysis of polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in neural tube defects in the Kazakh population. 2008;156. ISBN:978-601-7048-06-8. (in Russ.) <https://webirbis.qmu.kz/lib/document/BOOK/D483DA00-422F-4612-90ED-0C3AD7839926/>
6. Karimian M, Hosseinzadeh Colagar A. Methionine synthase A2756G transition might be a risk factor for male infertility: Evidences from seven case-control studies. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;425:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.02.012>
7. Gonzales MC, Yu P, Shiao SPK. MTHFR Gene Polymorphism-Mutations and Air Pollution as Risk Factors for Breast Cancer: A Metaprediction Study. *Nurs Res.* 2017;66(2):152-163. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000206>
8. Tan X, Yu Zh, Sao J, Chen L, Shen Y, Ding J, Shi W. Association between in vitro fertilization outcomes and inherited thrombophilias: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(8):1093-1098. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0726-0>
9. Murto T, Kallak TK, Hoas A, Altmäe S, Salumets A, Nilsson TK, Svanberg AS, Wångren K, Yngve A, Stavreus-Evers A. Folic acid supplementation and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variations in relation to in vitro fertilization pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(1):65-71. <https://doi.org/10.1111/aogs.12522>
10. Reyes-Engel A, Muñoz E, Gaitan MJ, Fabre E, Gallo M, Dieguez JL, Ruiz M., Morell M. Implications of human fertility of the 677C→T and 1298A→C polymorphisms of the MTHFR gene: Consequences of a possible genetic selection. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(10):952–7. <https://doi.org/10.1093/molehr/8.10.952>
11. Isotalo PA, Wells GA, Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: An examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet.* 2000;67(4):986–990. <https://doi.org/10.1086/303082>



12. Ishitani H, Ikeda Sh, Egashira K, Sugimoto M, Kume Sh, Minami N, Ohta T. Embryonic MTHFR contributes to blastocyst development. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(8):1807-1814.
<https://doi.org/10.1007/s10815-020-01898-0>
13. Kalimagambetov AM, Mukhamediyarova SK, Bekimbek AT, Rakisheva ZB, Belousov VY, Solomadin MV, K.A. Sadueva. Association of folate cycle polymorphic genes with pregnancy complications in women of the Kazakh ethnic group. *Exp Biol.* 2020;82(1):110–9. Available from: <https://bb.kaznu.kz/index.php/biology/article/view/1477>
14. D'Elia PQ, dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP, Christofolini DM, Aoki T. MTHFR polymorphisms C677T and A1298C and associations with IVF outcomes in Brazilian women. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(6):733-738.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.005>
15. Zeng H, Liu Z, Zhang L, Liu N. MTHFR 677TT is associated with decreased number of embryos and cumulative live birth rate in patients undergoing GnRHa short protocol: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):1-13.
<https://doi.org/10.1186/s12884-022-04506-4>
16. Zeng Sh, Wang X, Wang Y, Xu Zh, Zhang J, Liu W, Qian L, Chen X, Wei J, Yang X, Gong Zh, Yan Y. MTHFR C677T polymorphism is associated with follicle-stimulating hormone levels and controlled ovarian hyperstimulation response: a retrospective study from the clinical database. *Fertil Steril.* 2019;111(5):982-990.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.016>
17. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M, Bailly M, Boitrelle F, Taieb S, Wainer R, Benahmed M, De Mazancourt P, Selva J, Vialard F. Genetic Polymorphisms Influence the Ovarian Response to rFSH Stimulation in Patients Undergoing In Vitro Fertilization Programs with ICSI. Lobaccaro J-MA, editor. *PLoS One.* 2012;7(6):e38700.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038700>
18. Dobson AT, Davis RM, Rosen MP, Shen S, Rinaudo PF, Chan J, Cedars MI. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C variants do not affect ongoing pregnancy rates following IVF. *Hum Reprod.* 2006;22(2):450-456.
<https://doi.org/10.1093/humrep/del396>
19. Zheng-Jua R, Yan-Ping Zh, Peng-Wei R, Bo Y, Shi D, Zhu-Feng P, Liang-Ren L, WuRan W, Qiang D. Contribution of MTR A2756G polymorphism and MTRR A66G polymorphism to the risk of idiopathic male infertility Systematic Review and Meta-Analysis Medicine ® OPEN 1. *China Sci Technol J Database.* 2019;
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018273>
20. Ivanov AV., Dedul AG, Fedotov YN, Komlichenko EV. Toward optimal set of single nucleotide polymorphism investigation before IVF. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:11-18.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232793>
21. Jarrett H, McNulty H, Hughes CF, Pentieva K, Strain JJ, McCann A, McAnena L, Cunningham C, Molloy AM, Flynn A, Hopkins SM, Horigan G, O'Connor C, Walton J, McNulty BA, Gibney MJ, Lamers Y, Ward M. Vitamin B-6 and riboflavin, their metabolic interaction, and relationship with MTHFR genotype in adults aged 18–102 years. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(6):1767-1778.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac240>
22. Pavlik R, Hecht S, Noss U, Soldin OP, Mendu RD, Soldin SJ, Lohse P, Thaler CJ. Reduced Steroid Synthesis in the Follicular Fluid of MTHFR 677TT Mutation Carriers: Effects of Increased Folic Acid Administration. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82(10):1074-1081. <https://doi.org/10.1055/a-1791-9358>
23. Dattilo M, Giuseppe D, Ettore C, Ménézo Y. Improvement of gamete quality by stimulating and feeding the endogenous antioxidant system: mechanisms, clinical results, insights on gene-environment interactions and the role of diet. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(12):1633-1648.
<http://link.springer.com/10.1007/s10815-016-0767-4>
24. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 №172 «О внесении изменений и дополнений к Приказу МЗ РК от 30 октября 2009 №627 «Правила проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий».
Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 15, 2020 No. 172 "On Amendments and Additions to the Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2009 No. 627 "Rules for assisted reproductive methods and technologies". (in Russ.)
https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=38985208
25. Khalighi K, Cheng G, Mirabbasi S, Khalighi B, Wu Y, Fan W. Opposite impact of Methylene tetrahydrofolate reductase C677T and Methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphisms on systemic inflammation. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(5):e22401.
<https://doi.org/10.1002/jcla.22401>
26. Li T, Chen Y, Li J, Yang X, Zhang H, Qin X, Hu Y, Mo Z. Serum homocysteine concentration is significantly associated with inflammatory/immune factors. *PLoS ONE.* 2015;10:e0138099.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138099>
27. Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms in inflammation. *J Dent Res.* 2011;90:9-17.
<https://doi.org/10.1177/0022034510378683>

Информация об авторах:

Рыбина А.Н. (корреспондирующий автор) – репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7772636715, e-mail: oedema@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>;

Ellenbogen A. – MD, PhD, профессор, основатель подразделения ЭКО, Hillel Yaffe Medical Center, Хадера, Израиль; тел. +972506246722, e-mail: ellenbogen55@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-7985>;

Мукушкина Д.Д. – PhD, заведующий лабораторией, TreeGene, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77071243797, e-mail: dina@tree-gene.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9506-3378>;

Карибаева Ш.К. – кандидат медицинских наук, доцент, репродуктолог, акушер-гинеколог, директор по стратегическому развитию, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>;

Валиев Р.К. – кандидат медицинских наук, репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7772258189, e-mail: rvaliev75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-42917>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Рыбина А.Н., Мукушкина Д.Д., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К., Ellenbogen A.

Проведение исследования – Рыбина А.Н., Мукушкина Д.Д.

Валидация результатов – Рыбина А.Н., Мукушкина Д.Д.

Написание черновика рукописи – Рыбина А.Н., Мукушкина Д.Д., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Information about the authors:

A.N. Rybina (corresponding author) – Reproductologist, Obstetrician-Gynecologist, International Clinical Center for Reproductology “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +7772636715, e-mail: oedema@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>;

A. Ellenbogen – MD, PhD, Professor, Founder of the IVF unit, Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel; tel. +972506246722, e-mail: ellenbogen55@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-7985>;

D.D. Mukushkina – PhD, Head of the laboratory, TreeGene, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77071243797, e-mail: dina@tree-gene.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9506-3378>;

Sh.K. Karibayeva – PhD, Associate Professor, Reproductologist, Obstetrician-Gynecologist, Director for Strategic Development, International Clinical Center for Reproductology “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>;

R.K. Valiev – Candidate of Medical Sciences, Reproductologist, Obstetrician-Gynecologist, International Clinical Center for Reproductology “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +7772258189, e-mail: rvaliev75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-42917>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – A.N. Rybina, D.D. Mukushkina, Sh.K. Karibayeva, R.K. Valiev, A. Ellenbogen

Investigation – A.N. Rybina, D.D. Mukushkina

Validation – A.N. Rybina, D.D. Mukushkina

Writing – Original Draft Preparation – A.N. Rybina, D.D. Mukushkina, Sh.K. Karibayeva, R.K. Valiev

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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



<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.27-33>
UDC: 618.177-089.888.11

Original research
Оригинальное исследование

Experience in using biosimilars in IVF programs with donor oocytes in protocols with micronized progesterone

A.T. Abshekenova^{1,2}, A.N. Rybina^{1,2}, E. Askar^{1,2},
Sh.K. Karibaeva^{1,2}, R.K. Valiev¹, V.N. Lokshin¹

¹International Clinical Center for Reproductology "PERSONA," Almaty, the Republic of Kazakhstan;
²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Stimulation of oocyte donors' superovulation occupies a key place in the development of assisted reproduction technology (ART) in general. Oocyte donation programs involve young and healthy women undergoing severe ovarian stimulation protocols to obtain good-quality oocytes. Advances in recombinant DNA technology led to the development of recombinant follitropin alfa.

The study aimed to evaluate the effectiveness of the biosimilar follitropin alfa in the superovulation stimulation cycles of oocyte donors in comparison with the original medication in Progestin primed ovarian stimulation (PPOS) protocols.

Materials and Methods: A prospective cohort study included 25 oocyte donors who underwent superovulation induction. The first group consisted of 25 oocyte donors in whose superovulation was stimulated with a bio-analogue of follitropin alfa. The second group (control) included the same 25 donors stimulated with the original rFSH drug. The resulting donor oocytes were fertilized using Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) or frozen. The program's result was determined by taking a blood test for b-hCG 14 days after embryo transfer.

Results: The number of mature oocytes in the study groups did not differ significantly, amounting to 20.6 ± 1.1 in group 1 and 21.2 ± 1.3 in group 2. The average number of fertilized oocytes in group 1 was 5.6 ± 0.8 , and in group 2 – 6.1 ± 1.1 ; thus, the fertilization rate in the two groups did not differ (67.5% in group 1 vs 79.2% in group 2, $p > 0.05$). The blastulation rate (49.1% in group 1 and 52.2% in group 2) did not differ significantly in both the biosimilar group and the original medication. The Top Quality Blastocysts in Group 1 were 1.5 ± 0.7 (55%) vs 1.8 ± 0.5 (48%) in Group 2. At that, the cumulative pregnancy rate in both groups did not differ statistically significantly.

Conclusion: Biosimilars were not inferior to the original medication in terms of the proportion of mature oocytes in oocyte donors. The study's results confirm that biosimilars demonstrate favorable and comparable efficacy to the original medication in oocyte maturation in IVF/ICSI cycles.

Keywords: *progesterin-primed ovarian stimulation, biosimilars, PPOS, micronized progesterone, IVF, Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI).*

How to cite: Lokshin VN, Abshekenova AT, Rybina AN, Askar E, Karibaeva ShK, Valiev RK. Experience in using biosimilars in IVF programs with donor oocytes in protocols with micronized progesterone. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:27-33. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.27-33>

Опыт применения биосимиляров в программах ЭКО с донорскими ооцитами в протоколах с микронизированным прогестероном

A.T. Абшекенова^{1,2}, A.H. Рыбина^{1,2}, E. Аскар^{1,2},
Ш.К. Карибаева^{1,2}, Р.К. Валиев¹, В.Н. Локшин¹

¹Международный Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан;
²Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Стимуляция суперовуляции доноров ооцитов занимает ключевое место в развитии ВРТ в целом. В программах донорства ооцитов участвуют молодые и здоровые женщины, проходящие протоколы тяжелой стимуляции яичников, чтобы получить ооциты хорошего качества. Достижения в технологии рекомбинантных ДНК привели к разработке рекомбинантного фоллитропина альфа.

Цель исследования – оценить эффективность биоаналога фоллитропина альфа в циклах стимуляции суперовуляции доноров ооцитов по сравнению с оригинальным препаратом в протоколах PPOS.

Материалы и методы: В проспективное когортное исследование вошли 25 доноров ооцитов, прошедших индукцию суперовуляции. Первую группу представляли 25 доноров ооцитов, у которых суперовуляцию стимулировали биоаналогом фоллитропина альфа. Вторую группу составили те же 25 доноров ооцитов, которых стимулировали оригинальным препаратом. Полученные донорские ооциты оплодотворяли с использованием внутритроплазматической инъекции спермы (ИКСИ) или замораживали. Результат программы определялся путем взятия анализа крови на b-ХГЧ через 14 дней после переноса эмбрионов.

Результаты: Число зрелых ооцитов в исследуемых группах достоверно не различалось, составив $20,6 \pm 1,1$ в 1-й группе и $21,2 \pm 1,3$ во 2-й группе. Среднее число оплодотворенных ооцитов в 1-й группе составило $5,6 \pm 0,8$, а во 2-й группе – $6,1 \pm 1,1$, при этом частота оплодотворения в двух группах не различалась ($67,5\%$ в 1-й группе против $79,2\%$ во 2-й группе, $p > 0,05$). Частота бластуляции ($49,1\%$ в 1-й группе и $52,2\%$ во 2-й группе, $p > 0,05$) достоверно не отличалась как в группе биосимиляра, так и в группе оригинального препарата. Количество ТҚВ в 1-й группе составило $1,5 \pm 0,7$ (55%) против $1,8 \pm 0,5$ (48%) в группе 2. При этом уровень частоты наступления беременности (ЧНБ) в обеих группах также не имел статистически значимых различий.

Заключение: Биосимиляры оказались не уступающими оригинальному препарату в отношении доли зрелых ооцитов у доноров ооцитов. Результаты исследования подтверждают, что биосимиляры демонстрируют благоприятную и сопоставимую эффективность с оригинальным препаратом в процессе созревания ооцитов в циклах ЭКО/ИКСИ.

Ключевые слова: прогестинная стимуляция яичников, биосимиляры, PPOS, микронизированный прогестерон, ЭКО, внутрицитоплазматическая инъекция спермы (ИКСИ).

Для цитирования: Локшин В.Н., Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К. Опыт применения биосимиляров в программах ЭКО с донорскими ооцитами в протоколах с микронизированным прогестероном. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:27-33. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.27-33>

Микронизацияланған прогестерон протоколында донорлық ооциттермен ЭҚҰ бағдарламаларында биосимилярларды қолдану тәжірибесі

А.Т. Абшекенова^{1,2}, А.Н. Рыбина^{1,2}, Е. Аскар^{1,2},
Ш.К. Карибаева^{1,2}, Р.К. Валиев¹, В.Н. Локишин¹

¹«PERSONA» халықаралық репродуктология клиникалық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²С.Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Жалпы КРТ дамуында негізгі орынды ооцит донорларының супреовуляциясын ынталандыру алады. Ооциттерді донорлық бағдарламаларға сапалы аналық жасушаларды алу үшін аналық безді ынталандырудың күрделі протоколдарынан өтетін жас, дені сау әйелдер қатысады. Рекомбинантты ДНК технологиясының жетістіктері рекомбинантты фоллитропин альфаның дамуына әкелді.

Зерттеудің мақсаты – Ооцит донорларының супреовуляция стимуляция циклдеріндегі PPOS протоколында фоллитропин альфа биосимилярлы препаратпен түпнұсқалық препаратты салыстырғанда тиімділігін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Проспективті когорттық зерттеуге супреовуляция индукциясы жүргізген 25 ооцит донорлары кірді. Бірінші топ 25 ооцит донорынан тұрды, олардың супреовуляциясы фоллитропин альфа биоаналогымен ынталандырылды. Екінші топ түпнұсқалық препаратпен ынталандырылған сол 25 донорларынан тұрды. Алынған донорлық ооциттер интрацитоплазмалық сперматозидты енгізу (ИКСИ) көмегімен ұрықтандырылды немесе мұздатылды. Бағдарламаның нәтижесі эмбрионды тасымалданғаннан кейін 14 күннен кейін b-XГЧ анализін алу арқылы анықталды.

Нәтижелері: Зерттелетін топтардағы жетілген ооциттер саны айтарлықтай ерекшеленбеді, 1-топта 20,6±1,1 және 2-топта 21,2±1,3 құрады (тиісінше 81,1% қарсы 82%). 1-топтағы ұрықтанған ооциттердің орташа саны 5,6±0,8, ал 2-топта – 6,1±1,1 болды, ал екі топтағы ұрықтандыру деңгейі бір-бірінен айырмашылығы жоқ (1-топта – 67,5%, 2-топта – 79,2%, $p > 0,05$). Бластуляция жыждамдығы (1 топта 49,1% және 2 топта 52,2%, $p > 0,05$) биосимилярлық топта да, бастапқы дәрілік топта да айтарлықтай ерекшеленбеді. 1-топтағы TQB саны 1,5±0,7 (55%), 2-топтағы 1,8±0,5 (48%) болды. Сонымен қатар, екі топтағы NNV деңгейінде де статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ (42,8%). 46,5%-ға қарсы, $p > 0,05$.

Қорытынды: Биосимилярлар ооцит донорларындағы жетілген ооциттердің үлесі бойынша бастапқы препараттан кем түспейтін болып шықты. Зерттеу нәтижелері биосимиляр ЭҚҰ/ИКСИ циклдерінде ооциттердің жетілу процесінде түпнұсқалық препарат секілді қолайлы және салыстырмалы тиімділігі растайды.

Түйінді сөздер: прогестин аналық безді ынталандыру, биосимилярлар, PPOS, микронизацияланған прогестерон, IVF, цитоплазмаға сперматозидты енгізу (ICSI).

Introduction: Oocyte donation (OD) is increasingly used worldwide as a method to overcome infertility resulting from a variety of factors, including the age-related decline in fertility. Oocyte donors are, by definition, healthy, potentially (or proven) fertile women who undergo voluntary ovarian stimulation (OS) treatment. Since the appearance of this technique in the 1980s, the number of cases in which OD has been indicated has steadily increased [1].

According to ESHRE registries, more than 178 027 OD cycles had been performed only in Europe by 2011, accounting for 5% of all ART cycles [2]. More than 22% of the OD cycles were performed in Spain and 9.7% in the Czech Republic [3]. More recently, the 18th ESHRE report on ART showed a continuing expansion of OD treatment numbers in Europe, with a 40.4% increase since 2013 [4].

OS protocols involve administering exogenous gonadotrophins to maintain FSH and LH concentrations above a critical threshold required to stimulate the simultaneous growth of multiple follicles in a single cycle [5].

Gonadotrophin treatment contributes a significant proportion of the cost of ART; thus, the introduction of biosimilars of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) alpha may alleviate the costs of ART, improving affordability [6]. The first rFSH biosimilar launched in Europe was Bemfola® in 2014 [7, 8], which has proven popular in Spain [9]. A second rFSH biosimilar, Ovaleap®, was approved in Europe in 2013 and launched in 2016 [7].

The basis of the demonstration of equivalence between a biosimilar and the reference product primarily relies on exhaustive, highly sensitive physicochemical and biological



activity comparability assessments later supported by clinical studies, leading to a total development time of typically 6 to 12 years [7, 10]. For biosimilar rFSH development, the European Medicines Agency (EMA) recommends the «number of oocytes retrieved» as the primary endpoint to demonstrate comparability of clinical efficacy against the reference product, as pregnancy rates are influenced by multiple factors unrelated to ovarian stimulation [11-13].

Due to the elaborate manufacturing process of recombinant biological products, they are often high-priced. This fact may limit individuals' access to high-quality infertility treatments. By verifying similar physicochemical and biochemical properties in non-clinical studies and demonstrating comparable efficacy and safety as the reference product, biosimilars can enhance access to high-quality biological products. Cinnal-f (CinnaGen, Iran) was developed in genetically modified Chinese hamster ovary cells as a biosimilar to the innovative original drug and received the approval of the Food and Drug Administration of Iran in June 2013 (IRC: 3125387962296341) [11, 14, 15].

The study aimed to evaluate the effectiveness of the biosimilar follitropin alfa in the superovulation stimulation cycles of oocyte donors in comparison with the original drug in PPOS protocols.

Materials and Methods: The prospective cohort study included 25 oocyte donors from February 2023 until September 2023 at the International Clinical Center for Reproductology «PERSONA».

All donors were divided into 2 groups with an interval of 3 months. The first group (main) included 25 oocyte donors stimulated with the biosimilar rFSH (Cinnal-f by CinnaGen, Iran). The second group (control) included the same 25 donors stimulated the original rFSH drug.

Micronized progesterone—Utrogestan 200 mg (Besins Healthcare (UK) Ltd) – was used to block the endogenous luteinizing hormone (LH) peak in both groups. The resulting oocytes were distributed to recipients. Fertilized by Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) and cultured, embryos with good morphology on days 5 and 6 were transferred into the recipients' uterine cavities.

Exclusion criteria for recipients:

- 1) Married couples in which the woman's age is >52 years,
- 2) The man is over 50 years old,
- 3) Severe forms of pathospermia in the spouse (azoospermia, cryptozoospermia, globulospermia).

Ovarian stimulation and embryo culture

Stimulation scheme with biosimilar rFSH.

The primary group patients were prescribed hMG (Menotropin-Menopur, Ferring International Center SA, Germany) at a dose of 150 IU/day and biosimilar recombinant FSH at a dose of 150 IU from the 2nd—3rd day of menstruation after ultrasound and blood tests to confirm the initial hormone profile.

Protocol with the original rFSH drug. In the protocol with the original rFSH preparation, superovulation was stimulated with hMG (Menopur, Ferring International Center SA, Germany) at a dose of 150 IU/day and original recombinant FSH - 150 IU/day from days 2-3 of menstruation, after ultrasound and blood tests to confirm the initial hormone profile.

Micronized progesterone (Utrozhestan, Besins Healthcare, Belgium) at 200 mg/day was used as progesterone priming orally until the day of trigger administration. Follicular monitoring began on days 7-8 of the menstrual cycle (MC) and was carried out every 2-3 days using transvaginal ultrasound to record the number and size of growing follicles. The dosage of gonadotropins was adjusted depending on the response to stimulation. Thus, when three or more dominant follicles with a diameter of 18 mm were reached, a trigger was prescribed with GnRH agonists (Diferelin 0.2 mg, Ipsen Pharma Biotech, France). When follicles grew to 12, a double trigger was used: a GnRH agonist (Diferelin 0.2 mg) combined with hCG 5000 IU (Moscow Endocrine Plant, Russia). Transvaginal puncture of the follicles was performed 34-36 hours after the trigger under ultrasound guidance. All follicles with a diameter of more than 14 mm were punctured.

The process of egg fertilization was carried out in vitro by classical IVF or ICSI, depending on the quality of the sperm. Cultivation was carried out until the blastocyst stage, and then embryos with good morphology were transferred into the uterine cavity of the recipients.

Luteal phase support was provided to recipients with vaginal progesterone preparations in a dosage of 600-800 mg/day at the discretion of the reproductologist. 14 days after embryo transfer, the onset of pregnancy was detected by determining the level of b-hCG in the blood.

Evaluation criteria. The primary outcome of this study was the number of oocytes retrieved and the degree of maturity. Secondary outcomes included fertilization rate, blastulation percentage, and number of embryos on day 5 or 6 with the highest quality (Top Quality Blastocysts) and pregnancy rate.

Statistical analysis. The data obtained during the study were subjected to statistical processing using the variation statistics method using the free version of the JamoviTM program. When comparing mean values, the Mann-Whitney U test was used. Qualitative variables are described by absolute (n) and relative (%) values. The χ^2 test was used to compare frequencies and qualitative variables. A probability value (P-value) of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 50 stimulation programs for oocyte donors were included in the study.

Table 1 – Main characteristics of oocyte donors and duration of stimulation

Characteristics	1st group (biosimilars; n=25)	2nd group (original drug; n=25)
Age (years)	27.4 ± 2.4	
BMI (kg/m2),	22.7 ± 2.1	
Duration of OS (day)	10±1	10±2

Note: Values presented ± standard deviation – SD; BMI – body mass index;

Table 1 presents the main characteristics of the oocyte donors in the study. Donor age, body mass index, and duration of stimulation were similar in both groups (p>0.05).

Table 2 – Pharmacoeconomics of stimulating donors with biosimilars compared with other original drugs presented on the market in the Republic of Kazakhstan.

Consumption of drugs for 1 OS cycle (doses 150/150 UI for 10 days)	Biosimilars	Original drug #1	Original drug #2	Original drug #3
FSH cost (USD)	441,18	685,55	749,24	705,45
hMG	482,09			360,46
Progesterone cost (USD)	6,60			
Summary	929,88	1174,24	1237,93	1189,72

If we look at the figures in Table 2, the average cost of one donor stimulation program in group 1 was 929,88 US dollars, significantly lower than the cost of stimulation programs in IVF/ICSI cycles with other original drugs.

Table 3 – Comparative characteristics of the maturity of the obtained oocytes in two groups of oocyte donors.

	1 st group (biosimilars; n=25)	2 nd group (original drug; n=25)	P Value
Average number of oocytes to fertilization	8.3 ± 1.2	7,7 ± 1.1	
Average number of fertilized oocytes	5.6 ± 0.9	6.1 ± 0.8	
Fertilization %	67,5%	79,2%	p=0,001
Average number of blastocysts	2.7 ± 0.5	3.75 ± 0.5	
Blastulation %	49,1%	53.5%	p>0,05
TQB	1.5 (55%)	1.8 (48%)	p>0,05

The average number of oocytes received and the percentage of their maturity in both groups of oocyte donors did not differ (80 vs. 81%, respectively, p>0.05), as indicated in Table 3.

Table 4 – Results of embryological and clinical protocols in patients of the study groups

	1 st group (biosimilars; n=25)	2 nd group (original drug; n=25)	P Value
Average number of received oocytes	25,4 ± 2.9	26,1 ± 3.1	
Average number of mature oocytes	20,6 ± 2.6	21,2 ± 2.9	p=0,001
Mature %	81,1%	81,2%	p=0,001

The study showed that 67.5% in the first group and 79.2% in the second group (p=0.001) had fertilized eggs. The frequency of blastulation in the study groups did not differ significantly (49.1% in group 1 and 53.5% in group 2, p>0.05), and the number of high-quality blastocysts did not differ in both groups (55% versus 48%) p>0.05, as indicated in Table 4.

Table 5 – Data on pregnancy rate in both groups of oocyte donors

	1 st group (Cinal - F; n=25)	2 nd group (Gonal - F; n=25)	P Value
Number of patients with ET in a fresh cycle	14	13	
Clinical pregnancy rate	6 (42,8%)	6 (46,5%)	p>0,05

The resulting embryos were transferred into the recipients' uterine cavities on days 5-6 of cultivation or frozen using the vitrification method.

In 14 patients in the study group and 13 patients in the control group, embryos were transferred into the uterine cavity. In both groups, pregnancy occurred in 6 cases; the cumulative pregnancy rate was 42.8% and 46.5%, respectively, p>0.05 (Table 5).

Discussion: The results of this prospective cohort study indicated that biosimilars demonstrate comparable effectiveness and safety to the original product in stimulating oocyte donors for ovarian and infertility treatment through ICSI. The trial population met the expected eligibility criteria and was appropriately balanced. The primary outcome measure chosen was the



percentage of MII oocytes, as it was argued to reflect better the stimulation quality rather than fertilization, which depends on various factors such as sperm quality, culture conditions, and ICSI technique. A previous study 2015 reported that 80.6% of oocytes retrieved from ovarian stimulation with r-hFSH were in the MII group.

The percentage of MII oocytes resulting from treatment with biosimilars was deemed non-inferior to that achieved with the original drug, based on a pre-specified non-inferiority margin. In 2013, the European Medicines Agency issued a guideline recommending the consideration of equivalent efficacy in the number of retrieved oocytes as a primary outcome to establish bio-similarity for r-hFSH products. A 2015 multicenter phase-three study comparing another biosimilar follitropin alfa with the original drug in ovarian stimulation for IVF reported an average of 10.4 ± 6.14 oocytes retrieved with the original drug.

Another study comparing r-hFSH with urinary FSH in IVF patients found a mean retrieved oocyte count of 9.3 ± 5.0 . Similarly, a 2000 prospective and randomized study comparing ovarian stimulation with r-hFSH versus highly purified urinary FSH in an ICSI program reported an average of 10.7 ± 6.8 collected oocytes for the r-hFSH group. The total number of retrieved oocytes in our study aligns with findings from these previous studies.

In a 2015 clinical trial comparing r-hFSH and highly purified urinary FSH for ovarian stimulation in women, the reported treatment duration for the r-hFSH group was 9.9 days. A subsequent Phase III study in 2016, comparing the efficacy and safety of a biosimilar r-hFSH with the original drug, reported a treatment duration of 9.7 days for the original drug group. The duration of ovarian stimulation was similar between the treatment groups and aligned with findings from comparable studies. Additionally, there were no statistically significant differences in the mean number of vials used or in clinical and ongoing pregnancy rates [5, 6, 13].

A critical study proposed that the number of embryos in culture during embryo transfer could be a crucial predictor of pregnancy outcome. Our findings revealed no significant differences in the number or quality of embryos between the biosimilars and original drug groups.

Biosimilars had a comparable safety profile with the original drug. There were no cases of ovarian hyperstimulation syndrome in any group. Diligent monitoring through ultrasonography and using a low FSH dose effectively minimized the risk of developing the ovarian hyperstimulation syndrome. This trial aimed to establish the non-inferiority of biosimilars compared to the innovative product. However, it may not have had sufficient power to detect significant differences in adverse effects between the two.

Conclusion: Biosimilars have proven to be non-inferior to the original drug in terms of the proportion of mature oocytes in oocyte donors. The study results affirm that biosimilars exhibit a favorable and comparable performance to the original drug in facilitating the oocyte maturation in IVF/ICSI cycles. Notably, the efficacy and safety profiles of the reference product and the biosimilar candidate were similar.

Получено/Received/Жіберілді: 11.03.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 14.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

REFERENCES

1. Ferraretti AP, Nygren K, Andersen AN, De Mouzon J, Kupka M, Calhaz-Jorge C, Wyns C, Gianaroli L, Goossens V. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox012. <https://academic.oup.com/hropen/article/doi/10.1093/hropen/hox012/4096838>
2. Kupka MS, Ferraretti AP, De Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Goossens V, European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2099-2113. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu175>
3. Чалова Л, Киян В, Турдалиева В., Кинзяжибаев А. Характеристика доноров ооцитов в Республике Казахстан. *Reprod med*. 2022;2(51):14-21.
Chalova L, Kiyana V, Turdalieva B, Kinzhibayev A. Characteristics of oocyte donors in the Republic of Kazakhstan. *Reprod. med*. 2022;2(51):14-21. (in Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.14-21>
4. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T., Scaravelli G., Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018;33(9):1586-1601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>
5. Alper M.M., Fauser B.C. Ovarian stimulation protocols for IVF: is better than less? *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):345-353. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010>
6. Foxon G, Mitchell P, Turner N, McConnell A, Kendrew H, Jenkins J. Bemfola® fixed dose pens potentially reduce drug wastage and associated costs of infertility treatment. *Hum Fertil (Camb)* 2018;21:275-280. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1328131>.
7. De Mora F, Fauser BCJM. Biosimilars to recombinant human FSH medicines: comparable efficacy and safety to the original biologic. *Reprod Biomed Online*. 2017;35:81-86. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.020>
8. Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P. Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART). *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14:1-12. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0135-8>
9. Ferrando M, Coroleu B, Rodríguez-Taberner L, Barrenetxea G, Guix C, Sánchez F, Jenkins J. BIRTH study group. The continuum of ovarian response leading to BIRTH, a real world study of ART in Spain. *Fertil Res Pract*. 2020;6:13. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00081-4>
10. Imthurn B, Macas E, Rosselli M, Keller PJ. Endocrinology: Nuclear maturity and oocyte morphology after stimulation with highly purified follicle stimulating hormone compared to human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod*. 1996;11:2387-2391. [10.1093/oxfordjournals.humrep.a019120](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019120)
11. European Medicines Agencies (EMA) Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). Ref. No. EMA/CHMP/BMWP/671292/2010. 2013;6. <https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-follicle-stimulating-hormone>
12. Hossein Rashidi B., Sayyari K., Heshmat R., Amanpour S., Shahrokh Tehraninejad E., Masoumi M., Rezaei F. Comparing a biosimilar follitropin alfa (Cinnal-f®) with Gonalf® in women undergoing ovarian stimulation: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(11):015-1024. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i11.9917>
13. Rettenbacher M, Andersen AN, Garcia-Velasco JA, Sator M, Barri P, Lindenberg S, Van der Ven K, Khalaf Y, Bentin-Ley U, Obruca A, Tews G, Schenk M, Strowitzki T, Narvekar N, Sator K, Imthurn B. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonalf® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(5):504-513. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.01.005>
14. Ермекбаева Б.А., Гуляев А.Е. Фармакоэкономические аспекты замены оригинального фоллитропина альфа на биосимиляры при проведении ВРТ. *Репрод. Мед*. 2023;3(56):86-90.
Ermekbayeva B., Gulyaev A. Farmakoeconomicheskie aspekty zameny original'nogo follitropina al'fa na biosimiljary pri provedenii VRT. *Reprod. medicina*. 2023;3(56):86-90. (In Russian). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.86-90>
15. Mielke J., Jilma B., Jones B., Koenig F. An update on the clinical evidence that supports biosimilar approvals in Europe. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1415-1431. <https://doi.org/10.1111/bcp.13586>



Information about the authors:

A.T. Abshekenova (corresponding author) – MD, PhD Doctoral Student, International Clinical Center for Reproductology «PERSONA»; Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77078305002, e-mail: abshekenova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3138-6650>;

E. Askar – MD, PhD Doctoral Student, International Clinical Center for Reproductology «PERSONA»; Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77075670670, e-mail: edel_weiss2013@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2538-3728>.

A.N. Rybina – MD, PhD Doctoral Student, International Clinical Center for Reproductology «PERSONA»; Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77772636715, e-mail: oedema@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>.

Sh.K. Karibaeva – MD, Candidate of Medical Sciences, Director for Strategic Development, International Clinical Center for Reproductology «PERSONA»; Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>;

R.K. Valiev – MD, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Medical Director, International Clinical Center for Reproductology «PERSONA», Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77772258189, e-mail: rvaliev75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-42917>.

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

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – A.T. Abshekenova, V.N. Lokshin, Sh.K. Karibaeva, R.K. Valiev;

Investigation – A.T. Abshekenova, E. Askar;

Validation – A.T. Abshekenova, A.N. Rybina;

Writing – Original Draft Preparation – A.T. Abshekenova, A.N. Rybina, E. Askar.

Funding: The study was conducted at the International Clinical Center for Reproductology «PERSONA», Almaty, the Republic of Kazakhstan.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.34-43>

УДК: 618.396

Original research
Оригинальное исследование

Анализ причин преждевременных родов

Ш.М. Садуакасова¹, Ж.У. Базарбаева¹, А.Н. Айгырбаева¹, Ж.О. Бузумова¹,
А.А. Алмасбек¹, А.Б. Курбанбай¹, Д.А. Жолбарыс¹, А.Ш. Примбетова¹, А.А. Толеубаева¹

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Преждевременные роды являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и определяются как многофакторный процесс, имеющий множество причин и осложнений, включая осложнения со стороны матери или плода, требующие медицинского вмешательства. Из всех живорождений в мире 11% являются преждевременными, тогда как у женщин с предлежанием плаценты или низкой плацентацией этот риск увеличивается в 2-4 раза.

Цель исследования – проанализировать причины и определить наиболее частые факторы риска преждевременных родов.

Материалы и методы: Нами было обследовано 66 женщин репродуктивного возраста с преждевременными родами (основная группа) и 60 женщин, родившие в срок (контрольная группа). Это было сравнительное ретроспективное исследование на базе городской поликлиники №36 г. Алматы, проводившееся с января по ноябрь 2023 года. Нами было проанализированы индивидуальные карты беременных с 6 недель беременности. Беременные и родильницы, вошедшие в исследование были идентифицированы по кодам Международной классификации болезней (МКБ) и внесены в систему электронной медицинской документации Damumed.

Результаты: В статье представлены результаты ретроспективного и проспективного исследования беременных с преждевременными родами. В результате анализа акушерского анамнеза было выявлено, что 20 женщин (30,3%) были первородящими, 18 (27,27%) женщин были многорожавшими. При изучении анамнеза женщин с преждевременными родами было обнаружено, что во время предыдущих беременностей эпизоды бессимптомной бактериурии отмечались у 9 (13,64%) женщин, а во время данной беременности бессимптомная бактериурия была диагностирована в 21 (31,82%) случаях.

Заключение: По результатам нашего исследования выявлена весьма высокая взаимосвязь между инфекциями мочеполового тракта и риском развития преждевременных родов. Сопутствующими факторами риска преждевременных родов были возраст матери старше 35 лет, гипертензивные состояния во время беременности и преждевременный разрыв плодных оболочек.

Ключевые слова: преждевременные роды (ПР), инфекции мочевыводящих путей, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, хроническая артериальная гипертензия.

Для цитирования: Садуакасова Ш.М., Базарбаева Ж.У., Айгырбаева А.Н., Алмасбек А.А., Курбанбай А.Б., Жолбарыс Д.А., Примбетова А.Ш., Толеубаева А.А. Анализ причин преждевременных родов. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:34-43. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.34-43>

Analysis of the premature birth causes

Sh.M. Saduakasova¹, Zh.U. Bazarbaeva¹, A.N. Aigyrbayeva¹, Zh.O. Buzumova¹,
A.A. Almasbek¹, A.B. Kurbanbay¹, D.A. Zholbarys¹, A.Sh. Primbetova¹, A.A. Toleubaeva¹

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

ABSTRACT

Relevance: Premature birth is one of the most pressing problems of modern medicine and is defined as a multifactorial syndrome with many causes and main factors, including complications from the mother or fetus, requiring medical intervention to terminate pregnancy. It is estimated that 11% of all live births in the world are premature, whereas, in women with placenta previa or low-lying placenta, this risk is reported to increase 2-4 times.

The study aimed to assess the role and importance of gynecological diseases to determine the causes and their impact on the risk of premature birth.

Materials and Methods: We examined 66 women of reproductive age. This comparative, prospective study was based on the city polyclinic No. 36 in Almaty, conducted from January to November 2023. The women included in the study were identified by the International Classification of Diseases (ICD) codes and entered into the Damumed electronic medical documentation system.

Results: The article presents the results of a prospective study of childbirth in pregnant women whose labor was complicated by premature and prenatal outpouring of amniotic fluid. As a result of the analysis of obstetric anamnesis in pregnant women revealed that 20 women (30.3%) were pregnant, and high parity was detected in 18 (27.27%) women. When studying the anamnesis of women with PR in the study, it was found that during previous pregnancies, episodes of bacterial vaginosis were observed in 9 (13.64%) women, and during this pregnancy, asymptomatic bacteriuria was diagnosed in 21 (31.82%) cases.

Conclusion: A very high correlation was revealed between genitourinary tract infections and the risk of premature birth based on the analysis results. Both women with placenta previa and those with low-lying placenta have an increased risk of premature birth. This increased risk is the same for all degrees of severity of premature birth. Concomitant risk factors for premature birth were the advanced age of the mother, secondhand smoke, hypertension, a history of abortions, and premature rupture of the membranes.

Keywords: premature birth, gestational arterial hypertension, placenta previa, prenatal rupture of amniotic fluid, premature rupture of amniotic fluid, induction of labor, genitourinary tract infections.

How to cite: Saduakasova ShM, Bazarbaeva ZhU, Aigyrbayeva AN, Almasbek Kurbanbay AB, Zholbarys DA, Primbetova ASh, Toleubaeva AA. Analysis of the premature birth causes. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:34-43.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.34-43>



Ерте босанудың себептерін талдау

**Ш.М. Садуақасова¹, Ж.У. Базарбаева¹, А.Н. Айғырбаева¹, Ж.О. Бузумова¹,
А.А. Алмасбек¹, Ә.Б. Курбанбай¹, Д.А. Жолбарыс¹, А.Ш. Примбетова¹, А.А. Төлеубаева¹**

*¹С.Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы,
Қазақстан Республикасы*

АНДАТПА

Өзектілігі: Мерзімінен бұрын босану қазіргі медицинадағы ең өзекті мәселелердің бірі болып табылады және жүктілікті тоқтату үшін медициналық араласуды қажет ететін ана немесе ұрық асқынуларын қоса алғанда, көптеген себептері мен негізгі факторлары бар көп факторлы синдром ретінде анықталады. Әлемдегі барлық тірі туылған нәрестелердің шамамен 11%-ы мерзімінен бұрын, ал плацентаның төмен орналасуы бар әйелдерде бұл қауіп 2-4 есе артады.

Зерттеудің мақсаты – мерзімінен бұрын босануға гинекологиялық аурулардың ролі мен маңыздылығын бағалау, себептері негізінде қауіптілігін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Біз репродуктивті жастағы 66 әйелді зерттедік. Бұл салыстырмалы және проспективті зерттеу жұмысы болды; 2023 жылғы қаңтар мен қараша аралығында Алматы қаласының №36 қалалық емханасының базасында жүргізілді. Зерттеу жұмысына қатысқан әйелдер Халықаралық аурулар классификациясының (АХК) кодтары бойынша анықталды және Damumed электрондық медициналық құжаттама жүйесіне енгізілді.

Нәтижелері: Мақалада амниотикалық сұйықтықтың мерзімінен бұрын кетуімен қиындаған жүкті әйелдерде босанудың проспективті зерттеу нәтижелері келтірілген. Жүкті әйелдердің акушерлік анамнезін талдау нәтижесінде 20 әйелдің (30,3%) біріншілік босанушы екендігі анықталды, ал 18 (27,27%) әйелдерде жоғары паритет анықталды. Зерттеуде ерте босанушы әйелдердің тарихын зерттеу кезінде алдыңғы жүктілік кезінде бактериялық вагиноз эпизодтары 9 (13,64%) әйелдерде байқалғаны анықталды, ал қазіргі жүктілік кезінде 21 (31,82%) жағдайда асимптоматикалық бактериурия диагнозы қойылды.

Қорытынды: Несеп-жыныс жолдарының инфекциялары мен талдау көрсеткіштеріне негізделген мерзімінен бұрын босану қаупі арасындағы өте жоғары байланыс анықталды. Плацентаның жағуы бар және төмен жатқан плацента бар әйелдерде мерзімінен бұрын босану қаупі жоғары. Бұл жоғары қауіп мерзімінен бұрын босанудың барлық ауырлық дәрежесінде бірдей. Мерзімінен бұрын босанудың қосымша қауіп факторлары ананың кеш жүктілігі, шылым шегу, гипертония, түсік ауру тарихы және ұрық мембраналарының мерзімінен бұрын жыртылуы болды.

Түйінді сөздер: мерзімінен бұрын босану, гестацциялық артериялық гипертензия, ұрықжолдас келуі, ұрық сұйықтығының пренатальды жыртылуы, ұрық сұйықтығының мерзімінен бұрын жыртылуы, босану индукциясы, несеп-жыныс жолдарының инфекциялары.

Введение: Преждевременные роды является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Преждевременные роды, определяемые как роды от 22 недель до 36 недель + 6 дней беременности, являются основной причиной неонатальной смертности и заболеваемости во многих странах [1-3]. Преждевременные роды (ПР) – это многофакторный синдром, имеющий множество причин и осложнений, включая осложнения со стороны матери или плода, требующие медицинского вмешательства [4].

Преждевременные роды происходят спонтанно примерно в 75% случаев и имеют многофакторную этиологию. Факторы риска, связанные со спонтанными преждевременными родами (ПР), по-видимому, различаются в зависимости от гестационного возраста, а также социальных факторов и факторов окружающей среды [3]. Однако более чем у 50% из них причинный фактор не выявлен [4]. Предыдущие ПР являются значимыми предикторами недоношенности [5]. Кроме возникновения инфекций во время беременности – структурные аномалии матки, особенно истмико-цервикальная недостаточность, ряд условий образа жизни (стресс, напряженная работа) и привычек (курение, употребление алкоголя и др.), короткий интервал между беременностями и низкий индекс массы тела, чрезмерное растяжение матки при многоплодной беременности, предыдущие хирургические процедуры на матке, прерывание беременно-

сти или эмболизация маточных артерий, увеличение возраста и количества родов матери были описаны как факторы, повышающие риск преждевременных родов [6, 7, 8]. Примерно 25% преждевременных родов связаны с осложнениями беременности, из них более половины связаны с преэклампсией, хроническим дистрессом плода, задержкой внутриутробного развития, отслойкой плаценты и плацентарной недостаточностью [9]. Все больше данных указывает на то, что воспаление (как клиническое, так и субклиническое), вероятно, играет важную роль в провоцировании преждевременных родов или развитии осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам; поэтому различные биомаркеры, связанные с материнским воспалением, были изучены как потенциальные предикторы преждевременных родов [7, 8, 10].

Из всех живорождений в мире 11% являются преждевременными, тогда как у женщин с предлежанием плаценты или низкой плацентацией этот риск увеличивается в 2-4 раза [11, 12]. В 22-27 недель ПР обусловлены инфицированием нижнего полюса плодного пузыря и его преждевременным разрывом, бактериальным вагинозом, истмико-цервикальной недостаточностью. Женщины с предлежанием плаценты или с низкой плацентацией с расположением плаценты в пределах 20 мм от внутреннего зева шейки матки, имеют повышенный риск осложнений со стороны матери и плода во время беременности

[13]. Было высказано предположение, что из-за ухудшения кровотока в нижнем сегменте матки и увеличения нижнего сегмента матки в третьем триместре низко расположенная плацента легче отделяется от подлежащей базальной децидуальной оболочки. Это может спровоцировать каскад событий, приводящих к вагинальному кровотечению, схваткам, сглаживанию и расширению шейки матки, что впоследствии приводит к преждевременным родам [14, 15].

Ремоделирование более 100 спиральных артерий на уровне децидуальной ткани и миометрия является гарантией полной плацентации и нормального течения беременности. Отсутствие или неполная реконверсия спиральных артерий может привести к преэклампсии и задержке внутриутробного развития (ЗВУР) [16]. В большей или меньшей степени серкляж, пессарий и прогестерон являются известными медицинскими вмешательствами, пролонгирующими беременность у женщин с высоким риском преждевременных родов [17-20].

Цель исследования – проанализировать причины и определить наиболее частые факторы риска преждевременных родов.

Материалы и методы: Нами было обследовано 66 женщин репродуктивного возраста с преждевременными родами (основная группа) и 60 женщин, родивших в срок (контрольная группа). Это было сравнительное ретроспективное исследование на базе городской поликлиники №36 города Алматы, проводившееся с января по декабрь 2023 года. Нами было проанализированы индивидуальные карты беременных с 6 недель. Беременные и родильницы вошедшие в исследование были идентифицированы по кодам Международной классификации болезней

(МКБ) и внесены в систему электронной медицинской документации Damumed. Прогнозирование преждевременных родов проводили на основе УЗ цервикометрии (измерения длины шейки матки) в сроки беременности от 15 до 24 недель, а также выявления инфекций мочеполовой системы путем применения скрининга – бактериологического посева мочи с определением вида микроорганизмов и чувствительности к антибиотикам, микроскопии вагинального секрета, ПЦР анализ наперинатальные инфекции. Данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны на ПК с Windows 10, с использованием встроенных функций статистической обработки в программе Excel 1 с определением критерия Стьюдента и подсчетам критерия достоверности (p).

Результаты: Возрастной диапазон беременных, включенных в исследование, составил от 18 до 45 лет, средний возраст женщин с ПР (n=66) составил 28,3±0,3 лет, средний возраст женщин, родивших в срок (n=60) составил 29,3±0,3 лет. Диапазон возраста от 18-35 лет у 53 (80,3%±4,9) беременных, 36 лет и старше – у 13 (19,7%±4,9) беременных. Беременные с ПР (n=66) встали на учет в женскую консультацию в следующих сроках беременности: от 6 до 9 недель – 12 (18,2%±4,9), от 10 до 12 недель – 40 (60,6%±6,0), от 13 недель до 16 недель – 10 (15,2%±4,4), и не состояли на учете в женской консультации по беременности – 4 (6,1±2,9%) (рисунок 1). Беременные, родившие в срок (n=60) встали на учет в женскую консультацию в следующих сроках беременности: от 6 до 9 недель – 16 (26,7%±5,7), от 10 до 12 недель – 36 (60,0%±6,3), от 13 недель до 16 недель – 14 (23,3%±5,4).

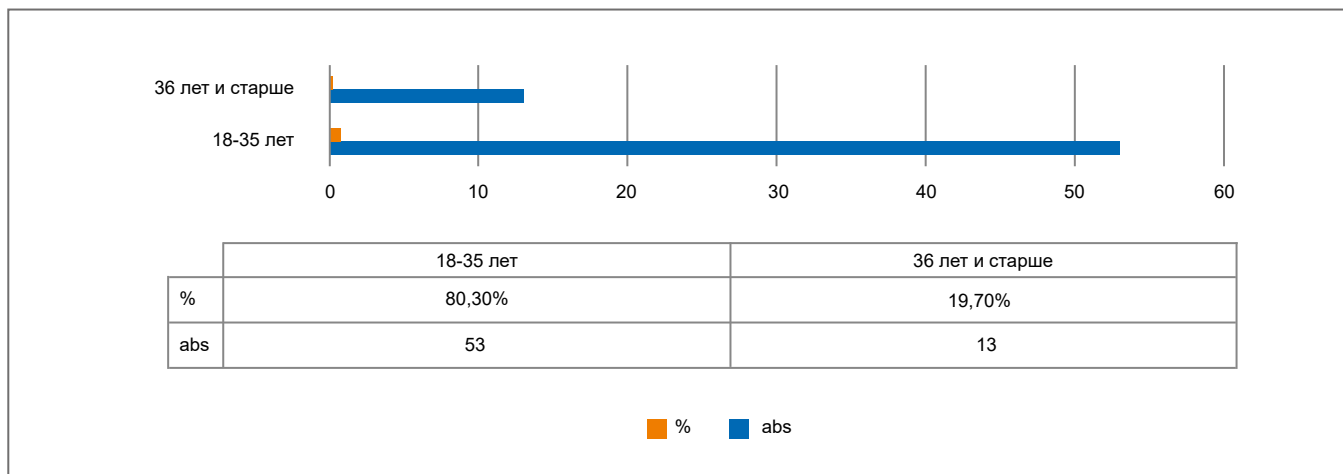


Рисунок 1 – Возрастная структура пациенток с преждевременными родами

Figure 1 – Age structure of patients with preterm birth

При изучении акушерского анамнеза у беременных было выявлено, что 20 (30,3%±5,6) беременных с ПР (n=66) были первоящими, 18 (27,3%±5,4) – многоплодными, 28 (42,4%±6,0) – повторнородящими, в контрольной группе (n=60) 18 (30,0%±5,2) беременных с ПР были первоящими, 16 (26,7%±5,7) многоплодными, 26 (43,3%±6,4) – повторнородящими. В анамнезе у беременных с ПР (n=66) частота медицинских абортов составила 17 (25,8%), самопроизвольных выкидышей – 14 (21,2%), неразвивающейся беременности – 19 (28,8%) случаев, преждевременных родов при предыдущей беременности – 26 (39,4%) случаев (рисунок 2), тогда как в контрольной группе (n=60) частота медицинских абортов – 12 (20,0%), самопроизвольных выкидышей – 12

(20,0%), неразвивающейся беременности – 19 (31,6%), преждевременных родов при предыдущей беременности – 12 (20,0%). Таким образом, преждевременные роды в анамнезе достоверно чаще отмечались в основной группе (p < 0.05).

В основной группе (n=66) на диспансерном учете состояли: с хроническим пиелонефритом – 34 (51,5%), хронической артериальной гипертензией 5 женщин (7,5%), тогда как в контрольной группе (n=60) хронический пиелонефрит наблюдался в 17 случаях (28,3%), хроническая артериальная гипертензия – у 3 женщин (5,0%), то есть отмечалась достоверная разница по частоте хронического заболевания почек. При изучении анамнеза женщин с ПР (n=66) было выявлено, что во время предыдущих

беременностей эпизоды бессимптомной бактериурии отмечались у 9 (13,6%±4,2) женщин основной группы, а во время данной беременности бессимптомная бактериурия была диагностирована в 21 (31,8%±5,7) случае, тогда как в контрольной группе данные показатели составили 4 (6,7%) и 10 (16,7%) соответственно, то есть отмечалась достоверная разница по частоте бессимптомной бактериурии при предыдущей и данной беременности ($p < 0.05$).

В основной группе ($n=66$) у 11 (16,7%±4,5) женщин были выявлены изменения биохимических сывороточных маркеров по результатам биохимического скрининга, у остальных 55 (83,3%±4,5) женщин отклонений не отмечалось, тогда как в контрольной группе ($n=60$) отклонения по биохимическим маркерам отмечались в 7 случаях (11,7%), в 53 случаях (88,3%) показатели были в пределах нормы, то есть достоверных различий не выявлено ($p > 0.05$).

УЗ цервикометрия проведена 40 (60,6%) беременным основной группы ($n=66$) и 24 (40,0%) беременным контрольной группы ($n=60$), у которых в анамнезе были

преждевременные роды и самопроизвольные выкидыши. По данным УЗ цервикометрии у 18 (45,0%) беременных основной группы ($n=66$) отмечалось укорочение шейки матки менее 25 мм, то есть почти у половины беременных, у 22 (55,0%) беременных длина шейки матки составила более 25 мм. В сравнении с контрольной группой ($n=60$), в которой у 5 (20,8%) беременных из 24 отмечалось укорочение шейки матки менее 25 мм, у остальных 19 (79,2%) длина шейки матки была в пределах нормы. Эти беременные входили в группу риска по преждевременным родам и им были назначены препараты прогестерона орально или вагинально с момента установления укорочения шейки матки по УЗ цервикометрии согласно клинического протокола МЗ РК «Невынашивание беременности» от 2023 г. Остальным 26 (39,4%±6,0) беременным УЗ цервикометрия не проводилась за отсутствием показаний, то есть отсутствие эпизодов привычного невынашивания, преждевременных родов, самопроизвольных выкидышей в анамнезе.

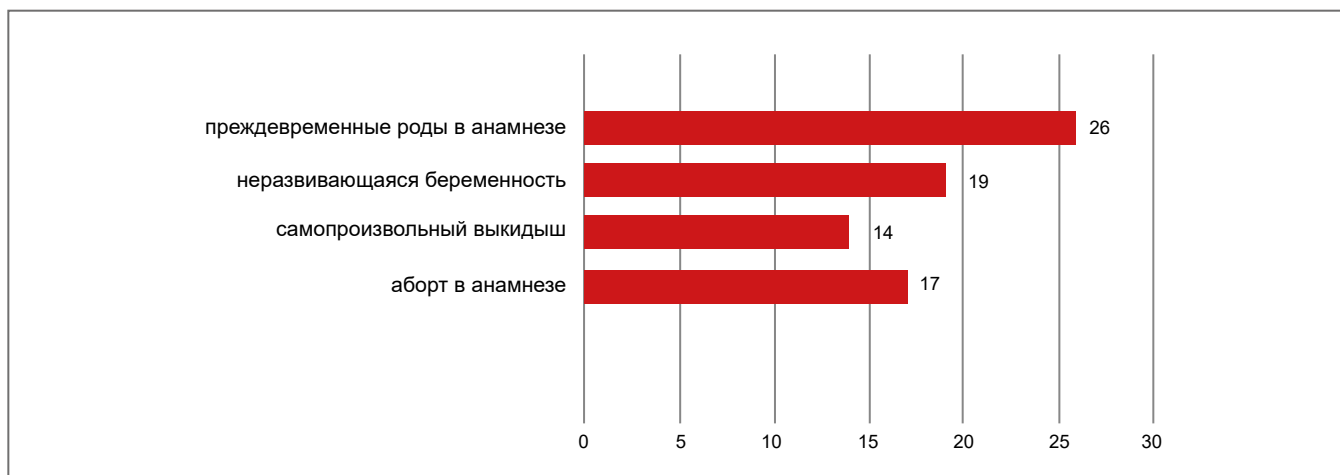


Рисунок 2 – Структура акушерско-гинекологического анамнеза обследованных пациенток
 Figure 2 – Structure of the obstetric and gynecological history of the examined women

Для выявления наиболее критичного срока беременности женщины с ПР были разделены на 4 категории согласно классификации ВОЗ (рисунок 3).

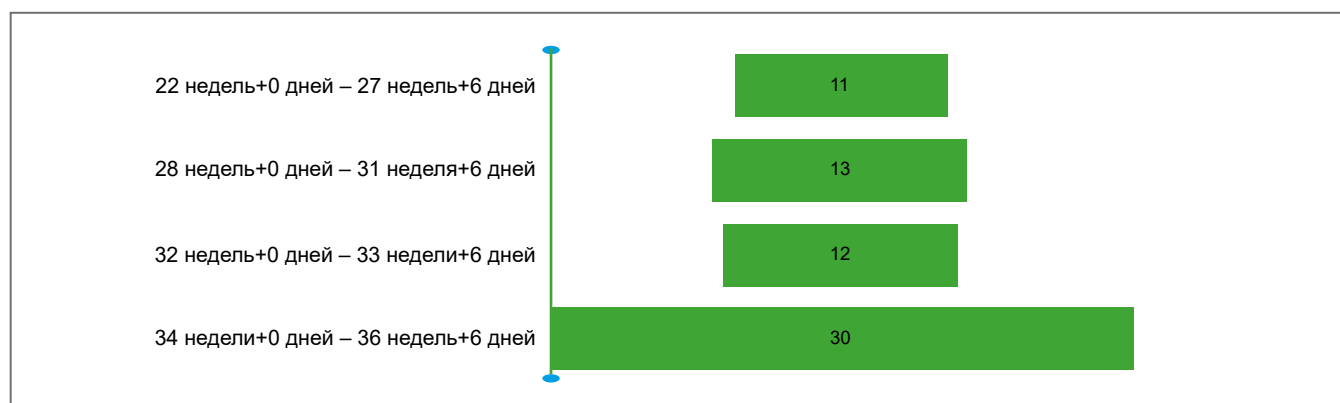


Рисунок 3 – Частота преждевременных родов в зависимости от срока беременности
 Figure 3 – Premature birth rate depending on gestational age

Наиболее часто ПР были при сроке беременности от 28+0 недель до 31+6 недель – 13 (19,7%), от 32+0 недель до 33+6 недель – 12 (18,2%), от 34+0 недель до 36+6 недель – 30 (45,5%), реже всего были при сроке беременности от 22+0

недель до 27+6 недель – 11 (16,7%). Исходя из этих данных, можно предположить наиболее критичными сроками беременности наступления ПР считаются период от 34+0 недель до 36+6 недель беременности – 56 (84,85%).

Клинические симптомы уретрита и цистита диагностировалось у 11 (16,7%) беременных, обострения хронического пиелонефрита у 34 (51,5%) в основной группе (n=66), тогда как в контрольной группе (n=60) данные показатели составили 5 (8,3%) и 18 (30,0%) соответственно группам, то есть отмечалась достоверная разница (p<0.05). По результатам проведенного скрининга на выявление инфекции мочевыводящих путей путем бактериологического посева мочи в сроки беременности до 16 недель условно-патогенная и патогенная микрофлора обнаружена у 21 (31,8%) среди обследованных беременных основной группы (n=66), не обнаружена у 45 (68,2%) беременных, E.colix106 была выявлена у 10 (47,6%), Proteus mirabilisx106 выявлена у 11 (52,4%) беременных. Тогда как в контрольной группе (n=60) условно-патогенная и патогенная микрофлора обнаружена у 10 (16,7%), причем во всех случаях выявлена E.colix106, не обнаружена у 50 (83,3%) беременных, то есть отмечалась достоверная разница (p<0.05).

По результатам ПЦР исследования на ИППП выявлены следующие инфекции: хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, ЦМВ, ВПГ 2 типа, ВПЧ инфекция в 10 случаях (15,1%) среди всех обследованных беременных основной группы (n=66), тогда как в контрольной группе ИППП выявлены в 6 случаях (10,0%). При анализе результатов бактериоскопии I-II степень чистоты вагинального мазка выявлена у 55,2%±6,1 (36) беременных, III-IV степень чистоты у 44,8%±6,1 (30) беременных основной группы (n=66), тогда как в контрольной группе (n=60) I-II степень чистоты отмечалась у 60,0% (36), III-IV степень чистоты у 40,0% (24) беременных. Анализ бактериоскопии вагинального мазка в основной группе (n=66) показал, что инфекционный фактор риска ПР в основной группе (n=66) составил 44,8% (30), из них в 19 (63,3%) случаях определялась условно-патогенная микрофлора, в 11 (36,6%) случаях выявлены грибки рода Candida albicans, трихомонады, гарднереллы и гонококки. При

анализе инфекционного фактора в контрольной группе (n=60) выявлено в 20 (33,3%) случаях условно-патогенная микрофлора.

В общем анализе крови количество гемоглобина у беременных с преждевременными родами (n=66) было ниже референсных значений и составило в среднем 101±1,0г/л, тогда как в контрольной группе 115,0±1,0г/л. Снижение количества гемоглобина во время беременности связано с затратами на нужды растущего плода, в результате значительного возрастания потребности в железе.

Распространение местного воспаления, в том числе из очага кариеса может быть одной из причин преждевременных родов [18, 19]. По результатам нашего исследования из всех обследованных 66 женщин с ПР (n=66) у 7 (10,6%) беременных был выявлен кариес и периодонтит, тогда как в контрольной группе (n=60), у 3 (5,0%), то есть также отмечалась достоверная разница (p<0.05). Исследования показывают, что воспаление в тканях пародонта, вызванное пародонтитом, увеличивает секрецию различных воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина В (IL-1β), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 17 (IL-17) и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [20]. По данным авторов этого исследования наличие или отсутствие пародонтита было основным предиктором преждевременных родов. После анализа результатов авторы выявили значительную взаимосвязь между пародонтитом и преждевременными родами, при этом пародонтит может привести к шестикратному увеличению риска рождения недоношенных детей по сравнению с женщинами, у которых не было пародонтита [20]. При изучении соматического анамнеза беременных были выявлены следующие сопутствующие заболевания, которые также могли быть причинами наступления ПР (Таблица 1). При анализе данных наиболее часто встречались хронический пиелонефрит в 51,5% (34) и железодефицитная анемия легкой и средней степени в 36,4% (24).

Таблица 1 - Структура соматической патологии у рожениц с преждевременными родами (n/%, M±m)

Патология	Кол-во случаев	
	n	%
Хронический пиелонефрит	34	51,5±6,1
Анемия легкой и средней степени	24	36,4±5,9
Гестационная артериальная гипертензия	10	15,2±4,4
Хроническая артериальная гипертензия	5	7,5±3,2
Варикозная болезнь	14	21,2±5,0
Хронический тонзиллит	5	7,6±3,2
Хронический гайморит	2	3,0±2,1
Хронический калькулезный холецистит	7	10,6±3,7
Хронический гастрит	12	18,2±4,7
Хронический панкреатит	12	18,2±4,7
Миопия высокой степени	12	18,2±4,7
Тиреотоксикоз	4	6,1±2,9
Гипотиреоз	2	3,1±2,1
Кариес, периодонтит	7	10,6±3,7
Ожирение 1 и 2 степени	6	9,1±3,5
Гестационный сахарный диабет	2	3,1±2,1



Table 1 – Structure of somatic pathology in postpartum women after premature birth (n/%, M±m)

Pathology	Number of cases	
	n	%
Chronic pyelonephritis	34	51.5±6.1
Mild and moderate anemia	24	36.4±5.9
Gestational hypertension	10	15.2±4.4
Chronic hypertension	5	7.5±3.2
Varicose veins	14	21.2±5.0
Chronic tonsillitis	5	7.6±3.2
Chronic sinusitis	2	3.0±2.1
Chronic calculous cholecystitis	7	10.6±3.7
Chronic gastritis	12	18.2±4.7
Chronic pancreatitis	12	18.2±4.7
High degree myopia	12	18.2±4.7
Thyrotoxicosis	4	6.1±2.9
Hypothyroidism	2	3.1±2.1
Caries, periodontitis	7	10.6±3.7
Obesity 1 and 2 degrees	6	9.1±3.5
Gestational diabetes	2	3.1±2.1

Преэклампсия как осложнение беременности присоединилась у 33,3%±5,8 (22) из 66 беременных основной группы и у 10 (16,7%) женщин в контрольной группе, что указывает на достоверные различия ($p<0,05$). По данным клинико-лабораторных исследований, у 15 (22,7%) наблюдалась легкая преэклампсия с протеинурией (белок в моче менее 0.3 г/л), у остальных 7 (10,6%) – с выраженной протеинурией (белок в моче более 0.3 г/л). Среди них 13 (19,7%) беременных с хронической и гестационной артериальной гипертензией получали медикаментозное лечение, принимали допегит 250 мг дважды или трижды в сутки.

У 36 (54,5%) беременных из всех обследованных основной группы (n=66) было оперативное родоразрешение в экстренном порядке, тогда как в контрольной группе дан-

ный показатель составил 20 (33,3%). Показаниями к операции кесарево сечение в основной группе (n=66) были рубец на матке в 13 (19,7%) случаях, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 16 случаях (24,2%), предлежание плаценты в 7 случаях (10,6%). В контрольной группе показаниями к операции кесарево сечение были в 10 (50,0%) случаях рубец на матке, в 5 (25,0%) случаях тазовое предлежание плода, в 5 (25,0%) случаях преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек и безэффективность индукции (таблица 2)..

У рожениц основной группы (n=66) родилось 70 (97,0%) живорожденных детей, в том числе монохориальная диамниотическая двойня – 6 (9,0%), а также мертворожденных – 2 (3,0%). У 3 (4,5%) новорожденных выявлена пиелозктазия с обеих сторон.

Таблица 2 – Причины преждевременных родов, по частоте встречаемости (n/%, M±m)

Причины ПР	Частота встречаемости	
	Abs	%
Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек	11	16,7±4,5
Преэклампсия легкой степени	15	22,7±5,1
Преэклампсия тяжелой степени	7	10,6±3,7
Рубец на матке	13	19,7±4,9
Гестационная артериальная гипертензия	10	15,2±4,4
Хроническая артериальная гипертензия	3	4,5±2,5
Многоплодная беременность	6	9,1±3,5
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	16	24,2 ±5,2
Предлежание плаценты	7	10,6±3,7
Заболевания почек и мочевыводящих путей	34	51,5±6,1
Инфекции ИППП	7	10,6±3,7

Table 2 – Causes of preterm birth, by frequency (n/%, M±m)

Causes of Preterm Labor	Frequency of occurrence	
	abs	%
Preterm Prelabor Rupture of Membranes	11	16.7±4.5
Mild Preeclampsia	15	22.7±5.1
Severe Preeclampsia	7	10.6±3.7
Uterine Scar	13	19.7±4.9
Gestational Hypertension	10	15.2±4.4
Chronic Hypertension	3	4.5±2.5
Multiple Pregnancy	6	9.1±3.5
Premature Placental Abruption	16	24.2 ±5.2
Placenta Previa	7	10.6±3.7
Kidney and Urinary Tract Diseases	34	51.5±6.1
Sexually Transmitted Infections	7	10.6±3.7

Обсуждение: Анализ причин преждевременных родов у женщин с сопутствующими заболеваниями является важным для прогнозирования риска развития преждевременных родов. По результатам нашего исследования наиболее частой причиной преждевременных родов являлась инфекции мочевыводящих путей в 51,5% (34) случаях ($p < 0.05$). Второй по частоте встречаемости патологией текущей беременности являлась железодефицитная анемия в 36,4% (24), развитие которой связано с увеличением потребления, заболеваниями почек, желудочно-кишечного тракта, развитием ранних токсикозов, препятствующих всасыванию в желудочно-кишечном тракте элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения. Снижение количества гемоглобина во время беременности связано с затратами на нужды растущего плода, в результате значительного возрастания потребности в железе. Заболевания желудочно-кишечного тракта такие как, хронический калькулезный холецистит в 10,6% (7), хронический гастрит 18,2% (12) и хронический панкреатит в 18,2% (12) случаях также явились факторами риска и имели роль в развитии преждевременных родов.

Также причинами преждевременных родов явилось вагинальное кровотечение, связанное с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и предлежанием плаценты в 34,8% (23) случаев. Основной причиной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты является преэклампсия, хроническая или гестационная артериальная гипертензия. В нашем исследовании преэклампсия легкой степени наблюдалась в 22,7% (15), преэклампсия тяжелой степени в 10,6% (7), хроническая артериальная гипертензия в 7,5% (5) и гестационная артериальная гипертензия в 15,2% (10) случаев.

Также следует отметить, что по результатам проведенного скрининга на выявление инфекции мочевыводящих путей путем бактериологического посева мочи в сроки беременности до 16 недель условно-патогенная и патогенная микрофлора обнаружена у 21 (31,8%) среди всех обследованных беременных основной группы, что свидетельствует о роли инфекционного процесса мочевыводящих путей в развитии преждевременных родов.

По результатам ПЦР исследования выявлены инфекции, передаваемые половым путем (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, ЦМВ, ВПГ 2 типа, ВПЧ инфекция) были выявлены в 15,1% (10) случаях среди всех обследованных беременных с ПР, что свидетельствует о том,

что каждая 6-ая беременная была инфицирована до или во время беременности и не прошла предгравидарную подготовку.

При анализе результатов бактериоскопии I-II степень чистоты вагинального мазка выявлена у 55,2% (36) беременных, III-IV степень чистоты у 44,8% (30) беременных основной группы. Анализ бактериоскопии вагинального мазка показал, что инфекционный фактор риска ПР составил 44,8% (30), из них в 19 (63,3%) случаях определялась условно-патогенная микрофлора, в 11 (36,6%) случаях выявлены грибки рода *Candida albicans*, трихомонады, гарднереллы и гонококки. Повышение содержания лейкоцитов в мазке является признаком воспаления, при этом, чем больше содержание лейкоцитов в мазке, тем более выражен воспалительный процесс.

По данным УЗ цервикометрии у 40 (60,6%) беременных с ПР, у которых в анамнезе были преждевременные роды и самопроизвольные выкидыши, было выявлено, что у 18 (27,7%) беременных отмечалось укорочение шейки матки менее 25мм, то есть почти у трети беременных. Следует отметить, что укорочение шейки матки по данным УЗ цервикометрии является прогностически ценным, поскольку и при данной беременности у этих беременных отмечались преждевременные роды.

В общем анализе крови количество гемоглобина у беременных с ПР было ниже референсных значений и составило в среднем $101 \pm 1,0$ г/л. Снижение количества гемоглобина во время беременности связано с затратами на нужды растущего плода, в результате значительного возрастания потребности в железе.

Еще одним фактором риска преждевременных родов является кариес и пародонтит, которые могут способствовать наступлению преждевременных родов через бактериемию, когда токсины и их продукты в результате материнского пародонтита могут вызывать повреждение плаценты и путем инфицирования околоплодных вод приводить к развитию хориоамнионита [20]. По данным нашего исследования, кариес и пародонтит наблюдались в 10,6% (7) в основной группе, по литературным данным пародонтит может быть причиной шестиркатного увеличения риска преждевременных родов.

Заключение: По данным нашего исследования выявлена высокая взаимосвязь между инфекциями мочеполового тракта и риском развития преждевременных родов в 51,5% (34) случаях, то есть в половине случаев. Факторами риска и, как следствие, причинами преждевременных родов также явились железодефицитная



анемия в 36,4% случаев (24), развитие которой связано как с ростом потребления растущим плодом, заболеваниями почек, желудочно-кишечного тракта, развитием ранних токсикозов, препятствующих всасыванию в желудочно-кишечном тракте витаминов и микроэлементов. При анализе результатов бактериоскопии III-IV степень чистоты вагинального мазка выявлена у 44,8% (30) беременных, то есть почти в половине случаев, что свидетельствует также о роли инфекционного процесса в развитии преждевременных родов. По результатам ПЦР исследования выявлены инфекции, передаваемые половым путем (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, ЦМВ, ВПЧ 2 типа, ВПЧ инфекция) были выявлены в 15,1% (10) случаях среди всех обследованных беременных, что свидетельствует о том, что каждая 6-ая беременная была инфицирована до или во время беременности и не прошла предгравидарную подготовку. Основной причиной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты является преэклампсия, хроническая или гестационная артериальная гипертензия. В нашем исследовании преэклампсия легкой степени наблюдалась в 22,7% (15), преэклампсия тяжелой степени в 10,6% (7), хроническая артериальная

гипертензия в 7,5% (5) и гестационная артериальная гипертензия в 15,2% (10) случаев. По данным нашего исследования, кариес и периодонтит наблюдались в 10,6% (7), по литературным данным пародонтит может быть причиной шестикратного увеличения риска преждевременных родов.

Преждевременные роды остаются серьезной проблемой акушерства, требующей проведения своевременных профилактических мер, в том числе проведения предгравидарной подготовки, санации хронических очагов инфекции, выявления перинатальных инфекций для снижения частоты и улучшения перинатальных исходов.

Получено/Received/Жіберілді: 30.11.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 27.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ornaghi S, Vaglio Tessitore I, Vergani P. Pregnancy and Delivery Outcomes in Women With Persistent Versus Resolved Low-Lying Placenta in the Late Third Trimester. *Journal of Ultrasound Medicine*. 2022;41:123-133. <https://doi.org/10.1002/jum.15687>
2. 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). *Репродуктивная медицина*. 2023;3(56):63-71. Kabyl B, Isenova S, Nurlanova G, Buribaeva Zh, Adilova K, Ajazbay K, Tolanova Zh, Mahambet A. Predictors and risk factors of spontaneous premature birth: Anamnestic characteristics, ultrasound, and biomarkers (a literature review). *Reproduktivnaja medicina*. 2023; 3(56): 63-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.63-71>
3. Salim NA, Satti I. Risk factors of placenta previa with maternal and neonatal outcome at Dongola/Sudan. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;10(3):1215-1217. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_2111_20
4. Patel RM. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *American Journal of Perinatology*. 2016;33(3):318-328. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571202>
5. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ. Neonatal morbidity and 1-year survival of extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20161821. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1821>
6. Исенова С.Ш., Казыбаева А.С., Божбанбаева Н.С., Асемов А., Баймусанова Г.Н., Кабыл Б.К., Исина Г.М. Преждевременные роды и Streptococcus группы Б. – есть ли связь? (обзор литературы). *Репродуктивная медицина*. 2022;4(53):47-54 Isenova SSH, Kazybaeva AS, Bozhanbaeva NS, Asemov A, Bajmusanova GN, Kabyl BK, Isina GM. Premature labor and group B Streptococcus – is there a link? (A literature review). *Reproduktivnaja medicina*. 2022;4(53):47-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.47-54>
7. Wortman AC, Twickler DM, McIntire DD, Dashe JS. Bleeding complications in pregnancies with low-lying placenta. *Journal of Maternal, Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(9):1367-1371. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1051023>
8. King LJ, Dhanya Mackeen A, Nordberg C, Paglia MJ. Maternal risk factors associated with persistent placenta previa. *Placenta*. 2020;99:189-192. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.004>
9. Lucaroni F. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: An umbrella systematic review. *Journal of Maternal, Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31:726-734. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297404>
10. Long SY, Yang Q, Chi R, Luo L, Xiong X, Chen ZQ. Maternal and neonatal outcomes resulting from antepartum hemorrhage in women with placenta previa and its associated risk factors: A single-center retrospective study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2021;17:31-38. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s288461>
11. Taga A, Sato Y, Sakae C, Satake Y, Emoto I, Maruyama S. Planned vaginal delivery versus planned cesarean delivery in cases of low-lying placenta. *Journal of Maternal, Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(5):618-622. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1181168>
12. Kothapalli D, Kolluru K. Placenta previa and its effect on maternal and fetal outcome; retrospective observational study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics & Gynecology*. 2021;10:2720-2724. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20212656>

13. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA, Aboelfadle MA. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2022;12(12):CD014508. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014508/full>
14. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2017;6:CD008991. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008991.pub3>
15. Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *Journal of Maternal & Neonatal Medicine*. 2018;31(5):597-602. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1293023>
16. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2019;19(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2400-x>
17. Gabor M, Kunochova I, Krizko M, Alfoldi M, Feriancova M, Ferianec V. Simple ultrasound evaluation of fetal adrenal glands as a marker of imminent preterm birth: a preliminary report. *Bratisl Lek Listy*. 2021;10(122):721-726. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570573/>
18. Sadeghi M, Kahouei M, Pahlevanynejad S, Valinejadi A, Momeni M, Kermani F, Seddighi H. Mobile applications for prematurity: a systematic review protocol. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5(1):e001183. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001183>
19. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;52:3-12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
20. Ахильгова З.С. Заболевания пародонта и преждевременные роды (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий* [Интернет]. 2018;1:159-165
Ahil'gova ZS. Periodontal diseases and premature birth (A literature review). *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* [Intenet]. 2018;1:159-165. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaniya-parodonta-i-prezhdevremennye-rody-obzor-literatury>

Информация об авторах:

Садуакасова Ш.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры Акушерства и гинекологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77015821100, e-mail: saduakasova.s@kaznmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-9599>;

Базарбаева Ж.У. (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013878844, e-mail: gadira.doc@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-4540>;

Бузумова Ж.О. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017575772, e-mail: zh.buzumova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9279-6976>;

Айгырбаева А.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры Акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77273387090, e-mail: altinshash.2008@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9996-3004>;

Алмасбек А.А. – студент 5 курса, Казахстанский медицинский университет им. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77071118801, e-mail: almasbek.ayazhan@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5288-0885>;

Курбанбай А.Б. – резидент 1 курса специализации Акушерства и гинекология, Казахстанский медицинский университет им. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77026665648, e-mail: assemay.kurbanbay@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3699-3626>;

Жолбарыс Д.А. – резидент 1 курса специализации Акушерства и гинекология, Казахстанский медицинский университет им. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77759567070, e-mail: amangeldievna.dana@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2744-6771>;

Примбетова А.Ш. – резидент 1 курса специализации Акушерства и гинекология, Казахстанский медицинский университет им. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77273387090, e-mail: dr.arailym@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8670-570>;

Төлеубаева А.А. – резидент 1 курса специализации Акушерства и гинекология, Казахстанский медицинский университет им. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77273387090, e-mail: toleubaeva98@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5695-8159>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Садуакасова Ш.М., Базарбаева Ж.У., Бузумова Ж.О., Айгырбаева А.Н., Алмасбек А.А., Курбанбай А.Б., Жолбарыс Д.А.

Проведение исследования – Садуакасова Ш.М., Базарбаева Ж.У., Бузумова Ж.О., Алмасбек А.А., Курбанбай А.Б., Жолбарыс Д.А., Примбетова А.Ш., Төлеубаева А.А.



Валидация результатов – Садуакасова Ш.М., Базарбаева Ж.У., Бузумова Ж.О., Алмасбек А.А., Курбанбай А.Б., Жолбарыс Д.А.
Написание черновика рукописи – Садуакасова Ш.М., Бузумова Ж.О., Базарбаева Ж.У., Айгырбаева А.Н., Алмасбек А.А.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Information about the authors:

Sh.M. Saduakassova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77015821100, e-mail: saduakasova.s@kaznmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-9599>;

Zh.U. Bazarbaeva (corresponding author) – Assistant at Obstetrics and Gynecology Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77013878844, e-mail: gadira.doc@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-4540>;

A.N. Aigyrbayeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department with a course in clinical genetics, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77273387090, e-mail: altinshash.2008@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9996-3004>;

Zh.O. Buzumova – Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017575772, e-mail: buzumova.zh@kaznmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-4540>;

A.A. Almasbek – 5th year student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77071118801, e-mail: almasbek.ayazhan@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5288-0885>.

A.B. Kurbanbay – 1st-year resident, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77026665648, e-mail: assemay.kurbanbay@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3699-3626>;

D.A. Zholbarys – 1st-year resident, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77759567070, e-mail: amangeldievna.dana@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2744-6771>;

A.Sh. Primbetova – 1st-year resident, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77273387090, e-mail: dr.arailym@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8670-570>;

A.A. Toleubaeva – 1st-year resident, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77273387090, e-mail: toleubaeva98@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5695-8159>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – Sh.M. Saduakassova, Zh.U. Bazarbaeva, A.N. Aigyrbayeva, A.A. Almasbek, A.B. Kurbanbay, D.A. Zholbarys

Investigation – Sh.M. Saduakassova, Zh.U. Bazarbaeva, Zh.O. Buzumova, A.A. Almasbek, A.B. Kurbanbay, D.A. Zholbarys, A.Sh. Primbetova, A.A. Toleubaeva

Validation – Sh.M. Saduakassova, Zh.U. Bazarbaeva, Zh.O. Buzumova, A.A. Almasbek, A.B. Kurbanbay, D.A. Zholbarys

Writing – Original Draft Preparation – Sh.M. Saduakassova, Zh.U. Bazarbaeva, Zh.O. Buzumova, A.N. Aigyrbayeva, A.A. Almasbek

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.44-51>

УДК: 618.1-007:613.24

Literature Review
Обзор литературы

Влияние материнского микробиома на развитие преэклампсии: обзор литературы

*К.Т. Сафарова¹, Д.Е. Омертаева¹, М.М. Мугазов¹, Ж.Т. Амирбекова¹,
А.Д. Увашева¹, Г.А. Акжол¹*

¹Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Преэклампсия является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Преэклампсия – это гипертензивное заболевание беременных. Данный тяжелый вариант гестоза возникает после 20-й недели, связан с ангиогенным дисбалансом, эндотелиальной дисфункцией матери и повреждением органов-мишеней и характеризуется полиорганными нарушениями. В отношении плода, ограничивается его рост. Известно, что микробиота является основным фактором в поддержании гомеостаза организма человека. На неё возложены значимые функции энергетического обмена, созревания и поддержания иммунной системы, синтеза витаминов, регуляции обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое.

Цель исследования – определить диагностическую значимость микробиоты кишечника при преэклампсии и ее связи с преэклампсией.

Материалы и методы: Был проведен поиск исследований в двух электронных базах данных (PubMed и Web of Science), включенных в период с 2012 по 2023 год. Проанализировано 37 статей зарубежной литературы. Ключевыми словами при поиске в базах данных были: «microbiome AND preeclampsia», «microbiome AND pregnancy complications».

Результаты: Была отмечена схожесть результатов проводимых исследований, однако были обнаружены и неоднозначные результаты, что, безусловно, требует дальнейшего изучения. Было доказано, что под воздействием внешних факторов условно-патогенная микрофлора способствует развитию многочисленных заболеваний. Однако роль микробиоты до конца так и не изучена, что обусловлено множеством факторов, начиная от количества исследований и их участников, и до вопросов этического характера.

Заключение: Открытым остается вопрос, является ли причиной возникновения преэклампсии «инфекционное бремя» либо же воздействие какого-то определенного, на данный момент неизвестного, микроорганизма. Актуальность изучения преэклампсии бесспорна и требует поиска новых подходов с целью управления возникновением и течением данного заболевания, а также поиска новых возможностей для его профилактики.

Ключевые слова: преэклампсия, микробиом, беременность.

Для цитирования: Сафарова К.Т., Омертаева Д.Е., Мугазов М.М., Амирбекова Ж.Т., Увашева А.Д., Акжол Г.А. Влияние материнского микробиома на развитие преэклампсии: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:44-51. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.44-51>

The influence of the maternal microbiome on the development of preeclampsia: A literature review

*K.T. Safarova¹, D.E. Omertaeva¹, M.M. Mugazov¹, Zh.T. Amirbekova¹,
A.D. Uvasheva¹, G.A. Akzhol¹*

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Preeclampsia is a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Preeclampsia is a hypertensive disease of pregnancy. This severe variant of gestosis occurs after 20 weeks, is associated with angiogenic imbalance, maternal endothelial dysfunction, and end-organ damage, and is characterized by multiple organ dysfunctions. Regarding the fetus, its growth is limited. It is known that the microbiota is the main factor in maintaining homeostasis of the human body. It is entrusted with significant functions of energy metabolism, maturation and maintenance of the immune system, synthesis of vitamins, regulation of reabsorption of bile acids in the intestines, and much more.

The study aimed to determine the diagnostic significance of the intestinal microbiota in preeclampsia and its relationship with preeclampsia. **Materials and Methods:** PubMed and Web of Science databases were searched for studies published from 2012 to 2023 by the keywords «microbiome AND preeclampsia» and «microbiome AND pregnancy complications.» Thirty-seven foreign articles were analyzed.

Results: The studies' results were similar, but ambiguous results were also found, which, of course, requires further study. It has been proven that opportunistic microflora contributes to the development of numerous diseases under the influence of external factors.



However, the role of the microbiota has not been fully studied due to various factors, ranging from the number of studies and their participants to ethical issues.

Conclusion: The question remains open whether the cause of preeclampsia is the «infectious burden» or the influence of some specific, currently unknown microorganism. The relevance of studying preeclampsia is undeniable, and it requires the search for new approaches to managing the occurrence and course of this disease and new opportunities for its prevention.

Keywords: preeclampsia, microbiome, pregnancy.

How to cite: Safarova KT, Omertaeva DE, Mugazov MM, Amirbekova ZhT, Uvasheva AD, Akzhol GA. The influence of the maternal microbiome on the development of preeclampsia: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:44-51. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.44-51>

Преэклампсияның дамуына ана микробиомасының әсері: әдебиетке шолу

К.Т. Сафарова¹, Д.Е. Омертаева¹, М.М. Мугазов¹, Ж.Т. Амирбекова¹,
А.Д. Увашева¹, Ф.А. Ақжол¹

¹Қарағанды қаласының медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Преэклампсия дүние жүзінде ана мен перинаталдық сырқаттанушылық пен өлімнің негізгі себебі болып табылады. Преэклампсия - жүктілік кезіндегі гипертониялық ауру. Гестоздың бұл ауыр нұсқасы 20-шы аптадан кейін пайда болады, ангиогендік теңгерімсіздікпен, ананың эндотелий дисфункциясымен және мақсатты органдардың зақымдалуымен байланысты және көптеген мүшелердің бұзылуымен сипатталады. Ұрыққа қатысты оның өсуі шектелген. Микробиота адам ағзасының гомеостазын сақтаудың негізгі факторы екені белгілі. Оған энергия алмасуының, иммундық жүйенің жетілуі мен сақталуының, витаминдердің синтезінің, ішекте өт қышқылдарының реабсорбциясын реттеудің және т.б. маңызды функциялар жүктелген.

Зерттеудің мақсаты – преэклампсия кезіндегі ішек микробиотасының диагностикалық маңызын және оның преэклампсиямен байланысын анықтау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеулер 2012 және 2023 жылдар аралығында енгізілген екі электронды дерекқорда (PubMed және Web of Science) іздестірілді. Шетел әдебиетінен алынған 37 мақала талданды. Деректер базасын іздеу кезінде негізгі сөздер: «microbiom AND preeclampsia», «microbiome AND pregnancy complications».

Нәтижелері: Зерттеу нәтижелерінің ұқсастығы атап өтілді, бірақ анық емес нәтижелер де табылды, бұл, әрине, қосымша зерттеуді қажет етеді. Сыртқы факторлардың әсерінен оппортунистік микрофлора көптеген аурулардың дамуына ықпал ететіні дәлелденді. Дегенмен, микробиотаның рөлі толық зерттелмеген, бұл көптеген факторларға байланысты, зерттеулер мен оларға қатысушылардың санынан бастап этикалық мәселелерге дейін.

Қорытынды: Преэклампсияның себебі «инфекциялық ауыртпалық» немесе кейбір нақты, қазір белгісіз микроорганизмдердің әсері ме деген сұрақ ашық күйінде қалады. Преэклампсияны зерттеудің өзектілігі даусыз және осы аурудың пайда болуы мен ағымын басқарудың жаңа тәсілдерін іздеуді, сондай-ақ оның алдын алудың жаңа мүмкіндіктерін іздеуді талап етеді.

Түйінді сөздер: преэклампсия, микробиома, жүктілік.

Введение: Ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, является преэклампсия, в настоящее время страдают 2–8% беременных во всем мире [1]. Известно, что микробиота, является основным фактором в поддержании гомеостаза организма человека. На неё возложены значимые функции энергетического обмена, созревание и поддержание иммунной системы, синтез витаминов, регуляция обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое.

Тем не менее, микробиом стоит на пике популярности в генезе многих заболеваний [2]. В здоровом организме микробиом должен обладать определенной степенью устойчивости к внешним или внутренним изменениям и способностью к восстановлению до здорового функцио-

нального оператора, что способствует устойчивой экологии, связанной с хозяином [3]. Однако, многие болезни, генетическая предрасположенность, пищевые привычки и образ жизни могут вносить изменения во взаимоотношения между макро- и микроорганизмом, нарушая состав эндогенной микробиоты кишечника [4]. Кроме того, определяя виды бактерий, населяющих кишечник, можно составить прогноз манифестации той или иной патологии.

Преэклампсия это гипертензивное заболевание беременных, является тяжёлым вариантом гестоза, который возникает после 20-й недели, связан с ангиогенным дисбалансом, эндотелиальной дисфункцией матери и повреждением органов-мишеней, характеризуется полиорганными нарушениями в случае плода ограничивается его

рост. Симптоматически проявляется отеками, гипертонией и протеинурией.

Ссылаясь на данные клинического протокола МЗ РК №180 «Гипертензивные состояния при беременности»: преэклампсия характеризуется повышением систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст., включая поражение одной или нескольких систем органов, проявляется признаками: суточной потерей белка (протеинурия ≥ 300 мг/24 h), или соотношением белок (мг/дл.) / креатинин (мг/дл.) $\geq 0,3$, гемолизом, повышением активности печеночных ферментов и низким количеством тромбоцитов ($< 100\ 000$ /мкл), неврологическими или визуальными симптомами, отклонениями от нормы при ультразвуковой доплерографии и задержкой роста плода. Диагноз выставляется на основании данных суточного мониторинга артериального давления, общего анализа мочи, коагулограммы, транскраниальной доплерографии. Лекарства от преэклампсии не существует, единственным эффективным методом лечения является родоразрешение, рождение плаценты и плода. Однако управлять данным заболеванием, прогнозировать наша основная задача.

Несмотря на то, что взаимосвязь между микробиотой кишечника и преэклампсией все еще находится на ранних стадиях развития, в этой области накоплен значительный объем научных исследований, указывающих на то, что взаимосвязь между ними является сложной и многомерной. Всесторонний обзор соответствующей литературы будет особенно полезен для обобщения ключевых выводов исследований и раскрытия основных тенденций исследований в этой области. Таким образом, путем обзора соответствующей литературы данное исследование призвано ответить на следующие исследовательские вопросы: изменения микробиоты кишечника у беременных женщин с преэклампсией; Механизм дисбаланса микробиоты, влияющего на преэклампсию;

Цель исследования – определить диагностическую значимость микробиоты кишечника при преэклампсии и ее связи с преэклампсией.

Материалы и методы: Нами был проведен поиск исследований в двух электронных базах данных (PubMed и Web of Science), включенных в период с 2012 по 2023 год. Проанализировано 37 статей зарубежной литературы. Ключевыми словами при поиске в базах данных были: «microbiome AND preeclampsia», «microbiome AND pregnancy complications».

Результаты: На сегодняшний день предложено более 30 аргументированных этиопатогенетических теорий возникновения заболевания [5-8]. По данным E. Isolauri, материнский микробиом оказывает влияние на развитие гипертензивных расстройств [8]. Предполагается, что плацента имеет собственный уникальный микробиом. Однако ранее плацента считалась «стерильной» [9]. В идеальных условиях микробиом представляет собой сбалансированное бактериальное сообщество, которое важно для поддержания здоровой окружающей среды. Дисбактериоз этих сообществ может привести к воспалению, которое потенциально способствует неблагоприятным исходам беременности, таким как преждевременные роды и развитие преэклампсии [10, 11].

Согласно историческим данным около 3,8 миллиарда лет назад возникли бактерии [12-14]. Первой линией являются эукариоты. Они являлись свободноживущими одиночными клетками, далее некоторые из них стали

ассоциированными с хозяином (человеком либо животным). Таким образом, сосуществовавшие с хозяином бактерии получили название «холобионт» (животное-хозяин и его эволюционировавшие микробные сообщества).

Содержимое коллективного генома микробиоты или микробного метагенома было названо микробиомом [14]. Развиваясь вместе с хозяином, микробиом сформировал фенотипы наших предков. Совпадение филогенетических деревьев кишечной бактериальной микробиоты и приматов демонстрирует ко-эволюцию микробиоты-хозяина и подразумевает внутривидовую передачу микробов из поколения в поколение. В процессе естественного отбора мутации приводят к эволюционной адаптации к условиям окружающей среды и повышению приспособленности к этой среде. Согласно естественному процессу развития живой природы, иначе говоря, эволюции окружающая среда человека подвергается изменениям [15]. Перестройки в рационе питания и воздействия голода были основными факторами селективного давления.

В человеческом геноме есть свидетельства адаптивных черт выживания к голоданию. Адаптации человеческого микробиома, которые предлагают энергосберегающие свойства для человека-хозяина, остаются неизвестными [16].

Резкие изменения в условиях окружающей среды могут привести к дезадаптации (адаптации, которая была полезной в начале, но уже не в новых условиях окружающей среды). Многочисленные физиологические и патологические состояния, включая ожирение и метаболический синдром, коррелируют с микробными изменениями, называемыми дисбиозом. Наши микробиомы меняются в зависимости от окружающей среды, диеты, веса, гормонов и других факторов. Поэтому неудивительно, что во время беременности также происходят значительные изменения в микробиоме, когда происходят резкое увеличение веса и метаболические и иммунологические изменения. Механизмы и пути, регулирующие изменения микробиомов во время беременности, вероятнее, координируются с иммунными, эндокринными и метаболическими состояниями и данные преобразования не всегда являются вариантами нормы, а могут привести к серьезным осложнениям беременности и возникновению заболеваний [17].

Наиболее ранние исследования микробиома были направлены на выявление набора микроорганизмов, которые колонизируют кишечник людей по культуре и характеристике физиологических свойств согласно стандартному бактериологическому методу [18]. Но внедрение в науку современных генетических методов исследования микробного сообщества, в том числе полногеномного метода секвенирования ампликона 16S рРНК позволили более объективно идентифицировать патологические изменения в организме человека, связанные с дисбиотическим составом микробиома кишечника [19]. Изучение измененного микробиома кишечника на высоком уровне может помочь выявить предрасположенность к заболеваниям до их манифестации.

Человеческий микробиом состоит более чем 100 триллионов клеток, что в 10 раз больше количества клеток человека, следовательно, в совокупности содержит примерно в 27 раз больше генов, чем геном человека. D. Gevers и др. отвергли ранее бытовавшее убеждение о «стерильности матки и плаценты» и, учитывая, что плацента играет ключевую роль в развитии преэклампсии наиболее вероятным представляется, что в патогенезе



формирования данного заболевания является аберрация микробиома [20]. Путем участия плацентарного микробиома в патологической инвазии трофобласта и последующей дисрегуляцией. Наличие бактерий в плаценте способствует повышенному высвобождению ангиогенных факторов FMS-подобная тирозинкиназа и снижению проангиогенных факторов роста – плацентарного и сосудистого. Данный ангиогенный дисбаланс приводит к эндотелиальной дисфункции. Это отражает патогенетический путь нарушений микробиома и развитие данного заболевания у беременных [20, 21]. Также нельзя игнорировать роль микробиомов других органов и систем матери, так как по многочисленным исследованиям уже известен факт того, что сдвиг физиологического микробиома в различных нишах провоцирует выделение бактериальных эндотоксинов в системный кровоток и активацию факторов воспаления, что в результате способствует нарушению сосудистой функции органов и систем, характерных для преэклампсии. Все эти процессы нестабильности микробиома в организме матери получили название «инфекционное бремя» [22, 23]. Однако, является ли «инфекционное бремя» причиной возникновения преэклампсии либо же воздействия какого-то определенного микроорганизма на развитие преэклампсии на данный момент неизвестно. Что является фундаментальным вопросом науки и практики.

В статье R.E. Ley представлены гипотеза о том, как микроорганизмы мигрируют в фетоплацентарную нишу. Согласно ей представлены варианты: восходящий путь из влагалища и гематогенный путь, когда бактерии по гематогенному руслу, собираясь из других систем организма, оседают на материнских дендритных клетках и интернализируются и транспортируются к плаценте. По гематогенному пути могут собираться бактерии из полости рта и кишечника [24]. Уже имеются исследования, которые доказывают передачу оральных бактерий к плаценте. У женщин с гестационной гипертензией были выявлены более высокие значения пародонтальных патогенов в сравнении с беременными без отклонений артериального давления. Доказано, что оксид азота (NO) служит главным редуктором артериального давления. Путем расширения кровеносных сосудов, он снижает артериальное давление и смягчает преэклампсию. Микрофлора ротовой полости содержит нитрат-расщепляющие бактерии. Расщепление нитратов приводит к увеличению содержания азота, которое, в свою очередь, влияет на модуляцию артериального давления, так как человек не имеет эффективных ферментов нитрат редуктазы [25]. Экспериментально продемонстрировано, что продукты неорганических нитратов, употребляемые людьми, изменили микробиом полости рта и увеличили уровень нитритов в плазме, что привело к снижению артериального давления [26]. Клинический опыт у беременных женщин с ХАГ (хронической артериальной гипертензией) доказал связь между потреблением нитратов и снижением артериального давления. Следовательно, уже имеются доказательства причастности микробиома полости рта к изменению артериального давления.

Преэклампсия аффилирована со сбоем микробиома кишечника [27]. Многие заболевания связаны с дисбалансом микробиоты и нарушением целостности кишечного барьера. В результате микробные сообщества и производные сигнальные метаболиты попадают в кровоток хозяина и могут активировать прогрессирование преэклампсии [28, 29]. Эксперименты показали, что у

беременных с диагнозом преэклампсия микрофлора отличается от микрофлоры здоровых беременных женщин, также имеются изменения в метаболитах, связанных с микробиомом кишечника [30]. Исследования продемонстрировали у женщин с преэклампсией увеличение содержания протеобактерий, бактериоидов, актинобактерий, плазменного липополисахарида и триметиламин n-оксида [31].

Так, в одном из крупных рандомизированных исследований 2022 г. в Китае по особенностям микробиоты кишечника и причинам развития преэклампсии и эклампсии была установлена связь бифидобактерий с развитием преэклампсии и эклампсии [32].

Также было обнаружено, что *Desulfovibrionales* и девять других таксонов связаны с хронической болезнью почек, подтверждая тем самым, что микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе хронической болезни почек, что, в свою очередь, является фактором риска развития преэклампсии [33].

В исследовании по кишечному микробиому, опубликованном в 2015 году, R. Amarasekara и др. предложили термин «альфа-разнообразие кишечной микробиоты» и его измерение по индексу Шеннона. У женщин с преэклампсией отмечается значительное изменение альфа-разнообразия в третьем триместре. Так, наблюдалось увеличение относительной численности бактерий по сравнению с контрольной группой, также у женщин с преэклампсией отмечалось увеличение количества граммотрицательных бактерий. Нормальный микробиом влагалища беременных, не страдающих преэклампсией, характеризуется изменениями относительной численности и повышенным субъективным разнообразием видов лактобацилл. Вагинальный микробиом влияет на здоровье матери во время беременности и здоровье потомства как в инфекционных, так и в неинфекционных состояниях [34].

С другой стороны, некоторые исследователи сообщают, что плацентарная микробиота не была обнаружена. Они опровергают существование плацентарного микробиома и объясняют наличие микроорганизмов осеменением в процессе родов [35].

Учитывая важную роль плаценты в патофизиологии преэклампсии, роль микробиома плаценты также изучалась в патогенезе этого заболевания. Микроорганизмы, такие как *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* и др., были обнаружены в плаценте беременных с гипертензией и низкой массой тела плода при рождении. Также сообщалось о присутствии микроорганизмов в плаценте женщин с преэклампсией, хотя обычно сообщается, что обнаруженные виды являются симбионтами ротовой, кишечной или респираторной микробиоты [36]. До сих пор только одно исследование продемонстрировало как присутствие плацентарных микробов, так и присутствие других микробов, отличных от контаминации реагентами. Эти результаты подчеркивают необходимость более контролируемых исследований, прежде чем мы сможем игнорировать потенциальную роль плацентарного микробиома в таких нарушениях беременности, как преэклампсия.

Обсуждение: Были проанализированы 37 работ о влиянии микробиома различной локализации на развитие гипертензивных расстройств у беременных. Разработки за последнее десятилетие показывают, что микробиом играет роль в здоровье и заболеваниях человека, особенно в микробиоте кишечника. Другие исследования

характеризуют не только микробные изменения при нормальной беременности, но и соответствующие метаболиты, регулирующие здоровую адаптацию. Хотя это обсуждение было сосредоточено на влиянии микробиома на исходы беременности, важно признать, что сопутствующие факторы, такие как гормоны, диета и лекарства, также могут влиять на микробиом. Т.е. гомеостаз такой системы, как микробиота, недостаточно изучен и требует большего внимания. Так, одни авторы убеждены в роли кишечной микробиоты, в то время как другие указывают на роль вагинальной и оральной микрофлоры на развитие осложнений беременности. Состав бактерий, претендующих на роль триггера либо участника патологического процесса, противоречив и неоднозначен. Более того, из-за присутствия спор в микробных средах с низкой плотностью, таких как плацента, необходимы дальнейшие хорошо контролируемые исследования, чтобы установить не только таксономический состав, но также функциональные пути и кишечную метаболическую передачу сигналов. На сегодняшний день все полученные данные остаются сомнительными и противоречивыми и оставляют вопрос открытым.

Заключение: Таким образом, нет сомнений в участии микробиоты организма беременной в развитии преэклампсии, однако пути реализации патологического процесса, механизмы развития, а также определенный вид возбудителя остаются не до конца изученными, что требует широких исследований. Перспективным направлением изучения микробиоты в развитии преэклампсии является микрофлора кишечника, а также заслуживает внимание теория миграции микроорганизмов через фетоплацентарную нишу.

Получено/Received/Жіберілді: 01.03.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 26.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Chang Y, Chen Y, Zhou Q, Wang C, Chen L, Di W. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia. *Clin Sci*. 2020;134:289-302. <https://doi.org/10.1042/CS20191253>
2. Kramer MS. Isocaloric balanced protein supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;CD000118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000118>
3. Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD000032. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000032.pub2>
4. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin. Proc*. 2014;89:107-114. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.011>
5. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16:1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>
6. Heitkemper M, Jarrett M, Jun SE. Update on irritable bowel syndrome program of research. *J Korean Acad Nurs*. 2013;43:579-586. <https://doi.org/10.4040/jkan.2013.43.5.579>
7. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5:14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
8. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Int Microbiome: Funct. Aspects Health Dis*. 2017;88:95-106. <https://doi.org/10.1159/000455217>
9. Hemberg E, Niazi A, Guo Y, Debnár VJ, Vincze B, Morrell JM, Kútvolgyi G. Microbial Profiling of Amniotic Fluid, Umbilical Blood and Placenta of the Foaling Mare. *Animals (Basel)*. 2023;13(12):2029. <https://doi.org/10.3390/ani13122029>
10. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(1):H1-H10. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00469.2019>



11. Giannella L, Grelloni C, Quintili D, Fiorelli A, Montironi R, Alia S, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Vignini A, Ciavattini A. Microbiome Changes in Pregnancy Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):463. <https://doi.org/10.3390/antiox12020463>
12. Domingo E. Introduction to Virus Origins and Their Role in Biological Evolution. *Virus as Populations*. 2016;1-33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800837-9.00001-0>
13. Cavalier-Smith T, Chao EE. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria). *Protoplasma*. 2020;257(3):621-753. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01442-7>
14. King Ch. The Tree of Life: Tangled Roots and Sexy Shoots. *DNA Decipher Journal*. 2011;1:73-109. https://www.researchgate.net/publication/234027986_The_Tree_of_Life_Tangled_Roots_and_Sexy_Shoots
15. Shahab M, Shahab N. Coevolution of the Human Host and Gut Microbiome: Metagenomics of Microbiota. *Cureus*. 2022;14(6):e26310. <https://doi.org/10.7759/cureus.26310>
16. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019;68(6):1108-1114. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317503>
17. Gorczyca K, Obuchowska A, Kimber-Trojnar Ż, Wierzchowska-Opoka M, Leszczyńska-Gorzela B. Changes in the Gut Microbiome and Pathologies in Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):9961. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169961>
18. Milani C, Duranti S., Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, De Vos W, Gueimonde M, Margolles A, Van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>
19. Ames NJ, Ranucci A, Moriyama B, Wallen GR. The Human Microbiome and Understanding the 16S rRNA Gene in Translational Nursing Science. *Nurs Res*. 2017;66(2):184-197. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000212>
20. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70(1):S38-44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
21. Geldenhuys J, Rossouw TM, Lombaard HA, Ehlers MM, Kock MM. Disruption in the Regulation of Immune Responses in the Placental Subtype of Preeclampsia. *Front Immunol*. 2018;9:1659. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01659>
22. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
23. Belkaid Y., Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
24. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837-848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
25. González-Soltero R, Bailén M, De Lucas B, Ramírez-Goercke MI, Pareja-Galeano H, Larrosa M. Role of Oral and Gut Microbiota in Dietary Nitrate Metabolism and Its Impact on Sports Performance. *Nutrients*. 2020;12(12):3611. <https://doi.org/10.3390/nu12123611>
26. Vanhatalo A, Blackwell JR, L'Heureux JE, Williams DW, Smith A, Van der Giezen M, Winyard PG, Kelly J, Jones AM. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. *Free Radic Biol Med*. 2018;124:21-30. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.078>
27. Ishimwe JA. Maternal microbiome in preeclampsia pathophysiology and implications on offspring health. *Physiol Rep*. 2021;9(10):e14875. <https://doi.org/10.14814/phy2.14875>
28. Tang W, Zhu H, Feng Y, Guo R, Wan D. The Impact of Gut Microbiota Disorders on the Blood-Brain Barrier. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3351-3363. <https://doi.org/10.2147/IDR.S254403>
29. Jin J, Gao L, Zou X, Zhang Y, Zheng Z, Zhang X, Li J, Tian Zh, Wang X, Gu J, Zhang Ch, Wu T, Wang Zh, Zhang Q. Gut Dysbiosis Promotes Preeclampsia by Regulating Macrophages and Trophoblasts. *Circulation Research*. 2022;131:492-506. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320771>
30. Wu Zh, Ge M, Liu J, Chen X, Cai Zh, Huang H. The gut microbiota composition and metabolites are different in women with hypertensive disorders of pregnancy and normotension: A pilot study. *The journal of obstetrics and gynecology research*. 2023. <https://doi.org/10.1111/jog.15844>
31. Liu ZZ, Sun JH, Wang WJ. Gut microbiota in gastrointestinal diseases during pregnancy. *World J Clin Cases*. 2022;10(10):2976-2989. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i10.2976>
32. Li P, Wang H, Guo L, Gou X, Chen G, Lin D, Fan D, Guo X, Liu Z. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2022;20(1):443. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x>

33. Luo M, Cai J, Luo S, Hong X, Xu L, Lin H, Chen X, Fu W. Causal effects of gut microbiota on the risk of chronic kidney disease: a Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1142140.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1142140>
34. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VHW. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:662-669.
<https://doi.org/10.1111/jog.12619>
35. Sterpu I, Fransson E, Hugerth LW, Du J, Pereira M, Cheng L, Radu SA, Calderón-Pérez L, Zha Y, Angelidou P, Pennhag A, Boulund F, Scheynius A, Engstrand L, Wiberg-Itzel E, Schuppe-Koistinen I. No evidence for a placental microbiome in human pregnancies at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):296.e1-296.e23.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.103>
36. Olaniyi KS, Moodley J, Mahabeer Y, Mackraj I. Placental Microbial Colonization and Its Association with Pre-eclampsia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:413.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00413>

Информация об авторах:

Сафарова К.Т. (корреспондирующий автор) – врач-резидент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский университет Караганды, тел. +77076910369, e-mail: Kamila777.s@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0549-441X>;

Омертаева Д.Е. – ассистент-профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский университет Караганды, тел. +77019541050, e-mail: omertaevadinara@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9111-3275>;

Мугазов М.М. – PhD, ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии, Медицинский университет Караганды, тел. +77019420181, e-mail: miras_mag@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-8999>;

Амирбекова Ж.Т. – PhD, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский университет Караганды, тел. +77017724334, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>;

Увашева А.Д. – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский университет Караганды, тел. +77012033834, e-mail: vrach_0305@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4276-2161>;

Акжол Г.А. – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский университет Караганды, тел. +77758258905, e-mail: 1991garysh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3743-1207>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Сафарова К.Т., Омертаева Д.Е.

Проведение исследования – Мугазов М.М.

Валидация результатов – Амирбекова Ж.Т.

Написание черновика рукописи – Увашева А.Д., Акжол Г.А.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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



Information about the authors:

K.T. Safarova (corresponding author) – Resident physician at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77076910369, e-mail: Kamila777.s@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0549-441X>;

D.E. Omertaeva – Assistant Professor at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77019541050, e-mail: omertaevadinara@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9111-3275>;

M.M. Mugazov – PhD, Associate Professor at the Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77019420181, e-mail: miras_mag@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-8999>; Zh.T. Amirbekova – PhD, Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017724334, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>;

A.D. Uvasheva – Assistant of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77012033834, e-mail: vrach_0305@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4276-2161>;

G.A. Akzhol – Assistant of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77758258905, e-mail: 1991garysh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3743-1207>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – K.T. Safarova, D.E. Omertaeva

Investigation – M.M. Mugazov

Validation – Zh.T. Amirbekova

Writing – Original Draft Preparation – A.D. Uvasheva, G.A. Akzhol

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

Ауыр COVID-19 бар әйелдердегі жүктіліктің ағымы мен нәтижелерінің ерекшеліктері

Л.М. Бегімбекова¹, Э.Н. Алиева¹, А.А. Мусаев¹, Н.А. Бархыбаева¹, І.А. Шажжаева¹

¹Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: 2019 жылы Қазақстанда COVID-19 инфекциясын жұқтырған және пневмониямен ауыратын 10 259 жүкті әйел тіркелді, бұл инфекция жұқтырғандардың жалпы санның 5% құрайды. Оның ішінде әйелдердің 29%-ы өте ауыр жағдайда (2975) тіркелген, 99,2%-ы (10 176) сауығып, 0,8%-ы қайтыс болды. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша, COVID-19 коронавирусын жұқтырған жүкті әйелдер ауруханаға жатқызуды және өкпенің жасанды желдетуді қажет ететін ауыр асқынуларға жиі ұшырайтынын ескертеді және ана өлімінің өсу ықтималдығы 118 елде 8,3%-дан 38,6%-ға дейін жеткен (12 190 және 56 700 жағдай) орын алған.

Зерттеудің мақсаты – аурудың ауырлық дәрежесін, жүктіліктің барысы мен нәтижесін болжау үшін жүкті әйелдердегі клиниканы және COVID-19 ағымын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу үшін ретроспективті эпидемиологиялық жағдайды бақылау әдісі таңдалды (2020 жылдың сәуірі мен 2022 жылдың мамыры аралығында). Негізгі топ COVID-19 бар 60 жүкті және COVID-19 расталмаған вирустық пневмониямен ауырған 60 науқас салыстыру тобын құрады.

Нәтижелері: Келесі тұжырымдар жасалды: COVID-19 бар жүкті әйелдер екінші және үшінші триместрдегі аурудың ауырлығына қарамастан мерзімінен бұрын босану қаупіне ұшырайды; жүктіліктің тән асқынулары жүктіліктің үшінші триместрінде жиі кездесетін асқынулар және амниотикалық сұйықтықтың мерзімінен бұрын кетуі, босанғаннан кейінгі кезеңдегі асқынулар жиі COVID-19 ауыр дәрежесін жұқтырған жедел сатысындағы әйелдерде байқалды.

Қорытынды: Ауыр жағдайлары бар жүкті әйелдерде COVID-19 ауыр ағымының маңызды факторлары: профилактикалық шаралардың болмауы, тыныс алу органдарының қатар жүретін аурулары, жыныстық жолмен берілетін инфекциялардың болуы, семіздік.

Түйінді сөздер: *вирустық пневмония, коронавирустық инфекция, COVID-19, жүктілік, SARS-CoV.*

Особенности течения и исходов беременности у женщин с тяжелым течением COVID-19

Л.М. Бегимбекова¹, Э.Н. Алиева¹, А.А. Мусаев¹, Н.А. Бархыбаева¹, И.А. Шажжаева¹

¹Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Шымкент, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В 2019 году в стране зарегистрировано 10 259 беременных женщин, инфицированных COVID-19 и больных пневмонией, что составило 5% от общего числа. Из них 29% женщин находились в крайне тяжелом состоянии (2975), выздоровели 99,2% (10 176), умерли 0,8%.

Отметим, что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у беременных женщин, заразившихся коронавирусом COVID-19, чаще возникают серьезные осложнения, требующие госпитализации и искусственной вентиляции легких. Вероятность роста материнской смертности в 118 странах составила от 8,3% до 38,6% (12 190 и 56 700 случаев).

Цель исследования – изучение клиники и течения COVID-19 у беременных для прогнозирования тяжести течения заболевания, течения и исхода беременности.

Материалы и методы: Для исследования был выбран метод ретроспективного эпидемиологического исследования случай-контроль (в период с апреля 2020 г. по май 2022 г.). Основную группу составили 60 беременных с COVID-19, группу сравнения 60 беременных с вирусными пневмониями без подтвержденного COVID-19.

Результаты: Были сделаны следующие выводы: беременные женщины с COVID-19 подвергаются риску преждевременных родов независимо от тяжести заболевания во втором и третьем триместрах; характерные осложнения беременности чаще возникают в третьем триместре беременности и проявляются преждевременным излитием околоплодных вод; большое количество осложнений в послеродовом периоде наблюдалось у рожениц, перенесших COVID-19 в острой фазе.

Заключение: Важнейшими факторами тяжелого течения COVID-19 у беременных, перенесших тяжелые состояния, являются: отсутствие профилактических мероприятий, сопутствующие заболевания органов дыхания, наличие инфекций, передающихся половым путем, ожирение.

Ключевые слова: *вирусная пневмония, коронавирусная инфекция, COVID-19, беременность, SARS-CoV.*

Для цитирования: Бегимбекова Л.М., Алиева Э.Н., Мусаев А.А., Бархыбаева Н.А., Шажжаева И.А. Особенности течения и исходов беременности у женщин с тяжелым течением COVID-19. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:52-59. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.52-59>



Features of pregnancy course and outcomes in women with severe COVID-19

L.M. Begimbekova¹, E.N. Aliyeva¹, A. Mussayev¹, N.A. Barkhybayeva¹, I.A. Shazhaeva¹

¹Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: In 2019, the country registered 10,259 pregnant women infected with COVID-19 and suffering from pneumonia, accounting for 5% of the total. Of these, 29% of women were in extremely serious condition (2975), 99.2% (10176) recovered, and 0.8% died. Note that, according to the World Health Organization (WHO), pregnant women infected with the COVID-19 coronavirus are more likely to experience serious complications requiring hospitalization and mechanical ventilation. The probability of an increase in maternal mortality ranged from 8.3% to 38.6% (12,190 and 56,700 cases) in 118 countries.

The study aimed to study the clinical picture and course of COVID-19 in pregnant women to predict the severity of the disease and the course and outcome of pregnancy.

Materials and Methods: The method chosen for the study was a retrospective epidemiological case-control study (from April 2020 to May 2022). The main group consisted of 60 pregnant women with COVID-19 and a comparison group of 60 with viral pneumonia not confirmed by COVID-19.

Results: The following conclusions were drawn: pregnant women with COVID-19 are at risk of preterm birth regardless of disease severity in the second and third trimesters; characteristic complications of pregnancy often occur in the third trimester of pregnancy and are manifested by premature rupture of amniotic fluid; a large number of complications in the postpartum period were observed in women in labor who had COVID-19 in the acute phase.

Conclusion: The most important factors for the severe course of COVID-19 in pregnant women who have suffered serious conditions are the lack of preventive measures, concomitant respiratory diseases, the presence of sexually transmitted infections, and obesity.

Keywords: viral pneumonia, coronavirus infection, COVID-19, pregnancy, SARS-CoV.

How to cite: Begimbekova LM, Aliyeva EN, Mussayev A, Barkhybayeva NA, Shazhaeva IA. Features of pregnancy course and outcomes in women with severe COVID-19. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:52-59. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.52-59>

Өзектілігі: 2020 жылдың наурызында Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы пандемияны коронавирустық инфекция (SARS-CoV-2) деп жариялады. 2021 жылдың наурыз айының ортасына қарай бұл инфекцияны бүкіл әлем бойынша 119 миллион адам жұқтырды, 94,7 миллион адам сауығып, 2,6 миллион адам қайтыс болды [1]. Қазақстанда бұл инфекциямен 1,39 миллион адам ауырып, 1,29 миллион адам сауығып, 19 мың адам қайтыс болды [2].

Пандемия кезінде Қазақстанда ана өлімі үш есе өсті. ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің мәліметінше, өлім-жітімнің акушерлік себептері 18% жағдайда ғана тіркелген. Аналардың өлімінің көп бөлігі жүктілікке байланысты емес ауруларға байланысты болды [2, 3].

Денсаулық сақтау министрлігі жүкті әйелдер мен босанған әйелдердің өлімінің негізгі себебі COVID-19 және ковидтен кейінгі асқынулар (57%), COVID-19 коронавирустық инфекциясынан өлім деңгейі 100 мың тірі туылғанға 20,6 құрады деп атап өтті [4, 5].

2019 жылы елде COVID-19 жұқтырған және пневмониямен ауыратын 10 259 жүкті әйел тіркелді, бұл жалпы санның 5% құрады. Оның ішінде әйелдердің 29% - ы өте ауыр жағдайда болды (2 971), 99,2% - ы сауығып кетті (9852), 0,8% - ы қайтыс болды [6, 7].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметтері бойынша, COVID-19 коронавирусын жұқтырған жүкті әйелдерде ауруханаға жатқызуды және жасанды өкпе желдетуді қажет ететін ауыр асқынулар жиі кездеседі. Ана өлімінің өсу ықтималдығы 118 елде 8,3% - дан 38,6% - ға дейін (12 190 және 56 700 жағдай) болды [8, 11, 12].

Зерттеу мақсаты – жүктілік барысы мен нәтижесінің ықтимал асқынуларын болжау үшін жүкті әйелдердегі клиника мен аурудың барысын зерттеуге бағытталған зерттеу талданады.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу әдісі ретроспективті эпидемиологиялық жағдайды «кездейсоқ бақылау» зерттеуін таңдалды (2020 жылдың сәуірінен 2022 жылдың мамырына дейін). Зерттеу қалалық жұқпалы аурулар ауруханасында (Шымкент, Қазақстан), Түркістан облысы мен Шымкент қаласының перинаталдық орталықтарында жүкті және босанған әйелдер арасында жүргізілді. Іріктеу: стратификацияланған.

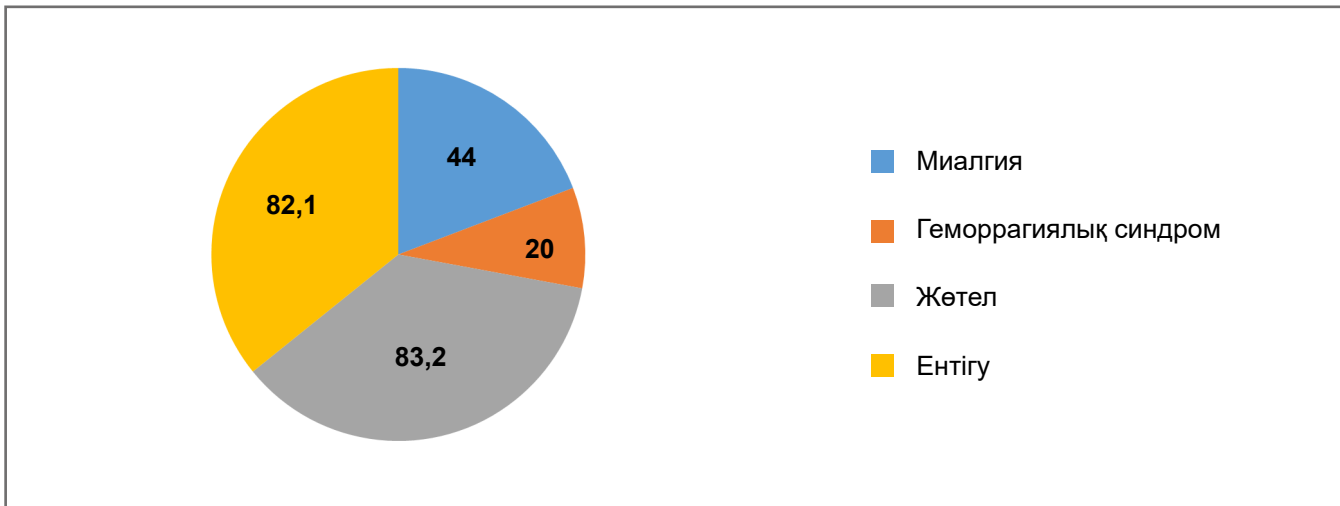
Негізгі топ COVID-19 бар 60 жүкті және COVID - 2019 расталмаған вирустық пневмониямен 60 салыстыру тобын құрады.

Зерттеу әдісімен ретроспективті эпидемиологиялық зерттеу жағдайды «кездейсоқ бақылау» таңдалды (2020 жылдың сәуірінен 2022 жылдың мамырына дейін). Деректерді статистикалық өңдеу «Статистика 6.1» кешенді статистикалық талдау мен деректерді өңдеудің интеграцияланған жүйесін пайдалана отырып жүзеге асырылды.

Нәтижелері: Біздің зерттеуімізде COVID-19 бар 21 жүкті әйел вирусты-бактериялық пневмониямен асқынған, бұл 17,5% құрады. Жүкті әйелдердегі негізгі клиникалық көріністер миалгия, жөтел, ентігу, геморрагиялық синдром болды (1-сурет).

Зерттеуді талдау нәтижесінде зерттеу топтарындағы орташа жас айтарлықтай ерекшеленбеді және 31±7 жасты құрады. COVID-19 - мен ауыратын науқастар арасында алғаш босанушыларда 44,3%(27/60), қайта босанушыларда-25,7% (15/60) болды, көпбалалы-31,4%(18/60). COVID-19 расталмаған пневмониямен ауыратын алғаш босанушыларда және қайта босанушы жүкті әйелдердің саны тең болды және 53,8% (32/60) және 15,4% (9/60), қайта босанушы жүкті әйелдер 30,8% (19/60) құрады.

Зерттелетін топ және салыстырмалы топтағы жүктілерде қауіп факторлары мен асқынулары анықталды (Кесте-1).



Сурет 1 – COVID-19 кезіндегі вирусты-бактериялық пневмониясы бар жүкті әйелдердегі клиникалық көріністері (%)
Figure 1 – Clinical manifestations in pregnant women with viral-bacterial pneumonia in COVID-19 (%)

Кесте 1 – Жүктілік кезіндегі COVID-19 қауіп факторлары мен асқынулары (%)

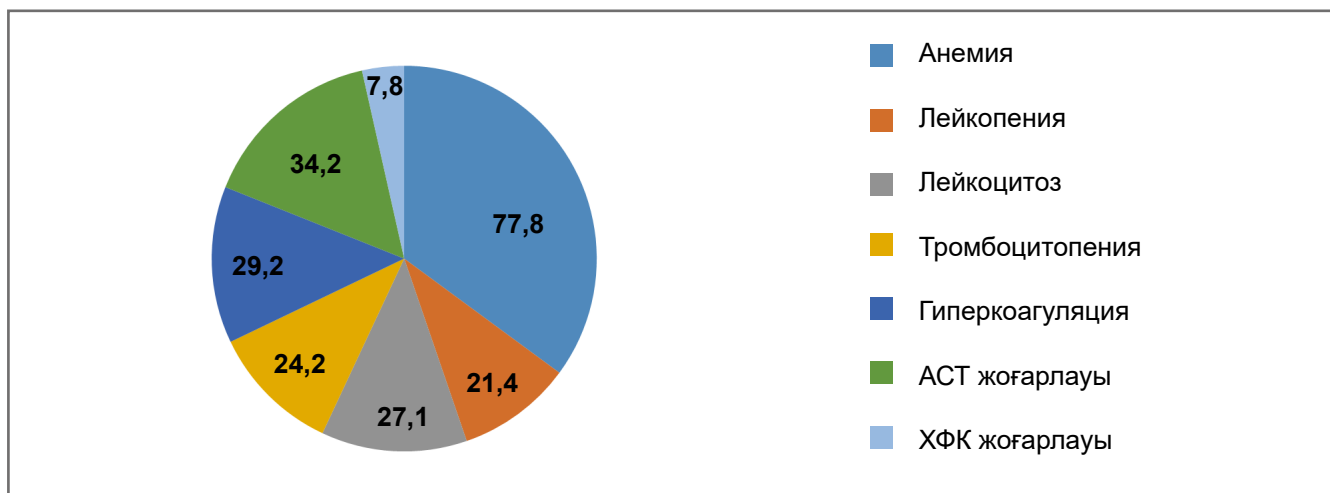
Қауіп факторлары	Барлығы n=60	Салыстырмалы топ n=60
Анамнезінде түсік болуы	29,2	30
Түсік	31	15
Семіздік	47,5	31
Тыныс алу жолдарының созылмалы аурулары	21,7	11
Жүрек және қантамыр жүйесінің созылмалы аурулары	19,2	10
Анемия	21,7	12
Темекі шегу	59,2	30
Жалған толғақ	32,5	30
Қан қысымының жоғарылауы	14,5	13,2
Ауыр дәрежелі преэклампсия	12	11

Table 1 – Risk Factors and complications of COVID-19 during pregnancy (%)

Risk factors	Total n=60	Comparison group n=60
History of miscarriage	29.2	30
Miscarriage	31	15
Obesity	47.5	31
Chronic respiratory diseases	21.7	11
Chronic diseases of the heart and blood vessels	19.2	10
Anemia	21.7	12
Smoking	59.2	30
False contractions	32.5	30
Increased blood pressure	14.5	13.2
Severe preeclampsia	12	11

Жүкті әйелдердегі ауыр COVID-19 ағымының зертханалық критерийлері: анемия (77,8%), лейкопения (21,4%) немесе лейкоцитоз (27,1%), тромбоцитопения (24,2%), гиперкоагуляция (29,2%), АСТ белсенділігінің жоғарылауы (34,2%), ХҚК жоғарылауы (7,8%) ($p < 0,05$) (сурет 2).

COVID-19 кезіндегі ана өлімінің маңызды факторлары: кейінірек медициналық көмекке жүгіну және этиотропты терапия.



Сурет 2 – Ауыр COVID-19 ағымының зертханалық белгілері (%)
Figure 2 – Laboratory signs of severe COVID-19 course (%)

Біз тексерген барлық әйелдерде босану барысының ерекшеліктерін байқадық. COVID-19 пандемиясынан кейінгі жүктілік әйелдердің 88,1% (53/60), салыстыру тобындағы жүкті әйелдердің 96% (58/60) ($\chi^2=4,695$, $p=0,030$) уақтылы босанумен аяқталды.

COVID-19 ауыратын жүкті әйелдерде мерзімінен бұрын босану жиі кездеседі. Мерзімінен бұрын босанудың даму жиілігі инфекцияның ауырлығына және жүктілік мерзіміне тікелей байланысты болды (Кесте-2).

Кесте 2 – COVID-19-мен ауырмаған және ауырмаған әйелдерде босану барысы (абс., %)

Босану кезіндегі асқынулар	Науқастар тобы n=60	Салыстырмалы топ n=60	V критерийіне сәйкес Крамердің өлшемдері	χ^2	p
Мерзімінен бұрын босану	7 (11,9)	2 (4)	0,106	4,695	0,030*
Жедел оталы абдоминальды босану	12(20)	11 (18)	0,126	0,285	0,594
Қағанақ суының мерзімінен бұрын кетуі	12 (20)	15 (14,8)	–	1,210	0,271
Босану кезіндегі терінің бұзылулары	8 (14,2)	12 (20)	–	2,923	0,087
Патологиялық босану алдындағы өзгерістер	1 (2,8)	1 (2,8)	–	0,058	0,810
Күшенудің дұрыс болмауы	1 (2,8)	2 (5,9)	–	2,519	0,112
Патологиялық прелиминарлы кезең	3 (8,4)	3 (8,4)	–	1,277	0,258
Жедел босану	1 (2,8)	3 (8,4)	–	0,589	0,443
Келісілмеген босану әрекеттері	1 (2,8)	2 (5,6)	–	0,005	0,944

Ескерту: * - статистикалық дәлдіктің айырмашылығы ($\chi^2<0,05$)

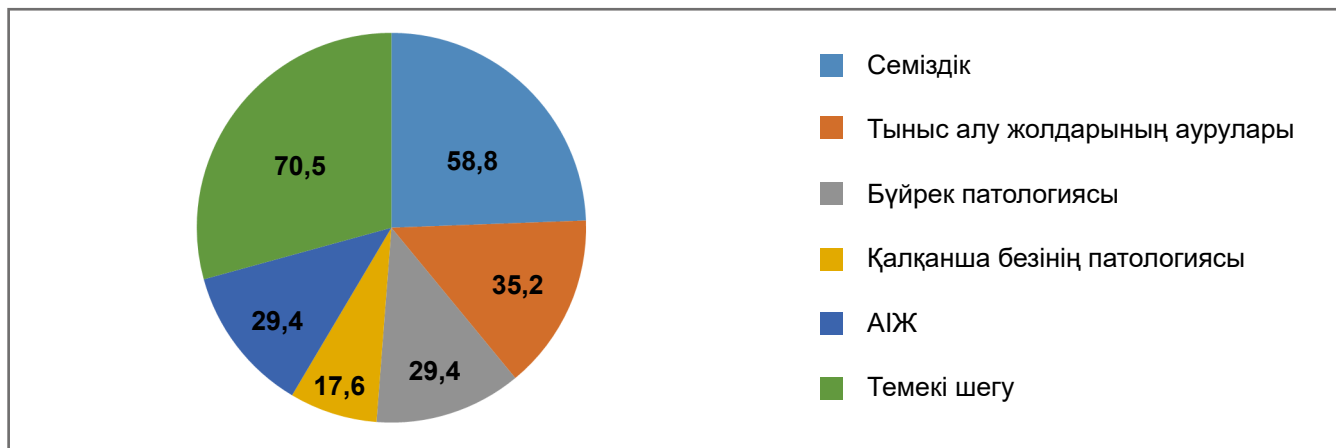
Table 2 – The course of childbirth in women who have not and have not had COVID-19 (abs., %)

Complications during childbirth	Patient group n=60	Comparison group n=60	Cramer's measurements according to criterion V	χ^2	p
Premature birth	7 (11.9)	2 (4)	0.106	4.695	0.030*
Emergency abdominal delivery	12(20)	11 (18)	0.126	0.285	0.594
Premature outflow of Kaganak water	12 (20)	15 (14.8)	–	1.210	0.271
Skin disorders during childbirth	8 (14.2)	12 (20)	–	2.923	0.087
Pathological prenatal changes	1 (2.8)	1 (2.8)	–	0.058	0.810
Incorrect escalation	1 (2.8)	2 (5.9)	–	2.519	0.112
Pathological preliminary stage	3 (8.4)	3 (8.4)	–	1.277	0.258
Immediate delivery	1 (2.8)	3 (8.4)	–	0.589	0.443
Non-consensual birth attempts	1 (2.8)	2 (5.6)	–	0.005	0.944

Note: * - difference in statistical accuracy ($\chi^2<0.05$)

Жедел респираторлық дистресс синдромы бар науқастарда ең көп таралған фондық патологиясы болды. Конституциялық семіздік, бұл осы топтағы науқастардың 58,8% (10/17) құрады. Тыныс алу органдарының аурулары - 35,2% (6/17), жүрек-тамыр жүйесі - 11,7% (2/17), бүйрек патологиясы - 29,4%,

қалқанша безінің патологиясы - 17,6%, асқазан-ішек жолдарының аурулары-29,4%. Зиянды темекі шегу жедел респираторлық вирустық инфекциясы бар әйелдердің 70,5% анықталды. ЖРВИ-мен ауыратындардың үштен бірінде (35,2%) фондық созылмалы аурулар болған жоқ (Сурет-3).



Сурет 3 – COVID-19 күрделі түрлеріндегі қосалқы патология көрсетілген (%)
Figure 3 – The secondary pathology in complex forms of COVID-19 is shown (%)

COVID-19 ауыратын жүкті топтарда жылдам босану жиілігі бақылау тобындағы көрсеткіштен айтарлықтай ерекшеленбеді: тиісінше 20% және 16,8%. Пневмонияның өте ауыр ағымында өкпе де, өкпеден тыс асқынулар да дамыды. Септикалық шок пневмония ағымын 19,1% бақылаумен асқынды (4/21). Науқастардың 80,9% (17/21) COVID-19 пневмониясының ең ауыр асқынуы ретінде анықталды және COVID-19 пандемиясының алғашқы белгілері пайда болғаннан кейін 7,2±4,6 күннен кейін дамыды. Клиникада жедел тыныс жетіспеушілігі симптомдарының тез өсуі байқалады (тыныс алу қозғалысы минутына 20-дан асатын тахипноэ, импульстік оксиметрия бойынша қанның оттегімен қанықтылығы 90% - дан аз), тахикардия және артериялық гипотензия. Қанның оттегімен қанықтылығы орташа есеппен 84,4±5,1% құрады, бұл прогрессивті гипоксемия мен жедел тыныс жетіспеушілігінің дамуын көрсетеді.

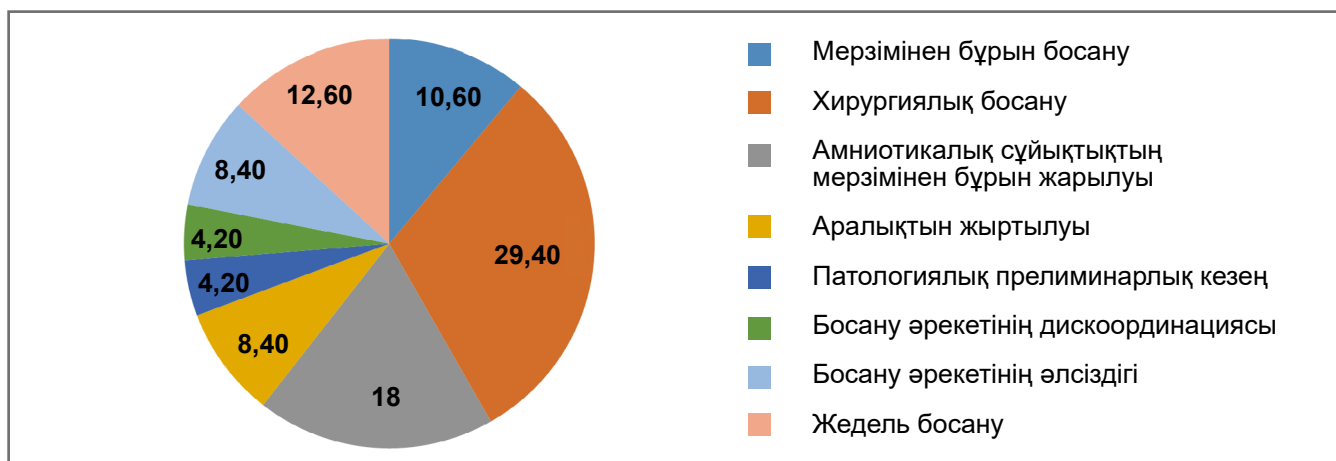
COVID-19 пандемиясы басқа асқынулармен біріктірілді: ТҚШҰ (тамырішіндегі шашыраңқы қан ұю) синдромы, жұқпалы токсикалық шок, миокардит. Осы топтағы 17 әйелдің 11-і (64,7%) респираторлық дистресс синдромының жалпыланған көріністері болды. 52,9% жағдайда (17 науқастың 9-ы) ЖРВИ инфекциялық-токсикалық шокпен бірге жүрді. Миокардит тек COVID-19 бар науқастардың 7/17-де (41,1%) анықталды.

Осы топта коронавирус 3 ананың өлімінің негізгі себебі болды. Қалған науқастарда пневмония диагнозы

қойылғаннан бері орта есеппен 17,03(95% Di 16,2-17,9) күн ішінде клиникалық және рентгендік жақсару байқалды. Соңғы рентгенологиялық зерттеуде пневмониядан кейінгі өзгерістер диффузды пневмосклероз түрінде қайтыс болған әйелдердің 50% (9/17) тіркелді.

COVID-19 ауыратын науқастарда гемостаз бен микроциркуляцияның айқын бұзылуы босанғаннан кейінгі кезеңдегі әйелдердің 7,9% жамбас гематомаларының (кесарь тілігінен кейін) және босану жолдарының жұмсақ тіндерінің (өздігінен босанғаннан кейін) пайда болуына әкелді, бұл ретте ешқандай жағдайда COVID-19 асқынбаған түрлері және аурудың ауыр емес түрі тіркелмеген. Сонымен қатар, босану жолдарының гематомалары көбінесе шұғыл тәуелсіз босанғаннан кейін пайда болды. COVID-19 ауыратын әйелдерде босанғаннан кейінгі кезеңнің тән ерекшелігі созылмалы гематометрдің пайда болуы болды, босанғаннан кейінгі кезең-6,3% жағдайда, ұмытылмас перзентханалар тобында - 0% (p=0,019). Сонымен қатар, бұл асқыну тек ауыр COVID-19 бар әйелдерде дамыды. Жедел эндометрит босанғаннан кейінгі кезеңді тек ауыр COVID-19 бар әйелдерде қиындатты-1,3%, ешқандай жағдайда 0% салыстыру тобында тіркелмеген. Плацентарлы тіндердің қалдықтары COVID-19 жұқтырған әйелдердің тек 1,3% кездеседі.

COVID-19 ауырлығына байланысты босанудың асқынулары анықталды (Сурет 4).



Сурет 4 – COVID-19 ауырлығына байланысты босанудың асқынуы (%)
Figure 4 – Complications of childbirth due to the severity of COVID-19 (%)



Аурудың жедел кезеңінде жедел кесарь тілігі тек ауыр COVID-19 бар науқастарда 6%-да ауыр көпжүйелілік жеткіліксіздік аясында туындаған асқынуларға байланысты жасалды. 25% (6/24) жағдайда жедел хирургиялық босанудың көрсеткіші қалыпты орналасқан плацентаның мерзімінен бұрын бөлінуі болды 26 (1), 31(1), 32(1) және 39(2) апта. 44,4% жағдайда (4/9) кесарь тілігі 23-27 апта ішінде ұрықтың құрсақшілік өліміне байланысты ауыр көпжүйелілік жеткіліксіздік аясында жасалды, олардың бірінде кесарь тілігі ананың агональды агония аясында жасалды. жағдайы. Ауыр дәрежелі COVID-19 аурудың ортасында жедел босанудың тоғыз жағдайының екеуінде (22,2%) жатырдың экстирпациясы жедел респираторлық дистресс синдромы аясында коагулопатиялық жатырдан қан кету үшін жасалды.

Талқылау: Эпидемиядан кейінгі кезеңде COVID-19 орташа және жеңіл ағымы бар емделушілерде аурудың өршуіне қарағанда шұғыл кесарь тілігі жиілігі жоғары болды. COVID-19 пандемиясынан кейін шұғыл босанудың көрсеткіштері ұрықтың гипоксиясы, босану белсенділігінің әлсіздігі, Үйлестірілген босану қызметі, ҚОПМБА, клиникалық тар жамбас болды.

Айта кету керек, ауыр дәрежелі COVID-19 ауыратын науқастарда кесарь тілігі арқылы босанудың негізгі көрсеткіші 75% (12/16) босану кезінде ұрықтың дамуының жедел бұзылуы (ұрықтың прогрессивті гипоксиясы) болды; жедел босану көрсеткіш орташа ауырлықтағы аналардың 12,9%, ковидпен-19-да 22,7% - да анықталды ($\phi_2=22,289$, $P=0,000$). Табиғи жолмен босану COVID-19 пандемиясы бар әйелдердің 80,2% - ы, науқастар тобында жүкті әйелдердің 92,1% - у болды ($\sigma_2=7,093$, $p=0,008$).

COVID-19 және пневмония аясында өздігінен босанды дамыту кезінде босану ана мен ұрықтың жағдайын бақылай отырып, табиғи босану жолдарымен жүргізілді. Дезинтоксикация және бактерияға қарсы терапия, тыныс алуды қолдау жүргізілді. Босанғаннан кейінгі кезеңде ҚР ДСМ бекіткен клиникалық хаттамаға (2021 ж.) сәйкес, босанғанға дейін ковидке қарсы және пневмологиялық терапия тағайындалды және жалғасты [4, 9].

Амниотикалық сұйықтықтың мерзімінен бұрын кетуі жиілігі пандемиялық тұмаумен ауыратын және ауырмаған әйелдер тобында айтарлықтай ерекшеленбеді. Сондай-ақ, COVID-19 ауырлығы әртүрлі әйелдерде бұл асқынуудың таралуы бойынша топшілік айырмашылықтар анықталған жоқ. Алайда, жүктіліктің III триместріне өткен COVID-19 -дан кейін босану көбінесе қағанақ суының мерзімінен ерте кетуімен асқынды ($P=0,000$).

Босану кезіндегі ауытқулар COVID-19 – мен ауыратын босанған әйелдердің 14,2%-2, салыстыру тобында-21,8% -да ($p=0,087$) босану барысын асқындырды.

Патологиялық прелиминарлық кезеңнің даму жиілігінде, еңбек қызметін үйлестіруде, босану белсенділігінің әлсіздігінде, COVID-19 ауыратын жүкті әйелдер мен ауырмаған әйелдер топтары арасында тез және тез босануда айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ. COVID-19 ауырлығына және жүктілік мерзіміне байланысты босану ауытқуларының жиілігі бойынша топ ішінде талдау кезінде айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ.

Босанудың үшінші кезеңінде қан жоғалтуды қатаң есепке алу және қан кетудің алдын алу утеротониктерді көктамыр ішіне енгізу арқылы жүргізілді. Босанудың үшінші кезеңінің асқыну жиілігіндегі сенімді айырмашылықтар (плацента бөліктерінің кешігуі, плацентаның тығыз бекітілуі) COVID-19 ауыратын әйелдер арасында анықталмаған және эпидемиялық кезеңде ұмытылмаған. Сондай-ақ, жүктіліктің триместріне және COVID-19 ауыруының ауырлығына байланысты бұл асқынуудың таралуында ешқандай айырмашылық табылған жоқ [4, 10].

COVID-19 әртүрлі формаларын бастан өткерген босанған әйелдерде босанғаннан кейінгі асқынулар 6 есе жиі анықталды - бақылау тобындағы 12,9% салыстырғанда 2%. Босанғаннан кейінгі асқынулар жүктіліктің үшінші триместрінде, яғни аурудың жіті кезеңінде босану қарсаңында COVID-19 манифестациясы бар әйелдерде тіркелгенін атап өткен жөн.

Қорытынды: COVID-19 бар жүкті әйелдер екінші және үшінші триместрлерде аурудың ауырлығына қарамастан мерзімінен бұрын босанумен асқынды. Жүктіліктің тән асқынулары жүктіліктің үшінші триместрінде жиі кездеседі және қағанақ суының мерзімінен бұрын кетуімен асқынды. Босанғаннан кейінгі кезеңдегі асқынулар жиі COVID-19 жұқтырған босанған әйелдерде байқалды.

Ауыр жағдайлары бар жүкті әйелдерде COVID-19 ауыр ағымының маңызды факторлары: профилактикалық шаралардың болмауы, тыныс алу органдарының қатар жүретін аурулары, жыныстық жолмен берілетін инфекциялардың болуы, семіздік.

Получено/Received/Жіберілді: 06.02.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 19.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

ӘДЕБИЕТТЕР/REFERENCES

1. Туктибаева С.А., Жолымбекова Л.Д., Саркулова И.С., Рыскельдиева К.Н. Жаңа коронавирустық Туктибаева инфекцияның (COVID-19) жүкті әйелдердегі ерекшеліктері. Репрод. мед. 2023;3(56):27-34. Tuktibayeva SA, Zholyimbekova LD, Sarkulova IS, Ryskeldieva KN. Features of the new coronavirus infection (COVID-19) in pregnant women. Reprod med. 2023;3(56):27-34. (in Kaz.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.27-34>
2. Shaimerdenova G, Abuova G, Begimbekova L. Complications of severe and very severe variants of COVID-19 infection in pregnant women. Acta Biomed. 2023;94(1):844-854. <https://mattioli1885journal.com/article/2023/844.html>

3. Исенова С., Бодыков Г., Шукирбаева А., Кубесова М., Давранова М., Молдабек Д., Аймагамбетова А., Семенякина О. Особенности течения беременности/родов/послеродового периода у женщин с положительными результатами на COVID-19. *Reprod med.* 2021;1(46):10-14.
Isenova S, Bodykov G, Shukirbaeva A, Kubesova M, Davranova M, Moldabek D, Ajmagambetova A, Semenyakina O. Features of the course of pregnancy/childbirth/postpartum period in women with positive results for COVID-19. *Reprod med.* 2021;1(46):10-14. (in Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM2021-1-1>
4. Құлбаева С.Н., Жолымбекова Л.Д., Саркулова И.С., Омирбаева А.Т., Тулегенова И.Ж., Нурманова Н.Ж., Сатов Д.Я. Жүктілік кезіндегі SARS-COV-2 коронавирусты инфекцияның: Ана мен іштегі нәрестеге әсерінің нәтижесі. *Reprod med.* 2023;3(56):20-26.
Kulbaeva SN, Zholymbekova LD, Sarkulova IS, Omirbaeva AT, Tulegenova IZh, Nurmanova NZh, Satov D. The result of the effects of SARS-COV-2 coronavirus infection during pregnancy: on the mother and the unborn baby. *Reprod med.* 2023;3(56):20-26. (in Kaz.).
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.20-26>
5. FIGO. Abortion Access and Safety with COVID-19 [Internet]. Updated 2020 March 31; cited 2024 February 06..
<https://www.figo.org/abortion-access-and-safety-COVID-19>
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-815.
[https://doi.org/10.1016%2FS0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016%2FS0140-6736(20)30360-3)
7. Kwiatkowski S, Borowski D, Kajdy A, Poon LC, Rokita W, Wielgos M. Why we should not stop giving aspirin to pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:838-844.
<https://doi.org/10.1002/uog.22049>
8. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:586-592.
<https://doi.org/10.1002/uog.22014>
9. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020;12(2):E194.
<https://dx.doi.org/10.3390/v12020194>
10. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, Pooransari P, Ghotbizadeh F, Aalipour S, Soleimani Z, Naemi M, Molaei B, Ahangari R, Salehi M, Oskoei AD, Pirozan P, Darkhaneh RF, Laki MG, Farani AK, Atrak S, Miri MM, Koucheh M, Shojaei S, Hadavand F, Keikha F, Hosseini MS, Borna D, Ariana S, Shariat M, Fatemi A, Nouri B, Nekooghadam SM, Aagaard K. Maternal death due to COVID-19 disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:109.e1-16.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.030>
11. Локшин В.Н., Шарман А.Т., Мирзахметова Д.Д., Терликбаева А.Т., Аимбетова А.Р., Қарибаева Ш.К., Уразымбетова К.А. Современные принципы организации специализированной медицинской помощи беременным и родильницам в условиях пандемии коронавируса в Республике Казахстан. *Акушерство и гинекология.* 2020;12:34-43.
Lokshin VN, Sharman AT, Mirzahmetova DD, Terlikbayeva AT, Aimbetova AR, Karibaeva ShK, Urazymbetova KA. Modern principles of the organization of specialized medical care for pregnant and maternity women in the context of the coronavirus pandemic in the Republic of Kazakhstan. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020;12:34-43. (in Russ.).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.34-43>
12. Yerkenova S, Lokshin V, Saduakassova S, Zhabchenko I, Damulina D, Abshekenova A, Imasheva B. Preconception care to improve pregnancy outcomes in COVID-19 survival women: A systematic review. *Res J Pharm Technol.* 2023;16(11):5485-5491.
<https://doi.org/10.52711/0974-360X.2023.00887>

Авторлар туралы мәліметтер:

Бегимбекова Л.М. – медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, Акушерлік және гинекология кафедрасының меңгерушісі, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77718860632, e-mail: lazzat.begimbekova@ayu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-8711>;

Алиева Э.Н. (хат жазушы автор) – магистр, Акушерлік және гинекология кафедрасының аға оқытушысы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77075632509, e-mail: elnara.aliyeva@ayu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-3877-2412>;

Мусаев А.А. – Акушерлік және гинекология кафедрасының оқытушысы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77026407281, e-mail: dr.abdu@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2270-1727>;

Бархыбаева Н.А. – Акушерлік және гинекология кафедрасының аға оқытушысы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77085754095, e-mail: nazira.barhibayeva@ayu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6888-578X>;

Шажаева І.А. – Акушерлік және гинекология кафедрасының резиденті, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77027304488, e-mail: ishazhayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7343-7822>.



Авторлардың қосқан үлесі:

Тұжырымдаманы әзірлеу, ғылыми жобаны әкімшілік басқару, қолжазба жазу – қарау және редакциялау – Бегимбекова Л.М., Алиева Ә.Н., Бархыбаева Н.А., Мусаев А., Шажаяева І.А.

Зерттеуді жүргізу – Бегимбекова Л.М., Алиева Ә.Н., Бархыбаева Н.А.

Нәтижелерді растау – Бегимбекова Л.М., Алиева Ә.Н., Бархыбаева Н.А., Мусаев А., Шажаяева І.А.

Қолжазба жобасын жазу – Түпнұсқа жобасын дайындау – Бегимбекова Л.М., Алиева Ә.Н., Бархыбаева Н.А., Мусаев А., Шажаяева І.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.

Information about the authors:

L.M. Begimbekova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77718860632, e-mail: lazzat.begimbekova@ayu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-8711>;

E.N. Aliyeva (corresponding author) – Master Student, Senior lecturer at the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77075632509, e-mail: elnara.aliyeva@ayu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3877-2412>;

A. Mussayev – Teacher at the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, e-mail: dr.abdu@mail.ru, tel. +77026407281, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2270-1727>;

N.A. Barkhybayeva – Senior lecturer at the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77085754095, e-mail: nazira.barhibayeva@ayu.edu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6888-578X>;

I.A. Shazhaeva – Resident of the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77027304488, e-mail: ishazhayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7343-7822>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – L.M. Begimbekova, E.N. Aliyeva, A. Mussayev, N.A. Barkhybayeva, I.A. Shazhaeva

Investigation – L.M. Begimbekova, E.N. Aliyeva, N.A. Barkhybayeva

Validation – L.M. Begimbekova, E.N. Aliyeva, A. Mussayev, N.A. Barkhybayeva, I.A. Shazhaeva

Writing – Original Draft Preparation – L.M. Begimbekova, E.N. Aliyeva, A. Mussayev, N.A. Barkhybayeva, I.A. Shazhaeva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.60-66>
УДК: 618.2–06:616-056.52:616.155.194–084

Original research
Оригинальное исследование

Анемиясы бар жүктілерді семіздік пен қабынудың гематологиялық маркерлерінің байланысы

Д.Ж. Тайжанова¹, Ж. Рүстембекқызы¹, Ж.Т. Амирбекова¹, Э.В. Комличенко²,
О.А. Понамарева¹, С.У. Жанабаева¹, Б.М. Телегенова¹

¹Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²Перинатология және педиатрия институты «В.А. Алмазов атындағы Ұлттық медициналық ғылыми орталық», Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы

АНДАТПА

Өзектілігі: Семіздік – бұл денсаулыққа зиян келтіретін майдың қалыптан тыс немесе шамадан тыс жиналуы. Көптеген зерттеулер семіздіктің қабынуға әкелетінін және жүктіліктің нашар нәтижелерін тудыратынын көрсетті. Біздің зерттеуде біз жүктілік барысында қабыну гематологиялық маркерлері мен семіздік арасындағы байланысты зерттеуді мақсат еттік.

Зерттеудің мақсаты – анемиясы бар жүкті әйелдердегі қабынудың гематологиялық маркерлері мен семіздік арасындағы байланысты бағалау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеулер Қарағанды қаласындағы облыстық клиникалық аурухана базасындағы перинаталдық орталықта жүргізілді. Зерттеуге 2021-2022 жылдары перинаталдық орталыққа түскен 92 жүкті әйел қатысты. Медициналық ұйымның электронды мұрағатындағы пациенттердің клиникалық деректеріне ретроспективті талдау жасалды. Барлық тексерілген әйелдер 4 топқа бөлінді: 1-топ (n=25) – іс жүзінде дені сау (семіздік пен анемиясы жоқ жүкті әйелдер); 2 топ (n=22) – семіздігі болмаған анемиясы бар жүкті әйелдер; 3-топ (n=23) – анемиясы болмаған семіздігі бар жүкті әйелдер; 4-топ (n=22) – семіздігі және анемиясы бар жүкті әйелдер.

Нәтижелері: Перифериялық қанның гематологиялық маркерлерін егжей-тегжейлі салыстырмалы талдауымыз барысында гемоглобин, эритроциттердің тұну жылдамдығы (ЭТЖ), лимфоциттер, таяқша ядролық нейтрофилдер және эозинофилдер параметрлері бойынша топтар арасында ($p > 0,05$) статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті. Манна-Уитни критерийі бойынша жұптық тексеру барысында 3 және 4 (семіздігі бар жүктілер) топтарында бірқатар гематологиялық көрсеткіштердің мәндері: эритроциттер, тромбоциттер және гематокрит бойынша эквивалентті болып шықты. Сонымен қатар, лейкоциттер, таяқша ядролық нейтрофилдер, лимфоциттер және эозинофилдер деңгейі де 3 және 4 топтарда (семіздігі бар әйелдер) 1 және 2 топтағы әйелдерге (семіздігі жоқ әйелдер) қарағанда жоғары болды ($p < 0,05$).

Қорытынды: Қабыну үрдісін көрсететін гематологиялық көрсеткіштер (лейкоциттер, нейтрофилдер және лимфоциттер) іс жүзінде дені сау (семіздігі мен анемиясы жоқ) және анемиясы бар жүкті әйелдер топтарына қарағанда семіздігі бар топтардағы жүкті әйелдерде жоғары нәтижелер берді. Бұл жүкті әйелдердегі қолайсыз акушерлік және неонаталдық нәтижелерді болжауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: жүктілік, семіздік, ДМИ, анемия, қабыну маркерлері.

Ассоциация ожирения с гематологическими показателями воспаления у беременных

Д.Ж. Тайжанова¹, Ж. Рүстембекқызы¹, Ж.Т. Амирбекова¹, Э.В. Комличенко²,
О.А. Понамарева¹, С.У. Жанабаева¹, Б.М. Телегенова¹

¹Қарағандық медицина университеті, Қарағанды, Республика Қазақстан;

²Институт перинатологии и педиатрии «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Ожирение – это аномальное или чрезмерное накопление жира, вредного для здоровья. Многие исследования показали, что ожирение вызывает воспалительную реакцию, что приводит к анемии и другим неблагоприятным исходам беременности. В нашем исследовании мы стремились изучить связь между гематологическими маркерами воспаления и ожирением во время беременности.

Цель исследования – оценить взаимосвязь гематологических маркеров воспаления и ожирения у беременных с анемией.

Материалы и методы: Исследования проводились в перинатальном центре на базе областной клинической больницы города Караганды. В исследовании приняли участие 92 беременные женщины, поступившие в перинатальный центр в 2021-2022 годах. Ретроспективно проанализированы клинические данные пациентов, находящиеся в электронном архиве медицинской организации. Данные беременные женщины были разделены на 4 группы. 1 группа (n=25) – практически здоровые (беременные без ожирения и анемии); 2-я группа (n=22) – беременные с анемией, без ожирения; 3-я группа (n=23) – беременные с ожирением, без анемии; 4 группа (n=22) – беременные с ожирением и анемией.

Результаты: В ходе детального сравнительного анализа гематологических маркеров периферической крови выявлены статистически значимые различия ($p > 0,05$) между группами по показателям гемоглобина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов. По критерию Манна-Уитни значения ряда гематологических показателей: эритроцитов, тромбоцитов и гематокрита были эквивалентными в 3 и 4 группах. Кроме того, уровень лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов в этих группах (3 и 4 группы) был выше, чем в 1 и 2 группе (женщины без ожирения) ($p < 0,05$).

Заключение: Гематологические маркеры воспаления (лейкоциты, нейтрофилы и лимфоциты) были выше у беременных с ожирением, чем в группах здоровых беременных женщин (без ожирения и анемии) и с анемией. Это может прогнозировать неблагоприятные акушерские и неонатальные исходы у беременных женщин.

Ключевые слова: беременность, ожирение, воспаление, ИМТ, анемия, маркеры воспаления

Для цитирования: Тайжанова Д.Ж., Рүстембекқызы Ж., Амирбекова Ж.Т., Комличенко Э.В., Понамарева О.А., Жанабаева С.У., Телегенова Б.М. Ассоциация ожирения с гематологическими показателями воспаления у беременных. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:60-66. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.60-66>



Association of obesity with hematological indicators of inflammation in pregnant women

D.J. Taizhanova¹, Z. Rustembekkyzy¹, Z.T. Amirbekova¹, E.V. Komlichenko²,
O.A. Ponamareva¹, S.U. Zhanabaeva¹, B.M. Telegenova¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²Institute of Perinatology and Pediatrics "V.A. Almazov National Medical Research Center,"
St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance: Obesity is the abnormal or excessive accumulation of fat that is harmful to health. Many studies have shown that obesity causes an inflammatory response, leading to anemia and other adverse pregnancy outcomes. In our study, we aimed to examine the association between hematological markers of inflammation and obesity during pregnancy.

The study aimed to evaluate the relationship between hematological markers of inflammation and obesity in pregnant women with anemia. **Materials and Methods:** The studies were conducted in the perinatal center at the regional clinical hospital in Karaganda. The clinical study enrolled 92 pregnant women between 2021 and 2022. Clinical data of patients located in the electronic archive of a medical organization was retrospectively analyzed. All examined women were divided into 4 groups: group 1 (n=25) – practically healthy (pregnant women without obesity and anemia); Group 2 (n=22) – pregnant women with anemia without obesity); Group 3 (n=23) – obese pregnant women without anemia; Group 4 (n=22) – pregnant women with obesity and anemia.

Results: A detailed comparative analysis of hematological markers of peripheral blood revealed statistically significant differences ($p > 0.05$) between groups in hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), lymphocytes, band neutrophils and eosinophils. According to the Mann-Whitney test, the values of a few hematological parameters: red blood cells, platelets and hematocrit were equivalent in the 3 and 4 groups (obese pregnant women). In addition, the level of leukocytes, band neutrophils, lymphocytes and eosinophils in these groups was higher than 1 and 2 groups (women without obesity) ($p < 0.05$).

Conclusion: Hematological markers of inflammation (leukocytes, neutrophils, and lymphocytes) were higher in pregnant women with obesity than in groups of healthy pregnant women (without obesity and anemia) and with anemia. It may predict adverse obstetric and neonatal outcomes in pregnant women.

Keywords: pregnancy, obesity, inflammation, BMI, anemia, markers of inflammation.

How to cite: Taizhanova DJ, Rustembekkyzy Z, Amirbekova ZT, Komlichenko EV, Ponamareva OA, Zhanabaeva SU, Telegenova BM.

Association of obesity with hematological indicators of inflammation in pregnant women. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:60-66.
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.60-66>

Кіріспе: Семіздік – адам денсаулығына зиян келтіретін дене майының қалыптан тыс немесе шамадан тыс жиналуы болып табылады [1]. Дүние жүзінде 1 миллиардтан астам адам семіздікке шалдыққан (650 миллион ересектер, 340 миллион жасөспірімдер және 39 миллион балалар) және бұл үрдіс өсуде. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) 2025 жылға қарай артық салмақ немесе семіздік (167 миллион ересектер мен балалар) салдарынан халықтың денсаулығы нашарлайды деп болжайды [2]. Ересектердегі семіздік пен артық салмақты диагностикалау үшін дене салмағының индексі (ДСИ) пайдаланылады, ол дене салмағының бойға (кг/м²) қарапайым қатынасы болып табылады. ДДҰ семіздікті ДСИ көрсеткіштері бойынша келесі топтарға жіктеді: дене салмағының аздығы (<18,5 кг/м²), қалыпты салмақ (18–24,9 кг/м²), артық салмақ (25–29,9 кг/м²), семіздік 1 дәрежелі (30–34,9 кг/м²), семіздік 2 дәрежелі (35–39,9 кг/м²) және семіздік 3 дәрежелі (>40 кг/м²) [2].

Жүкті әйелдердегі семіздік гестациялық қант диабеті, преэклампсия, құрсақішілік өсудің шектелуі, туа біткен аномалиялар, ұрықтың жағдайына асқинулар, өлі туу, нәресте өлімі, шала туылу, кесар тілігі және жаңа туған нәрестелердің Апгар бойынша төмен көрсеткіші үшін қауіп факторы екендігі туралы деректер бар [3, 4, 5, 6, 7]. Репродуктивті жастағы семіздігі бар әйелдерде макрофагтар қабыну үдерісін бастайтыны және қабынуға қарсы цитокиндердің (ісік некрозының факторы (TNF- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), моноциттік хемотрактанты ауқыз 1 (MCP 1), трансформациялаушы өсу факторы β (TGF- β) [7], С-реактивті ауқыз (CRP) және лептин) жоғары деңгейінің секрециясын қоздыратыны белгілі [8].

Семіздік сонымен қатар темірдің реттелу жолында қабыну медиаторларының болуымен байланысты, осыған байланысты темір тапшылығының жоғары қа-

уі туындайды. Интерлейкин-6 гепсидин экспрессиясын индукциялайтынын көрсететін зерттеулер бар, бұл темірдің ішекте сіңуін және темірдің макрофагтардан ағуын реттеуді нашарлатады [9]. Ұрықтың қалыпты өсуі мен дамуы жүктілік кезінде анадағы темірдің жеткілікті болуына байланысты. Жүктіліктің физиологиялық ағымында гепсидин деңгейінің төмендеуі ұрыққа жеткілікті мөлшерде темірдің тасымалдануын қамтамасыз етеді [10, 11]. Ал семіздік жүктілік кезінде гепсидиннің шамадан тыс түзілуімен байланысты және сәйкесінше темір қорының азаюымен және оның ұрыққа берілуімен бірге жүреді [12, 13]. Семіздікте тері астындағы және висцеральды майлы тіндердегі артық темір адипонектин экспрессиясымен кері байланыста болады және инсулинге төзімділік пен метаболикалық асқинулардың дамуына ықпал етеді [14]. Әдебиеттерде жүктілік кезіндегі семіздіктің темір алмасуына $p < 0,05$ теріс әсер ету фактісін бекітуден бастап [12, 13] мұндай әсерді жоққа шығаруға маңызды айырмашылықтарды көрсетті, қарама-қайшы деректерде бар [15].

Зерттеушілердің семіздік пен анемия арасындағы байланыс сипаты туралы екіұшты деректер [12, 13, 15] жүкті әйелдердегі семіздік кезінде темір тапшылығы бар анемияның даму механизмін одан әрі зерттеуге қызығушылықты анықтайды.

Перифериялық қанның кейбір гематологиялық көрсеткіштері (NLR-нейтрофил/лимфоциттердің арақатынасы, PLR-тромбоциттер/лимфоциттердің арақатынасы, RDW-қызыл қан клеткаларының таралу ені және PCT-тромбокрит) жүректің ишемиялық ауруын, аутоиммунды ауруларды, қабыну ауруларын, гинекология және асқазан-ішек жолдарының ісіктерін диагностикалауда болжамдық мәнге ие. [16]. Сонымен қатар, бұл гематологиялық маркерлер қабыну процестері кезінде, сондай-ақ



жүктілік кезінде кейбір патологиялық жағдайларда (гестациялық қант диабеті, жедел аппендицит, през-клампсия және т.б.) жоғарылайтыны мәлім [17].

Зерттеудің мақсаты – анемиясы бар жүкті әйелдердегі қабынудың гематологиялық маркерлері мен семіздік арасындағы байланысты бағалау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеулер Қарағанды қаласындағы облыстық клиникалық аурухана базасындағы перинаталдық орталықта жүргізілді. Зерттеуге 2021-2022 жылдары перинаталдық орталыққа түскен 92 жүк-

ті әйел қатысты. Медициналық ұйымның электронды мұрағатындағы пациенттердің клиникалық деректеріне ретроспективті талдау жасалды. Барлық тексерілгендер 4 топқа бөлінді: 1-топ (n=25) – іс жүзінде дені сау (семіздік пен анемиясы жоқ жүкті әйелдер); 2 топ (n=22) – семіздігі болмаған анемиясы бар жүкті әйелдер); 3-топ (n=23) – анемиясы болмаған семіздігі бар жүкті әйелдер; 4-топ (n=22) – семіздігі және анемиясы бар жүкті әйелдер.

Демографиялық деректер (жасы, жүктілік паритеті) барлық субъектілер үшін егжей-тегжейлі талданды.

Кесте 1 – Әйелдердің демографиялық деректері

Көрсеткіштер	Семіздігі бар әйелдер (n=47)	Семіздігі жоқ әйелдер (n=45)	P деңгейі
Жасы	26 (18-40)	28 (18-40)	p=0,816
Жүктілік паритеті	3 (0-6)	3 (0-6)	p=0,781

Table 1 – Demographic data of women

Indicators	Obese women (n=47)	Non-obese women (n=45)	P level
Age	26 (18-40)	28 (18-40)	p=0.816
Pregnancy parity	3 (0-6)	3 (0-6)	p=0.781

1-кестеде көрсетілгендей, демографиялық көрсеткіштерді бағалау кезінде (жасы, жүктілік паритеті) топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылық анықталмады (p>0,05).

Перинаталдық орталыққа госпитализациялау сатысында перифериялық қанның зертханалық көрсеткіштерін анықтау және интерпретациялау жүргізілді: гемоглобин, гематокрит, лейкоциттер, нейтрофилдер, лимфоциттер, тромбоциттер, эозинофилдер, базофилдер секілді параметрлері бойынша. Гемограмма параметрлеріне әлеуетті әсер етуі мүмкін дәрілерді қабылдап тексерілгендер бұл зерттеуге кірген жоқ. Бұл зерттеу институттық этика комитетінің мақұлдауынан өтті.

Статистикалық талдау: Алынған ғылыми деректер STATISTICA 10 (StatSoft) бағдарламасының көмегімен талданды. Зерттеу топтарында сандық деректердің қа-

лыпты емес таралуына байланысты (Шапиро-Уилк сынағамасы бойынша, p<0,05), Ме (медиана), Q25% - төменгі квантил және Q75% - жоғарғы квантил сипаттамалық статистика үшін пайдаланылды. Көрсеткіштерді салыстыру параметрлік емес сынақтармен жүргізілді. Бірнеше топтарды салыстыру үшін Краскел-Уоллис тесті қолданылды. p <0,05 мәні статистикалық маңызды деп саналды және жұптық салыстыру үшін Манна-Уитни Z сынағы қолданылды.

Нәтижелері: Перифериялық қанның гематологиялық маркерлерін егжей-тегжейлі салыстырмалы талдауымыз барысында гемоглобин, эритроциттердің тұну жылдамдығы (ЭТЖ), лимфоциттер, таяқша ядролық нейтрофилдер және эозинофилдер параметрлері бойынша топтар арасында (p<0,05) статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті (2-кесте).

Кесте 2 – Жүкті әйелдердің гематологиялық көрсеткіштерін салыстырмалы бағалау

Көрсеткіштер	1 топ	2 топ		3 топ		4 топ		Краскел-Уоллис критерийі	
	Me	Q25- Q75	Me	Q25- Q75	Me	Q25- Q75	Me		Q25- Q75
Гемоглобин	125,0	118,0-130,0	104,0	99,0-106,0	116,0	113,0-124,0	104,0	98,0-108,0	H=66,597 p=0,00
ЭТЖ	30,0	26,0-30,0	33,0	31,0-38,0	35,0	33,0-36,0	38,0	33,0-39,0	H=30,169 p=0,000
Лейкоциттер	8,4	7,7-10,7	9,95	8,0-12,4	10,5	8,3-12,0	11,5	8,7-14,5	H=6,725 p=0,081
Лимфоциттер	20,0	14,0-24,0	21,5	16,0-29,0	17,0	15,0-22,0	15,0	10,0-19,0	H=14,278 p=0,003
Моноциттер	4,0	3,0-4,0	4,0	3,0-4,0	4,0	3,0-5,0	4,0	3,0-5,00	H=0,392 p=0,942
Таяқша ядролық нейтрофилдер	2,0	2,0-3,0	2,0	1,0-4,0	7,0	4,0-8,0	7,0	6,0-9,00	H=35,714 p=0,000
Сегментті ядролық нейтрофилдер	71,0	68,0-76,0	71,0	65,0-74,0	70,0	64,0-72,0	72,0	69,0-74,00	H=2,920 p=0,404
Эозинофилдер	2,0	2,0-3,0	2,0	1,0-3,0	3,0	2,0-4,0	2,0	2,0-4,00	H=10,841 p=0,013



Table 2 – Comparative assessment of hematological indicators of pregnant women

Indicators	1 group		2 group		3 group		4 group		Kruskal-Wallis criteria
	Me	Q25- Q75	Me	Q25- Q75	Me	Q25- Q75	Me	Q25- Q75	
Hemoglobin	125.0	118.0-130.0	104.0	99.0-106.0	116.0	113.0-124.0	104.0	98.0-108.0	H=66.597 p=0.00
Erythrocyte Sedimentation Rate	30.0	26.0-30.0	33.0	31.0-38.0	35.0	33.0-36.0	38.0	33.0-39.0	H=30.169 p=0.000
Leukocytes	8.4	7.7-10.7	9.95	8.0-12.4	10.5	8.3-12.0	11.5	8.7-14.5	H=6.725 p=0.081
Lymphocytes	20.0	14.0-24.0	21.5	16.0-29.0	17.0	15.0-22.0	15.0	10.0-19.0	H=14.278 p=0.003
Monocytes	4.0	3.0-4.0	4.0	3.0-4.0	4.0	3.0-5.0	4.0	3.0-5.00	H=0.392 p=0.942
Bacillus nucleated neutrophils	2.0	2.0-3.0	2.0	1.0-4.0	7.0	4.0-8.0	7.0	6.0-9.00	H=35.714 p=0.000
Segmented nuclear neutrophils	71.0	68.0-76.0	71.0	65.0-74.0	70.0	64.0-72.0	72.0	69.0-74.00	H=2.920 p=0.404
Eosinophils	2.0	2.0-3.0	2.0	1.0-3.0	3.0	2.0-4.0	2.0	2.0-4.00	H=10.841 p=0.013

3-кестеде параметрлік емес Манн-Уитни сынағы арқылы барлық топтар арасындағы салыстырмалы жұптық талдау нәтижелері берілген.

Кесте 3 – Жүкті әйелдердің перифериялық гемограмма көрсеткіштерінің салыстырмалы сипаттамасы (Манна-Уитни Z критерийі бойынша топтарды жұптық салыстыру)

Көрсеткіштер	1 және 2 топтар		1 және 3 топтар		1 және 4 топтар		2 және 3 топтар		2 және 4 топтар		3 және 4 топтар	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
ЭТЖ	-3,885	0,000	-4,244	0,000	-4,680	0,000	-0,627	0,531	-1,379	0,168	-1,404	0,160
Лейкоциттер	-0,789	0,430	-1,156	0,248	-2,389	0,017	-0,318	0,751	-1,750	0,080	-1,590	0,112
Эритроциттер	2,047	0,041	0,981	0,327	3,798	0,000	-1,192	0,233	1,245	0,213	2,795	0,005
Гематокрит	5,203	0,000	2,799	0,005	5,396	0,000	-4,385	0,000	0,587	0,557	4,932	0,000
Тромбоциттер	-1,731	0,083	-0,458	0,647	-1,643	0,100	1,434	0,152	0,292	0,770	-1,222	0,222
Лимфоциттер	-1,497	0,134	0,290	0,772	2,343	0,019	1,869	0,062	3,549	0,000	2,259	0,024
Моноциттер	-0,177	0,859	-0,450	0,653	-0,547	0,584	-0,248	0,804	-0,361	0,718	-0,221	0,825
Таяқша ядролық нейтрофилдер	1,287	0,198	-3,231	0,001	-3,753	0,000	-4,477	0,000	-4,969	0,000	-0,908	0,364
Сегментті ядролық нейтрофилдер	0,460	0,646	1,231	0,218	-0,182	0,856	1,038	0,299	-0,543	0,587	-1,651	0,099
Эозинофилдер	1,422	0,155	-2,430	0,015	-0,738	0,460	-2,919	0,004	-1,769	0,077	1,352	0,176



Table 3 – Comparative characteristics of peripheral hemogram indicators of pregnant women (pairwise comparison of groups according to the Mann - Whitney Z criterion)

Indicators	Groups 1 and 2		Groups 1 and 3		Groups 1 and 4		Groups 2 and 3		Groups 2 and 4		Groups 3 and 4	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
Erythrocyte Sedimentation Rate	-3.885	0.000	-4.244	0.000	-4.680	0.000	-0.627	0.531	-1.379	0.168	-1.404	0.160
Leukocytes	-0.789	0.430	-1.156	0.248	-2.389	0.017	-0.318	0.751	-1.750	0.080	-1.590	0.112
Erythrocytes	2.047	0.041	0.981	0.327	3.798	0.000	-1.192	0.233	1.245	0.213	2.795	0.005
Hematocrit	5.203	0.000	2.799	0.005	5.396	0.000	-4.385	0.000	0.587	0.557	4.932	0.000
Platelets	-1.731	0.083	-0.458	0.647	-1.643	0.100	1.434	0.152	0.292	0.770	-1.222	0.222
Lymphocytes	-1.497	0.134	0.290	0.772	2.343	0.019	1.869	0.062	3.549	0.000	2.259	0.024
Monocytes	-0.177	0.859	-0.450	0.653	-0.547	0.584	-0.248	0.804	-0.361	0.718	-0.221	0.825
Bacillus nucleated neutrophils	1.287	0.198	-3.231	0.001	-3.753	0.000	-4.477	0.000	-4.969	0.000	-0.908	0.364
Segmented nuclear neutrophils	0.460	0.646	1.231	0.218	-0.182	0.856	1.038	0.299	-0.543	0.587	-1.651	0.099
Eosinophils	1.422	0.155	-2.430	0.015	-0.738	0.460	-2.919	0.004	-1.769	0.077	1.352	0.176

Айта кету керек, 3 және 4 топтарда (семіздігі бар жүкті әйелдер) бірқатар гематологиялық көрсеткіштердің мәндері: эритроциттер, тромбоциттер және гематокрит бойынша эквивалентті болып шықты. Сонымен қатар, лейкоциттер, таяқша ядролық нейтрофилдер, лимфоциттер және эозинофилдер деңгейі де 3 және 4 топтарда (семіздігі бар жүкті әйелдер) 1 (дені сау жүкті әйелдер) және 2 (семіздігі жоқ бірақ анемиясы бар жүкті әйелдер) топтарына қарағанда жоғары болды ($p < 0,05$).

Талқылау: Семіздік сияқты созылмалы қабыну жағдайлары гранулоциттердің өндірісін арттыру арқылы лейкоциттер деңгейінің жоғарылауына әкеледі [18, 19]. Нейтрофилдердің метаболикалық синдроммен байланысты екенін көрсететін зерттеулер бар [18]. Нейтрофилдердің жоғары саны гестациялық қант диабетімен және мерзімінен бұрын босанумен байланысты екені белгілі [18]. Біздің зерттеуімізде қабынуға тікелей байланысты ақ қан жасушаларының, нейтрофилдердің және лимфоциттердің деңгейі 3 және 4 (семіздігі бар жүкті әйелдер) топтарда айтарлықтай жоғары екенін анықтадық. Бұл біздің гипотезаны растайды. Айналымдағы лейкоциттер иммундық жүйенің негізгі құрамдас бөлігін құрайтын жасушалардың әртүрлі тобы болып табылады [8]. Олар цитокиндердің негізгі көзі болып табылады және семіздік кезінде май тініндегі иммундық жасушаларға инфильтрациялануы мүмкін [14, 17]. Тромбоциттер ағзаның қан ұю механизмдерінде рөл атқарып қана қоймай, сонымен қатар иммундық жауаптың, аллергиялық реакциялардың және қабынудың дамуымен байланысты екенін көрсететін дәлелдер бар [17, 19]. Біздің зерттеуімізде тромбоциттер деңгейі бойынша топтар арасында ешқандай айырмашылық болмады.

Біздің зерттеуіміздің шектеулеріне ретроспективті сипат, бір орталықта ғана жүргізілуі, пациенттердің шектеулі саны және гематологиялық маркерлерден басқа қабыну маркерлеріне тестілеудің болмауы жатады. Сонымен қатар, біз қабыну маркерлерінің гестациялық және неонатальды салдарын зерттеген жоқпыз. Жүктілікке дейінгі семіздік пен қабыну маркерлері арасындағы байланысты көрсететін зерттеулер болған жоқ. Анадағы семіздік пен қабынудың акушерлік нәтижелерін зерттейтін әрі қарай перспективалық жобаланған, рандомизацияланған бақыланатын клиникалық зерттеулер қажет.

Қорытынды: Қабыну үрдісін көрсететін гематологиялық көрсеткіштер (лейкоциттер, нейтрофилдер және лимфоциттер) іс жүзінде дені сау (семіздігі мен анемиясы жоқ) және анемиясы бар жүкті әйелдер топтарына қарағанда семіздігі бар топтардағы жүкті әйелдерде жоғары нәтижелер берді. Семіздік пен қабыну арасындағы бұл байланыс гепсидиннің экспрессиясын индукциялау арқылы темірдің тасымалдануын нашарлатып, кейін жүкті әйелдер мен ұрықтағы анемияның дамуына ықпал етеді. Бұл жүкті әйелдердегі қолайсыз акушерлік және неонаталдық нәтижелерді болжауға мүмкіндік береді.

Получено/Received/Жіберілді: 09.02.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 19.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024



ӘДЕБИЕТТЕР/REFERENCES

1. Nishtar S, Gluckman P, Armstrong T. Ending childhood obesity: a time for action. *Lancet*. 2016;387(10021):825-827. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00140-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00140-9)
2. World Health Organization Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. Updated 2022 May 02; cited 2024 February 09. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>
3. Liu K, Chen Y, Tong J. Association of maternal obesity with preterm birth phenotype and mediation effects of gestational diabetes mellitus and preeclampsia: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;459. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04780-2>
4. Lewandowska M, Więckowska B, Sajdak S. Pre-Pregnancy Obesity, Excessive Gestational Weight Gain, and the Risk of Pregnancy-Induced Hypertension and Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2020;9:1980. <https://doi.org/10.3390/jcm9061980>
5. Chioma A, Ikedionwu DD, Korede K, Yusuf SI, Abraham A, Salinas-Miranda HM. Pre-pregnancy maternal obesity, macrosomia, and risk of stillbirth: A population-based study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive/Biology*. 2020;252:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.004>
6. Vetterlein J, Doehmen CAE, Voss H. Antenatal risk prediction of shoulder dystocia: influence of diabetes and obesity: a multicenter study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304:1169-1177. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06041-7>
7. Тайжанова Д., Рустембеккызы Ж., Амирбекова Ж., Комличенко Э., Понамарева О., Жанабаева С. Исходы беременности у женщин с предгестационным ожирением. Репрод. мед. 2023;54:109-115.
Tajzhanova D, Rustembekkyzy Zh, Amirbekova Zh, Komlichenko Je, Ponamareva O, Zhanabaeva S. Pregnancy outcomes in women with pregestational obesity. *Reproduktivnaja medicina*. 2023;54:109-115. (In Russian) <https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.109-115>
8. Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine*. 2009;47:61-64. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.05.004>
9. Flynn A, Begum S, White S. Relationships between maternal obesity and maternal and neonatal iron status. *Nutrients*. – 2018. – 10. – P.1000. <https://doi.org/10.3390/nu10081000>
10. Hedengran KK, Nelson D, Andersen MR. Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency—a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:1506-1508. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1052396>
11. Kulik-Rechberger B, Kościeszka A, Szponar E. Hepcidin and iron status in pregnant women and full-term newborns in first days of life. *Ginekol Pol*. 2016;87:288-292. <https://doi.org/10.17772/gp/62202>
12. Garcia-Valdes L, Campoy C, Hayes H. The impact of maternal obesity on iron status, placental transferrin receptor expression and hepcidin expression in human pregnancy. *Int J Obes*. 2015;39:571-578. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.3>
13. Nazif HK, Abd El-Shaheed A, El-Shamy K. Study of serum hepcidin as a potential mediator of the disrupted iron metabolism in obese adolescents. *Int J Health Sci*. 2015;9:167-174. <https://doi.org/10.12816/0024114>
14. Pihan-Le Bars F, Bonnet F, Loréal O. Indicators of iron status are correlated with adiponectin expression in adipose tissue of patients with morbid obesity. *Diabetes Metab*. 2016;42:105-111. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.10.007>
15. Koenig MD, Klikuszowian E, O'Brien KO, Pauls H, Steffen A, DeMartelly V, Ruchob R, Welke L, Hemphill N, LaBomascus B, Pezley L, McLeod A, Hirsch B, Ferrans CE, Tussing-Humphreys L. Prepregnancy Obesity Is Not Associated with Iron Utilization during the Third Trimester. *J Nutr*. 2020;150(6):1397-1404. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa065>
16. Vilchez G, Lagos M, Kumar K, Argoti P. Is mean platelet volume a better biomarker in pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:982-990. <https://doi.org/10.1111/jog.13312>
17. Çintesun E, Çintesun FN, Ezveci H, Akyürek F, Çelik C. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. *J Lab Physicians*. 2018;10:316-319. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_144_17
18. Kamran H, Reza T, Nahid H, Atefe HS, Taghi HS, Azam P. Gestational diabetes mellitus and inflammatory biomarkers of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers*. 2021;6(26):491-498. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1926542>
19. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions, Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;1(21):9-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>

Авторлар туралы мәліметтер:

Тайжанова Д.Ж. – медицина ғылымдарының кандидаты, ішкі аурулар кафедрасының профессоры, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77017435660, e-mail: taizhanova_kgma@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>;

Рүстембекқызы Ж. (хат жазушы автор) – докторант, акушерлік, гинекология және перинатология кафедрасының оқытушы-зерттеушісі, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77712596133, e-mail: jansaya-92-kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1027-2766>;

Амирбекова Ж.Т. – PhD, акушерлік, гинекология және перинатология кафедрасының меңгерушісі, ассоциирленген профессоры, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>.

Комличенко Э.В. – медицина ғылымдарының кандидаты, профессор, Перинатология және педиатрия институты «В.А. Алмазов атындағы Ұлттық медициналық ғылыми орталық», Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы, тел. +781266037 06, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>;

Понамарева О.А. – биомедицина кафедрасының меңгерушісі, ассоциирленген профессоры, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77013225277, e-mail: ponamareva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0222-5794>;

Жанабаева С.У. – акушерлік, гинекология және перинатология кафедрасының ассоциирленген профессоры, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77014015954, e-mail: Zhanabayeva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3451-6633>;

Телегенова Б.М. – отбасылық медицина кафедрасының оқытушысы, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77025457734, e-mail: Telegenova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5817-6955>;

Авторлардың қосқан үлесі:

Тұжырымдаманы әзірлеу, ғылыми жобаны әкімшілік басқару, қолжазба жазу – қарау және редакциялау – Тайжанова Д.Ж., Рүстембекқызы Ж., Амирбекова Ж.Т., Комличенко Э.В., Понамарева О.А., Жанабаева С.У., Телегенова Б.М.

Зерттеуді жүргізу – Комличенко Э.В., Понамарева О.А., Жанабаева С.У.

Нәтижелерді растау – Тайжанова Д.Ж., Рүстембекқызы Ж., Амирбекова Ж.Т., Комличенко Э.В., Телегенова Б.М.

Қолжазба жобасын жазу – Түпнұсқа жобасын дайындау – Тайжанова Д.Ж., Рүстембекқызы Ж., Амирбекова Ж.Т., Комличенко Э.В., Понамарева О.А., Жанабаева С.У., Телегенова Б.М.

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Information about the authors:

D.J. Taizhanova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Internal Medicine Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017435660, e-mail: taizhanova_kgma@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>;

Z. Rustembekkyzy (corresponding author) – Doctoral Student, Teacher-Researcher at Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77712596133, e-mail: jansaya-92-kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1027-2766>;

Z.T. Amirbekova – PhD, Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Associate Professor, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>;

E.V. Komlichenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Institute of Perinatology and Pediatrics “V.A. Almazov National Medical Research Center,” St. Petersburg, Russian Federation, tel. +78126603706, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>;

O.A. Ponamareva – Head of the Biomedicine Department, Associate Professor, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77013225277, e-mail: ponamareva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0222-5794>;

S.U. Zhanabaeva – Associate Professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77014015954, e-mail: Zhanabayeva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3451-6633>;

B.M. Telegenova – Teacher of the Family Medicine Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77025457734, e-mail: Telegenova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5817-6955>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – D.J. Taizhanova, Z. Rustembekkyzy, Z.T. Amirbekova, E.V. Komlichenko, O.A. Ponamareva, S.U. Zhanabaeva, B.M. Telegenova

Investigation – E.V. Komlichenko, O.A. Ponamareva, S.U. Zhanabaeva

Validation – D.J. Taizhanova, Z. Rustembekkyzy, Z.T. Amirbekova, E.V. Komlichenko, B.M. Telegenova

Writing – Original Draft Preparation – D.J. Taizhanova, Z. Rustembekkyzy, Z.T. Amirbekova, E.V. Komlichenko, O.A. Ponamareva, S.U. Zhanabaeva, B.M. Telegenova

Financing: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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



<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.67-73>

УДК: 618.11-008.6

Literature Review
Обзор литературы

Особенности влияния синдрома поликистозных яичников на психосоматическое состояние женщин

Ж.Т. Амирбекова¹, А.Н. Панькова¹, Т.К. Мейрамова¹, Г.К. Мурзашева¹

¹Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой сложное репродуктивно-метаболическое заболевание, влияющее на различные аспекты фертильности. У большинства женщин фертильного возраста с СПКЯ диагностируется ожирение, которое усугубляет клинические проявления СПКЯ, ускоряет его манифестацию и в значительной степени способствует развитию осложнений. Известно, что у пациенток с ожирением в сочетании с СПКЯ, статистически значимо чаще выявляются артериальная гипертензия и метаболические нарушения: дислипидемия, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперурикемия, что суммарно увеличивает кардиоваскулярный риск. Факторы, влияющие на течение СПКЯ, до сих пор остаются предметом исследований.

Цель исследования – изучение особенностей влияния СПКЯ на психосоматическое состояние женщин, связи СПКЯ с ожирением, гиперплазией эндометрия, исходами беременности, кардиоваскулярными рисками.

Материалы и методы: В рамках изучения литературных данных проводился обзор научных исследований, опубликованных в базах Cochrane, CyberLeninka, PubMed. Глубина поиска – 10 лет (2013-2023 гг.). Нами было изучено 116 статей, из них включены в анализ 15 полнотекстовых статей. Критерии включения: полнотекстовые статьи, поисковые запросы и глубина поиска соответствовала требованиям. Критерии исключения: не имеет отношения к теме исследования, дублирующие публикации, не соответствует поисковым запросам.

Результаты: В данном литературном обзоре представлена информация, что СПКЯ выступает как фактор риска развития бесплодия, андрогензависимой дерматопатии, нарушений углеводного обмена, включая сахарный диабет 2 типа, дислипидемий, сердечно-сосудистых патологий, высокого уровня самопроизвольных абортов, гиперпластических процессов эндометрия, нарушений психологического статуса – депрессий, тревожных расстройств, а также онкологических заболеваний.

Заключение: У женщин фертильного возраста СПКЯ ассоциируется с более высоким риском бесплодия и кардиометаболических факторов риска, которые связаны с большей распространенностью избыточного веса и ожирения. Женщины с СПКЯ подвергаются более высокому риску осложнений во время беременности и родов, которые усугубляются ожирением до зачатия, гиперандрогенией, вероятностью более высокой прибавки веса во время беременности.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), беременность, бесплодие, гиперплазия эндометрия, ожирение, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые осложнения, выкидыши.

Для цитирования: Амирбекова Ж.Т., Панькова А.Н., Мейрамова Т.К., Мурзашева Г.К. Особенности влияния синдрома поликистозных яичников на психосоматическое состояние женщин. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:67-73. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.67-73>

Features of the effect of polycystic ovary syndrome on the psychosomatic state of women

Zh. T. Amirbekova¹, A. N. Pankova¹, T. K. Meiramova¹, G. K. Murzasheva¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a complex reproductive and metabolic disease affecting various aspects of fertility. Most women of fertile age with PCOS are diagnosed with obesity, which exacerbates the clinical manifestations of PCOS, accelerates its manifestation, and significantly contributes to the development of complications. It is known that in patients with obesity in combination with PCOS, arterial hypertension and metabolic disorders are statistically significantly more often detected: dyslipidemia, visceral obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, and hyperuricemia, which collectively increase cardiovascular risk. The factors influencing the course of polycystic ovary syndrome are still the subject of research.

The study aimed to study the peculiarities of the effect of PCOS on the psychosomatic state of women, the relationship of PCOS with obesity, endometrial hyperplasia, pregnancy outcomes, and cardiovascular risks.

Materials and Methods: As part of the study of literary data, a review of scientific studies published in the Cochrane, CyberLeninka, and PubMed databases was conducted. The search depth is 10 years (2013-2023). We studied 116 articles, of which 15 full-text articles were included and 101 were excluded. Criteria for inclusion of articles: full-text articles, search queries, and search depth met the requirements. Exclusion criteria: unrelated to the research topic, duplicate publications, does not match search queries.

Results: This literature review provides information that PCOS acts as a risk factor for infertility, androgen-dependent dermatopathy, disorders of carbohydrate metabolism, including type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular pathology, a high level of spontaneous abortions, endometrial hyperplastic processes, disorders of psychological status – depression, anxiety disorders; oncological diseases.

Conclusion: Women of fertile age with PCOS have a higher risk of infertility and cardiometabolic risk factors, which are compounded by a greater prevalence of overweight and obesity. Women with PCOS are at higher risk of complications during pregnancy and childbirth, which are exacerbated by pre-conception obesity, hyperandrogenism, and possibly higher weight gain during pregnancy.

Keywords: polycystic ovary syndrome, pregnancy, infertility, endometrial hyperplasia, obesity, insulin resistance, cardiovascular complications, miscarriages.

How to cite: Amirbekova ZhT, Pankova AN, Meiramova TK, Murzasheva GK. Features of the effect of polycystic ovary syndrome on the psychosomatic state of women. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:67-73. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.67-73>

Поликистозды аналық без синдромы бар әйелдердің психосоматикалық жағдайына әсер ету ерекшеліктері

Ж.Т. Амирбекова¹, А.Н. Панькова¹, Т.Қ. Мейрамова¹, Г.К. Мурзашева¹

¹Қарағанды медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Поликистозды аналық без синдромы (ПКОС) күрделі репродуктивті-метаболикалық ауруды білдіреді, фертильділіктің әр түрлі аспектілеріне әсер етеді. Поликистозды аналық без синдромы бар көптеген фертильді жастағы әйелдерде семіздік диагнозы қойылады, ол ПКОС клиникалық көріністерін күшейтеді, оның көрінісін тездетеді және асқинулардың дамуына айтарлықтай ықпал етеді. ПКОС-пен бірге семіздікке шалдыққан науқастарда артериялық гипертензия және метаболикалық бұзылулар статистикалық тұрғыдан едәуір жиі анықталатыны белгілі: дислипидемия, висцеральды семіздік, инсулинге төзімділік, гиперинсулинемия, гиперурикемия, бұл кардиоваскулярлық қауіпті арттырады. Поликистозды аналық без синдромының ағымына әсер ететін факторлар әлі де зерттеу тақырыбы болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – поликистозды аналық без синдромының әйелдердің психосоматикалық жағдайына әсер ету ерекшеліктерінің рөлін зерттеу, олардың ПКОС пен семіздік, ПКОС және эндометриялық гиперплазия, ПКОС және жүктілік нәтижелері, ПКОС және кардиоваскулярлық қауіптер арасындағы байланысын анықтау.

Материалдар мен әдістері: Әдеби деректерді зерттеу аясында Cochrane, CyberLeninka, PubMed базаларында жарияланған ғылыми зерттеулерге шолу жасалды. Іздеу тереңдігі 10 жыл (2013-2023). Біз 116 мақаланы зерттедік, оның ішінде 15 толық мәтінді мақала енгізілді, 101 мақала алынып тасталды. Мақалаларды қосу критерийі: толық мәтінді мақалалар, іздеу сұраулары және іздеу тереңдігі сұранысқа сәйкес келеді. Мақалаларды алынып тастау критерийлері: зерттеу тақырыбына қатысы жоқ, қайталанатын жарияланымдар, іздеу сұрауларына сәйкес келмейді.

Нәтижелері: Поликистозды аналық без синдромы бар фертильді жастағы әйелдерде бедеулік пен кардиометаболикалық қауіп факторларының қауіпі жоғары, бұл артық салмақ пен семіздіктің көбірек таралуымен күрделендіріледі. ПКОС бар әйелдерде жүктілік пен босану кезінде асқинулар қауіпі жоғары, бұл ұрықтануға дейінгі семіздікпен, гиперандрогениямен және жүктілік кезінде салмақтың жоғарылауымен күшейтіледі.

Қорытынды: Бұл әдеби шолуда ПКОС бедеуліктің, андрогенге тәуелді дермопатияның, көмірсулар алмасуының бұзылуының, соның ішінде 2 типті қант диабетінің, дислипидемияның, жүрек-қан тамырлары патологиясының, өздігінен түсік түсірудің жоғары деңгейінің, эндометрияның гиперпластикалық процестерінің, психологиялық мәртебенің бұзылуының – депрессияның, мазасыздықтың; онкологиялық аурулардың қауіп факторлары ретінде әрекет ететіндігі туралы ақпарат берілген.

Түйінді сөзде: поликистозды аналық без синдромы, жүктілік, бедеулік, эндометриялық гиперплазия, семіздік, инсулинге төзімділік, жүрек-қан тамырлары асқинулары, түсік.

Введение: На сегодняшний день высокий интерес к синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) обусловлен, с одной стороны, его достаточно широкой распространенностью у женщин репродуктивного возраста (каждая 15 женщина), а с другой стороны — не всегда правильным подходом врачей к диагностике и лечению СПКЯ.

Цель исследования – изучение особенностей влияния СПКЯ на психосоматическое состояние женщин, связи СПКЯ с ожирением, гиперплазией эндометрия, исходами беременности, кардиоваскулярными рисками.

Материалы и методы: В рамках изучения литературных данных проводился обзор научных исследований, опубликованных в базах Cochrane, CyberLeninka, PubMed. Глубина поиска – 10 лет (2013-2023 гг.). Нами было изучено 116 статей, из них включены в анализ 15 полнотекстовых статей, исключены 101 статей (рисунок 1). Критерий включения: полнотекстовые статьи, поисковые запросы и глубина поиска соответствовала требованиям. Критерии исключения: не имеет отношения к теме исследования, дублирующие публикации, не соответствует поисковым запросам.

Результаты: В зарубежных исследованиях доказано, что у большинства женщин с СПКЯ наблюдаются ановуляторные циклы, нерегулярные/обильные кровотечения, прыщи, гирсутизм и бесплодие [1]. СПКЯ связан с метаболическими изменениями, включая резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, раннее начало диабета 2 типа, ожирение,

метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Таким образом, СПКЯ является серьезной проблемой для многих женщин фертильного возраста, оказывающей воздействие на их психосоматическое состояние.

В последнее время СПКЯ активно исследуется как заболевание, характеризующееся репродуктивными, эндокринными, метаболическими и психосоматическими проявлениями. В данном литературном обзоре представлена новая информация о влиянии СПКЯ на психосоматическое состояние женщин фертильного возраста.

1. Связь между СПКЯ и ожирением и их влияние на психосоматическое состояние женщин фертильного возраста

Существенными патогенетическими звеньями ановуляции при СПКЯ являются инсулинорезистентность и потенцирующее ее ожирение. Ожирение прочно ассоциировано с серьезными неблагоприятными долгосрочными эффектами в виде сердечно-сосудистых, метаболических и репродуктивных нарушений [3].

Адипокины, такие как лептин, адипонектин и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), играют значимую роль в патогенезе репродуктивных дисфункций [4]. Лептин – продукт гена ожирения, его физиологическая роль заключается в регулировании чувства голода и сытости. Уровень лептина взаимосвязан с общим накоплением жировой ткани в организме, что также необходимо для полово-



Блок-схема PRISMA 2009

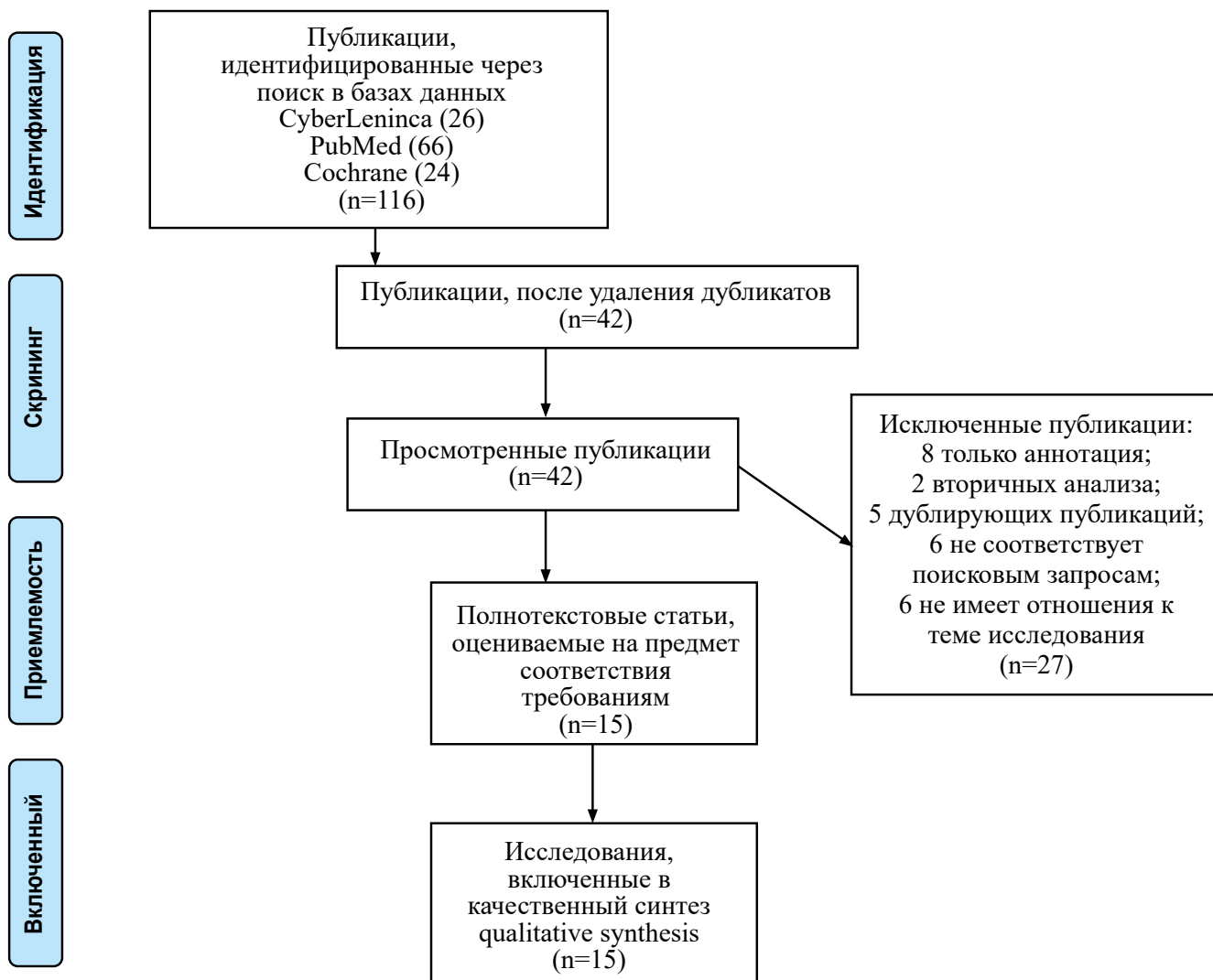


Рисунок 1 – Схема отбора источников для анализа
Figure 1 – Scheme of selecting sources for analysis

го созревания, установления регулярных менструальных циклов и поддержания фертильности. Повышение уровня лептина приводит к нарушениям развития эндометрия, секреции половых гормонов, фолликулогенеза и овуляции [5]. Снижение концентрации адипонектина обуславливает инсулинорезистентность и повышение ЛГ – зависимого биосинтеза андрогенов, что считается наиболее важным патогенетическим компонентом СПКЯ [5]. ФНО- α и интерлейкин-6 представляют основные медиаторы воспаления, влияющие на овариальную функцию, овуляцию, оплодотворение и имплантацию у женщин с СПКЯ [6].

Общность патогенетических механизмов ожирения и СПКЯ обуславливает схожие возможные осложнения. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что при СПКЯ чаще, чем в общей популяции, развиваются сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания вен и венозные тромбоэмболические осложнения [3].

2. СПКЯ и гиперплазия эндометрия

Был проведен обширный поиск литературы в PubMed. На основании изученных статей был сделан вывод, что ановуляция эндокринно-метаболические нарушения и воспаление могут разрушить эндометрий у пациенток с СПКЯ и привести к гиперплазии эндометрия, осложнениям беременности или даже раку. Несмотря на множество недавних исследований, связь между СПКЯ и аномальной функцией эндометрия до сих пор полностью не изучена. В будущем предстоит много работы для получения ответов на вопросы, связанные с СПКЯ и гиперплазией эндометрия.

У пациенток с СПКЯ, которые не планируют беременность, частота возникновения рака эндометрия существенно увеличивается из-за длительной нерегулярности менструаций [7].

В зарубежных источниках описывается, что у пациенток с СПКЯ эндометрий не может периодически отторгаться из-за сопутствующих нарушений развития



фолликулов и длительного отсутствия овуляции, а при стимуляции эстрогенами эндометрий продолжает утолщаться, что приводит к атипической гиперплазии или даже к канцерогенезу. Повышенный риск рака эндометрия при СПКЯ обычно объясняется хронической ановуляцией и, следовательно, длительным воздействием беспрепятственного эстрогена и отсутствием активности прогестерона [8].

СПКЯ и инсулинорезистентность могут привести к нарушению рецептивности эндометрия, гиперплазии и канцерогенезу. Ранние факторы риска гиперплазии эндометрия, инсулинорезистентность и повышенный уровень инсулина в значительной степени связаны с раком эндометрия. Это неоднократно подтверждает, что СПКЯ связан с метаболическими нарушениями.

Необходимо продолжить изучение вопроса СПКЯ и гиперплазии эндометрия.

3. СПКЯ и исходы беременности

Женщины фертильного возраста с СПКЯ обычно имеют такие исходы, как низкий уровень беременности, низкий уровень живорождения и высокий уровень аборт. Частота наступления беременности у пациенток с СПКЯ низкая даже при наличии эмбрионов высокого качества. Это указывает на то, что помимо ановуляции многие патологические проявления могут быть также связаны с микроокружением эндометрия.

Исследования показали, что у беременных женщин с СПКЯ в 3–4 раза выше частота гестационной гипертензии и преэклампсии из-за децидуализации/изменений плаценты и в 2 раза выше риск преждевременных родов по сравнению со здоровыми женщинами, и это, вероятно, связано с резистентностью эндометрия к прогестерону.

Женщины с СПКЯ подвергаются более высокому риску осложнений беременности и родов, включая гестационный диабет, гестационную гипертензию, преэклампсию, индукцию родов, кесарево сечение, преждевременные роды и крупноплодие. Связь СПКЯ с осложнениями беременности и родов изменяется в зависимости от фенотипа СПКЯ, целевой группы населения, этнического происхождения, индивидуального или семейного анамнеза метаболических, репродуктивных и потенциально психологических осложнений во время или вне беременности, а также образа жизни женщины [9].

Женщины с СПКЯ подвергаются повышенному риску внематочной беременности, пузырного заноса и выкидыша в основном после лечения бесплодия.

Имеются предположения что возраст, повышенный ИМТ, резистентность к инсулину и гиперандрогенный фенотип способствуют риску выкидыша у женщин с СПКЯ [9]. Одним из предполагаемых механизмов увеличения числа выкидышей и гиперандрогенного фенотипа является увеличение аномалий эндометрия. Существует также вероятность того, что пациентки с СПКЯ могут страдать от истмико-цервикальной недостаточности и, в свою очередь, иметь более высокий уровень преждевременных родов.

В послеродовом периоде у женщин с СПКЯ широко распространены проблемы с грудным вскармливанием, а осложнения беременности, включая сердечно-сосудистые расстройства и расстройства настроения, могут сохраняться в течение длительного периода времени.

Необходимо проводить мероприятия на прегравидарном этапе, такие как: коррекция гормонального баланса и состояния эндометрия, дотация фолатов с учетом генного полиморфизма, нормализация менструального

цикла и возобновление овуляции, снижение массы тела, психологическая поддержка супружеской пары [10].

4. СПКЯ и сердечно-сосудистые риски

Патогенез СПКЯ обычно включает резистентность к инсулину, которая приводит к ряду кардиометаболических нарушений (например, дислипидемии, гипертензии, непереносимости глюкозы, диабету и метаболическому синдрому), тем самым повышая риск развития у женщин сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца и инсульт.

Ожирение наблюдается у 35–60% женщин с СПКЯ. Худые женщины с СПКЯ также подвергаются большому риску развития непереносимости глюкозы и нарушений липидного профиля, чем женщины без СПКЯ с сопоставимым ИМТ. Адипоциты являются источником многих соединений паракринной и эндокринной активности. Некоторые из них также являются маркерами и медиаторами воспаления. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов в крови могут способствовать атеросклерозу и сердечно-сосудистым заболеваниям. Маркеры: IL-18, TNF, IL-6 и hs-CRP часто повышены у пациенток с СПКЯ. Увеличение маркеров воспаления может быть ранним индикатором риска развития инсулинорезистентности и атеросклероза, а также может стать полезным прогностическим терапевтическим инструментом для наблюдения за пациентами с СПКЯ: худыми, с избыточной массой тела и ожирением. Оценка концентрации маркеров воспаления может стать очень полезным тестом для оценки риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний задолго до их клинического проявления. Это также позволит провести соответствующую профилактику [11].

Субклинические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, такие как уровень кальция в коронарной артерии, С-реактивный белок, толщина интимы-медиа сонных артерий и эндотелиальная дисфункция, с большей вероятностью повышаются у женщин с СПКЯ. Хотя связь между СПКЯ и кардиометаболическими нарушениями хорошо известна, не совсем ясно, связан ли СПКЯ с субклиническими и клиническими ССЗ, независимо от этих факторов риска ССЗ. Вмешательства в образ жизни и контроль веса могут смягчить некоторые из этих будущих рисков ССЗ [12].

Недавние менделеевские рандомизированные исследования поставили под сомнение связь СПКЯ с ишемической болезнью сердца и инсультом. Будущие продольные исследования с четко определенными критериями СПКЯ и новыми генетическими методологиями могут помочь определить связь и причинно-следственную связь. Тем не менее, скрининг риска сердечно-сосудистых заболеваний остается критически важным в этой популяции пациентов, поскольку улучшение метаболического профиля и снижение риска ССЗ достижимы при сочетании управления образом жизни и фармакотерапии. Терапию статинами следует проводить у женщин с СПКЯ, у которых повышен риск атеросклеротических ССЗ. Если риск ССЗ не ясен, измерение субклинического атеросклероза (бляшек в сонных артериях или кальция в коронарной артерии) может быть полезным инструментом для принятия совместного решения о начале терапии статинами. Другие лекарства, такие как метформин и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, также могут быть полезны для снижения риска ССЗ у инсулинорезистентных групп населения. Необходимы дополнитель-



ные исследования, чтобы определить наилучшие пути снижения риска ССЗ, связанных с СПКЯ [13].

5. СПКЯ и тревожные состояния (или депрессии)

Расстройства психического здоровья часто являются следствием гормональных нарушений, которые сопровождают СПКЯ.

На основании пока еще относительно небольшого количества исследований можно наблюдать повышенную распространенность различных психических расстройств у женщин с СПКЯ. К ним относятся: депрессия, генерализованное тревожное расстройство, расстройства личности, социофобия, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и расстройства пищевого поведения. Биполярное аффективное расстройство, шизофрения и другие психотические расстройства также наблюдались у женщин с СПКЯ чаще, чем в общей популяции. Более высокая распространенность психических расстройств у пациентов с СПКЯ, особенно депрессии и тревожных расстройств, может быть обусловлена как гиперандрогенией, так и возникающими соматическими симптомами. Эти симптомы, несомненно, могут стигматизировать женщин и снижать качество их жизни [14].

В исследовании, которое проводилось в Польше в 2021 году, включало 230 женщин с СПКЯ и 199 здоровых людей. Женщины с СПКЯ имели более высокий уровень тревожности и депрессии, более низкую устойчивость к эгоизму по сравнению со здоровыми женщинами. Женщины с СПКЯ использовали пассивные стратегии преодоления стресса значительно чаще, чем здоровые женщины. Проживание в сельской местности, более низкий уровень образования и бездетность повышают уровень тревожности. Аналогичным образом, возраст старше 30 лет, проживание в сельской местности, более низкий уровень образования, бездетность и ожирение повышали уровень депрессии у женщин с СПКЯ. Низкий уровень самоустойчивости и пассивные стратегии преодоления стресса являются предикторами высокого уровня тревожности и депрессии у женщин с СПКЯ [15].

Женщин с СПКЯ следует обследовать на предмет тревожности и депрессии. Их также следует проверить, есть ли у них ресурсы для того, чтобы справиться с хроническим стрессом, чтобы оптимизировать терапевтические вмешательства.

Обсуждение: В ходе проведенного литературного обзора нами было рассмотрено 15 статей, в которых выявляли влияние СПКЯ на психосоматическое состояние женщин репродуктивного возраста, а также его последствия и методы решения данной патологии.

Согласно собранным данным, СПКЯ играет важную роль в репродуктивной медицине, так как вызывает гиперпластические изменения эндометрия и связан с высокой вероятностью бесплодия, кардиометаболических факторов риска, тревожных расстройств. Также было выявлено, что женщины с СПКЯ подвергаются повышенному риску внематочной беременности, пузырного заноса и выкидыша, в основном после лечения бесплодия.

Необходимо проводить мероприятия на прегравидарном этапе, такие как: коррекция гормонального баланса и состояния эндометрия, дотация фолатов с учетом генного полиморфизма, нормализация менструального цикла и возобновление овуляции, снижение массы тела, психологическая поддержка супружеской пары.

Заключение: Таким образом, СПКЯ является распространенным и неоднородным заболеванием, связанным

со значительно более высоким риском бесплодия и кардиометаболических факторов риска, которые усугубляются большей распространенностью избыточного веса и ожирения. Во время беременности женщины с СПКЯ подвергаются более высокому риску осложнений во время беременности и родов, которые усугубляются ожирением до зачатия, гиперандрогенией и, возможно, более высокой прибавкой веса во время беременности.

Клинические исследования показали, что ановуляция, эндокринно-метаболические нарушения и воспаление могут разрушить эндометрий у пациенток с СПКЯ и привести к гиперплазии эндометрия, осложнениям беременности или даже раку. СПКЯ и инсулинорезистентность могут привести к нарушению рецептивности эндометрия, гиперплазии канцерогенезу. Также резистентность к инсулину приводит к ряду кардиометаболических нарушений (например, дислипидемии, гипертонии, непереносимости глюкозы, диабету и метаболическому синдрому), тем самым повышая риск развития ССЗ у женщин, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт. Модификации образа жизни, такие как здоровое питание, регулярные физические упражнения и снижение веса, оказались полезными для коррекции кардиометаболических нарушений, связанных с СПКЯ, и их следует рекомендовать всем женщинам для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Женщины с СПКЯ имели более высокий уровень тревоги и депрессии, меньшую устойчивость это и значительно чаще использовали пассивные стратегии преодоления стресса по сравнению со здоровыми женщинами.

Ограниченное число исследователей рассматривали повышенную распространенность различных психических расстройств у женщин с СПКЯ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью изучить особенности влияния СПКЯ на гиперпластические изменения эндометрия и психический статус женщин.

Получено/Received/Жіберілді: 30.11.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 21.02.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Пробл Эндокринологии*. 2022;68(2):112-127.
Adamyany LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Mel'nichenko GA, Suturina LV, Filippov OS, Sheremet'eva EV, Chernukha GE, Yarmolinskaya MI. Clinical recommendations "Syndrome of polycystic ovaries". *Probl E'ndocrinol*. 2022;68(2):112-127. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341%2Fprobl12874>
2. Калинкина О.Б. Влияние снижения массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и репродуктивную функцию у пациенток с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(2):14-18.
Kalinkina OB. The effect of weight loss on risk factors for cardiovascular diseases and reproductive function in patients with metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015;12(2):14-18. (In Russ.).
<https://www.omet-endojournals.ru/omet/article/view/7221>
3. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S, Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):65-72.
<https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>
4. Michalakis K, Mintzioti G, Kaprara A. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: anarrativerewiew. *Metabolism*. 2013;62(4):457-478.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>
5. Рязанцева Е.М. Лептин в патогенезе овариальной недостаточности у женщин с ожирением. *Ж Акуш Жен Бол*. 2016;65(3):18-24.
Riazantceva EM The role of leptin in the pathogenesis of ovarian insufficiency in obesity women. *Zh Akush Zhen Bol*. 2016;65(3):18-24. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/JOWD65318-24>
6. Vural P, Deirmenciolu S, Saral NY, Akgl C. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;36(1):64-71.
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01111.x>
7. Xue Zh, Li J, Feng J, Han H, Zhao J, Zhang J, Han Y, Wu X, Zhang Y. Research Progress on the mechanism between polycystic ovary syndrome and abnormal endometrium. *Front Physiol*. 2021;12:788772.
<https://doi.org/10.3389%2Ffphys.2021.788772>
8. Hosseinzadeh P, Barsky M, Gibbons WE, Blesson CS, Phil M. Polycystic Ovary Syndrome and the Forgotten Uterus. *FS Rev*. 2021;2(1):11-20.
<https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2020.12.001>
9. Khomami MB, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion. *Clin Endocrinol*. 2022;2(97):227-236.
<https://doi.org/10.1111/cen.14723>
10. Жабченко И., Сюдмак О. Особенности фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста: Проблемы отложенного деторождения и методы их коррекции. *Репрод мед*. 2019;3(40):29-36.
Zhabchenko I., Syudmak O. Features of fertility in women of older reproductive age: Problems of delayed childbearing and methods for their correction. *Reprod Med*. 2019;3(40):29-36. (In Russ.).
<https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/108>
11. Marciniak A, Rutkowska JN, Brodowska A, Wiśniewska B, Starczewski A. Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome-the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(4):537-541.
<https://doi.org/10.5604/12321966.1226842>
12. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):399-404.
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
13. Guan C, Zahid S, Minhas AS, Ouyang P, Vaught A, Baker VL, Michos ED. Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2022;117(5):924-935.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.03.009>
14. Dybciak P, Humeniuk U, Raczkiwicz D, Krakowiak J, Wdowiak A, Bojar I. Anxiety and Depression in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):942.
<https://doi.org/10.3390/medicina58070942>
15. Rodriguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, Głowińska A, Spaczyński R, Rybakowski F, Pawelczyk L, Banaszewska B. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol*. 2019;4(53):955-966.
<https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/93105>



Информация об авторах:

Амирбекова Ж.Т. – PhD, врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, в том числе и детской; ассоциированный профессор, Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан, тел. +77017724334, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>;

Панькова А.Н. – врач акушер-гинеколог и репродуктолог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, в том числе и детской, Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан, тел. +77479454848, e-mail: pankova.aidana93@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2965-2749>;

Мейрамова Т.К. (корреспондирующий автор) – резидент кафедры акушерства и гинекологии, в том числе и детской; Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан, тел. +77772881424, e-mail: t_meiramova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7487-7399>;

Мурзашева Г.К. – резидент кафедры акушерства и гинекологии, в том числе и детской, Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан, тел. +77076306197, e-mail: gizzatsuleimenova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5240-1832>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Мейрамова Т.К., Мурзашева Г.К.

Проведение исследования – Мейрамова Т.К., Мурзашева Г.К.

Валидация результатов – Мейрамова Т.К., Мурзашева Г.К.

Написание черновика рукописи – Амирбекова Ж.Т., Панькова А.Н., Мейрамова Т.К., Мурзашева Г.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.

Information about the authors:

Zh.T. Amirbekova – PhD, Obstetrician-Gynecologist of the highest category, Head of the Obstetrics and Gynecology with Children Obstetrics and Gynecology Department, Associate professor at the Medical University of Karaganda, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017724334, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>;

A.N. Pankova – Obstetrician-Gynecologist and Reproductive Specialist, Assistant of the Obstetrics and Gynecology with Children Obstetrics and Gynecology Department, Medical University of Karaganda, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77479454848, e-mail: pankova.aidana93@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2965-2749>;

T.K. Meiramova (corresponding author) – Resident at the Obstetrics and Gynecology with Children Obstetrics and Gynecology Department, Medical University of Karaganda, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77772881424, e-mail: t_meiramova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7487-7399>;

G.K. Murzasheva – Resident at the Obstetrics and Gynecology with Children Obstetrics and Gynecology Department, Medical University of Karaganda, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77076306197, e-mail: gizzatsuleimenova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5240-1832>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – T.K. Meiramova, G.K. Murzasheva

Investigation – T.K. Meiramova, G.K. Murzasheva

Validation – T.K. Meiramova, G.K. Murzasheva

Writing – Original Draft Preparation – Zh.T. Amirbekova, A.N. Pankova, T.K. Meiramova, G.K. Murzasheva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.74-80>

ӨЖ: 618.19-006; 612.08-07

Original Research
Оригинальное исследование

HRAS онкобелокпен байланысты сүт безі қатерлі ісігінің клиника-морфологиялық критерийлері

А.М. Жумакаева¹, Г.Н. Иманбаева¹, Л.М. Стабаева², Н.А. Кабилдина¹,
Р.Ж. Нығызбаева², С.С. Жумакаева¹, Я.Г. Турдыбекова¹

¹Қарағанды Медициналық университет, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²Облыстық клиникалық аурухана, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Зерттеушілердің Харви саркома вирусын жұқтырған онкоген (HRAS) геніне деген қызығушылығы сүт безі қатерлі ісігі кезінде берілген геннің экспрессиясының жоғарылауын анықтау нәтижесінде өсті. Белсендірілген Ras формалары эпидермиялық өсу факторының рецепторы (EGFR) немесе HER2 экспрессиясы болған кезде сүт безі қатерлі ісігінде де жасуша желілерінде де жоғарылайды. Демек, Ras тікелей мутациялық белсенділігі болмаған кезде сүт безі ісіктерінде белсендірілуі мүмкін және жағдайлардың 20-50% жетеді. Экспрессияны тежеу HRAS-тан ядроға сигнал беру жолдарын үзу перспективті терапевтік тәсіл болуы мүмкін.

Зерттеудің мақсаты – ерте диагностиканы жақсарту үшін фарнезилтрансфераза ингибиторымен емдеудің әртүрлі режимдерін қабылдаған емделушілерде жергілікті прогрессивті сүт безі қатерлі ісігінің клиникалық және морфологиялық критерийлерін және HRAS онкобелок экспрессиясын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Жергілікті дамыған сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылған 100 науқастан тұратын топ 2016 жылдың қаңтары мен 2019 жылдың ақпаны аралығында қабылданды. Олардың жасы 29-дан 78 жасқа дейін өзгерді, ал орташа жасы 59± болды. HRAS онкоақуыздардың иммуногистохимиялық экспрессиясын анықтау.

Нәтижелері: HRAS экспрессиясы мен Her2/neu экспрессиясы ($p=0,001$), сондай-ақ сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда ki-67 ісік пролиферациясының индексі ($p=0,001$) арасында байланыс анықталды. HRAS экспрессиясы арасындағы байланысты талдау емдеуге дейін ($V=0,47$; $p=0,001$) және емдеуден кейін ($V=0,45$; $p=0,001$) прогрессиясыз өмір сүрумен салыстырмалы түрде күшті байланысты көрсетті.

Қорытынды: Бұл нәтижелер HRAS-тың сүт безі қатерлі ісігінің болжамды факторы немесе емдік мақсаты ретінде клиникалық қолданылуын көрсетуі мүмкін.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, HRAS, иммуногистохимия, қатты ісіктердің реакциясын бағалау критерийлері (RECIST), прогрессиясыз өмір сүру.

Клинико-морфологические критерии рака молочной железы, в зависимости от онкобелка HRAS

А.М. Жумакаева¹, Г.Н. Иманбаева¹, Л.М. Стабаева², Н.А. Кабилдина¹,
Р.Ж. Нығызбаева², С.С. Жумакаева¹, Я.Г. Турдыбекова¹

¹Қарағанды медициналық университет, Қарағанды, Республика Казахстан;

²Областная клиническая больница, Қарағанды, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Интерес исследователей к гену HRAS вырос в результате обнаружения повышенной экспрессии данного гена при раке молочной железы. Активированные формы Ras увеличиваются как в клеточных линиях при раке молочной железы, так и при экспрессии EGFR или HER2. Следовательно, Ras может активироваться в опухолях молочной железы при отсутствии прямой мутационной активности и достигать 20-50% случаев. Ингибирование экспрессии прерывание сигнальных путей от H-Ras к ядру может быть многообещающим терапевтическим подходом.

Целью исследования – изучение клинических и морфологических критериев местного прогрессирующего рака молочной железы и экспрессии онкобелка HRAS у пациентов, получавших различные схемы лечения ингибитором фарнезилтрансферазы для улучшения ранней диагностики.

Материалы и методы: В период с января 2016 года по февраль 2019 года группой из 100 пациентов были приняты с диагнозом местный рак молочной железы. Их возраст варьировался от 29 до 78 лет, а средний возраст составлял 59±. Определение иммуногистохимической экспрессии онкогистохимических препаратов HRAS.

Результат: Была обнаружена связь между экспрессией HRAS и экспрессией Her2/neu ($P=0,001$), а также индексом пролиферации опухоли ki-67 ($P=0,001$) у пациентов с раком молочной железы. Анализ взаимосвязи между экспрессией HRAS показал относительно сильную связь с выживаемостью без прогрессирования до лечения ($V=0,47$; $p=0,001$) и после лечения ($V=0,45$; $p=0,001$).

Заключение: Эти результаты могут указывать на клиническое использование HRAS в качестве прогностического фактора или терапевтической мишени для рака груди.

Ключевые слова: рак молочной железы, HRAS, иммуногистохимия, RECIST, выживаемость без прогрессирования.

Для цитирования: Жумакаева А.М., Иманбаева Г.Н., Стабаева Л.М., Кабилдина Н.А., Нығызбаева Р.Ж., Жумакаева С.С., Турдыбекова Я.Г. Клинико-морфологические критерии рака молочной железы, в зависимости от онкобелка HRAS. Репродуктивная медицина (Центральная Азия). 2024;1:74-80. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.74-80>



Clinical-morphological criteria for HRAS oncoprotein-related breast cancer

A.M. Zhumakayeva¹, G.N. Imanbayeva¹, L.M. Stabayeva², N.A. Kabildina¹,
R.Zh. Nygyzbayeva², S.S. Zhumakayeva¹, Y.G. Turdybekova¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²Regional Clinical Hospital, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Researchers' interest in the HRAS gene has grown due to the discovery of this gene's increased expression in breast cancer. Activated forms of Ras increase in breast cancer cell lines and EGFR or HER2 expression. Consequently, Ras can be activated in breast tumors in the absence of direct mutational activity and reach 20-50% of cases. Inhibiting expression by interrupting signaling pathways from H-Ras to the nucleus may be a promising therapeutic approach.

The study aimed to study the clinical and morphological criteria of locally progressive breast cancer and the expression of the HRAS cancer protein in patients receiving various treatment regimens with a farnesyltransferase inhibitor to improve early diagnosis.

Materials and Methods: We were adopted between January 2016 and February 2019 by a group of 100 patients diagnosed with local breast cancer. Their age ranged from 29 to 78 years old, and the average age was 59±. Determination of immunohistochemical expression of oncohistochemical preparations of HRAS.

Results: In breast cancer patients, there was an association between HRAS expression and Her2/neu expression (P=0.001) and the ki-67 tumor proliferation index (P=0.001). Analysis of the relationship between H-Ras expression showed a relatively strong association with progression-free survival before treatment (V=0.47; p=0.001) and after treatment (V=0.45; p=0.001).

Conclusion: These results may indicate the clinical use of HRAS as a prognostic factor or therapeutic target for breast cancer.

Keywords: breast cancer, HRAS, immunohistochemistry, RECIST, progression-free survival.

How to cite: Zhumakayeva AM, Imanbayeva GN, Stabayeva LM, Kabildina NA, Nygyzbayeva RZh, Zhumakayeva SS, Turdybekova YG. Clinical-morphological criteria for HRAS oncoprotein-related breast cancer. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:74-80. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.74-80>

Кіріспе: Сүт безі қатерлі ісігінің жоғары гетерогенділігі ісіктің биологиялық мінез-құлқымен байланысты және олардың өсу қарқынын, инвазия және метастаз беру қабілетін сипаттайтын және аурудың болжамына әсер ететін қатерлі жасушалардың молекулалық табиғатын түбегейлі маңызды аспектке айналдырады [1, 2].

Әртүрлі гендердің мутациялары мен қайта құрылуы өсу факторлары мен олардың рецепторлары деңгейінде де, ақуыз каскады арқылы жасуша ядросына сигнал берудің төменгі деңгейінде де сигналдық жүйелердің белсендірілуіне әкелетіні дәлелденді. Нәтижесінде, лигандар мен рецептордың қатысуына қарамастан, сигнал беру жүйесі төменгі деңгейде белсендіріледі [3].

30%-дан астам жағдайда RAS гендерінің мутациялық активтенуі қатерлі процестердің пайда болуына ықпал етеді, бұл оларды жиі кездесетін онкогенді мутациялардың біріне айналдырады [4]. RAS тұқымдастығының ең көп зерттелген гендеріне прото-онкоген, RAS ақуыздар тобының мүшесі (KRAS, HRAS, NRAS) үш изоформасы жатады. KRAS онкогеніндегі мутациялар колоректальды қатерлі ісік ауруының ең жоғары пайызын алады және 21,6% құрайды, ал NRAS - 8,0% дейін, Харви саркома вирусін жұқтырған онкоген (HRAS) ең аз дәрежеде 3,3% дейін кездеседі. Алғаш рет сүт безінің қатерлі ісіктері қалыпты тіндердің тиісті үлгілерімен салыстырғанда HRAS онкогенінің экспрессиясының жоғарылағаны туралы 19 ғасырда көрсетілді. Әрі қарайғы жұмыстарда аурудың агрессивті ағымымен сүт безі қатерлі ісігіндегі p21 Ras онкогенінің жоғары экспрессиясы арасындағы байланыс анықталды. Kazi A., және басқа зерттеуде авторлар сүт безі қатерлі ісігі мен асқазан қатерлі ісігінің әдеттегі клиникалық-патологиялық параметрлерімен HRAS онкоген экспрессиясына салыстырмалы талдау жүргізді және сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда p21 Ras онкогенінің жоғары экспрессиясы көбінесе ісіктің агрессивтілігімен байланысты екенін көрсетті [4-7].

Сүт безі қатерлі ісігінде Ras сирек мутацияға ұшыраса да, Ras сүт безі қатерлі ісігінде әртүрлі жоғары ағынды реттегіштермен белсендіріледі, соның ішінде эпидермистің өсу факторы рецепторларының тұқымдастығы, атап айтқанда ErbB1 және ErbB2. Бірнеше зерттеулер көрсеткендей, c-Ha-Ras белоктың экспрессиясын сүт безі қатерлі ісігінің дамуын болжау үшін маркер ретінде пайдалануға болады, сонымен қатар пациенттерді экспрессиялық статусын және операция алдындағы химиотерапия курстарын жүргізу үшін метастаздың даму қаупіне қарай стратификациялауға болады [8-10].

Ras сигналының берілуін блоктау, сүт безі қатерлі ісігі кезінде HRAS тежелуінің болашағы зор. Ras функциясын блоктайтын фармакологиялық агенттерді дамыту үшін айтарлықтай күш жұмсалды. Сонымен, олардың бірі-эффеторлық дабыл ингибиторларын, атап айтқанда Ras мутациялары бар Raf-MEK-ERK және PI3K-AKT-mTOR жолдарының ингибиторларын құру.

Екінші қадам-Ras мембранасының ассоциациясын тежеу балама пренилдену, сол арқылы олар басқа изопреноидты липид, геранилгеранол қосу арқылы өзгертіледі. Геранилгеранилденген Ras ақуыздары функционалды болып қалады және фарнезилтрансфераза ингибиторларының қатысуымен өзгереді. Сондықтан фарнезилтрансфераза ингибиторлары сүт безі қатерлі ісігінде ісікке қарсы белсенділікті көрсетті. Басқа механизм, оның көмегімен Ras сүт безі қатерлі ісігінде белсендірілуі мүмкін, RasGAP реттеуші ақуызының экспрессиясының төмендеуімен байланысты. Нейрофиброматоз кезіндегі NF1 геніндегі мутациялар RasGAP нейрофиброминінің жеткіліксіз түзілуіне ықпал етеді, сондықтан осы патологиясы бар әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупі жоғары [11-13].

Салыстырмалы түрде жақында сүт безі қатерлі ісігінде HRAS экспрессиясының жоғарылау механизмі ашылды, бұл HRAS ақуызының экспрессиясының теріс реттеушісі

let-7 микро РНК экспрессиясының клиникалық үлгілерде және рак дін жасушаларында төмендейтінін көрсетті. Сонымен қатар зерттеулер let-7 экспрессиясының қалпына келуі HRAS экспрессиясын, жасушаның пролиферациясын және метастаздануды төмендететінін көрсетті [14]. Осыған байланысты, сигнал беру жолдарына әсер ету механизмін түсіну сүт безі қатерлі ісігін емдеу үшін жаңа терапевтикалық нысанын анықтауға ықпал етеді. Біз HRAS фарнезилтрансфераза ингибиторларының нысанасына айналуы мүмкін деп болжаймыз, сонымен қатар басқа иммуногистохимиялық факторлармен бірге сүт безі ісігінің өршуіне ықпал етеді.

Зерттеудің мақсаты – ерте диагностиканы жақсарту үшін фарнезилтрансфераза ингибиторымен емдеудің әртүрлі режимдерін қабылдаған емделушілерде жергілікті прогрессивті сүт безі қатерлі ісігінің клиникалық және морфологиялық критерийлерін және HRAS онкобелок экспрессиясын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Зерттеуге енгізу критерийлері: гистологиялық верификациясы бар пациенттердің морфологиялық үлгілері, аурудың II және III сатылары, T2N1-2m0, T3N0-2M0. Жергілікті дамыған сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылған 100 пациенттен тұратын топ 2016 жылдың қаңтары мен 2019 жылдың ақпаны аралығында қабылданды. Олардың жасы 29-дан 78 жасқа дейін өзгерді, ал орташа жасы $59 \pm$ жыл болды. Клиникалық кезең TNM қатерлі ісіктерінің халықаралық жіктелуі негізінде сипатталды (7-ші басылым). Осы зерттеуді Қарағанды медицина университетінің этикалық комитеті (Қарағанды, Қазақстан) мақұлдады.

HRAS иммуногистохимиялық бояуы. HRAS онкобелок экспрессиясын иммуногистохимиялық анықтауға емдеуге дейін және одан кейін сүт безінің қатерлі ісігі бар науқастардың мұрағаттық гистологиялық материал үлгілерінде анықталды.

Имуногистохимиялық зерттеу үшін қалыңдығы 5 мкм гистологиялық парафинді кесінділер дайындалды, содан кейін депарафиндеу жүргізілді, бөлімдер суыздандырылды және натрий-цитрат буферінде жуылды (PBS, sc-294091, Santa Cruz). Дайындалған кесінділерді иммуногистохимиялық бояу өндірушінің нұсқауларына сәйкес ImmunoCruz® ABC Kit (sc-516216) антигенін анықтаудың авидин-биотинді жүйесін пайдалана отырып жүргізілді. Оң реакцияны бейнелеу үшін хромоген ретінде 3,3-диаминобензидин тетрагидрохлориді (DAB, sc-24982) қолданылды.

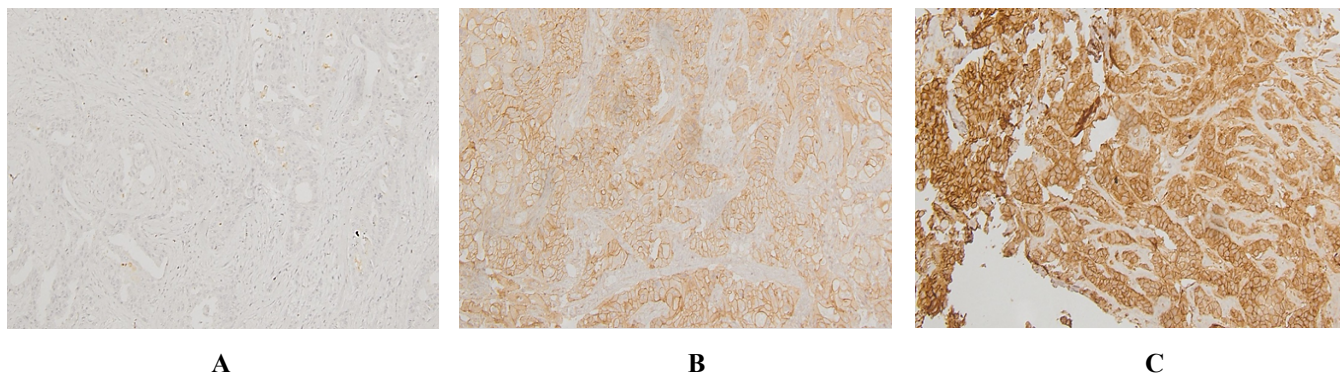
Зерттеу барысында ісік жасушаларының цитоплазмасындағы оң реакциямен сипатталатын тышқан, егеуқұйрық және адам тектес HRES (sc-29, Santa Cruz) ақуызына қарсы IgG 1-ге қарсы тышқан моноклоналды антиденелер пайдаланылды. Теріс бақылау үшін H-Ras-қа қарсы бастапқы антиденелер буфермен (PBS) немесе иммундық емес анти-IgG 1-мен байқалды. Экспрессияны екі зерттеуші тәуелсіз бағалады. Ісік жасушаларының мембранасы мен цитоплазмасындағы позитивті бояу оң деп саналды. Оң боялған жасушалардың пайызы мен бояу қарқындылығы бағаланды. Оң жасушалардың пайызы: <10%-0; 10-50%-1; 51-80%-2; >81%-3. Реакция қарқындылығы: реакцияның болмауы-0 балл; әлсіз реакция-1 балл; орташа реакция-2 балл; айқын реакция – 3 балл. IRS бағалау шкаласы: 0-2 балл-теріс реакция; 3-4 балл-әлсіз реакция; 6-8 балл-орташа реакция; 9-12 балл - жоғары дәрежелі реакция.

Статистикалық талдау. Тиісті деректер орташа \pm стандартты ауытқу (N=3) ретінде ұсынылған, сенімділік интервалдары Вальд әдісімен есептелген. Сапалы айнымалылар арасындағы байланыстардың маңыздылығын талдау Пирсонның χ^2 критерийі бойынша жүргізілді. Екі сапалық белгінің өзара байланысын бағалау үшін Крамердің корреляциялық талдауы қолданылды. Екі сандық айнымалының байланысын бағалау үшін Спирмен әдісі бойынша корреляция қолданылды. Статистикалық талдау Statistica 10 көмегімен жүргізілді. Статистикалық маңызды айырмашылықтың көрсеткіші $P < 0,05$ деңгейі болып саналды.

Нәтижелері:

Науқастардың ерекшеліктері. Барлық 100 науқас әйелдер, орташа жасы ± 59 құрады. Орташа бақылау кезеңі 12 айдан тұрады. Науқастардың көпшілігінде (68%) аурудың II кезеңі анықталды. 65% - да бір қолтық асты лимфа түйініне оң нәтижелі аймақтық метастаз анықталды, қалған жағдайларда 9% - екі және 4% - үш лимфа түйінінде кездесті.

Сүт безі қатерлі ісігіндегі HRAS экспрессиясы. HRAS экспрессиясы сүт безі қатерлі ісігінің неoadьювантты терапиясына дейін және одан кейінгі 200 ісік тінінің үлгілерінде бағаланды. HRAS иммуногистохимиялық бояуы жасалды (сурет. 1). Иммуногистохимиялық реакцияны бағалау жоқ, әлсіз және күшті деп бағаланды. Жіктеу критерийлеріне сәйкес (1-кесте), барлығы 45 ісік (45%) емдеуге дейін HRAS экспрессиясы үшін оң және емдеуден кейін 35 ісік (35%) болды.



Сурет 1 – Жергілікті таралған қатерлі ісік кезінде адам емшек безі тінінде HRAS экспрессиясы үшін иммундыгистохимиялық бояу. Бояу қарқындылығы (A) реакцияның болмауы, (B) әлсіз реакция және (C) қарқынды реакция ретінде бағаланды. Ұлғ. x200;

Figure 1 – Immunohistochemical staining for HRAS expression in human breast tissue in locally spread cancer. The dye intensity was assessed as (a) lack of reaction, (C) weak reaction, and (C) intense reaction. Incr. x 200;



Клиника-патологиялық өзгерістермен емдеуге дейінгі және кейін HRAS экспрессиясы арасындағы байланысты талдау 1-ші кестеде көрсетілген.

Кесте 1 – Сүт безі қатерлі ісігімен сырқат 100 науқаста (P=0,05) HRAS экспрессиясымен клиникалық-морфологиялық критерилер арасындағы байланыс.

Сипаттамасы	n	Емге дейінгі HRAS экспрессиясы Деңгей р		X ² , Деңгей р	Емнен кейінгі HRAS экспрессиясы		X ² , Деңгей р
		Негативті (n=55) [ДИ, %]	Позитивті (n= 45) [ДИ, %]		Негативті (n= 65) [ДИ, %]	Позитивті (n= 35) [ДИ, %]	
Жасы							
≤50	29	16 [37,54; 71,60]	13 [28,40; 62,46]	2,87; 0,41	18 [43,95; 77,36]	11 [22,64; 56,05]	2,71 0,25
>50	71	39 [43,40; 65,95]	32 [34,05; 56,60]	4,19 0,37	47 [54,59; 76,15]	24 [23,85; 45,41]	5,05 0,16
Ісік инвазиясының тереңдігі							
T2	65	34 [40,38;63,98]	31 [36,03; 59,62]	8,06 0,62	41 [50,90; 73,79]	24 [26,21; 49,10]	5,12 0,69
T3	17	7 [21,56;64,05]	10 [35,95; 78,44]		10 [35,95; 78,44]	7 [21,56; 64,05]	
T4	18	13 [48,80;87,83]	5 [12,17; 51,20]		14 [54,25; 91,53]	4 [8,47; 45,75]	
Аймақтық метастаз							
N0	16	8 [28,00;72,00]	8 [28,00; 72,00]	2,08 0,83	8 [28,00; 72,00]	8 [28,00; 72,00]	4,74 0,19
N1	66	34 [39,71;63,15]	32 [36,85; 60,29]		43 [53,08; 75,55]	23 [24,45; 46,92]	
N2	11	9 [51,15;96,01]	2 [3,99;48,85]		8 [42,89; 90,80]	3 [9,20; 57,11]	
N3	7	4 [24,98;84,25]	3 [15,75; 75,02]		6 [46,65; 99,47]	1 [0,53; 53,35]	
Эстроген рецепторлары							
Негативті	52	26 [36,89;63,11]	26 [36,89; 63,11]	10,80 0,05	30 [44,18; 70,14]	22 [29,86; 55,82]	5,31 0,14
Позитивті	48	32 [52,49;78,38]	16 [21,62; 47,51]		35 [58,89; 83,54]	13 [16,46; 41,11]	
Прогестерон рецепторлары							
Негативті	64	30 [35,17;58,93]	34 [41,07; 64,83]	5,17 0,39	40 [50,23; 73,35]	24 [26,65; 49,77]	1,38 0,70
Позитивті	36	25 [53,03;82,11]	11 [17,89; 56,97]		25 [53,03;82,11]	11 [17,89; 56,97]	
Статус Her-2/neu							
Негативті	54	49 [79,67;96,40]	5 [3,60; 20,33]	61,68 0,001	51 [84,30; 96,68]	3 [1,32; 15,70]	51,42 0,001
Позитивті	46	6 [5,74; 26,04]	40 [73,96; 94,26]		14 [19,00; 44,89]	32 [55,11; 81,00]	
Пролиферация индексі Ki-67							
<15	34	1 [0,78; 16,22]	33 [83,78;99,78]	265,81 0,001	1 [0,78; 16,22]	33 [0,78; 16,22]	155,04 0,004
≥15	66	11 [9,39; 27,61]	45 [56,17; 78,19]		21 [21,81; 43,83]	35 [41,16; 64,57]	
Терапия							
Арглабин	31	14 [29,15;62,24]	17 [37,76;70,85]	11,96 0,28	20 [46,88; 78,95]	11 [21,05; 53,12]	7,86 0,44
АС	38	23 [44,69;74,43]	15 [25,57; 55,31]		23 [44,69; 74,43]	15 [25,57; 55,31]	
АС+Арглабин	31	18 [40,74;73,61]	13 [26,39; 59,26]		22 [53,25; 84,06]	9 [15,94; 46,75]	

АС – адреабластин + циклофосфан емдеу схемасы;

Table 1 – Relationship between clinical and morphological criteria with HRAS expression in 100 patients with breast cancer (P=0.05).

Description	N	HRAS expression before treatment Level P		X ² , Level P	HRAS expression after treatment		X ² , Level P
		Negative (n=55) [DI, %]	Positive (n= 45) [DI, %]		Negative (n= 65) [DI, %]	Positive (n= 35) [DI, %]	
Age							
≤50	29	16 [37.54; 71.60]	13 [28.40; 62.46]	2.87; 0.41	18 [43.95; 77.36]	11 [22.64; 56.05]	2.71 0.25
>50	71	39 [43.40; 65.95]	32 [34.05; 56.60]	4.19 0.37	47 [54.59; 76.15]	24 [23.85; 45.41]	5.05 0.16
Depth of tumor invasion							
T2	65	34 [40.38;63.98]	31 [36.03; 59.62]	8.06 0.62	41 [50.90; 73.79]	24 [26.21; 49.10]	5.12 0.69
T3	17	7 [21.56;64.05]	10 [35.95; 78.44]		10 [35.95; 78.44]	7 [21.56; 64.05]	
T4	18	13 [48.80;87.83]	5 [12.17; 51.20]		14 [54.25; 91.53]	4 [8.47; 45.75]	
Regional metastasis							
N0	16	8 [28.00;72.00]	8 [28.00; 72.00]	2.08 0.83	8 [28.00; 72.00]	8 [28.00; 72.00]	4.74 0.19
N1	66	34 [39.71;63.15]	32 [36.85; 60.29]		43 [53.08; 75.55]	23 [24.45; 46.92]	
N2	11	9 [51.15;96.01]	2 [3.99;48.85]		8 [42.89; 90.80]	3 [9.20; 57.11]	
N3	7	4 [24.98;84.25]	3 [15.75; 75.02]		6 [46.65; 99.47]	1 [0.53; 53.35]	
Estrogen receptors							
Negative	52	26 [36.89;63.11]	26 [36.89; 63.11]	10.80	30 [44.18; 70.14]	22 [29.86; 55.82]	5.31
Positive	48	32 [52.49;78.38]	16 [21.62; 47;51]	0.05	35 [58.89; 83.54]	13 [16.46; 41.11]	0.14
Progesterone receptors							
Negative	64	30 [35.17;58.93]	34 [41.07; 64.83]	5.17	40 [50.23; 73.35]	24 [26.65; 49.77]	1.38
Positive	36	25 [53.03;82.11]	11 [17.89; 56.97]	0.39	25 [53.03;82.11]	11 [17.89; 56.97]	0.70
Status Her-2\neu							
Negative	54	49 [79.67;96.40]	5 [3.60; 20.33]	61.68 0.001	51 [84.30; 96.68]	3 [1.32; 15.70]	51.42 0.001
Positive	46	6 [5.74; 26.04]	40 [73.96; 94.26]		14 [19.00; 44.89]	32 [55.11; 81.00]	
Proliferation index Ki-67							
<15	34	1 [0.78; 16.22]	33 [83.78;99.78]	265.81 0.001	1 [0.78; 16.22]	33 [0.78; 16.22]	155.04 0.004
≥15	66	11 [9.39; 27.61]	45 [56.17; 78.19]		21 [21.81; 43.83]	35 [41.16; 64.57]	
Therapy							
Arglabin	31	14 [29.15;62.24]	17 [37.76;70.85]	11.96 0.28	20 [46.88; 78.95]	11 [21.05; 53.12]	7.86 0.44
AC	38	23 [44.69;74.43]	15 [25.57; 55.31]		23 [44.69; 74.43]	15 [25.57; 55.31]	
AC+ Arglabin	31	18 [40.74;73.61]	13 [26.39; 59.26]		22 [53.25; 84.06]	9 [15.94; 46.75]	

AS - adreablastin + cyclophosphan treatment scheme;

Жүргізілген салыстырмалы талдау нәтижесінде HRAS және Her-2\neu (p=0,001), пролиферация индексі Ki-67 (p=0,001) сияқты верификацияланған сүт безі қатерлі ісігі диагнозы бар науқастардың клиникалық-патологиялық ерекшеліктері арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды.

Терапияның тікелей тиімділігін зерттеу қатты ісіктердің реакциясын бағалау критерийлері (RECIST) 1.1 критерийлеріне сәйкес ісік диаметрінің қосындысы мен ісік тінінің кішірею пайызы (t=0,87; p<0,05) арасында күшті байланысты көрсетті.

Жүргізілген талдау нәтижесі бойынша HRAS онкобелоктарының экспрессиялық қабілетінің сүт безі қатерлі ісігі кезіндегі клиника-патологиялық факторлармен байланысын талдау нәтижелері бойынша Her-2\neu генінің экспрессиясымен күшті корреляция анықталды, емдеуге дейінгі Крамердің корреляциялық коэффициенті V=0,78 (p=0,001), емдеуден кейін V=0,67 (p=0,001) коэффициентін құрады. Сонымен қатар, емдеуге дейін Ki -67 және HRAS пролиферативті белсенділік индексімен V=0,57 (p=0,001) және емдеуден кейін HRAS -пен салыстырмалы түрде күшті V=0,53 (p=0,001) байланысы да анықталды.



HRAS экспрессиясы мен прогрессиясыз өмір сүру арасындағы байланысты талдағанда, Крамердің емдеуге дейінгі корреляция коэффициенті $V=0,47$ ($\chi^2=68,92$, $p=0,001$) және емдеуден кейінгі корреляция коэффициенті $V=0,45$ ($\chi^2=62,11$; $p=0,001$) орын алды, бұл салыстырмалы түрде күшті байланыстың болуын көрсетеді. Позитивті боялған HRAS жасушаларының пайызы прогрессиясыз өмір сүру (прогрессияға дейінгі уақыт) арасындағы корреляция да зерттелді. Спирмен әдісімен емдеуге дейінгі корреляция коэффициенті $r=-0,78$, емнен кейін $r=-0,72$ болды.

HRAS жасушаларының прогестерон рецепторымен емдеуге дейін $V=0,32$ ($p=0,06$) және емнен кейін $V=0,25$ ($p=0,17$) байланысы аз болды. Корреляция HRAS жасушаларының эстроген рецепторларымен емдеуге дейін $V=0,26$ ($p=0,15$) және емнен кейін $V=0,23$ ($p=0,11$) корреляциясы орташа, бірақ р деңгейін ескере отырып байланыс маңызды болмады.

RECIST 1 критерийлері бойынша ісікке қарсы терапияның тікелей тиімділігінің нәтижелерімен HRAS байланысын зерттеу барысында Крамердің корреляция коэффициенті $V=0,1$ ($p=0,84$) және $r=0,94$ кезінде $V=0,15$ болды, Алынған нәтижелер қосымша зерттеуді қажет етеді.

Талқылау: Сүт безі ісіктеріндегі Ras белсендірілуі EGFR немесе HER2 экспрессиясы болған жағдайда және тікелей Ras мутациясы болмаған кезде орын алуы мүмкін және жағдайлардың 20-30% дейін жетеді [15, 16]. Осылайша, экспрессияны тежеу HRAS - тан ядроға сигнал беру жолдарын үзу арқылы перспективті терапевтік

тәсілді білдіруі мүмкін. Тіндерді иммундыгистохимиялық зерттеу сүт безінің қатерлі ісігін емдеуге дейін 45% жағдайда HRAS экспрессиясы оң және емнен кейін 35% көрсетті. Бұрын HRAS адамның сүт безі қатерлі ісігінің 60% - да экспрессияланғаны көрсетілген, бірақ ондағы мутациялар 5-10% құрайды, бұл транскрипциядан кейінгі реттеу механизмдеріне байланысты болуы мүмкін [17, 18]. Сондай-ақ, HRAS -позитивті сүт безі қатерлі ісігі бар науқастар HRAS -негативті тобындағы науқастармен салыстырғанда нашар болжамға ие екендігі анықталды. HRAS экспрессиясы мен прогрессиясыз өмір сүру арасындағы байланысты талдау емдеуге дейін ($V=0,47$; $p=0,001$) және емдеуден кейін ($V=0,45$; $p=0,001$) салыстырмалы түрде күшті байланысты көрсетті. Емдеуге дейін HRAS және прогрессиясыз өмір сүру (прогрессияға дейінгі уақыт) арасындағы Корреляция $r=-0,78$ ($p=0,03$), емдеуден кейін $r=-0,72$ ($p=0,04$) болды.

Қорытынды: Осы зерттеудің нәтижелері сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда HRAS экспрессиясы мен Her2/neu экспрессиясы ($p=0,001$), сондай-ақ Ki-67 ($p=0,001$) ісік пролиферациясының индексі арасында байланыс бар екенін көрсетті. Бұл нәтижелер HRAS -тың сүт безі қатерлі ісігінің болжамды факторы немесе емдік мақсаты ретінде ықтимал клиникалық қолданылуын көрсетуі мүмкін.

Получено/Received/Жіберілді: 30.11.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 29.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

ӘДЕБИЕТТЕР/REFERENCES

- Petrelli F, Coiru A, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Barni S. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Anticancer Drugs*. 2016;27(7):702-708. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000369>
- Zhumakayeva AM, Sirotta VB, Rakhimov KD, Arystan L, Madiyarov A, Adekenov S. Long-term results of combination therapy for locally advanced breast cancer. *Georgian Medical News*. 2018;282:30-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358536/>
- Li FY, Wu SG, Zhou J, Sun JY, Lin Q, Lin HX, Guan XX, He ZY. Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9:87264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087264>
- Park YH, Jung HH, Do IG, Cho EY. A seven-gene signature can predict distant recurrence in patients with triple-negative breast cancers who receive adjuvant chemotherapy following surgery. *Int J Cancer*. 2015;136:1976-1984. <https://doi.org/10.1002/ijc.29233>
- Kazi A, Xiang S, Yang H, Kennedy P, Ayaz M, Fletcher S, Cummings C, Lawrence HR, Beato F, Kang Y, Kim MP, Delitto A, Underwood PW, Fleming JB, Trevino JG, Hamilton AD, Sebt SM. Dual Farnesyl and Geranylgeranyl Transferase Inhibitor Thwarts Mutant KRAS-Driven Patient-Derived Pancreatic Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25:5984-5996. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3399>
- Horn D, Hess J, Freier K, Hoffmann J, Freudlsperger C. Targeting EGFR-PI3K-AKT-mTOR signaling enhances radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Opin. Ther Targets*. 2015;6(19):795-805. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1012157>
- Murugan AK, Grieco M, Tsuchida N. RAS mutations in human cancers: Roles in precision medicine. *Seminars Cancer Biol*. 2019;23:1044. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.007>
- Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, Wiebringhaus H, Kümmel S, Warm M, Fasching PA, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Rhiem K, Schmitt WD, Furlanetto J, Gerber B, Huober J, Nekljudova V, Von Minckwitz G, Loibl S. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol*. 2019;37:2226-2234. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01842>
- Mateus de Oliveira Taveira M, Nabavi S, Wang Y. Genomic characteristics of trastuzumab-resistant Her2-positive metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:1255-1262. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2358-x>
- Garg M, Prabhakar N, Singla V, Singh T, Singh G, Bal A, Khandelwal N. Breast cancer in a patient with neurofibromatosis type 1. *Breast J*. 2018;24:666-668. <https://doi.org/10.1111/tbj.12987>
- Barklis E, Stephen AG, Staubus AO, Barklis RL, Alfadhli A. Organization of Farnesylated, Carboxymethylated KRAS4B on Membranes. *J Mol Biol*. 2019;431:3706-3717. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.025>
- Baum JE, Sung KJ, Tran H, Song W, Ginter PS. Mammary Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: Report of a case with HRAS and PIK3CA Mutations by Next-Generation Sequencing. *Int J Surg Pathol*. 2019;27:441-445. <https://doi.org/10.1177/1066896918821182>
- Bonnot PE, Passot G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8:55. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.11>
- Ruicci KM, Pinto N, Khan MI, Yoo J, Fung K, MacNeil D, Mymryk JS, Barrett JW, Nichols AC. ERK-TSC2 signaling in constitutively-active HRAS mutant HNSCC cells promotes resistance to PI3K inhibition. *Oral Oncol*. 2018;84:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.010>

15. Singh D, Attri BK, Gill RK, Bariwal J. Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(14):1134-1166. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160321114917>
16. Talukdar S, Emdad L, Das SK, Fisher PB. EGFR: An essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells. *Adv Cancer Res*. 2020;147:161-188. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.04.003>
17. Zhang X, Xu F, Tong L, Zhang T, Xie H, Lu X, Ren X, Ding K. Design and synthesis of selective degraders of EGFR L858R/T790M mutant. *Eur J Med Chem*. 2020;192:112-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112199>
18. Rajaram P, Chandra P, Ticku S, Pallavi BK, Rudresh KB, Mansabdar P. Epidermal growth factor receptor: Role in human cancer. *Indian J Dent Res*. 2017;28(6):687-694. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_534_16

Авторлар туралы мәліметтер:

Жумакаева А.М. – PhD., Қарағанды Медициналық университет, онкология және сәулелік диагностика кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77078280031, e-mail: aynura_tuleuova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-4241>;

Иманбаева Г.Н. – Қарағанды Медициналық университет, морфология кафедрасының ассистент-профессоры, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77212503930, e-mail: Imanbaeva@qmu.kz, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>;

Стабаева Л.М. (хат жазушы автор) – PhD, Облыстық клиникалық аурухана патологоанатом-дәрігері, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77013277033, e-mail: Stabaeva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>;

Кабилдина Н.А. – медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, онкология және сәулелік диагностика кафедрасының меңгерушісі, Қарағанды Медициналық университет, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77212503930, e-mail: Kabildina@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-4241>;

Нығызбаева Р.Ж. – медицина магистрі, Облыстық клиникалық аурухана, патологоанатом-дәрігері, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77212503930, e-mail: Nygyzbaeva@qmu.kz, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>;

Жумакаева С.С. – PhD, Қарағанды Медициналық университет, онкология және сәулелік диагностика кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77212503930, e-mail: Assylbek_001@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7072-554X>;

Турдыбекова Я.Г. – PhD, Қарағанды Медициналық университет, акушерлік, гинекология және перинатология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77212503930, e-mail: Turdybekova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8742-6300>.

Авторлардың қосқан үлесі:

Тұжырымдаманы әзірлеу, ғылыми жобаны әкімшілік басқару, қолжазба жазу – қарау және редакциялау – Жумакаева А.М., Кабилдина Н.А., Жумакаева А.М., Стабаева Л.М.

Зерттеуді жүргізу – Иманбаева Г.Н., Жумакаева С.С.

Нәтижелерді растау – Турдыбекова Я.Г., Нығызбаева Р.Ж.

Қолжазба жобасын жазу – Түпнұсқа жобасын дайындау – Иманбаева Г.Н., Стабаева Л.М.

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Information about the authors:

A.M. Zhumakayeva – PhD., Associate Professor of the Oncology and Radiation Diagnostics Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77078280031, e-mail: aynura_tuleuova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-4241>;

G.N. Imanbayeva – Assistant professor of the Morphology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77212503930, e-mail: Imanbaeva@qmu.kz, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>;

L.M. Stabayeva (corresponding author) – PhD, Regional Clinical Hospital, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77013277033, e-mail: Stabaeva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>;

N.A. Kabildina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Oncology and Radiation Diagnostics Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77212503930, e-mail: Kabildina@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-4241>;

R.Zh. Nygyzbaeva – Master of Medicine, Regional Clinical Hospital, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77212503930, e-mail: Nygyzbaeva@qmu.kz, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>;

S.S. Zhumakayeva – PhD, Associate professor of the Oncology and Radiation Diagnostics Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77212503930, e-mail: Assylbek_001@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7072-554X>;

Y.G. Turdybekova – PhD, Associate Professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77212503930, e-mail: Turdybekova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8742-6300>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – A.M. Zhumakayeva, N.A. Kabildina, L.M. Stabayeva

Investigation – A.M. Zhumakayeva, G.N. Imanbayeva

Validation – R.Zh. Nygyzbaeva, Y.G. Turdybekova

Writing – Original Draft Preparation – G.N. Imanbayeva, L.M. Stabayeva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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



<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.81-87>

ӘОЖ: 618.1-089

Original Research
Оригинальное исследование

Жатыр миомасында жатыр артерияларын эмболизациялау әдісін қолдану тәжірибесі

Л.М. Бегимбекова¹, И.С. Саркулова¹, Р.Я. Утепова¹, Г.П. Жаркынбекова¹,
А.К. Қадырбаева¹, Л.А. Арысланова²

¹Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті,
Шымкент, Қазақстан Республикасы;

²№1 қалалық клиникалық аурухана, Шымкент, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Жатыр миомасы – абсолютті немесе салыстырмалы гиперэстрогения аясында дамиды гормонға тәуелді миометрияның қатерсіз ісігі. Бұл әйел жыныс мүшелерінің ең жиі кездесетін қатерсіз ісік түзілуі болып, дүние жүзіндегі әрбір 4-5 әйелде жатыр миомасы кездеседі. Әйел жыныс мүшелерінің қабыну ауруларының көбеюіне байланысты соңғы жылдары жатыр миомасының «жасаруы» байқалады.

Зерттеудің мақсаты – жатыр миомасын емдеу барысында жатыр артерияларын эмболизациялау әдісін қолдану тәжірибесімен бөлісу.

Материалдар мен әдістері: Жатыр миомасы бар 68 науқастарды емдеу кезінде біз Шымкент қалалық клиникалық ауруханасының №1 гинекологиялық бөлімшесінде жатыр артерияларын эмболизациялау әдісін қолдандық.

Нәтижелері: Жатыр артерияларының эмболизациясынан кейін миоматозды түйіндердің регрессиясы 4-6 ай ішінде біртіндеп төмендей бастаған. Отадан кейін 4-6 айдан кейін орындалған жамбас ультрадыбыстық бақылау сипаттамаасына сәйкес көптеген интерстициальды жатыр миомасы бар әйелдер тобында орташа есеппен 30,4% (1,28 см) миоматозды түйіннің регрессиясы байқалды, орташа мөлшері доминантты түйін және үлкен интерстициальды миоматозы түйіні бар науқастар тобында түйіннің мөлшері 34,6% (2,32 см)-ға кішірейуі байқалған. Жатыр артерияларының эмболизациясынан кейінгі алғашқы 4-6 айда жатыр көлемі орта есеппен 42,4%-ға кішірейген. Етеккір циклы алғашқы 3 айда 45 %-ға, 6 айда 73 % әйелдерде қалпына келген.

Қорытынды: Жатыр артериясының эмболизациясының жоғары клиникалық тиімділігі жатыр миомасы туындаған жатырдан қан кетуді тоқтатуда, меноррагия мен метроррагияны азайтуда, ауырсынуды жеңілдетуде, ісіктің орташа көлемін азайтуда және өмір сапасын жақсартумен сипатталады. Сонымен бірге ағзаны сақтайтын ота, барлық түйіндердің регрессиясы (диаметрі мен пішініне қарамастан), аз инвазивтілікті қажет етеді, жергілікті анестезиямен орындалады, науқастың қайта қалпына келтіру уақыты қысқа, ауруханадағы қысқа төсек күні мен репродуктивті функцияны сақтау мәселесін жеңілдетеді.

Түйінді сөздер: жатыр миомасы, қатерсіз ісік, әйел, емдеу, жатыр артериялары.

Опыт применения метода эмболизации маточных артерий при миоме матки

Л.М. Бегимбекова¹, И.С. Саркулова¹, Р.Я. Утепова¹, Г.П. Жаркынбекова¹,
А.К. Қадырбаева¹, Л.А. Арысланова²

¹Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави,
Шымкент, Республика Казахстан;

²Городская клиническая больница №1, Шымкент, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Миома матки – гормонозависимая доброкачественная опухоль миометрия, развивающаяся на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении. Это самая распространенная доброкачественная опухоль женских половых органов. Известно, что каждая 4-5-я женщина в мире страдает миомой матки. В связи с ростом воспалительных заболеваний женских половых органов в последние годы наблюдается «омоложение» миомы матки.

Цель исследования – поделиться опытом применения метода эмболизации маточных артерий в процессе лечения миомы матки.

Материалы и методы: При лечении 68 пациенток с миомой матки нами был использован метод эмболизации маточных артерий в гинекологическом отделении №1 городской клинической больницы города Шымкент (Казахстан).

Результаты: После эмболизации маточных артерий регресс миоматозных узлов начал постепенно уменьшаться в течение 4-6 месяцев. Согласно описанию ультразвукового контроля таза, выполненному через 4-6 месяцев после операции, регресс миоматозного узла наблюдался в среднем у 30,4% (1,28 см) женщин с множественной интерстициальной миомой матки; в группе пациенток со средним доминантным узлом и большим интерстициальным узлом миоматоза наблюдалось уменьшение размера узла на 34,6% (2,32 см). За первые 4-6 месяцев после эмболизации маточных артерий объем матки уменьшился в среднем на 42,4%. Менструальный цикл восстановился у 45% женщин в течение первых 3 месяцев и у 73% женщин в течение 6 месяцев.

Заключение: Высокая клиническая эффективность эмболизации маточной артерии характеризуется остановкой маточного кровотечения, вызванного миомой матки, уменьшением меноррагии и метроррагии, облегчением боли, уменьшением среднего размера

опухоли и улучшением качества жизни. В то же время органосохраняющая операция, регрессия всех узлов (независимо от диаметра и формы), малоинвазивность, выполняется под местной анестезией, у пациента короткое время восстановления, короткий постельный день в больнице и облегчение проблемы сохранения репродуктивной функции.

Ключевые слова: миома матки, доброкачественная опухоль, женщина, лечение, маточные артерии.

Для цитирования: Бегимбекова Л.М., Саркулова И.С., Утепова Р.Я., Жаркынбекова Г.П., Кадырбаева А.К., Арысланова Л.А. Опыт применения метода эмболизации маточных артерий при миоме матки. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:81-87. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.81-87>

The experience of using the method of uterine artery embolization in uterine fibroids

L.M. Begimbekova¹, I.S. Sarkulova¹, R.Ya. Uteпова¹, G.P. Zharkynbekova¹,
A.K. Kadyrbayeva¹, L.A. Arslanova²

¹Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

²City Clinical Hospital №1, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Uterine myoma is a hormone-dependent benign tumor of the myometrium that develops against the background of absolute or relative hyperestrogenism. It is the most common benign tumor of the female genital organs; every 4th-5th woman in the world suffers from uterine fibroids. Due to the increase in inflammatory diseases of the female genital organs, the “rejuvenation” of uterine fibroids has been observed in recent years.

The study aimed to share the experience of using the method of embolization of uterine arteries in the treatment of uterine fibroids.

Materials and Methods: We applied uterine artery embolization to treat 68 patients with uterine fibroids at the Gynecology Department of the City Clinical Hospital №1 of Shymkent (Kazakhstan).

Results: After embolizing the uterine arteries, regression of myomatous nodes gradually decreased over 4-6 months. According to the description of pelvic ultrasound control performed 4-6 months after surgery, regression of the myomatous node was observed on average in 30.4% (1.28 cm) of women with multiple interstitial uterine fibroids; in the group of patients with an average dominant node and a sizeable interstitial node of myomatosis, a decrease in the size of the node by 34.6% (2.32 cm) was observed. In the first 4-6 months after uterine artery embolization, the uterus volume decreased by an average of 42.4%. The menstrual cycle was restored in 45% of women within the first 3 months and in 73% of women within 6 months.

Conclusion: The high clinical efficacy of uterine artery embolization is characterized by stopping uterine bleeding caused by uterine fibroids, reducing menorrhagia and metrorrhagia, relieving pain, reducing the average size of the tumor, and improving quality of life. At the same time, organ-preserving surgery, regression of all nodes (regardless of diameter and shape), provides minimal invasiveness, is performed under local anesthesia, the patient has a short recovery time, a short bed day in the hospital, and facilitates the problem of maintaining reproductive function.

Keywords: uterine fibroids, benign tumor, woman, treatment, uterine arteries.

How to cite: Begimbekova LM, Sarkulova IS, Uteпова RYa, Zharkynbekova GP, Kadyrbayeva AK, Arslanov LA. The experience of using the method of uterine artery embolization in uterine fibroids. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:81-87. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.81-87>

Кіріспе: Жатыр миомасы-абсолютті немесе салыстырмалы гиперэстрогения аясында дамиды гормонға тәуелді миометрияның қатерсіз ісігі. Бұл әйел жыныс мүшелерінің ең жиі кездесетін қатерсіз ісік түзілуі болып, дүние жүзіндегі әрбір 4-5 әйелде жатыр миомасы кездеседі. Әйел жыныс мүшелерінің қабыну ауруларының көбеюіне байланысты соңғы жылдары жатыр миомасының «жасаруы» байқалады [1]. Миома бедеулікке, сондай-ақ қолайсыз перинаталдық нәтижелерге әкелуі мүмкін. Миоманың үлкен мөлшері көбінесе хирургиялық емдеуді және жатырды алып тастауды қажет етеді. Жатырды алып тастау оталары (ампутация, экстрепция) әйел жыныс мүшелерінің жарақаттануына және репродуктивті функцияның жоғалуына алып келуі мүмкін. Жатыр мио-

масы негізгі көріністері жатырдан қан кету (меноррагия, метроррагия, менометроррагия), жамбас аймағындағы ауырсыну синдромы, несепардың бітелуі және басқа белгілер болуымен сипатталады [2].

Жатыр миомасын емдеудің минималды инвазивті әдістері туралы айтатын болсақ, дәрігерлердің көпшілігі қандай да бір себептермен іштің алдыңғы қабырғасында жақсы косметикалық әсер беретін, сондай-ақ қысқа калпына келтіру кезеңін қамтамасыз ететін кішкентай кесулерге қарамастан, пациент анестезияға ұшырайтынын ұмытады. Қазіргі уақытта жатыр миомасын емдеуге жаңа мүшелерді сақтайтын әдіс – жатыр артериясының эмболизациясы енгізілді. Жатыр миомасы әйелдерде, әсіресе кеш репродуктивті жаста (35-45 жас) және мено-



паузаға дейінгі жаста (46-55 жас) ең көп таралған кәтерсіз ісік [3].

Бірнеше жылдық мұқият зерттеулерден кейін жатыр артериясын эмболизациялау дүние жүзіндегі ірі клиникалардың көпшілігінде қолданылуда [4]. Жатыр миомасын эмболизациялау (миомалар, лейомиомалар) аз инвазивті процедура және дәстүрлі хирургиялық тактикаға елеулі балама болып табылады [5]. Жатыр артериясының эмболизациясы кезінде ісік түйініне қан ағымы оның инфарктісі мен дегенерациясының дамуымен тоқтатылады. Кейіннен миома айтарлықтай азаяды, оның белгілері, ауырсыну және жатырдан қан кету түрінде болмайды немесе айтарлықтай азаяды [6].

Жатыр артериясының эмболизациясы үлкен артықшылықтары мыналар болып табылады: жатыр артериясының эмболизациясы жатырға әсер етпейді, жатыр, жатыр түтіктері бүтіндігі сақталады, эмболизациялық жатыр артериялары жүкті болу қабілетін сақтайды, хирургиялық оталарға қарағанда асқынулар он есе төмен [7].

Соңғы жылдардағы әдебиеттерге сәйкес, жатыр артерияларының эмболизациясы әйелдердің етеккір және репродуктивті қызметіне айтарлықтай әсер етпейді, сонымен қатар уродинамикалық көрсеткіштерді жақсартуға көмектеседі. Осылайша, G. Tgoreano және т.б. авторлардың пікірінше 33-39 жас аралығындағы әйелдерді жатыр артериясын эмболизациядан кейінгі бірінші жыл ішінде бақылағанда, соңғысының фолликулды ынталандыратын гормон, эстрадиол деңгейіне, антральді фолликулалардың санына және аналық бездердің көлеміне әсер етпейтінін анықтады [8].

Жатыр артериясын эмболизациядан кейінгі жүктілік ықтималдығы консервативті миомэктомиядан кейінгі жүктілікпен салыстырмалы деңгейде. Миомэктомия мүмкін емес немесе гистерэктомияға ауысу қаупі жоғары пациенттер тобында жатыр артериясының эмболизациясы ұрпақты болу мүмкіндігін сақтаудың соңғы мүмкіндігі болып табылады [9]. Бреусенко В.Г. және басқа авторлар жатыр артерияларының эмболизациясын жас және репродуктивті жастағы, ауыр соматикалық патологиясы бар және хирургиялық және анестезиологиялық қаупі жоғары науқастарға реконструктивті-пластикалық оталарға балама ретінде жүргізуге болады деп мәлімдейді [10].

Хачатрян А.С. және басқа авторлар жатыр артерияларының эмболизациясына көрсеткіштер жатыр миомасын хирургиялық емдеуге арналған көрсеткіштерден әлдеқайда көп деп есептейді. Эндovasкулярлық араласу анестезияны, оталық жарақатты және хирургиялық емдеуден кейін отадан кейінгі ерте және кеш кезеңдерде болуы мүмкін ауыр асқынуларды болдырмауға мүмкіндік беретін ағзаны сақтап қалушы ота деп есептейді [11].

Зерттеу мақсаты – жатыр миомасын емдеу барысында жатыр артерияларын эмболизациялау әдісін қолдану тәжірибесімен бөлісу.

Зерттеуіміздің ғылыми жаңалығы: Жатыр миомасын емдеудің ағзаны сақтайтын әдісінің – жатыр артерияларының эндovasкулярлық эмболизациясының тікелей клиникалық тиімділігі зерттелген. Ота хаттамасының толық сипаттамасы ұсынылған.

Материалдар мен әдістері: Жатыр миомасын емдеу барысында жатыр артерияларын эмболизациялау әдісінің клиникалық тиімділігін бағалау мақсатында осы зерттеу №1 Шымкент қалалық клиникалық ауруханасының гинекология бөлімшесінде жатыр миомасы бар, жатыр ар-

териясының эмболизациясымен емделген науқастармен жүргізілді. Жатыр миомасы бар науқастардың анамнезін талдағаннан кейін 68 науқасқа жатыр артериясының эмболизациясы жүргізілді. Барлық науқастар жалпы қабылданған әдіс бойынша жалпы қан анализі, коагулограмманы, биохимиялық қан анализдеріне зертханалық тексерулерден өткен. Түйіндердің мөлшеріне және эмболизациядан кейінгі кезеңнің ұзақтығына байланысты түйіннің де, жалпы жатырдың да мөлшерінің кішірею динамикасы талданды.

Сонымен қатар, диагнозды растау, миоматозды түйіндердің орналасуын, санын және мөлшерін анықтау үшін барлық науқастар ультрадыбыстық зерттеуден немесе магнитті-резонансты томографиядан (МРТ) өткен.

Жатыр миомасы кезіндегі жатыр артериясын эмболизациялауға көрсеткіш: Әрбір жатыр миомасын емдеу кезінде жатыр артерияларын эмболизациялау әдісі талдануы керек. Жатыр артерияларын эмболизациялау әдісі кезінде жатыр миомасының клиникалық белгілері, түйіндердің орналасуы, миоманың орналасуы, қанмен қамтамасыз етілуі, пациенттің жатырды сақтауға және репродуктивті функцияға қызығушылығы ескеріледі. Қазіргі таңда жатыр артерияларын эмболизациялау әдісін қолдану іс жүзінде шектелмеген және жатырдың барлық «симптоматикалық» миомалары кезінде қолдануға болады.

Қарсы көрсеткіш: ангиография мен жатыр артерияларын эмболизациялау кезінде қолданылатын препараттарға төзбеушілік, жүктілік, коагуляция жүйесіндегі бұзылулар болып табылады.

Ота алдындағы дайындық: анестезиолог тексереді, премедикацияны, зәр шығару катетерін орнатады, перифериялық венаны катетеризациялайды.

Отанын атауы: (39.7944) Жамбас мүшелерінің, жатыр артериятамырларының эндovasкулярлық эмболизациясы. Отаның сипаттамасы: Хирургиялық аланды өндегеннен кейін Лидокаини 1% - 20,0 ерітіндісімен оң жақта феморальды артерияға пункция орындалады. Optitorque 5F катетерін және диагностикалық бағыттағышты (1 дана) пайдаланып, гидрофильді бағыттағыш (1 дана) сол жақ жалпы мықын артериясына cross-over әдісі арқылы 6 F интроутор (1 дана) орнатылған.

Optitorque 5F катетері (1 дана) ретімен сол жаққа, содан кейін оң жақ жатыр артериясына орнатылады. Бірнеше фотосуреттер жасалынады. Артериялар біршама кеңейген. Жатырдың қанмен қамтамасыз етілуі жатыр артериясының екі жағында теңдестірілген. Жатырдың оң және сол жақ артериялары Эмбоголд 300-500 мкм 1 құты + Hydroperl 800 мкм 1 құты микросфераларымен эмболизацияланды. Бақылау – ұсақ тармақтарда ұзақ кідіріспен артериялар арқылы қан ағымының бітелуі анықталады. Катетер мен интродуктор алынып тасталады. Пункция тесігі AngioSeal 6F Hemostasis тігу құрылғысымен тігілген. Үстіне асептикалық танғыш салынады.

Науқасқа 24 сағат бойы қатаң төсек режимін сақтау керектігі түсіндірілді. Жасалынған барлық оталар кезінде асқынулар байқалмаған.

Жатыр артерияларын эмболизациялаудың тиімділігін біз миоматозды түйіндердің регрессиясы, жатырдың көлемінің кішіреюі, жатыр миомасына байланысты симптомдардың жоғалуы, жүктіліктің болуы, етеккір циклының реттелуі, көрші органдардың функциясының қалыпқа келуі, әелдердің өмір сапасының өзгеруі, жүргізілген емге қанағаттану бойынша бағалау жүргіздік. Барлық тексерілген науқастар эмболизациядан кейін 4-6 айдан кейін қайта тексеруге шақырылды.

Нәтижелері: Зерттеу жұмысымыз нәтижесінде, жатыр миомасы анықталған сәттен бастап және отаға дейін наукастар 2 жылдан 5 жылға дейін емханада акушер-гинеколог есебінде тұрған. Олардың жасы 30-дан 48 жасқа дейін (орта есеппен $43,0 \pm 0,6$ жас), жалпы әелдердің саны 68 болды. Әйелдердің әлеуметтік жағдайы – 42 (61,7%) жұмыс істейтін әйелдер болса, үй шаруасындағы әйелдер – 26 (38,3%) болған. Субъективті бағалау кезінде пациенттер шаршау, ұйқышылық, энергияның жетіспеушілігі байқалған. Аурудың клиникалық көрінісі меноррагия түріндегі 52 әйелде (76,5%), метроррагия – 8 әйелде (11,8%), ауырсыну синдромы наукастардың жартысынан көбінде (82%) байқалды. Постгеморрагиялық теміртапшылықты анемия 61 әйелде (89,7%) байқалған, бұл топтағы наукастарда гемоглобиннің орташа саны 73 ± 1 г/л болды. Жатырдың орташа мөлшері ($91,8 \pm 8,0$ мм) және жүктіліктің 13 аптасынан аспады. Жатыр миомасы бар наукастардың барлығында ота жасар алдында әртүрлі симптомдардың көрінісі болған.

Созылмалы анемия ең көп таралған және етеккір циклінің бұзылуынан туындаған. 60 (88,2%) әйелде етеккір циклінің бұзылуы байқалды, оның ішінде 56 әйелде (82%) ауыр ауру синдромы және 32 (47%) көрші мүшелер қызметінің бұзылу белгілері (іштің төменгі бөлігіндегі ауырлық, дизурия, іш қату) болды.

Миоматозды түйіндердің санын, құрылымын және локализациясын анықтауға мүмкіндік беретін доплерографиямен жамбас мүшелерінің ультрадыбыстық зерттеуі жүргізілген. Миоматозды түйіндердің мөлшері 15 мм-ден 8,0 мм-ге дейін өзгерді.

Барлық эндоваскулярлық эмболизация оталары кезінде асқынулар байқалмады. Процедурадың ұзақтығы 30 минуттан 60 минутқа дейін өзгеріп отырған, орташа есеппен $45,1 \pm 0,5$ мин болды және артериялардың анатомиялық ерекшеліктеріне байланысты болған. Отадан кейінгі кезеңде барлық наукастар цефалоспориндік препараттармен, инфузионды терапиямен, анальгетиктермен антибактериалды ем алды.

Наукастардың көпшілігінде әртүрлі ауырлықтағы постэмболизация синдромы болған. Оның негізгі белгілері: іштің төменгі бөлігіндегі ауырсыну, дене қызуының көтерілуі, жүрек айну, құсу, әлсіздік және жыныс жолдарынан аздаған қанды бөлінділердің пайда болуы. Ауырсыну синдромы 60 (88,2%) наукаста байқалған, ауырсыну қарқыны төмен болған және анальгетиктермен спазмолитиктермен оңай басылған. Ауырсыну ұзақтығы ұзақ емес және 3-5 күнді құрады. Отадан кейінгі бірінші тәулікте 18 (26,4%) әйелде жүрек айну түріндегі вегетативті реакциялар, ал 3 әйелде құсу соның ішінде 1 әйелде – күніне 1 рет болған. Бұл белгілер құсуға қарсы терапия арқылы оңай жойылған. Динамикадағы ультрадыбыстық зерттеу көмегімен миоматозды түйіндердің регрессиясын және жатырдың көлемінің кішіреюін бағалау жүргізілген. Наукастардың стационарда болған кезеңінде гинекологиялық тексеру және УДЗ мәліметтері бойынша миоматозды түйіндердің біртіндеп резорбциясы және жатыр көлемінің кішіреюі байқалды. Хирургиялық араласудан кейін наукастарды қалпына келтірудің тиімділігі наукастардың жалпы жағдайының жақсаруы, жалпы әлсіздіктің сипатымен, ұйқышылықтың азайуымен, ауырсынудың, температурадың қалыпты болуы деректері бойынша жүргізілді. Отадан кейін наукастардың төсекте болуы 5-тен 15 күнге дейін өзгеріп отырған. Отадан кейін оң динамика және қанағаттанарлық жағдайды ескере оты-

рып, наукасты одан әрі аймақтық гинекологтың амбулаторлық бақылауында үйлеріне шығарылған.

Жатыр артерияларының эмболизациясынан кейін миоматозды түйіндердің регрессиясы 4-6 ай ішінде біртіндеп төмендей бастаған. Отадан кейін 4-6 айдан кейін орындалған жамбас ультрадыбыстық бақылау сипаттамаасына сәйкес көптеген интерстициальды жатыр миомасы бар әйелдер тобында орташа есеппен 30,4% ($1,28$ см) миоматозды түйіннің регрессиясы байқалды, орташа мөлшері доминантты түйін және үлкен интерстициальды миоматозы түйіні бар наукастар тобында түйіннің мөлшері 34,6% ($2,32$ см)-ға кішірейуі байқалған. Жатыр артерияларының эмболизациясынан кейінгі алғашқы 4-6 айда жатыр көлемі орта есеппен 42,4%-ға кішірейген. Етеккір циклы алғашқы 3 айда 45 %-ға, 6 айда 73 % әйелдерде қалпына келген. Сонымен қатар, бұрын меноррагиядан зардап шеккен әйелдердің 52 (76,5%) етеккірдің ауырсынуы мен көптігінің төмендеуін болған, бұл топтағы наукастарда гемоглобиннің орташа саны $117 \pm 1,4$ г/л болды. 6 ай бақылаудан кейін гемоглобиннің орташа саны $117 \pm 1,4$ г/л болуы әйелдердің көбісінде жатыр артерияларын эмболизациялаудан алдын ауыр дәрежелі анемияның болуы. Ауырсыну синдромының қарқындылығының төмендеуі пациенттердің 51 (75%) анықталды. Көрші органдардың функциясының бұзылуының белгілері жағынан ең оң динамика байқалды: 21 (30,1%) көрші мүшелер қызметінің бұзылу белгілері (іштің төменгі бөлігіндегі ауырлық, дизурия, іш қату) төмендеуі болды.

Жатыр артерияларын эмболизациялаған 1 әйелге жатырдың жүктілігі диагнозы қойылды, жүктілік отадан кейін 4-ші айда болған. Субъективті бағалау кезінде пациенттер шаршау, ұйқышылық, энергияның жетіспеушілігі сезімдерінің төмендеуіндегі физикалық белсенділіктің өзгеруінің оң динамикасын байқалады. Тексеруге келген әйелдерден жүргізілген емге қанағаттану бойынша сұрастырғанда барлық әйелдердің көз қарасы оң мәнді екені белгілі болды.

Талқылау: Жатыр артерияларының эмболизациясы симптоматикалық жатыр миомасын емдеудің балама әдісі ретінде жүргізілген зерттеулер жоғары клиникалық тиімділігін дәлелдейді. Өйткені жүргізілген зерттеу жұмысымызда жатыр артериялары эмболизацияланғаннан кейін жатыр миомасының мөлшерінің азаюы, жатырдың көлемінің кішіреюі, жатыр миомасына байланысты симптомдардың жоғалуы, жүктіліктің болуы, етеккір циклының реттелуі, көрші органдардың функциясының қалыпқа келуі, әелдердің өмір сапасының жақсарғанын анықтады. Постгеморрагиялық теміртапшылықты анемиямен ауырған әйелдердің гемоглобині $117 \pm 1,4$ г/л болды.

Жатыр артериясының эмболизациясы жатыр миомасын емдеудің тиімді әдісі болып табылады, әсіресе кез келген хирургиялық араласудан үзілді-кесілді бас тартатын әйелдерге және хирургиялық және гормондық емдеу қаупі жоғары наукастарға. Жатыр артерияларының эмболизациясы жатыр миомасының болуынан туындаған жатырдың қан кетуіне тез және сенімді гемостазды қамтамасыз етеді. Жатыр артериясын эмболизациялау тиімділігі өте жоғары және 94,7% құрайды. Эмболияларды эндоваскулярлы инъекциядан кейін миоматадағы артериялық қан ағымы төмендейді, түйіндерде асептикалық некроз пайда болады, содан кейін фиброз, ақыр соңында олардың мөлшерінің төмендеуіне әкеледі [12].



Осы әдіс жатырды сақтап қалуға және болашақта репродуктивті функцияны жүзеге асыруға мүмкіндік береді. Жатыр миомасын кезінде мүшені сақтап қалудың бірден бір әдісі жатыр қан тамырларының эндоваскулярлы эмболизациясы болып табылады және осы тәсіл зақымданусыз жоғары тиімділікпен емдеуге мүмкіндік тудырды [13].

Дегенмен, жатыр артерияларын эмболизациялау арқылы жатыр денесінің миомасын емдеуде ұзақ мерзімді нәтижелерді бағалау гинекологиялық тәжірибеде ғылыми зерттеулердің өзекті мәселесі болып табылады. Жатыр артерияларын эмболизациялау ілеспелі ауруларға әсері онкологиялық рискке қауіпсіз қамтамасыз етуі одан әрі зерттеуге қызығушылық тудырды. Жатыр артериясының эмболизациясы жалпы немесе субтотальды гистерэктомия көлемінде хирургиялық араласуға көрсетуіш болған жатыр миомасы бар науқастарда репродуктивті органның жоғалуын, ана болу мүмкіндігін және өмір сапасын жақсартуды азайтуға көмектеседі [14].

Қорытынды: Жатыр артериясының эмболизациясының жоғары клиникалық тиімділігі жатыр миомасы туындаған жатырдан қан кетуді тоқтатуда, меноррагия мен метроррагияны азайтуда, ауырсынуды жеңілдетуде, ісіктің орташа көлемін азайтуда және өмір сапасын жақ-

сартумен сипатталады. Сонымен бірге ағзаны сақтайтын ота, барлық түйіндердің регрессиясы (диаметрі мен пішініне қарамастан), аз инвазивтілікті қажет етеді, жергілікті анестезиямен орындалады, науқастың қайта қалпына келтіру уақыты қысқа, ауруханадағы қысқа төсек күні мен репродуктивті функцияны сақтау мәселесін жеңілдетеді.

Получено/Received/Жіберілді: 05.01.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 27.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

ӘДЕБИЕТТЕР/REFERENCES

1. Шарафутдинов Б.М. Оценка результатов эмболизации маточных артерий у больных с миомами матки и маточными кровотечениями по модифицированной технике. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6:1032-1032. Sharafutdinov BM. Ocenka rezul'tatov jembolizacii matochnyh arterij u bol'nyh s miomami matki i matochnymi krvotечenijami po modifіcіrovannoј tehnіke Evaluation of the results of uterine artery embolization in patients with uterine fibroids and uterine bleeding using a modified technique. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2014;6:1032-1032. (in Russ.). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15701>
2. Киселевич М.Ф., Орлова Ю.Д., Шеина Ю.В. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2016;1(45):15-21. Kiselevich MF, Orlova JuD, Sheina JuV. Uterine artery embolization in the treatment of fibroids. *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy*. 2016;1(45):15-21. (in Russ.). https://sibac.info/sites/default/files/files/2016_01_11_medicina/li.pdf
3. Джакупов Д., Кудайбергенов Т., Султанова Ж., Шардарбекова Д., Кусаинова Ф., Онлас А., Жолдасов Р., Карабеков Н., Садькова Б., Барманашева З., Омаркулова Ж. Гистерорезектоскопия в лечении субмукозной миомы матки. *Репродуктивная медицина*. 2019;3(40):56-59. Dzhakupov D, Kudajbergenov T, Sultanova Zh, Shardarbekova D, Kusainova F, Onlas A, Zholdasov R, Karabekov N, Sadykova B, Barmanasheva Z, Omarkulova Zh. Hysteroresectoscopy in the treatment of submucous uterine fibroids. *Reproduktivnaja medicina*. 2019;3(40):56-59. (in Russ.). <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/114>
4. Полякова В.А., Гергель И.В., Максименко Н.В., Кармацких Т.Н. Эмболизация маточных артерий при лечении миомы матки. *Медицинская наука и образование Урала*. 2007;4(8):109-111. Poljakova VA, Gergel' IV, Maksimenko NV, Karmackih TN. Jembolizacija matochnyh arterij pri lechenii miomy matki. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2007;4(8):109-111. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23458569>
5. Савельева Н.В., Ольшанский М.С., Смольянинова Г.Ю. Эмболизация маточных артерий как компонент комплексного лечения лейомиомы матки у пациенток репродуктивного возраста. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2010;2(13):6-9. Savel'eva NV, Ol'shanskij MS, Smol'janinova GJu. Uterine artery embolization as a component of complex treatment of uterine leiomyoma in patients of reproductive age. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. 2010;2(13):6-9. (in Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=15178019>

6. Степанов Н.Ю. Эмболизация маточных артерий в качестве метода лечения миомы матки. *21 век: фундаментальная наука и технологии*. 2017;29-32.
Stepanov NJu. Jembolezacija matocnyh arterij v kachestve metoda lechenija miomy matki. *21 vek: fundamental'naja nauka i tehnologii*. 2017;29-32. (in Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=28513358>
7. Риди Дж. Эмболизация маточной артерии. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2003;3.
Ridi Dzh. Jembolezacija matocnoy arterii. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii*. 2003;3. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/embolizatsiya-matocnoy-arterii>
8. Антропова Е.Ю., Коробов В.В., Сафиуллина Л.Р., Мазитова М.И. Оценка критериев фертильности у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий. *Практическая медицина*. 2013;7(76):83-87.
Antropova EJu, Korobov VV, Safiullina LR, Mazitova MI. Evaluation of fertility criteria in patients with uterine fibroids after uterine artery embolization. *Prakticheskaja medicina*. 2013;7(76):83-87. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kriteriev-fertilnosti-u-patsientok-s-miomoy-matki-posle-embolizatsii-matocnyh-arteriy>
9. Яковлев В.Н., Араблинский А.В., Хайрутдинов Е.Р., Цуркан В.А., Фомин В.Н., Алексеев В.Г. Возможности эндоваскулярной эмболизации, химиэмболизации и химииммуноэмболизации в условиях многопрофильной больницы. *Клиническая медицина*. 2012;12.
Jakovlev VN, Arablinskij AV, Hajrutdinov ER, Curkan VA, Fomin VN, Alekseev VG. The possibilities of endovascular embolization, chemoembolization and chemoimmunoembolization in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaja medicina*. 2012;12. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-endovaskulyarnoy-embolizatsii-himioembolizatsii-i-himioimmunoembolizatsii-v-usloviyah-mnogoprofilnoy-bolnitsy>
10. Бреусенко В.Г., Краснова И.А., Капранов С.А., Бобров Б.Ю., Аксенова В.Б., Шевченко Н.А., Арютин Д.Г. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки. *Акушерство и гинекология*. – 2006;3:26-30.
Breusenko VG, Krasnova IA, Kapranov SA, Bobrov BJU, Aksenova VB, Shevchenko NA, Arjutin DG. Some controversial issues of uterine artery embolization in uterine fibroids. *Akusherstvo i ginekologija*. 2006;3:26-30. (in Russ.).
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9226319>
11. Хачатрян А.С., Гришин И.И., Капранов С.А., Доброхотова Ю.Э. Ретроспективный анализ осложнений при эмболизации маточных артерий. *Акушерство и гинекология*. 2012;8(1):15-19.
Hachatrjan AS, Grishin II, Kapranov SA, Dobrohotova JJ. Retrospective analysis of complications of uterine artery embolization. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012;8(1):15-19. (in Russ.).
<https://aig-journal.ru/articles/Retrospektivnyi-analiz-oslojnenii-pri-embolizatsii-matocnyh-arterii.html>
12. Keung JJ, Spies JB, Caridi TM. Uterine artery embolization: A review of current concepts. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;46:66-73.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.003>
13. Ковалкин А.Е., Марченко О.В., Савкина Ю.Г. Первый опыт использования эмболизации маточных артерий при лечении симптомной миомы матки. *Хирургия Беларуси на современном этапе*. 2018;475-476.
Kovalkin AE, Marchenko OV, Savkina JuG. The first experience of using uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Hirurgija Belarusi na sovremennom jetape*. 2018;475-476. (in Russ.).
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38184860>
14. Manyonda I, Belli A.M, Lumsden MA, Moss J, McKinnon W, Middleton LJ, McPherson K. Uterine-artery embolization or myomectomy for uterine fibroids. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(5):440-451.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914735>

Авторлар туралы мәліметтер:

Бегимбекова Л.М. – медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, Акушерлік-гинекология кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77718860632, e-mail: lazzat_beg@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-8711>;

Саркулова И.С. (хат жазушы автор) – магистр оқытушы, Акушерлік-гинекология кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77054979731, e-mail: iroda.sarkulova@mail.ru, iroda_8822@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1425-9286>;

Утепова Р.Я. – оқытушы, Акушерлік-гинекология кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77055692794, e-mail: raykhan.u.72@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8164-9340>;

Жаркынбекова Г.П. – РАГҚ-01-21 тобының резиденті, Акушерлік-гинекология кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77009656100, e-mail: agshmy@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6211-0786>;

Қадырбаева А.Қ. – РАГҚ-01-21 тобының резиденті, Акушерлік-гинекология кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77479902530, e-mail: agshmy@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5035-8268>;

Арысланова Л.А. – гинекология бөлімінің меңгерушісі, №1 қалалық клиникалық аурухана, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77718860632, e-mail: lazzat_beg@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9044-7467>.



Авторлардың қосқан үлесі:

Тұжырымдаманы әзірлеу, ғылыми жобаны әкімшілік басқару, қолжазба жазу – қарау және редакциялау – Бегимбекова Л.М., Саркулова И.С., Утепова Р.Я., Жарқынбекова Г.П., Қадырбаева А.Қ., Арысланова Л.А.

Зерттеуді жүргізу – Бегимбекова Л.М., Саркулова И.С., Утепова Р.Я., Жарқынбекова Г.П., Қадырбаева А.Қ., Арысланова Л.А.

Нәтижелерді растау – Бегимбекова Л.М., Саркулова И.С., Утепова Р.Я.

Қолжазба жобасын жазу – Түпнұсқа жобасын дайындау – Бегимбекова Л.М., Саркулова И.С., Утепова Р.Я., Жарқынбекова Г.П., Қадырбаева А.Қ., Арысланова Л.А.

Қаржыландыру: Авторлар зерттеуді қаржыландыру туралы мәлімдемейді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдемейді.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Information about the authors:

L.M. Begimbekova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77718860632, e-mail: lazzat_beg@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-8711>;

I.S. Sarkulova (corresponding author) – Chief Lecturer at the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77054979731, e-mail: iroda.sarkulova@mail.ru, iroda_8822@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1425-9286>;

R.Ya. Uteпова – Lecturer at the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77055692794, e-mail: raykhan.u.72@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8164-9340>;

G.P. Zharkynbekova – Resident of the RAGK-01-21 group of the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77009656100, e-mail: agshmy@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6211-0786>;

A.K. Kadyrbayeva – Resident of the RAGK-01-21 group of the Obstetrics and Gynecology Department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77479902530, e-mail: agshmy@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5035-8268>;

L.A. Arslanova – Head of the Gynecology Department, City Clinical Hospital №1, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77718860632, e-mail: lazzat_beg@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9044-7467>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – L.M. Begimbekova, I.S. Sarkulova, R.Ya. Uteпова, G.P. Zharkynbekova, A.K. Kadyrbayeva, L.A. Arslanova

Investigation – L.M. Begimbekova, I.S. Sarkulova, R.Ya. Uteпова, G.P. Zharkynbekova, A.K. Kadyrbayeva, L.A. Arslanova

Validation – L.M. Begimbekova, I.S. Sarkulova, R.Ya. Uteпова

Writing – Original Draft Preparation – L.M. Begimbekova, I.S. Sarkulova, R.Ya. Uteпова, G.P. Zharkynbekova, A.K. Kadyrbayeva, L.A. Arslanova

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.88-95>

УДК: 616.391:618.175-053.6

Original Research
Оригинальное исследование

Оценка влияния витамина Д на предменструальный синдром у девочек-подростков с первичной дисменореей

Д.С. Кульжанова¹, Р.Е. Нурғалиева¹, А.Е. Донаева¹, Э. Станкевичюс²,
С.А. Тубулбаева³, А. Аманжолкызы¹

¹Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан;

²Литовский университет наук о здоровье, Каунас, Литва;

³Областной Перинатальный центр, Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Изученные публикации по проблеме предменструального синдрома (ПМС) у девочек-подростков и молодых женщин указывают о применении различных биологически активных добавок перед менструацией для облегчения ПМС. Тем не менее, параллельно исследованиям, где отражены положительные эффекты влияния витамина D, встречаются работы, не подтверждающие такие взаимосвязи. Для детализации и подтверждения эффективности или неэффективности приема витамина D, для доказательства возможной необходимой дозировки витамина D и долгосрочности эффективности приема витамина D необходимы дополнительные исследования.

Цель исследования – оценка влияния витамина D на характер ПМС у девочек-подростков с первичной дисменореей (ПД).

Материалы и методы: Исследование выполнено в Областном перинатальном центре в городе Актобе, Казахстан. В исследование были включены 191 девочек-подростков с ПД. Методом случайных чисел участники были распределены на две группы: основная группа 96 девочек-подростков, получавшая витамин D, и контрольная группа 95 девочек-подростков, получавшая плацебо. В начале и после трех месяцев обследования у всех девочек-подростков проведено анкетирование для выявления признаков ПМС и определен уровень 25(OH) витамина D в сыворотке крови.

Результаты: Среди обследованных девочек-подростков с первичной дисменореей и ПМС более 70% характеризуются дефицитом по уровню витамина D в организме. В основной группе после исследования было выявлено статистически значимое повышение содержания витамина D ($p < 0,001$). Вначале распространенность ПМС среди девочек-подростков с ПД в основной группе составляла 51,7%, после приема витамина D это значение снизилось до 23% ($p < 0,001$). В контрольной группе случаи ПМС в последовательности до приема плацебо и после увеличились с 35% до 42,5%.

Заключение: Прием витамина D в течение трех месяцев достоверно улучшает изученные признаки ПМС среди девочек-подростков с первичной дисменореей, кроме того, достоверно улучшает течение менструального цикла, в частности, по нормализации длительности менструации в днях и обильности выделений.

Ключевые слова: подростки, первичная дисменорея, витамин D, предменструальный синдром (ПМС), рандомизированное контролируемое исследование (РКИ).

Для цитирования: Кульжанова Д.С., Нурғалиева Р.Е., Донаева А.Е., Станкевичюс Э., Тубулбаева С.А., Аманжолкызы А. Оценка влияния витамина D на предменструальный синдром у девочек-подростков с первичной дисменореей. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:88-95. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.88-95>

Assessment impact of vitamin D on premenstrual syndrome in adolescent girls with primary dysmenorrhea

D.S. Kulzhanova¹, R.E. Nurgalieva¹, A.E. Donayeva¹, E. Stankevicius²,
S.A. Tubulbaeva³, A. Amanzholkzy¹

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

²Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania;

³Regional Perinatal Center, Aktobe, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The reviewed publications on the problem of premenstrual syndrome (PMS) in adolescent girls and young women indicate the use of various dietary supplements before menstruation to relieve PMS. However, in parallel with studies that reflect the positive effects of vitamin D, there are studies that do not confirm such relationships. More research is needed to detail and confirm the effectiveness or ineffectiveness of vitamin D supplementation, the possible dosage requirements of vitamin D supplementation, and the long-term effectiveness of vitamin D supplementation.

The study aimed to evaluate the effect of vitamin D on the nature of PMS in adolescent girls with primary dysmenorrhea (PD).

Materials and Methods: The study was carried out at the Regional Perinatal Center in Aktobe, Kazakhstan. The study included 191 adolescent girls with PD. Participants were randomly assigned to two groups: a study group of 96 adolescent girls who received vitamin D, and a control group of 95 adolescent girls who received a placebo. At the beginning and after three months of examination, all teenage girls were surveyed to identify signs of PMS and the level of 25(OH) vitamin D in the blood serum was determined.



Results: Among the examined teenage girls with PD and PMS, more than 70% are characterized by a deficiency in the level of vitamin D in the body. In the main group after the study, a statistically significant increase in vitamin D levels was revealed ($p < 0.001$). At the beginning, the prevalence of PMS among adolescent girls with PD in the study group was 51.7%; after vitamin D supplementation, this value decreased to 23% ($p < 0.001$). In the control group, cases of PMS in the sequence before and after taking placebo increased from 35% to 42.5%.

Conclusion: Vitamin D supplementation for three months significantly improves the studied signs of PMS among adolescent girls with primary dysmenorrhea, in addition, it significantly improves the course of the menstrual cycle, in particular, by normalizing the duration of menstruation in days and the abundance of discharge.

Keywords: adolescents, primary dysmenorrhea, vitamin D, premenstrual syndrome (PMS), randomized controlled trial (RCT).

How to cite: Kulzhanova DS, Nurgalieva RE, Donayeva AE, Stankevicius E, Tubulbaeva SA, Amanzholkyzy A. Assessment impact of vitamin D on premenstrual syndrome in adolescent girls with primary dysmenorrhea. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:88-95. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.88-95>

Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы етеккір алдындағы синдромына D дәруменінің әсерін бағалау

Д.С. Кульжанова¹, Р.Е. Нурғалиева¹, А.Е. Донаева¹, Э. Станкевичюс²,
С.А. Тубулбаева³, А. Аманжолкызы¹

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

²Литва денсаулық ғылымдары университеті, Каунас, Литва;

³Облыстық перинаталдық орталық, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: жасөспірім қыздар мен жас әйелдердегі етеккір алдындағы синдром (ЕАС) мәселесі бойынша етеккір алдында әртүрлі диеталық қоспаларды қолдануды көрсетеді. D дәруменін қабылдаудың тиімділігін немесе тиімсіздігін егжей-тегжейлі және растау үшін, D дәруменінің ықтимал қажетті дозасын және қабылдаудың ұзақ мерзімді тиімділігін дәлелдеу үшін қосымша зерттеулер ұсынылады.

Зерттеудің мақсаты – D дәруменінің біріншілік дисменореясы (БД) бар жасөспірім қызбалардағы ЕАС сипатына әсерін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу Ақтөбе қаласындағы облыстық перинаталдық орталықта жүргізілді. Зерттеуге БД бар 191 жасөспірім қызбалар қатысты. Кездейсоқ сандар әдісімен қатысушылар екі топқа бөлінді: D дәруменін қабылдаған негізгі топта 96 жасөспірім қызбала және плацебо қабылдаған бақылау тобында 95 жасөспірім қызбала. Зерттеу басында және үш айдан кейін барлық жасөспірім қызбаларда ЕАС белгілерін анықтау үшін сауалнама жүргізілді және қан сарысуындағы 25(ОН) D дәруменінің деңгейі анықталды.

Нәтижелері: БД және ЕАС бар тексерілген жасөспірім қыздардың 70% - дан астамы ағзадағы D дәрумені деңгейінің жетіспеушілігімен сипатталады. Зерттеуден кейінгі негізгі топта D дәруменінің статистикалық мәнді жоғарылауы анықталды ($p < 0,001$). Басында негізгі топта БД бар жасөспірім қыздар арасында ЕАС таралуы 51,7% құрады, D дәруменін қабылдағаннан кейін бұл көрсеткіш 23%-ға дейін төмендеді ($p < 0,001$). Бақылау тобында плацебо қабылдағанға дейін және одан кейінгі ретпен ЕАС жағдайлары 35%-дан 42,5%-ға дейін өсті.

Қорытынды: D дәруменін үш ай бойы қабылдау біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздар арасында зерттелген ЕАС белгілерін жақсартады, сонымен қатар етеккір циклінің ағымын, атап айтқанда, етеккір ұзақтығын және қан ағудың көптігін жақсартып қалыпқа келтіреді.

Түйінді сөздер: жасөспірімдер, біріншілік дисменорея, D дәрумені, етеккір алдындағы синдром (ЕАС), рандомизацияланған бақыланатын сынақ (РБС)

Введение: Предменструальный синдром (ПМС) по литературным источникам является для 40-95% девочек-подростков обычным состоянием [1, 2]. ПМС не относится к нозологической патологии и он, скорее всего, представляет собой комплекс физических и психофизиологических симптомов, возникающих в предменструальные дни. Так же ПМС рассматривают как составляющую менструального цикла, которая характеризуется физическими недомоганиями, иногда судорогами, взду-

тием живота, головокружением, тошнотой и даже рвотой. Как следствие, состояние ПМС у девочек-подростков существенно влияет на настроение, энергетический потенциал, отношение к окружающему; провоцирует к нарушению и концентрации внимания, к непосещению школьных занятий и трудностям в выполнении учебных заданий. Нередко по причине ПМС наблюдаются социальные конфликты с друзьями и семьей, повышенный риск тревоги и депрессии, что в целом сказывается на



психическом здоровье молодой девушки, а чувство кажущейся безнадежности может негативно повлиять на самооценку подростка [1-3].

На сегодня причины и механизмы проявления ПМС до конца не выявлены и остаются предметом изучения. Исследователи данного направления выделяют несколько ключевых процессов в организме, играющих определенную роль [4, 5].

Первое, это циклические изменения содержания гормонов, особенно эстрогена и прогестерона во время менструального цикла. Их колебания влияют на различные системы организма, включая мозг, нервную систему, иммунную систему. Повышенный уровень эстрогена перед овуляцией может способствовать вздутию живота, болезненности груди и изменению настроения. Считается, что внезапное падение уровня прогестерона непосредственно перед менструацией вызывает многие симптомы ПМС: судороги, усталость и раздражительность [4]. Нейротрансмиттеры – серотонин и дофамин играют решающую роль в регуляции психического статуса, поскольку их ролевое значение зависит от гормональных изменений. Снижение уровня серотонина во время лютеиновой фазы (вторая половина цикла) может провоцировать к дискомфорту и некоторому психическому напряжению. Состояние ПМС усиливает воспалительные процессы в организме из-за гормональных изменений и ослабляет иммунный потенциал [5].

Образующиеся в организме простагландины, гормоноподобные молекулы также способствуют воспалению, менструальным спастическим состояниям, в том числе и головным болям [6].

Индивидуальная чувствительность к гормональным колебаниям и другим факторам может варьировать, возможно, из-за генетической предрасположенности или условий окружающей среды. Стресс, диета, физические упражнения и качество сна могут модифицировать симптомы ПМС, влияя на каждого человека по-разному и значимость этих факторов может быть неоднозначной. Некоторые молодые девушки испытывают лишь легкие симптомы, в то время у других могут возникнуть серьезные нарушения в их повседневной жизни [7].

Изученные публикации по проблеме ПМС у девочек-подростков и молодых женщин указывают о применении различных биологически активных добавок перед менструацией для облегчения ПМС. В работах исследователей последних лет изучена взаимосвязь между витамином D и ПМС [8-10]. Данный вопрос становится все более интересным, поскольку существуют несколько данных, подтверждающих позитивную роль приема витамина D в случаях с ПМС. Несколько авторов доказали, что прием витамина D снижает тяжести некоторых физических явлений, таких как спазмы, вздутие живота и болезненность груди.

В доступных исследованиях выявлено, что прием витамина D может улучшить настроение и уменьшить тревогу или депрессию, что характерно для распространенных симптомов ПМС. Витамин D может играть роль в регулировании менструального цикла, что приводит к меньшему количеству пропущенных менструаций и более регулярным циклам. Это может косвенно улучшить симптомы ПМС за счет уменьшения гормональных колебаний. Витамин D уменьшает воспаление, которое способствует снижению интенсивности и длительности боли, а также усталости [11, 12].

Проведенное нами исследование будет дополнительным к имеющимся и будет способствовать пониманию роли витамина D в явлениях ПМС, поможет принять или подвергнуть сомнению предлагаемые дозировки витамина D, срок его приема девочками-подростками, у которых установлена дисменорея.

Цель исследования – оценка влияния витамина D на характер ПМС у девочек-подростков с первичной дисменореей.

Материалы и методы: Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

До начала исследования все девочки-подростки и их родители были тщательно проинформированы о целях исследования и процедурах в ходе его выполнения. От каждого участника было получено письменное информированное согласие, в котором подчеркивалось добровольное согласие на участие или право отказаться от участия на любом этапе обследования.

В исследовании были включены 191 девочек-подростков с ПД. Методом случайных чисел участники были распределены на две группы: 96 и 95 девочек-подростков, однако непосредственно участвовавших оказалось 87 и 81 в связи с тем, что в обеих группах были участницы, которые отказались от обследования или были отстранены по болезни, а так же выехавшие на новое место жительства. В процедуре исследования независимый эксперт выполнял нумерацию и кодировку по приему витамина D и плацебо. Основная группа получала в течение трех месяцев витамин D; контрольная группа принимала плацебо.

Исследование выполнено в Областном перинатальном центре в Актобе, Казахстан с одобрением местного этического комитета Западно-Казахстанского медицинского университета (заседание № 9, 19 ноября 2021 г.).

В начале обследования у всех девочек-подростков проведено анкетирование для выявления признаков ПМС и определен уровень 25(OH) витамина D в сыворотке крови. Нами принят за нормальный диапазон содержания 25(OH) витамина D как ≥ 30 нг/мл; состояние дефицита данного витамина при значении < 20 нг/мл и состояние недостаточности при показателе в пределах 20-30 нг/мл [13]. Участницы исследования заполнили анкету по изучению признаков ПМС, которая нами заимствована из авторского свидетельства «Анкета для девочек-подростков» №16666 от 14.04.2021г. Основная группа девочек-участниц получала витамин D в дозе 4000 МЕ ежедневно в течение трех месяцев. Данная дозировка выбрана с учетом действующих рекомендаций в различных странах, где принято считать допустимой профилактической дозой – до 10 000 МЕ; доза 4000 МЕ безопасная доза с верхним пределом ежедневного потребления [14, 15].

Контрольная группа девочек-подростков получала плацебо ежедневно в течение трех месяцев.

По завершению трех месяцев в двух группах повторно проведено анкетирование для выявления признаков ПМС с определением уровня 25(OH) витамина D.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы: SPSS version 26 (IBM SPSS Statistics, США).

Сравнение показателей обследованных двух групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ процентных данных выполнен с использованием четырех полевых таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Для сравнения переменных до и после приема витамина D и плацебо использовались Q-критерии Макнемара или Кокрана. Все данные выражены в виде частоты процентов и среднего значения \pm SD, где $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты: Всего исследовано 168 девочек-подростков с ПД. Средний возраст участников составил $14,22 \pm 1,07$ лет и средний возраст менархе $12,13 \pm 1,05$ лет.

Антропометрические параметры в обеих группах были сопоставимы и не имели различий (таблица 1).



Таблица 1 – Антропометрические показатели обследованных девочек-подростков с ПД в двух группах

Параметры	Группы	
	Основная	Контрольная
Возраст	14,26 ± 1,15	14,11 ± 1,19
Рост (см)	161,68 ± 5,68	161,16 ± 6,02
Вес (кг)	51,41 ± 9,22	51,88 ± 8,25
ИМТ (кг/см ²)	19,64 ± 3,25	19,99 ± 3,15

Table 1 - Anthropometric indicators of examined teenage girls with PD in two groups

Parameters	Groups	
	Main	Control
Age	14.26 ± 1.15	14.11 ± 1.19
Height (cm)	161.68 ± 5.68	161.16 ± 6.02
Weight (kg)	51.41 ± 9.22	51.88 ± 8.25
BMI (kg/cm ²)	19.64 ± 3.25	19.99 ± 3.15

Уровень 25(ОН) витамина D в сыворотке крови значительно повысился в основной группе после трех месяцев приема витамина D, по сравнению с начальным уровнем (12,7±5,3 нг/мл и 30,7±10,7 нг/мл, p<0,001). В контрольной группе наблюдается незначительное снижение уровня 25(ОН) витамина D от исходного (15,1±6,1 нг/мл и 12,9±5,3 нг/мл).

Таблица 2 – Сравнительный анализ уровня 25(ОН) витамина D среди девочек-подростков с ПД в основной и контрольной группах

Уровень витамина D	Группа	До исследования	После исследования	p
		n (%)		
Норма	Основная	0(0)	40(46)	0,0001
	Контрольная	1(1,2)	1(1,2)	–
Недостаточность	Основная	10(11,5)	38(43,7)	0,0001
	Контрольная	18(22,3)	11(13,6)	–
Дефицит	Основная	77(88,5)	9(10,3)	0,0001
	Контрольная	62(76,5)	69(85,2)	–

Table 2 – Comparative analysis of the level of 25(OH) vitamin D among adolescent girls with PD in the main and control groups

Vitamin D level	Groups	Before analysis	After analysis	p
		n (%)		
Norm	Main	0(0)	40(46)	0.0001
	Control	1(1.2)	1(1.2)	–
Insufficiency	Main	10(11.5)	38(43.7)	0.0001
	Control	18(22.3)	11(13.6)	–
Deficiency	Main	77(88.5)	9(10.3)	0.0001
	Control	62(76.5)	69(85.2)	–

Следует отметить, что у обследованных девочек-подростков в обеих группах исходные уровни витамина D были ниже нормы (≤ 30 нг/мл).

Распространенность недостаточности уровня 25(ОН) витамина D и его дефицит в сыворотке крови у девочек-подростков с ПД в основной группе составил 11,5% и 88,5%, в контрольной группе 22,3% и 76,5% и соответственно. После приема витамина D в течении трех месяцев распространенность дефицита витамина D в основ-

ной группе была снижена с 88,5% до 10,3%, тогда как уровни недостаточности, напротив, повысились с 11,5% до 43,7%, а отсутствующий уровень нормы достиг 46% соответственно (p < 0,0001), в контрольной группе значимых изменений не наблюдалось (таблица 2). Изменения показателей по дефициту в основной группе объясняется тем, что участницы с дефицитом 25(ОН) витамина D после приема витамина D перешли в подгруппы с недостаточностью или даже нормы.

Таблица 3 – Характер менструального цикла и симптомы ПМС у девочек-подростков с ПД в двух группах

	Основная группа		Контрольная группа		P
	До	После	До	После	
Среднее количество дней кровотечения, n (%)					
- Короткие периоды кровотечения (4 дня)	12 (13,8)	11 (12,6)	16 (20)	10 (12,5)	–
- Нормальные менструации (4–7 дней)	65 (74,7)*	76 (87,4)*	63(77,5)	53 (65,0)	0,041
- Длительные менструации (>7 дней)	10 (11,5)*	0*	2 (2,5)**	18(22,5)**	0,002/0,0001
Обильность менструальных выделений, n (%)					
- Скудный	8 (9,2)	6 (6,9)	7 (8,8)	2 (2,5)	–
- Умеренный	48 (55,2)*	72 (82,8)*	51(62,5)	50 (61,2)	0,001
- Обильный	31 (35,6)*	9 (10,3)*	23 (28,7)	29 (36,3)	0,001
Симптомы, связанные с менструацией, n (%)					
- головная боль	21 (24,1)*	9 (10,3)*	17 (21,3)	21 (26,3)	0,038
- тошнота, рвота	2 (2,3)	5 (5,7)	3 (3,8)	3 (3,8)	–
- боли в области желудка, отсутствие аппетита	11 (12,5)*	3 (3,4)*	3 (3,8)	5 (6,3)	0,039
- проявление нескольких симптомов	11 (12,5)*	0*	5 (6,3)	5 (6,3)	0,031
- только боли внизу живота	42 (48,3)*	70 (80,5)*	53 (65)	47 (57,3)	0,0001
Тревожность во время менструации					
- Есть	66 (75,9)*	30 (34,5)*	54 (67,5)	56 (70,0)	0,0001
- Нет	21 (24,1)*	57 (65,5)*	26 (32,5)	24 (30,0)	0,0001
Нарушение менструального цикла					
- Есть	14 (16,1)	8 (9,2)	12(15,0)	12 (15,0)	–
- Нет	73 (83,9)	79 (90,8)	68 (85,0)	68 (85,0)	–

Примечание: * - различия между группами в зависимости от вмешательства (плацебо и витамин Д) статистически значимы (p < 0,05)

Table 3 – The nature of the menstrual cycle and PMS symptoms in adolescent girls with PD in two groups

	Main group		Control group		P
	Before	After	Before	After	
Average number of bleeding days, n (%)					
- Short bleeding periods (4 days)	12 (13.8)	11 (12.6)	16 (20)	10 (12.5)	–
- Normal menstruation (4–7 days)	65 (74.7)*	76 (87.4)*	63(77.5)	53 (65.0)	0.041
- Long menstruation (>7 days)	10 (11.5)*	0*	2 (2.5)**	18(22.5)**	0.002/0.0001
Abundance of menstrual flow, n (%)					
- Scanty	8 (9.2)	6 (6.9)	7 (8.8)	2 (2.5)	–
- Moderate	48 (55.2)*	72 (82.8)*	51(62.5)	50 (61.2)	0.001
- Heavy	31 (35.6)*	9 (10.3)*	23 (28.7)	29 (36.3)	0.001
Symptoms associated with menstruation, n (%)					
- headache	21 (24.1)*	9 (10.3)*	17 (21.3)	21 (26.3)	0.038
- nausea, vomiting	2 (2.3)	5 (5.7)	3 (3.8)	3 (3.8)	–
- stomach pain, no appetite	11 (12.5)*	3 (3.4)*	3 (3.8)	5 (6.3)	0.039
- the manifestation of several symptoms	11 (12.5)*	0*	5 (6.3)	5 (6.3)	0.031
- only lower abdominal pain	42 (48.3)*	70 (80.5)*	53 (65)	47 (57.3)	0.0001
Anxiety during menstruation					
- Yes	66 (75.9)*	30 (34.5)*	54 (67.5)	56 (70.0)	0.0001
- No	21 (24.1)*	57 (65.5)*	26 (32.5)	24 (30.0)	0.0001
Menstrual cycle disorders					
- Yes	14 (16.1)	8 (9.2)	12(15.0)	12 (15.0)	–
- No	73 (83.9)	79 (90.8)	68 (85.0)	68 (85.0)	–

Note: * - различия между группами в зависимости от вмешательства (плацебо и витамин Д) статистически значимы (p < 0,05)

По данным таблицы 3, нормальная продолжительность менструальных выделений в основной группе наблюдалась у 74,7% участниц и в контрольной группе у 77,5%. После завершения приема витамина Д и плацебо в основной группе этот показатель достоверно увеличился до 87,4% (p < 0,041), тогда как в контрольной группе наблюдалось снижение до 65%. Длительность менструации в днях (более 7 дней) в основной группе выявлена не у многих девочек, всего у 10%, но после приема витамина Д таковых не оказалось вовсе. Ухудшение данного показателя наблюдалось в группе с приемом плацебо практически десятикратное 2,5% и 22,5%, что не было характерно в этой же группе по другим значениям данного параметра.

Как видно из таблицы 3, в основной группе наблюдалось увеличение количества обследованных девочек с

умеренными менструальными выделениями после приема витамина Д с 55,2% до 82,8% (p<0,001), в контрольной группе выявили тенденцию увеличения обильных менструальных выделений. Признак обильных менструальных выделений в основной группе достоверно снизился с 35,6% до 10,3% (p<0,001). Изложенная динамика по характеру выделений, скорее всего, связана с тем, что среди девочек увеличилось количество тех, у кого обильные менструальные выделения стали более умеренными.

В основной группе в последовательности выполненного обследования наблюдалось достоверное уменьшение симптомов: головная боль в 2 раза, боли в области желудка и потеря аппетита более чем в 3 раза, а признаки проявления нескольких симптомов вовсе не были обнаружены после приема витамина Д. В контрольной группе



значимых изменений по этим же симптомам в динамике не наблюдалось (таблица 3).

Из таблицы 3 видно, что у участниц основной группы чувство тревожности во время менструального цикла получена у 75,9%, после трех месяцев приема витамина D чувство тревожности уменьшается у девочек до 34,5% ($p < 0,001$), таких изменений в контрольной группе не наблюдались.

Обсуждение: В настоящем исследовании нами выявлено, что пероральный прием витамина D в профилактической дозе (4000 МЕ) в течение трех месяцев нормализует уровень витамина D в крови, снижает распространенность ПМС среди девочек-подростков с первичной дисменореей, снижает длительность и обильность менструальных выделений. Эти результаты практически согласуются с выводами иранских авторов, которые провели исследование среди девочек-подростков, живущих в Мешхеде и Сабзеваре, в Иране [8]. Их обследованный контингент девочек получал девять высоких доз витамина D (50 000 МЕ холекальциферола в неделю) и находился под наблюдением в течение 9 недель. Распространенность ПМС после приема витамина D снизилась с 32,7% до 25,7% без достоверности. По результатам нашего исследования с 51,7% до 23% в той же последовательности, но более чем в 2 раза. А. Bahrami и соавторы подтверждают предположение, что использование витамина D в высоких дозах могут снизить распространенность ПМС и дисменорею, а также оказать положительное влияние на физические и психологические симптомы ПМС [8].

В исследовании канадских ученых проанкетированы молодые женщины в возрасте от 20 до 29 лет, проживающих в кампусе Университета Торонто [9]. Ими обнаружено, что при недостаточном уровне витамина D был повышенный риск возникновения некоторых симптомов ПМС: спутанность сознания, желание побыть одному, судороги, утомляемость, тревога и снижение сексуального желания и не обнаружена связь с такими, как прыщи, вздутие живота, нестабильность в настроении, головная боль, бессонница, депрессия, тошнота.

В другом исследовании, проведенном Н. Heidari и соавторами, по уровню 25(OH)D отмечено следующее: после четырех месяцев приема витамина D в основной группе (50 000 МЕ) выявлено повышение его уровня с 21 ± 8 нг/мл до 40 ± 8 нг/мл ($P < 0,001$) и средний балл общих симптомов ПМС свидетельствовал о значительном улучшении в основной группе, по сравнению с контрольной группой, где обследованные были без приема витамина D ($p < 0,001$). В проведенном собственном научном поиске также выявили увеличение в 2 раза уровня 25(OH)D с $12,7 \pm 5,3$ нг/мл до $30,7 \pm 10,7$ нг/мл и положительное влияние приема витамина D на общие физические и эмоциональные симптомы ПМС, которые многие ученые связывают с недостаточностью витамина D и предменструальным синдромом [10].

Исследователи из Польши Łagowska K. и соавторы выявили взаимосвязь между частотой нарушений менструального цикла и низким уровнем витамина D. При этом у женщин с уровнем 25(OH)D 30 нг/мл, вероятность возникновения нарушений менструального цикла была почти в пять раз выше, чем у тех, у которых уровень витамина D был выше 30 нг/мл [11]. Наши данные указывают на то, что практически у всех обследованных девочек-подростков низкий уровень витамина D.

На сегодняшний день в Казахстане данной проблеме посвящены единичные работы. Ученые коллеги из КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова г. Алматы аргументируют данными о высокой медицинской и социальной значимости проблемы дисменореи у девушек и женщин в Республике. В их исследовании у 73% (365/500) девушек-студенток в возрасте 18-25 лет выявлена дисменорея, из них мучительные, невыносимые боли испытывали 18% (66). В Казахстане с учетом ментальности населения выявляется низкий процент (12,9%) обращаемости за медицинской помощью пациенток, страдающих болями во время менструации. Как следствие отмечается и высокий процент самолечения с использова-

нием большого арсенала лекарственных препаратов при дисменорее, что чревато для организма. Выполненное исследование диктует о необходимости более тщательного обследования пациенток различного возраста для определения основных причин дисменореи с разработкой алгоритма ведения при дисменорее. Казахстанские ученые после проведенного обследования уверено заявляют, что молодые девушки применяют широкий спектр обезболивающих препаратов без назначения врача, чаще используют нестероидные противовоспалительные препараты с болеутоляющим действием, анальгетики, спазмолитики [16, 17]. Отечественные ученые-медики изучили влияние фитопрепарата Префемин от британской компании «Амакса» (VAC 20 мг), этот препарат обследованные девушки 17-19 лет принимали по 1 таблетке в день в течении трех месяцев. Наблюдали за эффектом купирования проявлений ПМС различной степени тяжести и этот фитопрепарат авторами предлагается как альтернатива препаратам СИОЗС [18].

Таким образом, выполненное наше исследование и описанные в литературных источниках аналогичные работы в Казахстане и за рубежом является на сегодня вопросом дискуссии и требует определенного заключения. Достаточное количество работ исследователей описывают недостаточное содержание метаболита витамина D в организме обследованных девушек, но до настоящего времени мы располагаем сложностями по референсным значениям как в возрастном аспекте, так и территориально в странах. Тем не менее, во многих исследованиях за нормального уровня 25(OH) витамина D взят показатель 30 нг/мл для подросткового и юного возрастов. Актуализирован аспект по ПД, которая достаточно распространенное состояние у молодых женщин, девушек. Анализ доступных научных публикаций указывает, что проблема ПД и ПМС являются одно другое дополняющее и не относятся к нозологической единице. Вместе с тем, проявления ПД и ПМС в целом дестабилизируют молодой организм в плане социальной сферы, психологической и физической активности, ухудшают в целом качество жизни. Большая часть ученых склонна к признанию роли уровня 25(OH) витамина D в развитии и проявлениях ПД и ПМС, но их изыскания все же посвящаются влиянию витамина D на проявления либо ПД, либо ПМС. При этом учеными предлагается прием альтернативного витамину D фитопрепарат, к примеру описанный Префемин [18]. Прием витамина D в целях улучшения признаков ПМС авторами описывается в различных дозах и сроках, что свидетельствует о поисках адекватного подхода. Круг данного вопроса изучен более среди взрослых представительниц, как правило 17-19 лет, 18-29 лет и более [9-12], вместе с тем достаточно скромны исследования в подростковом периоде (12-15 лет) [3, 8]. Данный возрастной период актуален с точки зрения изучаемой проблемы. Этот факт усугубляет физиологическое становление менструального цикла как с позиции физического статуса, так и психофизиологического. Охват подросткового периода затруднителен по организации обследования, которое сопряжено с участием родителей.

Заключение: Таким образом, вышеизложенное обсуждение позволило сформулировать следующее выводы:

– Среди обследованных девочек-подростков с ПД и ПМС более 70% характеризуются дефицитом 25(OH) витамина D в организме.

– Прием витамина D в течение трех месяцев достоверно улучшает изученные признаки ПМС среди девочек-подростков с первичной дисменореей: уменьшение тревожности, головной боли, боли в области эпигастрия и отсутствие аппетита, так же присутствие нескольких симптомов ($p < 0,031$), кроме того достоверно улучшает течение менструального цикла, в частности, по нормализации длительности менструации в днях и обильности выделений.

Получено/Received/Жіберілді: 07.03.2024

Одобрено/Approved/Мақұланған: 07.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Dutta A, Sharma A. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in India: A systematic review and meta-analysis. *Health promotion perspectives*. 2021;2(11):161. <https://doi.org/10.34172/hpp.2021.20>
2. Елгина С.И., Кинтикова И.А., Попов А.О., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.В., Черных Н.С. Предменструальный синдром у студенток медицинского ВУЗа. Частота. Клинические проявления. *Медицина в Кузбассе*. 2022;3:65-68. Elgina SI, Kintikova IA., Popov AO, Moses VG, Rudaeva EV, Moses KV, Chernykh NS. Premenstrual syndrome in female medical students. Frequency. Clinical manifestations. *Medicina v Kuzbasse*. 2022;3:65-68. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-3-65-68>
3. Bahrami A, Ariakia F, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. The Prevalence of Menstrual Problems amongst Adolescent Girls in Northeastern Iran. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*. 2022;138(30):61-68. <https://doi.org/10.30699/jambs.30.e55702>
4. Roomruangwong C, Carvalho AF, Comhaire F, Maes M. Lowered plasma steady-state levels of progesterone combined with declining progesterone levels during the luteal phase predict peri-menstrual syndrome and its major subdomains. *Frontiers in psychology*. 2019;10:2446. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02446>
5. Ayhan İ, Altuntaş İ, Üzümcü İ, Erbaş O. Premenstrual syndrome mechanism in the brain. *Demiroglu Science University Florence Nightingale Journal of Medicine*. 2021;2(7):213-224. <https://doi.org/10.5606/fng.btd.2021.25069>
6. Ruqaiyah R, Wulandari IA, Harun A, Irwan H, Amir F, Alamsyah A. Differences in Prostaglandin f2 α Level in Adolescent Girls Experienced and Not Experienced Premenstrual Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Poltekita: Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2023;3(17):572-578. <https://doi.org/10.33860/jik.v17i3.2491>
7. Paul S, Pal A. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Review of their History with an Eye on Future. *Annals of Indian Psychiatry*. 2022;4(6). https://doi.org/10.4103/aip.aip_16_22
8. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaceli H, Tayefi M, Ghasemi F, Salehkhani FN, Arabpour-Dahoue M, Rastgar-Moghadam A, Gordon AF, Bahrami-Taghanaki H, Ghayour-Mobarhan M. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecological Endocrinology*. 2018;8(34):659-663. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1423466>
9. Alicia CJ, El-Sohemy A. Association between Vitamin D Status and Premenstrual Symptoms. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2019;1(119):115-123. ISSN 2212-2672. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.06.014>
10. Heidari H, Abbasi K, Feizi A, Kohan Sh, Amani R. Effect of vitamin D supplementation on symptoms severity in vitamin D insufficient women with premenstrual syndrome: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2024;59:241-248. ISSN 2405-4577 <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.11.014>
11. Łagowska K. The Relationship between Vitamin D Status and the Menstrual Cycle in Young Women: A Preliminary Study. *Nutrients*. 2018;10(11):1729. <https://doi.org/10.3390/nu10111729>
12. Кульжанова Д., Донаева А., Аккожина А., Аманжолкызы А., Калдыбаева А., Нурғалиева Р., Омарова А. Витамин D и первичная дисменорея. *Репродуктивная медицина*. 2023;3(56):50-56. Kulzhanova D., Donaeva A., Akkozshina A., Amanzholkyzy A., Kaldybaeva A., Nurgalieva R., Omarova A. Vitamin D and primary dysmenorrhea. *Reprod Med*. 2023;3(56):50-56. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.50-56>
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;7(96):1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
14. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev*. 2020;41(3):103-126. <https://doi.org/10.33176/AACB-20-00006>
15. Gold DR, Litonjua AA, Carey VJ, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Gordon D, Walter J, Friedenberg G, Hankinson JL, Copeland T., Luttmann-Gibson H. Lung VITAL: Rationale, design, and baseline characteristics of an ancillary study evaluating the effects of vitamin D and/or marine omega-3 fatty acid supplements on acute exacerbations of chronic respiratory disease, asthma control, pneumonia and lung function in adults. *Contemp Clin Trials*. 2016;47:185-195. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.01.003>
16. Исенова С.Ш., Сапаралиева А.М., Абдыкалыкова Б.И., Бодыков Г.Ж. Медико-социальные аспекты дисменореи в Казахстане. *Вестник КазНМУ*. 2020;2. Isenova SSh, Saparaliev A M, Abdykalykova BI, Bodykov GZh. Medical and social aspects of dysmenorrhea in Kazakhstan. *Vestnik KazNMU*. 2020;2. <https://cyberleninka.ru/article/n/mediko-sotsialnye-aspekty-dismenorei-v-kazahstane>
17. Исенова С.Ш., Кабыл Б.К., Бишкекова Б.Н., Сапаралиева А.М., Рахимов А.Е., Исина Г.М., Досова Л.И., Нелюбин С.А. Особенности менструального цикла у студенток 1-5 курсов медицинского вуза. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020;1:4-9. Isenova SSh, Kabyly BK, Bishchekova BN, Saparaliev A M, Rakhimov AE, Isina GM, Dosova LI, Nelyubin SA. Features of the menstrual cycle among female students of 1-5 years of medical school. *Vestnik Kazhskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2020;1:4-9. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-menstrualnogo-tsikla-u-studentok-1-5-kurosov-meditsinskogo-vuza>
18. Алимбаева Г.Н., Нурбаева Т.Ю. Особенности клинических проявлений предменструального синдрома у девушек-подростков. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2022;3(12):325-337. Alimbaeva GN., Nurbaeva TYu. Features of clinical manifestations of premenstrual syndrome in teenage girls. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaja Evropa*. 2022;3(12):325-337. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.004>



Информация об авторах:

Кульжанова Д.С. (корреспондирующий автор) – докторант 3-го года обучения, магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел. +77051949256, e-mail: kulzhanova.dinara@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-7343>;

Нурғалиева Р.Е. – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел. +77132549813, e-mail: nuroz61@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0541-7545>;

Донаева А.Е. – преподаватель кафедры нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел. +77132549813, e-mail: ainurzhan_ed@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7363-0789>;

Станкевичюс Э. – MD, Ph.D., профессор, руководитель института физиологии и фармакологии, Литовский университет наук о здоровье, тел. +37068748989, e-mail: edgaras.stankevicius@lsmu.lt, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2210-708X>;

Тубулбаева С.А. – врач акушер-гинеколог, детский гинеколог высшей квалификационной категории, «Областной Перинатальный центр» Управление здравоохранения Актыубинской области, тел. +77022778850, e-mail: saltanat.tubulbayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7744-5986>;

Аманжолкызы А. – Ph.D., ассоциированный профессор, доцент кафедры нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77132549813, e-mail: a.ainur.82@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1980-9032>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Аманжолкызы А., Станкевичюс Э.

Проведение исследования – Нурғалиева Р.Е., Тубулбаева С.А.

Валидация результатов – Кульжанова Д.С., Донаева А.Е.

Написание черновика рукописи – Кульжанова Д.С., Аманжолкызы А., Нурғалиева Р.Е.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Information about the authors:

D.S. Kulzhanova (corresponding author) – 3rd year Doctoral Student, Master of Medical Sciences, Senior lecturer at the Normal Physiology Department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. +77051949256, e-mail: kulzhanova.dinara@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-7343>;

R.E. Nurgalieva – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Normal Physiology Department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. +77132549813, e-mail: nuroz61@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0541-7545>;

A.E. Donayeva – Lecturer at the Normal Physiology Department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. +77132549813, e-mail: ainurzhan_ed@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7363-0789>;

E. Stankevicius – MD, Ph.D., Professor, Head of the Institute of Physiology and Pharmacology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania, tel. +37068748989, e-mail: edgaras.stankevicius@lsmu.lt, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2210-708X>;

S.A. Tubulbaeva – obstetrician-gynecologist, pediatric gynecologist of the highest qualification category, Regional Perinatal Center, Aktobe, Republic of Kazakhstan, tel. +77022778850, e-mail: saltanat.tubulbayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7744-5986>;

A. Amanzholkyzy – Ph.D., Associate Professor of the Normal Physiology Department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. +77132549813, e-mail: a.ainur.82@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1980-9032>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – A. Amanzholkyzy, E. Stankevicius

Investigation – R.E. Nurgalieva, S.A. Tubulbaeva

Validation – D.S. Kulzhanova, A.E. Donayeva

Writing – Original Draft Preparation – D.S. Kulzhanova, R.E. Nurgalieva, A. Amanzholkyzy

Funding: The study was conducted with grant funding for scientific and technical projects under the program The Influence of Vitamin D on the Neuroendocrine Regulation of the Menstrual Cycle in Adolescent Girls with Primary Dysmenorrhea for 2022-2024.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

Аспирационная биопсия яичка с целью получения сперматозоидов для преодоления мужского бесплодия с помощью ВРТ при синдроме Циннера: клинический случай

И.А. Корнеев^{1,2}, К.О. Самойлова¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
МЗ Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

²Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Синдром Циннера – редкая врожденная аномалия развития уrogenитального тракта у мужчин, характеризующаяся наличием кисты семенного пузырька, ипсилатеральной аплазией почки и ипсилатеральной обструкцией семявыносящего протока, которая может привести к бесплодию. Представления о путях преодоления проблемы бесплодия в рамках этой патологии противоречивы, поскольку устранение обструкции не всегда приводит к восстановлению способности к зачатию естественным путем. Это определяет необходимость поиска альтернативных методов помощи таким пациентам и представления всех клинических случаев успешного преодоления бесплодия у мужчин с синдромом Циннера.

Цель исследования – показать и проанализировать опыт преодоления бесплодия у пациента с синдромом Циннера при помощи чрескожной аспирационной биопсии яичка с последующим использованием сперматозоидов в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с применением методики интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Материалы и методы: В исследовании использован метод ретроспективного анализа результатов обследования и лечения пациента, обратившегося в центр репродуктивной медицины для преодоления бесплодия в браке после оперативного лечения по поводу кисты семенного пузырька.

Результаты: В статье представлен клинический случай преодоления мужского бесплодия при синдроме Циннера с помощью ВРТ. Несмотря на проведенное пациенту лечение в виде резекции кисты семенных пузырьков, бесплодие сохранялось, в связи с чем была произведена биопсия яичка и оплодотворение яйцеклетки методом ИКСИ. После успешного культивирования произведен перенос эмбриона. У супруги пациента наступила клиническая беременность, завершившаяся рождением здорового ребенка.

Заключение: Данный клинический случай демонстрирует возможности применения ВРТ и простых малоинвазивных методов получения сперматозоидов для успешного преодоления бесплодия без радикального оперативного лечения у больных, не имеющих других снижающих качество жизни симптомов. Увеличение числа наблюдений мужчин с синдромом Циннера в последние годы является предпосылкой для информирования об этой проблеме и путях ее преодоления широкого круга специалистов по репродуктивной медицине.

Ключевые слова: синдром Циннера, мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, врожденные аномалии, обструктивная азооспермия, необструктивная азооспермия.

Для цитирования: Корнеев И.А., Самойлова К.О. Аспирационная биопсия яичка с целью получения сперматозоидов для преодоления мужского бесплодия с помощью ВРТ при синдроме Циннера: клинический случай. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:96-102. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.96-102>

Testicular sperm aspiration to obtain sperm for overcoming male infertility in Zinner syndrome with ART: A clinical case

I.A. Korneyev^{1,2}, K.O. Samoylova¹

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the RF Ministry of Healthcare,
St. Petersburg, Russia;

²International center for reproductive medicine, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Relevance: Zinner syndrome is a rare congenital anomaly of the male urogenital tract, characterized by the presence of a seminal vesicle cyst, a kidney ipsilateral aplasia, and ipsilateral ejaculatory duct obstruction, which can cause infertility. The ideas about the ways of overcoming the infertility problem within this pathology are contradictory because removing obstruction does not always lead to the restoration of the ability of natural conception. This case determines the need for alternative forms of treatment for the patients and representation of all successful cases of male fertility treatments with Zinner syndrome.



The study aimed to show and analyze the experience of overcoming Zinner syndrome infertility using percutaneous testicular sperm aspiration with subsequent use of sperm in Assisted Reproduction Technology program (ART) with the method of Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI).

Materials and Methods: The study uses the method of retrospective analysis of the examination and treatment results of the patient referred to the Centre for Reproductive Medicine to overcome male infertility in marriage after surgical treatment for the seminal vesicle cyst.

Results: The research represents a clinical case of overcoming male infertility with Zinner syndrome using ART. Despite the patient's treatment in the form of resection of the seminal vesicle cyst, the infertility persisted, which led to testicular biopsy and ICSI fertilization of the egg; the embryo was transferred after successful cultivation. A resulting clinical pregnancy in the patient's spouse led to the birth of a healthy child.

Conclusion: This clinical case demonstrates the possibility of using ART and justifying the use of minimally invasive methods of obtaining sperm to successfully overcome infertility without radical operative treatment in selected patients without any other quality-reducing symptoms. The increasing number of observations of men with Zinner syndrome in recent years is a prerequisite for informing a wide range of specialists in reproductive medicine about this problem and ways to overcome it.

Keywords: Zinner syndrome, male infertility, assisted reproductive technologies, congenital anomalies, obstructive azoospermia, non-obstructive azoospermia

How to cite: Korneyev IA, Samoylova KO. Testicular sperm aspiration to obtain sperm for overcoming male infertility in Zinner syndrome with ART: A clinical case. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:96-102.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.96-102>

ҚРТ қолдану арқылы Циннер синдромында ер бедеулігін жеңу үшін сперматозоидтарды алу үшін тестикулярлық аспирациялық биопсия: клиникалық жағдай

И.А. Корнеев^{1,2}, К.О. Самойлова¹

¹ *Ресей федерациясы денсаулық сақтау министрлігінің Академик И.П. Павлов атындағы бірінші Санкт-Петербург мемлекеттік медицина университеті, Санкт-Петербург, Ресей;*

² *Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Ресей*

АНДАТПА

Өзектілігі: Циннер синдромы – ер адамдарда несеп-жыныс жолдарының сирек кездесетін туа біткен аномалиясы, ұрық көпіршігі кистасының болуымен, бүйректің аплазиясымен және қан тамырларының ипситеральды бітелуімен сипатталады, бұл бедеулікке әкелуі мүмкін. Осы патология аясында бедеулік мәселесін жеңу жолдары туралы идеялар қайшы келеді, өйткені кедергіні жою әрқашан табиғи жолмен жүкті болу қабілетін қалпына келтіруге әкелмейді. Бұл мұндай науқастарға көмек көрсетудің балама әдістерін іздеу және Циннер синдромы бар ерлерде бедеулікті сәтті жеңудің барлық клиникалық жағдайларын ұсыну қажеттілігін анықтайды.

Зерттеудің мақсаты – интрацитоплазмалық сперматозоидты инъекция (ICSI) әдісімен қосалқы репродуктивті технология (ҚРТ) бағдарламасында сперматозоидты кейіннен қолдану арқылы тері арқылы тестикулярлық аспирациялық биопсияның көмегімен Циннер синдромы бар науқаста бедеулікті жеңу тәжірибесін көрсету және талдау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу барысында ұрық көпіршігі кистасын хирургиялық емдеуден кейін некелік бедеулікті жеңу мақсатында репродуктивті медицина орталығына жүгінген науқасты тексеру және емдеу нәтижелеріне ретроспективті талдау әдісі қолданылды.

Нәтижелері: Мақалада ҚРТ көмегімен Циннер синдромындағы ер бедеулігін жеңудің клиникалық жағдайы ұсынылған. Науқасқа тұқымдық көпіршік кистасының резекциясы түрінде көрсетілген емге қарамастан, бедеулік сақталды, сондықтан ICSI әдісімен аталық биопсия жасалды және жұмыртқа ұрықтандырылды; сәтті өсіруден кейін эмбрионды ауыстыру жасалды; науқастың әйелі клиникалық жүкті, нәтижесінде дені сау бала дүниеге келеді.

Қорытынды: Бұл клиникалық жағдай өмір сүру сапасын төмендететін басқа белгілері жоқ таңдалған пациенттерде радикалды хирургиялық емдеусіз бедеулікті сәтті жеңу үшін АТР қолдану мүмкіндігін көрсетеді және сперматозоидтарды алудың қарапайым, аз инвазивті әдістерін қолдануды негіздейді. Соңғы жылдары Зиннер синдромы бар ерлердің бақылауларының көбеюі репродуктивті медицинаның кең ауқымды мамандарын осы мәселе және оны жеңу жолдары туралы ақпараттандырудың алғышарты болып табылады.

Түйінді сөздер: Циннер синдромы, ер бедеулігі, қосалқы репродуктивті технологиялар, туа біткен аномалиялар, обструктивті азооспермия, обструктивті емес азооспермия.

Введение: По данным ВОЗ, с проблемой мужского бесплодия в течение жизни сталкиваются от 8,2% до 21,8% мужчин, при этом у 7-11% пациентов оно обусловлено азооспермией вследствие претестикулярных, тестикулярных и посттестикулярных причин [1-3]. До 60% таких случаев связаны с азооспермией необструктивного генеза, обусловленной первичной тестикулярной недостаточностью, однако отсутствие сперматозоидов в эякуляте может быть и следствием врожденного нарушения проходимости семявыносящих путей, которое, в частности, наблюдается при двусторонней агенезии vas deferens, кистах предстательной железы, а также при значительно более редко встречающемся синдроме Циннера [4].

Название синдрома связано с именем А. Циннера, впервые в 1914 году описавшего эту аномалию, при которой на 4-13 неделях гестационного развития происходит нарушение формирования Вольфова протока, приводящее к аплазии или гипоплазии почки и ипсилатеральной обструкции эякуляторного протока, которая, в свою очередь, способствует последующему образованию кисты семенного пузырька и нарушению проходимости семявыносящих путей. Это крайне редко встречающееся заболевание; в мире опубликованы работы, описывающие немногим более 200 случаев из практики, большинство из них приходится на период с 2000 года по настоящее время, что, вероятно, можно объяснить все более широким внедрением методов аппаратной диагностики [5-9].

Клиническая картина синдрома Циннера, как следует из анализа опубликованных данных, неспецифична: пациенты обычно жалуются на различные расстройства мочеиспускания, а также рецидивирующие, связанные и не связанные с копулятивной активностью, тазовые боли. В ряде случаев болезнь протекает бессимптомно и выявляется лишь на этапе диагностики по поводу бесплодия в браке, которое при этом синдроме выявляют у до 45% мужчин, или других заболеваний и состояний, в том числе относящихся к педиатрической практике [6, 10]. Диагноз подтверждают данными исследований, таких как УЗИ, КТ и МРТ, позволяющих получить изображения строения органов мочевыделительной и мужской половой систем, на которых определяются отсутствие одной из почек и признаки содержащего жидкость образования, связанного с семявыносящим протоком и/или семенным пузырьком. При этом заболевании показатели работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы обычно остаются в границах нормальных значений; в ряде случаев, при объективном и ультразвуковом исследовании, могут быть обнаружены признаки, характерные для обструкции семявыносящих путей. Показатели эякулята переменны, при этом, как свидетельствуют данные обзора литературы, доля неподвижных сперматозоидов колеблется от 59,5 до 100% (медиана \pm SD этого показателя составили $90 \pm 18,35$) [5].

При появлении жалоб на боль и дизурию пациентам с синдромом Циннера обычно успешно проводят симптоматическую консервативную терапию, а при отсутствии эффекта – хирургическое лечение с удалением кисты, которое в последние годы стали выполнять с использованием как эндоскопической, так и лапароскопической, а также робот-ассистированной техники [11, 12]. Такие оперативные вмешательства также предполагают устранение обструкции семявыносящих путей и последующее восстановление фертильности. Однако практика показала, что иссечение кисты семявыносящего протока не во всех случаях приводит к нормализации показателей эякулята, так как зачатие естественным путем после восстановления проходимости может препятствовать угнетению сперматогенеза, обусловленное предшествующей длительной обструкцией. Результаты постхирургического гистопатологического исследования биоптатов яичек мужчин с синдромом Циннера демонстрируют переменность гистологического строения фрагментов удаленной ткани, содержащих как зоны с нормальным строением, так и

участки гипосперматогенеза различной степени выраженности [13]. Таким пациентам для преодоления бесплодия требуется применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), при этом в протоколе лечения могут быть использованы не только сперматозоиды эякулята, но также и сперматозоиды яичек, полученные хирургическим путем и имеющие более низкие показатели фрагментации ДНК [14]. Таким образом, в настоящее время пациенту с бесплодием, обусловленным синдромом Циннера, может быть предложен выбор тактики лечения, направленный как на устранение причины бесплодия путем оперативного вмешательства, так и на преодоление бесплодия путем применения ВРТ, в том числе и после неудачных попыток хирургического лечения. Решение в пользу одного или другого подхода принимается в зависимости от индивидуальных особенностей клинической картины болезни и предпочтений пациента, что требует надлежащего информационного сопровождения со стороны врача.

Низкая распространенность синдрома Циннера диктует необходимость представления всех случаев наблюдения и успешного лечения врачам, специализирующимся на репродуктивной медицине. С этой целью приводим собственное клиническое наблюдение.

Цель исследования – показать и проанализировать опыт преодоления бесплодия у пациента с синдромом Циннера при помощи чрескожной аспирационной биопсии яичка с последующим использованием сперматозоидов в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с методикой интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Материалы и методы: В нашем исследовании использован метод ретроспективного анализа результатов обследования и успешного лечения пациента 34 лет с применением аспирационной биопсии яичка с целью преодоления мужского бесплодия при синдроме Циннера с помощью ВРТ.

Далее приводим описание клинического случая.

Информация о пациенте:

Пациент М., 1988 г.р., 34 лет, обратился в Международный центр репродуктивной медицины (МЦРМ), г. Санкт-Петербург, в связи с жалобами на невозможность зачатия естественным путем, при регулярной половой жизни без контрацепции с супругой в течение 3 лет.

Диагностика: До обращения в МЦРМ мужчина прошел обследование по поводу бесплодия. Была выявлена криптозооспермия – единичные подвижные и неподвижные сперматозоиды в эякуляте, повышение уровней ФСГ (20,4), ЛГ (15,1) при нормальном уровне тестостерона, нормальный мужской кариотип (46 XY), отсутствие делеций локусов AZF Y-хромосомы и мутаций гена CFTR. При сборе анамнеза также было установлено, что пациент в подростковом возрасте перенес травму правого яичка, после которой оно уменьшилось в объеме до 1 мл, что было подтверждено представленными данными ультразвукового исследования. УЗ-признаков гипоплазии, обструкции rete testes, неоднородности структуры или изменения экзогенности контралатерального яичка, а также изменений придатка яичка и семенного канатика не обнаружено.

Кроме того, при опросе было выяснено, что на протяжении длительного времени пациенту неоднократно, в том числе и до вступления в брак, проводили курсы антибактериальной терапии по поводу хронического простатита, проявлявшегося периодически усиливающимися жалобами на вялую струю мочи и боли в надлобковой области. За два года до обращения в МЦРМ, в связи с очередным обострением, был обследован, выполнены КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза и ТРУЗИ, при этом выявлены аплазия левой почки и характерное для кисты образование в малом тазу в проекции ипсилатерального семенного пузырька, что позволило диагностировать синдром Циннера (рисунки 1, 2).

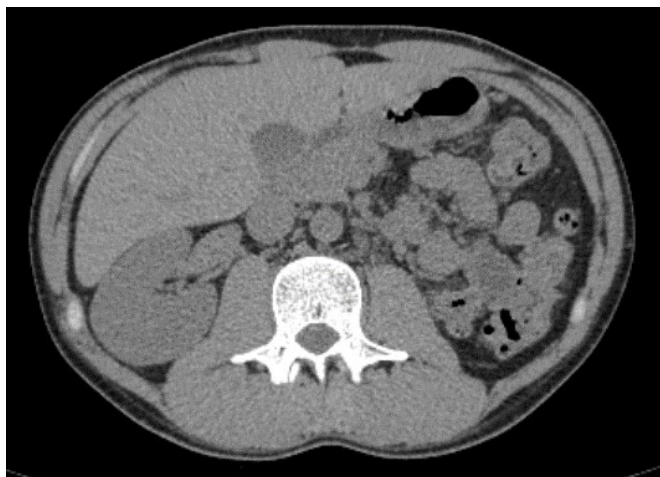


Рисунок 1 – Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза. Аксиальная проекция: а — КТ-признаки агенезии левой почки, б — КТ-признаки кисты левого семенного пузырька 7.4 x 8.1 x 6.6 см

Figure 1 – Multislice computed tomography of the abdominal and pelvic organs.
Axial projection: a — CT signs of agenesis of the left kidney, b — CT signs of a cyst of the left seminal vesicle 7.4 x 8.1 x 6.6 cm



Рисунок 2 – Ультразвуковое исследование органов малого таза. УЗ-признаки анэхогенного образования в малом тазу 7.2 x 7.2 x 6.9 см

Figure 2 – Ultrasound examination of the pelvic organs.
Ultrasound signs of an anechoic formation in the pelvis 7.2 x 7.2 x 6.9 cm

С целью снижения интенсивности болей и предотвращения очередного рецидивирования клинических проявлений болезни в урологическом стационаре было лапароскопическим доступом произведено иссечение кисты, которая в ходе ревизии была визуализирована как округлое, покрытое брюшиной и связанное с семявыносящими протоками образование, расположенное под мочевым пузырем, с исходом в малый таз, и компримирующее кишку. Послеоперационный период протекал гладко, пациент отметил существенное улучшение состояния и исчезновение беспокоящих симптомов, однако ни в одном из последующих исследований не были выявлены сперматозоиды в эякуляте, что позволило поставить диагноз «Мужское бесплодие».

Объективные данные: пациент нормостенического телосложения, с ИМТ 27,76 (избыточная масса тела), удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Состояние удовлетворительное. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Почки не пальпируются, симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон.

Генитальный статус: Наружные половые органы – мошонка развита правильно. Кожа мошонки пигментирована, покрыта редкими волосами. По средней линии определяется шов. Оба яичка пальпируются в мошонке. Размер яичек – правого 1 мл, левого 25 мл. Консистенция яичек упруго эластичная, спаянность с мошонкой отсутствует, пальпация безболезненна.

Лечение: На основании жалоб, данных анамнеза и проведенного обследования сложилось и было обсуждено с мужчиной представление о том, что у него, на фоне обусловленной синдромом Циннера аномалии развития, а также полученного в детстве травматического повреждения яичка и перенесенного оперативного вмешательства, наблюдается значительное снижение репродуктивной функции, не позволяющее рассчитывать на зачатие естественным путем. Было получено информированное согласие на лечение бесплодия с помощью ВРТ и использованием сперматозоидов, полученных при биопсии яичка. Супруга пациента, в целом здоровая женщина 35 лет, была направлена к гинекологу. По результатам ее обследования не было выявлено снижающих репродуктивную функцию гинекологических заболеваний, а также противопоказаний и ограничений к рекомендованному урологом лечению. Супружеская пара была консультирована врачом-генетиком, по мнению которого, несмотря на отсутствие признаков стигматизации, с учетом заболевания мужа и позднего репродуктивного возраста жены, вследствие повышенного риска образования эмбрионов с хромосомной аномалией, рекомендовано провести в ходе лечения с применением ВРТ преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на хромосомные аномалии (ПГТ-А) методом секвенирования нового поколения, с дальнейшим переносом эмбрионов в криоцикле.

Начат цикл лечения с применением ВРТ. Овариальная стимуляция суперовуляции произведена с применением пурегона, оргалутрана и овитреля; на 16-й день цикла пунктировано 18 фолликулов, получено 16 ооцитов (15МII и 1МI). Мужчине под внутривенным наркозом была произведена чрескожная мультифокальная аспирационная биопсия левого яичка по методике L. Levine и E. Lisek в собственной модификации [15].

При последующей микроскопии биоптатов в условиях лаборатории ВРТ выявлены единичные неподвижные и подвижные сперматозоиды. Произведено интрацитоплазматическое введение сперматозоидов (ИКСИ) в ооциты МII, получено 12 эмбрионов, из которых пять (B14aa, B14ab, B14ab, B14bb и B11) продолжали развитие на 5-й день культивирования.

Результаты: Выполнен перенос одного эмбриона GR1. При последующем УЗИ диагностирована клиническая беременность (1 плодное яйцо), которая протекала нормально и закончилась самопроизвольными своевременными родами без осложнений, родилась девочка с массой 3290 г, ростом 50 см, ребенок здоров.

Оставшиеся 4 эмбриона криоконсервированы в 4 крионосителях. Выполнено ПГТ-А одного эмбриона B14ab на 24 хромосомы, при этом не выявлено отклонений по числу хромосом, эмбрион был рекомендован к криопереносу. Временная шкала клинического случая представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая

1-й визит: 16.11.2022	Пациент М., обратился за консультацией в Международный центр репродуктивной медицины с жалобами на невозможность зачатия естественным путем при регулярной половой жизни без контрацепции с супругой в течение 3 лет. С учётом жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований выставлен диагноз: Мужское бесплодие. Врождённые аномалии мужских половых органов. Синдром Циннера. Состояние после иссечения кисты семявыносящих протоков от 12.2021. Посттравматическая атрофия правого яичка. Рекомендовано лечение при помощи методов ВРТ (ЭКО+ИКСИ) после консультации супруги у гинеколога-репродуктолога с использованием сперматозоидов, полученных при аспирационной биопсии придатка левого яичка/левого яичка. Назначен комплекс лабораторно-инструментальных исследований перед хирургическим вмешательством и консультация анестезиолога.
2-й визит: 08.12.2022	Проведена оценка результатов лабораторно-инструментальных исследований, заключения анестезиолога – противопоказаний к вмешательству не выявлено. По результатам консультации супруги гинекологом-репродуктологом снижающих репродуктивную функцию гинекологических заболеваний, противопоказаний и ограничений к рекомендованному урологом лечению не обнаружено. Начат цикл лечения с применением ВРТ.
21.12.2022	Пациенту проведена чрескожная аспирационная биопсия верхнего полюса, нижнего полюса и среднего сегмента левого яичка – получены единичные подвижные сперматозоиды, пригодные для ВРТ. Выписан домой в удовлетворительном состоянии.
26.12.2022	В рамках протокола ВРТ выполнен перенос одного эмбриона GR1
09.01.2023	Клиническая беременность
12.09.2023	Рождение ребенка: девочка, масса тела 3290 г, рост 50 см. Ребёнок здоров.

Table 1 – Clinical Case Timeline

1st visit: November 16, 2022	1st visit: 11/16/2022 Patient M. sought consultation at the International Center for Reproductive Medicine with complaints of the impossibility of conceiving naturally with regular sexual intercourse without contraception with his wife for 3 years. According to the complaints, anamnesis, objective examination data, and laboratory and instrumental studies, the diagnosis was made: Male infertility. Congenital anomalies of the male genital organs. Zinner's syndrome. Condition after excision of the vas deferens cyst from 12/2021. Post-traumatic atrophy of the right testicle. Treatment using ART methods (IVF + ICSI) was recommended after the wife's consultation with a gynecologist-reproductologist using sperm obtained during an aspiration biopsy of the left testicular appendage/left testicle. A series of laboratory and instrumental studies were prescribed before the surgical intervention and a consultation with an anesthesiologist.
2nd visit: December 8, 2022	The results of laboratory and instrumental studies and the conclusion of the anesthesiologist were assessed – no contraindications to the intervention were found. Based on the results of the wife's consultation by the gynecologist-reproductologist, gynecological diseases that reduce reproductive function, contraindications and restrictions to the treatment recommended by the urologist were not found. A treatment cycle using ART was started.
December 21, 2022	The patient underwent a percutaneous aspiration biopsy of the upper pole, lower pole, and middle segment of the left testicle - single motile spermatozoa suitable for ART were obtained. He was discharged home in a satisfactory condition.
December 26, 2022	As part of the ART protocol, one GR1 embryo was transferred
January, 9, 2023	Clinical pregnancy
September, 12, 2023	Birth of a child: girl, body weight 3290 g, height 50 cm. The child is healthy.

Обсуждение: Синдром Циннера – редко встречающееся заболевание мужчин, которое может осложниться бесплодием вследствие нарушения проходимости семявыносящих путей и развития обструктивной азооспермии.

Патогенетически обоснованным, но инвазивным подходом к преодолению бесплодия у этой категории пациентов является удаление хирургическим путем

расположенной в тазу кисты с целью восстановления проходимости эякуляторных протоков и возможности зачатия естественным путем. Успешный опыт применения ИКСИ позволил рассматривать лечение с использованием сперматозоидов эякулята или сперматозоидов придатков яичек или яичек, полученных хирургическим путем в комбинации с ВРТ в качестве альтернативного



подхода у мужчин с синдромом Циннера, единственным беспокоящим клиническим проявлением которого является бесплодие. Подтверждением этого является описанный нами случай из практики, который свидетельствует, что не у всех мужчин с этим заболеванием устранение обструкции приводит к восстановлению способности к зачатию естественным путем, так как имеющиеся у них нарушения сперматогенеза – как обусловленные длительно протекающей обструкцией семявыносящих путей, так и не связанные с обструкцией, – вероятно, могут быть необратимыми, о чём ранее писали и другие специалисты [16].

Таким образом, единственным возможным путем преодоления бесплодия у таких мужчин является применение ИКСИ в программе ВРТ. В связи с этим мы считаем целесообразным рекомендовать принятие решения о проведении оперативного лечения с целью восстановления проходимости семявыносящих путей при синдроме Циннера лишь после получения информации о состоянии сперматогенного эпителия согласно результатам постхирургического гистопатологического исследования.

С нашей точки зрения, с целью получения сперматозоидов для ИКСИ у мужчин с синдромом Циннера можно всегда первично использовать малоинвазивные и редко приводящие к послеоперационным осложнениям чрескожные аспирационные биопсии органов мошонки, которые продемонстрировали 100% эффективность при экскреторном бесплодии и позволяют получить представление о зонах с сохраненным сперматогенезом в яичках при необструктивной азооспермии. Однако при этом также следует предусмотреть возможность конверсии в

открытую операцию и, в случаях тяжелого нарушения сперматогенеза, когда в полученном при аспирации материале не будут обнаружены сперматозоиды, производить биопсию яичка с микрохирургическим контролем, позволяющим отобрать для экстракции и отправки в лабораторию ВРТ ткань яичка с канальцами, не имеющими визуально определяющихся признаков атрофии.

Заключение: Синдром Циннера – редко встречающееся заболевание, которое может осложниться мужским бесплодием. Представленный случай из практики демонстрирует возможности применения ВРТ и обоснования применения малоинвазивных методов получения сперматозоидов для успешного преодоления бесплодия без радикального оперативного лечения у отобранных больных, не имеющих других, снижающих качество жизни симптомов. Наметившаяся в последние годы тенденция к увеличению числа наблюдения мужчин с синдромом Циннера является предпосылкой для информирования об этой проблеме и путях ее преодоления широкого круга специалистов по репродуктивной медицине.

Получено/Received/Жіберілді: 29.01.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 06.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021 [Internet]. Updated: 2023 April 03; cited 2024 January 29. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
2. Nieschlag E, Hermann M, Behre, Nieschlag S. Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edition. Heidelberg: Springer Science and Business Media, 2010. 629 p. https://www.academia.edu/30959932/Andrology_Male_Reproductive_Health_and_Dysfunction_3rd_ed
3. Корнеев И.А. Сравнительная характеристика параметров эякулята мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины с 2016 по 2022 г. *Урологические ведомости*. 2023;1:23-29. Korneev IA. Comparative characteristics of ejaculate parameters of men who applied to the center for reproductive medicine from 2016 to 2022. *Urologicheskie vedomosti*. 2023;1:23-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/uroved296569>
4. Sharma M, Leslie SW. Azoospermia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Bookshelf ID: NBK578191. November 18, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578191/>
5. Tianzhu L, Xiaodan L, Lesheng H, Hongyi L, Kaili C, Jinghua J, Nianli C, Wanchun Z, Jiahui T, Meng Z, Dan Z, Jingzhi Y, Chengfeng Z, Tao H, Bo L, Yongsong Y, Jun C. Zinner syndrome: an updated pooled analysis based on 214 cases from 1999 to 2020: systematic review. *Ann Palliat Med*. 2021;10(2):2271-2282. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1997>
6. Kumar S, Illangovan KG, Khalil-Khan A, Arul Pitchai ADP, Sathiamoorthy R, Raju E. Zinner Syndrome. *Cureus*. 2022;14(11):e3130. <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.31308>
7. Zhengsheng L, Chaohao M, Xuan Z, Jinchun X. Zinner syndrome: Cases report and review of the literature. *Asian J Surg*. 2021;44(2):523-524. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.12.004>
8. Cerruto MA, Diminuto A, Tafuri A, Porcaro AB, Balzaro M, Siracusano S, Artibani W. Asymptomatic Zinner's Syndrome Diagnosed during the Sixth Decade of Life: Case Report and Review of the Literature. *J Anesth Surg*. 2017;4(2):97-99. <http://dx.doi.org/10.15436/2377-1364.17.090>
9. Васильев А.О., Говоров А.В., Колонтарев К.Б., Куприянов Ю.А., Пушкарь Д.Ю. Опыт лечения пациентов с синдромом Циннера. *Проблемы репродукции*. 2014;2:72-77. Vasil'ev AO, Govorov AV, Kolontarev KB, Kupriyanov YuA, Pushkar' DYU. Experience in treating patients with Zinner syndrome. *Problemy reprodukcii*. 2014;2:72-77. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reprodukcii/2014/2/031025-72172014215?lang=ru>
10. Cascini V, Di Renzo D, Guerriero V, Lauriti G, Lelli Chiesa P. Zinner Syndrome in Pediatric Age: Issues in the Diagnosis and Treatment of a Rare Malformation Complex. *Front Pediatr*. 2019;7:129. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00129>

11. Зубков А.Ю., Антонов Н.А. Клинический случай синдрома Циннера. *Практическая медицина*. 2018;1(112):161-162. Zubkov AYU, Antonov NA. A clinical case of Zinner Syndrome. *Practical medicine*. 2018;1(112):161-162. (in Russ). <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-sindroma-tsinnera>
12. Altobelli E, Bove AM, Falavolti C. Robotic-assisted laparoscopic approach in the treatment for Zinner's Syndrome associated with ipsilateral megaureter and in-complete double-crossed ectopic ureter. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(3):635-638. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0412-4>
13. Cito G, Sforza S, Gemma L, Cocci A, Di Maida F, Dabizzi S, Natali A, Minervini A, Carini M, Masieri L. Infertility case presentation in Zinner syndrome: Can a long-lasting seminal tract obstruction cause secretory testicular injury? *Andrologia*. 2019;51(11):e13436. <https://doi.org/10.1111/and.13436>
14. Cito G, Gemma L, Giachini C, Micelli E, Cocci A, Fucci R, Picone R, Sforza S, Nesi G, Santi R, Minervini A, Masieri L, Carini M, Coccia ME, Natali A. Sperm retrieval by conventional testicular sperm extraction for assisted reproduction in patients with Zinner syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2021;48(1):85-90. <https://doi.org/10.5653/cepm.2020.03769>
15. Корсак В.С., Корнеев И.А., Исакова Э.В. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей. 3-е издание / Под ред. В.С. Корсака – М.: Издательство «Медиа Сфера», 2023. 256 р. Korsak VS, Korneev IA, Isakova EV. Guide to assisted reproductive technologies for doctors. 3rd edition. In: Korsak VS, editor. М.: «Media sphere»; 2023;256. (in Russ.).
16. Hofmann A, Vauth F, Roesch WH. Zinner syndrome and infertility: a literature review based on a clinical case. *Int J Impot Res*. 2021;33(2):191-195. <https://doi.org/10.1038/s41443-020-00360-0>

Информация об авторах:

Корнеев И.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии с клиникой урологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; Медицинский директор, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Россия, тел. +79219207005, e-mail: 78430@mail.ru, iakorneyev@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7347-1901>;

Самойлова К.О. (корреспондирующий автор) – студентка 6 курса, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, тел. +79110014617, e-mail: 2422962@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8736-6003>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Корнеев И.А., Самойлова К.О.

Проведение исследования – Корнеев И.А., Самойлова К.О.

Валидация результатов – Корнеев И.А., Самойлова К.О.

Написание черновика рукописи – Корнеев И.А., Самойлова К.О.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Information about the authors:

I.A. Korneyev – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Urology Department with the Clinic of Urology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the RF Ministry of Healthcare; Chief Medical Officer, International Center for Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russia, tel. +79219207005, e-mail: 78430@mail.ru, iakorneyev@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7347-1901>;

K.O. Samoilova (corresponding author) – 6th-year student, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the RF Ministry of Healthcare, St. Petersburg, Russia, tel. +79110014617, e-mail: 2422962@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8736-6003>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – I.A. Korneyev, K.O. Samoilova

Investigation – I.A. Korneyev, K.O. Samoilova

Validation – I.A. Korneyev, K.O. Samoilova

Writing – Original Draft Preparation – I.A. Korneyev, K.O. Samoilova

Financing: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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



<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.103-112>

УДК: 618.33-077

Literature Review
Обзор литературы

Современные аспекты внутриутробной коррекции пороков развития плода: обзор литературы

*Н.М. Имангалиева², Г.К. Нурланова¹, С.Ш. Исенова³, М.К. Апселенова¹,
Л.Р. Дадаева¹, А.Ш. Урkenова¹*

¹Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан;

²Управление общественного здравоохранения города Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

³Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Фетальная хирургия – это операция по вскрытию полости матки, хирургической коррекции аномалий развития плода и возвращению плода в матку для послеоперационного восстановления и продолжения гестационного развития. За последние 45 лет фетальная хирургия стала признанной областью инновационной хирургии. Был достигнут огромный прогресс в понимании естественной истории и патофизиологии заболеваний плода, решении технических задач фетальной хирургии, а также интра- и послеоперационном уходе и мониторинге отделения «мать-плод». Однако успех и широкое применение фетальной хирургии по-прежнему ограничены рядом серьезных нерешенных проблем. Фетальная терапия является логическим продолжением фетальной диагностики. Была выявлена группа заболеваний, которые потенциально могут быть скорректированы при лечении плода, включая нарушение мочеиспускания у плода.

Цель исследования – изучение результатов инвазивных фетоскопических вмешательств и выявление современных подходов к своевременной и эффективной коррекции внутриутробных дефектов развития с целью уменьшения негативных перинатальных и материнских последствий.

Материалы и методы: В литературный обзор включены данные научных статей и рекомендаций, опубликованных в базах PubMed, Cochrane Library, eLibrary, CyberLeninka.ru за последние 10 лет на русском и английском языках.

Результаты: Операция на ребенке до рождения может показаться научной фантастикой, но родовая хирургия становится все более распространенной. Фетоскопическая хирургия позволяет внутриутробно оказывать помощь беременным с многоплодной беременностью с тяжёлыми осложнениями. Проведение фетальной аортальной вальвулопластики способствует прекращению прогрессирования аортального стеноза в середине беременности и снижению развития синдрома гипоплазии левых отделов сердца. Одной из самых захватывающих разработок в области хирургии плода человека стало исследование заживления ран на коже плода без рубцов.

Заключение: Хирургия плода – это новая область, которая быстро развивается, а современные методы антенатальной коррекции способны поменять естественное течение и исход заболевания. Однако некоторые разногласия по-прежнему нуждаются в разрешении. Необходимо разработать стандартизированные инструменты оценки и методы микрозабора крови плода, чтобы обеспечить дальнейшую разработку клинических протоколов. В этой связи изучение опыта ведущих центров является крайне актуальным для специалистов Казахстана.

Ключевые слова: Фетальная хирургия, фетальная терапия, беременность, токолиз, мать, врожденные аномалии.

Для цитирования: Имангалиева Н.М., Нурланова Г.К., Исенова С.Ш., Апселенова М.К., Дадаева Л.Р., Урkenова А.Ш. Современные аспекты внутриутробной коррекции пороков развития плода: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:103-112. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.103-112>

Modern aspects of intrauterine correction of fetus developmental defects: A literature review

*N.M. Imangalieva², G.K. Nurlanova¹, S.SH. Isenova³, M.K. Apselenova¹,
L.R. Dadaeva¹, A.SH. Urkenova¹*

¹Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Department of Public Health of the city of Almaty, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

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

ABSTRACT

Relevance: Fetal surgery is an operation to open the uterine cavity, surgically correct fetal abnormalities, and return the fetus to the uterus for postoperative recovery and continuation of gestational development. Over the past 45 years, fetal surgery has become a recognized field of innovative surgery. Huge progress has been made in understanding the natural history and pathophysiology of fetal diseases, solving technical problems of fetal surgery, intra- and postoperative care, and monitoring the mother-fetus separation. However, the success and widespread use of fetal surgery is still limited by several serious unresolved issues. Fetal therapy is a logical continuation of fetal diagnosis. The diseases that could potentially be corrected by treating the fetus include fetal urinary disorders.

The study aimed to review the results of invasive fetoscopic interventions and identify modern approaches to the timely and effective correction of intrauterine developmental defects to reduce negative perinatal and maternal consequences.

Materials and Methods: The literature review included domestic (eLibrary, CyberLeninka.ru) and foreign articles and recommendations (PubMed, Cochrane Library) published in Russian and English over the past 10 years.

Results: Surgery on a baby before birth may seem like science fiction, but prenatal surgery is becoming more common. Fetoscopic surgery allows providing intrauterine care to pregnant women with multiple pregnancies with severe complications. Fetal aortic valvuloplasty can stop the progression of aortic stenosis in mid-pregnancy and reduce the development of hypoplastic left heart syndrome. One of the most exciting developments in human fetal surgery has been the study of wound healing in fetal skin without scarring.

Conclusion: Fetal surgery is a new field that is developing rapidly, and modern methods of antenatal correction can change the natural course and outcome of the disease. However, some differences still need to be resolved. It is necessary to develop standardized assessment tools and fetal blood microsampling methods to ensure further development of clinical protocols. In this regard, the study of the experience of leading centers is extremely relevant for Kazakhstani specialists.

Keywords: Fetal surgery, fetal therapy, pregnancy, tocolysis, mother, congenital anomalies.

How to cite: Imangalieva NM, Nurlanova GK, Isenova SSh, Apselenova MK, Dadaeva LR, Urkenova ASH. Modern aspects of intrauterine correction of fetus developmental defects: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:103-112. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.103-112>

Ұрақ дамуындағы ақаулықтарды жатырішік түзетудің қазіргі аспектілері: әдебиетке шолу

*Н.М. Имангалиева², Г.К. Нурланова¹, С.Ш. Исенова³, М.К. Анселенова¹,
Л.Р. Дадаева¹, А.Ш. Урkenова¹*

¹Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²Алматы қаласы Қоғамдық денсаулық сақтау департаменті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Ұрықтың хирургиясы-бұл жатыр қуысын ашу, ұрықтың даму ауытқуларын хирургиялық түзету және операциядан кейінгі қалпына келтіру және гестациялық дамуды жалғастыру үшін ұрықты жатырға қайтару операциясы. Соңғы 45 жылда ұрық хирургиясы инновациялық хирургияның танылған саласына айналды. Ұрық ауруларының табиғи тарихы мен патофизиологиясын түсінуде, ұрық хирургиясының техникалық мәселелерін шешуде, сондай - ақ "ана-ұрық" бөлімшесінің интра-және операциядан кейінгі күтімі мен мониторингінде үлкен жетістіктерге қол жеткізілді. Алайда, ұрық хирургиясының жетістігі мен кең қолданылуы әлі де бірқатар шешілмеген мәселелермен шектеледі. Ұрық терапиясы ұрық диагностикасының логикалық жалғасы болып табылады. Ұрықты емдеу кезінде түзетілуі мүмкін аурулар тобы, соның ішінде ұрықтың зәр шығаруының бұзылуы анықталды.

Зерттеудің мақсаты – инвазивті фетоскопиялық араласулардың нәтижелерін зерттеу және теріс перинаталдық және аналық зардаптарды азайту мақсатында жатырішілік даму ақауларын уақтылы және тиімді түзетудің заманауи тәсілдерін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Әдеби шолуға отандық (eLibrary, CyberLeninka.ru) және шетелдік мақалалар мен ұсынымдар (PubMed, Cochrane Library) соңғы 10 жылда орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған ғылыми мақалалар мен ұсыныстардың деректерін қамтиды.

Нәтижелері: Туылғанға дейін нәрестеге жасалған ота ғылыми фантастика сияқты көрінуі мүмкін, бірақ босанғанға дейінгі хирургия кең таралған. Фетоскопиялық хирургия ауыр асқинулары бар көп жүкті әйелдерде жатырда көмектесе алады. Ұрық аортасының вальвулопластикасын жүргізу жүктіліктің ортасында аорта стенозының дамуын тоқтатуға және сол жақ жүректің гипопластикалық синдромының дамуын азайтуға болады. Адам ұрық хирургиясы саласындағы ең қызықты жаңалықтардың бірі ұрық терісіндегі жараларды тыртықсыз емдеуді зерттеу болды.

Қорытынды: Ұрық хирургиясы-бұл тез дамып келе жатқан жаңа сала, ал антенаталды түзетудің заманауи әдістері аурудың табиғи ағымы мен нәтижесін өзгерте алады. Дегенмен, кейбір келіспеушіліктер әлі де шешуді қажет етеді. Клиникалық хаттамалардың одан әрі дамуын қамтамасыз ету үшін ұрықтың қанын микро қабылдаудың стандартталған бағалау құралдары мен әдістерін әзірлеу қажет. Осы орайда жетекші орталықтардың тәжірибесін зерделеу қазақстандық мамандар үшін өте маңызды.

Түйінді сөздер: ұрық хирургиясы, ұрық терапиясы, жүктілік, токолиз, ана, туа біткен ауытқулар.

Введение: Врожденные аномалии, которые можно устранить внутриутробно, встречаются у небольшого процента доношенных новорожденных, и благодаря достижениям в области методов визуализации, таких как ультразвук, гораздо больше врожденных аномалий диагностируется внутриутробно. Поскольку эти аномалии часто выявляются до родов, хирургические вмешательства на уровне матери и плода стали потенциальным

вариантом лечения некоторых из указанных дефектов. Хотя послеродовое вмешательство является наилучшим при большинстве аномалий развития плода (особенно в свете рисков, связанных с внутриутробными операциями), при некоторых состояниях состояние плода в утробе матери может ухудшиться настолько быстро, что требуется раннее вмешательство, для предотвращения смерти. Остаются существенные вопросы, как о безо-

пасности, так и об эффективности хирургической коррекции состояния плода [1]. В некоторых случаях естественная история этих состояний плохо изучена, что приводит к отсутствию лечения или трудному послеродовому вмешательству. Кроме того, при сравнении внутриутробной и послеродовой хирургии необходимо учитывать безопасность матери, однако существуют ограниченные сравнительные данные. Проблема особенно сложна, поскольку врожденные дефекты относительно распространены в совокупности, отдельные врожденные аномалии встречаются нечасто, что очень затрудняет эффективное исследование.

Фетальная хирургия – это операция по вскрытию полости матки, хирургической коррекции аномалий развития плода в утробе беременных и послеоперационного восстановления и продолжения гестационного развития (рисунок 1) [1, 2].

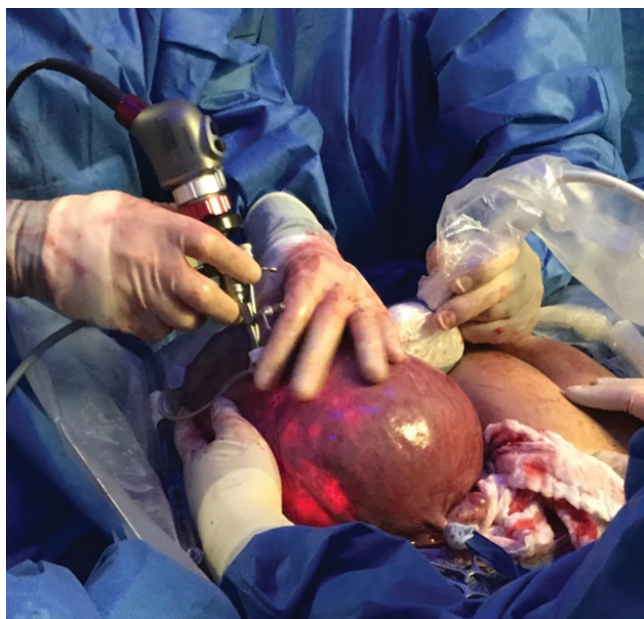


Рисунок 1 – Экспериментальная фетальная хирургия [2]
Figure 1 – Experimental fetal surgery [2]

За последние 45 лет фетальная хирургия стала признанной областью инновационной хирургии. Был достигнут огромный прогресс в понимании естественной истории и патофизиологии заболеваний плода, решении технических задач фетальной хирургии, а также интра- и послеоперационном уходе и мониторинге отделения «мать-плод». Однако успех и широкое применение фетальной хирургии по-прежнему ограничены рядом серьезных нерешенных проблем. Фетальная терапия является логическим продолжением фетальной диагностики. Была выявлена группа заболеваний, которые потенциально могут быть скорректированы при лечении плода, включая нарушение мочеиспускания у плода.

В статье рассматривается практика хирургических вмешательств на органах матери и плода при семи самых частых врожденных аномалиях:

- Крестцово-копчиковая тератома;
- Врожденная диафрагмальная грыжа;
- Поражения грудной клетки: врожденная кистозно-аденоматозная мальформация и бронхолегочная секвестрация;
- Обструктивная уропатия;
- Менингомиелоцеле;
- Синдром переливания крови близнецам;
- Пороки развития сердца.

Состояния, которые могут потребовать операции на плоде:

1. Проблемы, которые вызывают водянку (сердечную недостаточность плода) из-за сдавливания сердца:
 - 1.1. Массивные поражения легких (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация (ССАМ) и бронхолегочная секвестрация);
 - 1.2. Опухоль сердца (тератома).
2. Проблемы, которые вызывают водянку, нарушая приток крови:
 - 2.1. Крестцово-копчиковая тератома;
 - 2.2. Сердечный приступ;
 - 2.3. Синдром переливания крови близнецам;
 - 2.4. Синдром двойной обратной артериальной перфузии.
3. Проблемы с дыхательными путями или легкими при рождении:
 - 3.1. Синдром врожденной высокой обструкции дыхательных путей;
 - 3.2. Тератома шейки матки;
 - 3.3. Массивная кистозная гигрома;
4. Проблемы с маленькими легкими (легочная гипоплазия);
 - 4.1. Плевральный выпот;
 - 4.2. Массивные поражения легких;
 - 4.3. Тяжелое маловодие.
5. Проблемы, которые могут привести к необратимому повреждению органов или конечностей:
 - 5.1. Обструкция выходного отверстия мочевого пузыря (ангидрамниоз и гипоплазия легких);
 - 5.2. Синдром околоплодных вод;
 - 5.3. Менингомиелоцеле (расщелина позвоночника).

Пластическая хирургия человеческого плода кажется неправдоподобной, но с недавними достижениями в хирургии плода и феноменом заживления ран плода без рубцов это может однажды стать возможностью. Исправление черепно-лицевых аномалий и других врожденных деформаций внутриутробно, тем самым предотвращая аномальный рост тканей и обезображивание, не оставляя следов операции.

Цель исследования – изучение результатов инвазивных фетоскопических вмешательств и выявление современных подходов к своевременной и эффективной коррекции внутриутробных дефектов развития с целью уменьшения негативных перинатальных и материнских последствий.

Материалы и методы: В литературный обзор включены данные научных статей и рекомендаций, опубликованных в базах PubMed, Cochrane Library, eLibrary, CyberLeninka.ru за последние 10 лет на русском и английском языках. Было найдено 50 статей и рекомендаций, 27 статей были включены в литературный обзор. Все статьи отбирались по нозологии и хирургической коррекции того или иного порока развития плода.

Критерии включения:

- Наличие информированного согласия пациента.
- Беременность.
- Срок беременности (от 16 недель до 26 недель).
- Отсутствие жизнеугрожающих состояний для проведения операций.

Критерии исключения:

- Несоответствие критериям включения, отказ пациента.
- Некорректируемые пороки развития у плода.
- Наличие онкологического заболевания у беременной.
- Радио- или иммунотерапия.
- Лечение низкомолекулярными гепаринами
- Наличие противопоказаний к проведению операций

- ИМТ беременной выше 40.

Результаты: Последнее десятилетие стало свидетелем внедрения и развития хирургии человеческого плода. В Центре лечения плода Калифорнийского университета в Сан-Франциско с помощью ультразвука были пренатально диагностированы опасные для жизни пороки развития, такие как врожденная диафрагмальная грыжа, обструктивная уропатия и кистозно-аденоматозная мальформация легкого. Используя специализированные инструменты и методы мониторинга, хирурги, смогли исправить эти пороки развития у тщательно отобранных пациенток внутриутробно. Успех этих чрезвычайно сложных процедур по-прежнему ограничен проблемами преждевременных родов в пери- и послеоперационном периодах и адекватным ведением послеоперационной интенсивной терапии, как матери, так и плода [2]. Фетальные хирурги уже добились больших успехов благодаря своему раннему опыту. Одной из самых захватывающих разработок в области хирургии плода человека стало исследование заживления ран на коже плода без рубцов. В отличие от тканей взрослого человека, восстановление кожных покровов плода, по-видимому, происходит принципиально иным образом, что приводит к заживлению ран без рубцов. Кожа плода заживает без макроскопических признаков предшествующего повреждения, а дерма демонстрирует высокоорганизованную коллагеновую архитектуру. Этот феномен восстановления кожи плода без рубцов наблюдался у мышей, крыс, кроликов, обезьян, опоссумов и человека. Тем не менее, большая часть этой работы была выполнена на модели овцы из-за длительного срока беременности животного, простоты воздействия на плод и манипуляций с ним, а также относительной устойчивости к преждевременным родам. У эмбриональных ягнят послеоперационные раны заживают без образования рубцов на 100-й день беременности, и начинают рубцеваться на 120-й день; срок беременности – 145 дней. Таким образом, существует переходный период, в течение которого плод начинает заживать обычным для взрослого способом, но без восстановления нормального состава волосяных фолликулов и потовых желез.

Различия между заживлением плода и взрослого человека, связанные с внутриутробной средой и относительной гипоксией плода

1. Внутриутробная среда представляет собой амниотическую жидкость с высоким содержанием факторов роста, гиалуроновой кислоты и фибронектина.
2. Околоплодные воды бедны кислородом (рО₂ примерно в 3-4 раза меньше, чем у взрослых).
3. Минимальная острая воспалительная реакция.
4. Недостаток нейтрофилов.
5. Макрофаги, рекрутируемые в рану плода.
6. Высокий уровень гиалуроновой кислоты.
7. Повышенная выработка фибронектина.

К примеру, уровень рО₂ в тканях ягненка в середине беременности составляет примерно 16 мм рт. ст., в то время как в тканях взрослого человека уровень рО₂ колеблется от 45 до 60 мм рт. ст. Внутренние различия также существуют между тканями плода и взрослого человека. Примечательно, что у плодов наблюдается минимальная острая воспалительная реакция с недостаточным количеством нейтрофилов. Кроме того, недавние данные одной из исследовательских групп свидетельствуют о том, что макрофаги рекрутируются в раны плода и экспрессируют несколько типов факторов роста (трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли), которые могут регулировать восстановление тканей. По-видимому, при заживлении ран плода используются другие и, возможно,

более избирательные клеточные механизмы восстановления тканей. Другие факторы, влияющие на восстановление тканей плода по сравнению с взрослыми, включают раневую матрикс плода, богатый гиалуроновой кислотой (основным гликозаминогликаном, который облегчает миграцию клеток), взрывной рост и синтетический потенциал фибробластов плода с организованным отложением коллагена и усиленную выработку фибронектина во время эмбриогенеза.

Модели животных. Для изучения этих проблем было создано несколько моделей пластической хирургии плода на животных. На сегодняшний день почти все модели на животных включали создание и восстановление расщелины губы, которая технически является самым простым врожденным поражением плода, подлежащим восстановлению.

В 1985 году Халлок сыграл новаторскую роль в этой новой области, описав модель заячьей губы плода у мышей, где вызванные дилантином расщелины губ были успешно устранены на 17-й день обычной 19-дневной гестации. Его дальнейшая работа заключалась в восстановлении хирургически расщеченной губы у плода обезьяны-резуса. Ранее была создана модель заячьей губы у эмбриональных кроликов. Как и ожидалось, эмбриональные кролики зажили без гистологических признаков образования рубцов. Модель овцы предоставила ценную информацию о внутриутробном восстановлении расщелины губы (рисунок 2). Многие исследователи говорили о модели восстановления заячьей губы у ягнят, также документирующей заживление заячьей губы без рубцов,



Рисунок 2 – Модель овцы для внутриутробной хирургии [3]

Figure 2 – Sheep model for intrauterine surgery [3]

без вторичной задержки роста средней части лица. Однако самым захватывающим нововведением стало использование эндоскопической технологии. Авторы работы смогли создать и восстановить расщелину губы у эмбриональных ягнят, используя небольшие эндоскопические отверстия вместо обычного большого гистеротомического разреза. Авторы предположили, что эти небольшие разрезы могут позволить провести хирургическое вмешательство на ранних сроках беременности и могут предотвратить послеоперационные трудности, связанные с преждевременными родами, которые до сих пор препятствовали хирургии человеческого плода [2].

Потенциально поддающиеся лечению поражения

Обсудив хирургию плода человека, лабораторные наблюдения за заживлением ран плода без рубцов и различные модели на животных, ученые установили, какие черепно-лицевые аномалии и врожденные деформации могут быть кандидатами на внутриутробное лечение в будущем. Потенциально поддающиеся лечению поражения включают:

1. Заячья губа
2. Расщелина неба
3. Черепно-лицевые расщелины
4. Синдром Тричера-Коллинза
5. Черепно-лицевая микросомия
6. Краниосиностоз с возникающими в результате деформациями черепа
7. Гипер- и гипотелоризм
8. Синдром Пьера-Робена
9. Синдактилия
10. Синдромы околоплодных вод

Заячья губа – наиболее вероятное повреждение, подлежащее восстановлению внутриутробно, поскольку технически операция была бы наименее сложной. Другие более сложные черепно-лицевые аномалии, которые могут быть диагностированы пренатально с помощью ультразвука, включают: расщелину неба; центральные и ацентрические черепно-лицевые расщелины, включая синдром Тричера-Коллинза; черепно-лицевую микросомию; краниосиностоз с возникающими в результате деформациями черепа; орбитальный гипертелоризм и гипотелоризм; и синдром Пьера-Робена. Помимо черепно-лицевых дефектов, синдактилия и синдромы околоплодных вод являются другими врожденными поражениями, которые могли бы быть потенциальными кандидатами на внутриутробное восстановление. Все эти сложные дефекты потребуют разработки надежных моделей на животных, прежде чем рассматривать возможность пренатального восстановления. Изучая естественную историю и патофизиологию развития этих возникающих в результате дефектов, хирурги смогут узнать, когда лучше всего вмешаться. Кроме того, операции при этих более сложных дефектах могут оказаться чрезвычайно сложными по сравнению с исправлением расщелины губы внутриутробно и могут потребовать значительной подготовки, прежде чем их можно будет проводить на людях.

Дородовая хирургия (помощь детям до рождения)

Операция на ребенке до рождения может показаться научной фантастикой, но дородовая хирургия становится все более распространенной в специальных педиатрических программах по всей территории Соединенных Штатов.

С тех пор, как в 1980-х годах впервые была применена пренатальная хирургия, она стала важным способом исправления определенных врожденных дефектов, которые могли бы быть серьезными (а в некоторых случаях и смер-

тельными), если бы дети родились с ними без изменений. Пренатальная хирургия (также называемая хирургией плода или внутриутробным вмешательством) чаще всего применяется для устранения серьезных проблем, которые не терпят отлагательств, таких как определенные пороки сердца, закупорка мочевыводящих путей, непроходимость кишечника и пороки развития дыхательных путей. В частности, большие успехи были достигнуты в исправлении расщелины позвоночника (часто приводящей к инвалидности аномалии позвоночника, при которой две стороны позвоночника не соединяются вместе, оставляя открытую область). Недавнее эпохальное исследование сообщает, что дети с расщелиной позвоночника, перенесшие операцию на плоде, как правило, с большей вероятностью могут ходить, реже имеют серьезные неврологические проблемы и реже нуждаются в шунтировании для оттока мозговой жидкости [4-6].

При открытой операции на плоде мать помещают под общий наркоз и делают эпидуральную анестезию, чтобы помочь контролировать боль. Плоду также дают лекарства по мере необходимости, для контроля боли и предотвращения движений (рисунок 3). Во время операции хирург делает 10-дюймовый разрез в брюшной полости матери и 5-дюймовый разрез в матке с помощью специального устройства, которое помогает контролировать кровотечение и отделение мембраны. Подогретые жидкости непрерывно вводятся в матку, чтобы поддерживать уровень околоплодных вод, безопасный для матери и ребенка. Операция проводится ребенку, пока он еще находится в утробе матери, а затем матка закрывается [8].

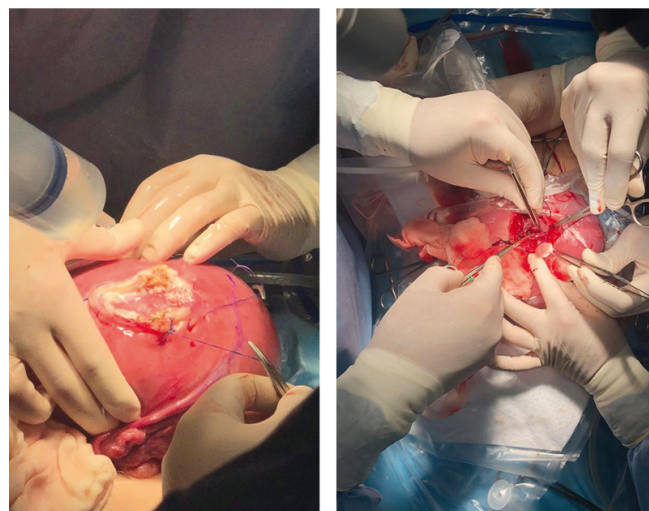


Рисунок 3 – Открытая операция на плоде [7]
Figure 3 – Open surgery on the fetus [7]

После открытой операции врачи требуют, чтобы матери оставались в больнице в течение 4-5 дней или до тех пор, пока не будут исключены какие-либо осложнения. Затем они просят матерей соблюдать модифицированный постельный режим, чтобы снизить риск преждевременных родов до конца беременности (никакого подъема тяжестей, только легкая активность). Если мать приехала из другого города, ее просят остаться в городе на две недели после операции под присмотром специального специалиста. Лекарства также используются в течение оставшейся части беременности, чтобы уменьшить вероятность любых преждевременных родов. Хотя многие

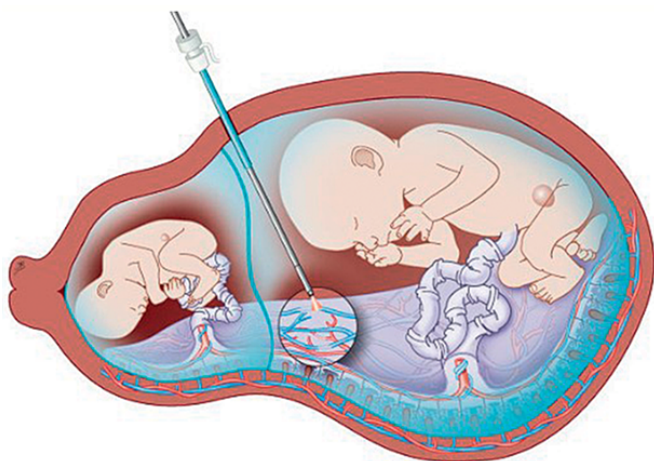


Рисунок 4 – Малоинвазивная фетоскопическая хирургия [9]

Figure 4 – Minimally invasive fetoscopic surgery [9]

матери могут выносить беременность до срока, большинство из них рожают рано, в среднем на 34-35 неделе. Поскольку разрез матки при открытой операции заживает не так хорошо, как при кесаревом сечении, поэтому беременные не могут рожать самостоятельно во время текущей и будущих беременностей. Все будущие роды должны осуществляться путем операции кесарева сечения. Открытая операция на плоде может быть использована при нескольких состояниях:

- Открытая пластика плода при миеломенингоцеле;
- Резекция опухоли грудной клетки или шеи;
- Резекция крестцово-копчиковой тератомы.

При малоинвазивной фетоскопической хирургии хирург делает разрез размером с кончик карандаша и вводит в матку небольшой телескоп, называемый фетоскопом. Фетоскоп позволяет осуществлять телескопический обзор полости матки. Ультразвуковая технология помогает направлять фетоскоп по всей матке (рисунок 4).

Фетоскопическая хирургия гораздо менее инвазивна, чем открытая хирургия плода, что снижает риск преждевременных родов. Матерям во время процедуры дают наркоз, чтобы помочь справиться с болью и тревогой. Плоду также дают лекарства для уменьшения подвижности и предотвращения болей.

Поскольку разрез на матке для фетоскопической операции очень маленький, он хорошо заживает. Матери могут рожать во время текущей и будущих беременностей и могут планировать вагинальные роды. Основываясь на текущих исследованиях, не следует, что фетоскопическая хирургия повлияет на будущие беременности.

Фетоскопическая операция может быть выполнена при нескольких состояниях: Лазерная абляция сосудов плаценты при синдроме трансфузии близнецов, при котором хирург использует лазер, вводимый в матку через фетоскоп, для устранения сообщающихся кровеносных сосудов в плаценте между плодами-близнецами [10]. Лазерная абляция поражений, при которой хирург использует лазер, введенный в матку через фетоскоп, для устранения области, вызывающей осложнения, такие как задний клапан мочеиспускательного канала при закупорке выходного отверстия мочевого пузыря или амниотический тяж, сжимающий конечность.

Некоторые фетальные операции проводятся без разреза матки или использования эндоскопа. Врачи используют ультразвук, чтобы направлять их при выполнении «манипуляций с плодом», таких как установка катетера в мочевой пузырь, брюшную полость или грудную клетку. Наименее инвазивная форма хирургии плода, она не применяется при серьезных состояниях, требующих открытой хирургии [11].

Существующие проблемы и пределы возможностей

В настоящее время пластическая хирургия плода ограничена несколькими проблемами. Прежде всего, хирурги должны продолжать разрабатывать безопасные методы оперативного лечения плодов с опасными для жизни пороками развития. Очевидно, что до тех пор, пока такие операции обычно не будут успешными, слишком рано пытаться оперировать человеческий плод при неопасных для жизни пороках развития, таких как заячья губа или краниосиностоз. На сегодняшний день большая часть экспериментальных работ была сосредоточена на заячьей губе, необходимо значительно больше опыта на животных моделях, чтобы определить, какие другие врожденные аномалии также можно лечить с помощью фетальной хирургии. Заживление ран плода привело к возможности восстановления без рубцов. Следует продолжать пропагандировать осторожность в этой области, но, в то же время, надеяться, что ученые в дальнейшем предоставят как молекулярные ответы, так и модели на животных для объяснения этого захватывающего явления.

Будущее развитие хирургии плода. Какое будущее ждет пластическую хирургию плода? Исходя из проведенного обзора и анализа мировой литературы по пластической хирургии плода, следует, что данная область развивается преимущественно в развитых странах. В будущем, возможно, станет трендом повсеместно. Фетальная кардиохирургия – это новый и развивающийся метод, который позволяет проводить внутриутробное лечение многих врожденных пороков сердца [12]. Младенцы с синдромом гипоплазии левого сердца, составляют не менее 48% неонатальной смертности. Предсердная септопластика плода под ультразвуковым контролем улучшает пренатальную декомпрессию левого предсердия и исход для проведения паллиативной хирургии [13, 14]. Проведение фетальной аортальной вальвулопластики способствует прекращению прогрессирования аортального стеноза в середине беременности и снижению развития синдрома гипоплазии левых отделов сердца [15-17]. Стентирование межпредсердной перегородки у плода возможно без осложнений для матери и позволяет родить более стабильного новорожденного через естественные родовые пути [18].

Врожденная диафрагмальная грыжа – это дефект развития диафрагмы плода, что приводит к попаданию кишечника в грудную полость и развитию гипоплазии легких. С целью коррекции данной патологии проводят внутриутробную окклюзию трахеи плода, что способствует росту легких, улучшению неонатальных исходов [19-21].

Менингомиелоцеле – одна из наиболее часто встречающихся врожденных патологий центральной нервной системы, которая приводит к значительным физическим недостаткам. Зарубежными специалистами были проведены операции по внутриутробной репарации данного порока [22, 23].



Внутриутробная хирургия проводится у двух пациентов – беременной пациентки и плода. Этические критерии концепции плода как пациента настолько же важны для клинических инноваций и исследований в области фетальной хирургии [24]. Внутриутробные манипуляции способствуют не только улучшению перинатальных исходов, но и возможностью материнских осложнений, поэтому для проведения манипуляции необходимы определенные условия для благополучного исхода для матери и снижению возможных осложнений [25]. Материнские осложнения возникают при 6,2% фетоскопических и 20,9% открытых фетальных операций [26, 27].

Обсуждение: Данный литературный обзор повествует о текущем состоянии клинической и экспериментальной инвазивной фетоскопической хирургии плода и предлагает новые возможности безопасного проведения внутриматочных процедур. Обращает на себя внимание заживления ран на коже плода без рубцов. По-видимому, восстановление кожных покровов плода происходит принципиально иным образом. На современном этапе развития медицины появилась возможность проводить первые этапы коррекции врожденных пороков во внутриутробном периоде с целью снижения неблагоприятных перинатальных исходов.

Заключение: Данная статья представляет данные о современных аспектах внутриутробной коррекции пороков развития плода за предыдущие 10 лет и дополнены методами фетальной хирургии в историческом аспекте.

Хирургия плода – это новая область, которая быстро расширяется, а современные методы антенатальной коррекции способны поменять естественное течение и исход заболевания. С каждым годом внутриутробная хирургия стремительно развивается и совершенствуется. Начальным развитием фетальной хирургии в 1970 году был селективный фетотид, который использовали при дискордантных аномалиях развития, в частности при монохориальном многоплодии, когда один из плодов представляет угрозу для другого или создает риск прерывания беременности. M. R. Harrison в 1998 году впервые опубликовал свои положительные результаты фетоскопической трахеальной окклюзии у плодов человека с помощью интратрахеального заполняемого пеной разрывающегося баллона. Постепенно развитие фетальной

хирургии прогрессировало и в настоящее время во всему миру проводят множество внутриутробных операций при семи таких серьезных патологиях плода, как крестцово-копчиковая тератома, врожденная диафрагмальная грыжа, врожденная кистозно-аденоматозная мальформация и бронхолегочная секвестрация, обструктивная уропатия, менингомиелоцеле, синдром переливания крови близнецам, пороки развития сердца у плода. Это быстро развивающаяся область, и некоторые разногласия все еще нуждаются в разрешении.

Развитие фетальной хирургии позволит во время беременности внутриутробно оказывать помощь на раннем этапе, в первую очередь беременным с многоплодной беременностью, и избежать перинатальной смертности при грозном осложнении – фето-фетальном синдроме – путем проведения фетоскопической лазерной абляции, фетоскопической окклюзии и коагуляции сосудов анастомозов плаценты. Необходимо разработать стандартизированные инструменты оценки и методы микрозабора крови плода, чтобы обеспечить дальнейшую разработку клинических протоколов.

Вопросы, касающиеся внутриутробного стресса и оптимальной дозировки лекарств для плода, остаются открытыми. В соответствии с тенденцией у взрослых, малоинвазивная хирургия врожденных пороков сердца у новорожденных уже стала важной областью интересов. Выполнение хирургических вмешательств во время беременности может иметь положительное влияние, как на дальнейшее развитие плода, так и на результаты последующих оперативных вмешательств. В этой связи изучение опыта ведущих центров является крайне актуальным для специалистов нашей страны.

Получено/Received/Жіберілді: 15.05.2023

Одобрено/Approved/Мақұлданган: 10.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Oliver JD, Jia S, Halpern LR, Graham EM, Turner EC, Colombo JS, Grainger DW, D'Souza RN. Innovative Molecular and Cellular Therapeutics in Cleft Palate Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2021;27(3):215-237.
<https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.018>
2. Gimenez A, Kopkin R, Chang DK, Belfort M, Reece EM. Advances in Fetal Surgery: Current and Future Relevance in Plastic Surgery. *Semin Plast Surg*. 2019;33(3):204-212.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1693431>
3. Karamlou T, Giraud GD, McKeogh D, Jonker SS, Shen I, Ungerleider RM, Thornburg KL. Right ventricular remodeling in response to volume overload in fetal sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):H985-H991.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00439.2018>
4. Graf K, Kohl T, Neubauer BA, Dey F, Faas D, Wanis FA, Reinges MH, Uhl E, Kolodziej MA. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: neurosurgical intervention in the first postnatal year. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):158-161.
<https://doi.org/10.1002/uog.14937>
5. Башмакова Н.В., Косовцова Н.В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы // *Доктор.Ру*. 2017;13(142):31-36. Bashmakova NV, Kosovcova NV. Fetal surgery: achievements and problems. *Doktor.Ru*. 2017;13(142):31-36. (in Russ.).
<https://journaldoctor.ru/upload/iblock/3b3/5-2017-13-14.pdf>
6. Miller JL, Groves ML, Baschat AA. Fetoscopic spina bifida repair. *Minerva Ginecol*. 2019;71(2):163-170.
<https://doi.org/10.23736/S0026-4784.18.04355-1>
7. Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А., Шмаков Р.Г., Тетруашвили Н.К., Гус А.И. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):35-43. Kostjukov KV, Gladkova KA, Sakalo VA, Shmakov RG, Tetrushvili NK, Gus AI. Fetal medicine: A literature review and experience of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. *Doktor.Ru*. 2019;11(166):35-43. (in Russ.).
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-35-43>
8. Quintero R.A., Chmait R.H., Kontopoulos E.V. Laser treatment of twin-twin transfusion syndrome: what do the data really show? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(2):157-158.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.018>
9. Чернов А. Хирургия плода. Александр Чернов о металлических вмешательствах, которые спасают жизни и улучшают прогноз. *Катрен Стиль*. 2015;139. Chernov A. Fetal surgery. Alexander Chernov about metal interventions that save lives and improve the prognosis. *Katren Stil'*. 2015;139. (in Russ.).
https://www.katrenstyle.ru/spotlight/hirurgiya_ploda
10. Chmait RH, Monson MA, Pham HQ, Chu JK, Speybroeck A, Chon AH, Kontopoulos EV, Quintero RA. Percutaneous mini laparotomy fetoscopic repair of open spina bifida: a novel surgical technique. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):375-383.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.032>
11. Vergote S, Lewi L, Gheysen W, De Catte L, Devlieger R, Deprest J. Subsequent fertility, pregnancy, and gynecologic outcomes after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome compared with normal monochorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):447.e1-447.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.013>
12. Evans LL, Harrison MR. Modern fetal surgery—a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1401-1417.
<https://doi.org/10.21037/tp-20-114>
13. Friedman KG, Tworetzky W. Fetal cardiac interventions: Where do we stand? *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(2):121-128.
<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.06.007>
14. Marshall AC, Der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, Jennings RW, Lock JE. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation*. 2004;110(3):253-258.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000135471.17922.17>
15. Schidlow DN, Tworetzky W, Wilkins-Haug LE. Percutaneous fetal cardiac interventions for structural heart disease. *Am J Perinatol*. 2014;31(7):629-636.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1383884>
16. Friedman KG, Sleeper LA, Freud LR, Marshall AC, Godfrey ME, Drogosz M, Lafranchi T, Benson CB, Wilkins-Haug LE, Tworetzky W. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):212-220.
<https://doi.org/10.1002/uog.17530>
17. Pickard SS, Wong JB, Bucholz EM, Newburger JW, Tworetzky W, Lafranchi T, Benson CB, Wilkins-Haug LE, Porras D, Callahan R, Friedman KG. Fetal Aortic Valvuloplasty for Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome: A Decision Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(4):e006127.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006127>
18. Guseh SH, Friedman KG, Wilkins-Haug LE. Fetal cardiac intervention – Perspectives from a single center. *Prenat Diagn*. 2020;40(4):415-423.
<https://doi.org/10.1002/pd.5631>



19. Yuan SM, Humuruola G. Fetal cardiac interventions: clinical and experimental research. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2016;12(2):99-107.
<https://doi.org/10.5114/aic.2016.59359>
20. Grivell RM, Andersen Ch, Dodd JM. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD008925.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008925.pub2>
21. Perrone EE, Deprest JA. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history, current practice, and future directions. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1448-1460.
<https://doi.org/10.21037/tp-20-130>
22. Kosinski P, Wielgos M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management: A literature review. *Ginekolog Pol*. 2017;88(1):24-30.
<https://doi.org/10.5603/GPa.2017.0005>
23. Meller C, Covini D, Aiello H, Izbizky G, Portillo Medina S, Otano L. Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(3):e215-e228.
<https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e215>
24. Pedreira DA, Zanon N, Nishikuni K, Moreira de Sá RA, Acacio GL, Chmait RH, Kontopoulos EV, Quintero RA. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):111.e1-111.e11.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.065>
25. Chervenak FA, McCullough LB. The ethics of maternal-fetal surgery. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;23:64-67.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.09.008>
26. Rebizant B, Kolenik A, Grzyb A, Chaberek K, Sękowska A, Witwicki J, Szymkiewicz-Dangel J, Dębska M. Fetal Cardiac Interventions-Are They Safe for the Mothers? *J Clin Med*. 2021;10(4):851.
<https://doi.org/10.3390/jcm10040851>
27. Sacco A, Der Veeken L, Bagshaw E, Ferguson C, Mieghem T, David AL, Deprest J. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Renat Diagn*. 2019;39(4):251-268.
<https://doi.org/10.1002/pd.5421>

Информация об авторах:

Имангалиева Н.М. – магистр здравоохранения, зам. начальника Управления общественного здравоохранения г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272288003, e-mail: imangalieva.n@dzalmaty.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7444-6043>;

Нурланова Г.К. – директор, Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013203171, e-mail: perinatal_cardio@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7275>;

Исенова С.Ш. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051727500, e-mail: sienova10@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>;

Апселенова М.К. (корреспондирующий автор) – магистр здравоохранения, врач акушер-гинеколог, Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77076378081, e-mail: dos-mad@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7760-300X>;

Дадаева Л.Р. – магистр здравоохранения, врач акушер-гинеколог, Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77076378081, e-mail: laura_19@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9533-3169>;

Урkenова А.Ш. – врач акушер-гинеколог, врач УЗИ, Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77076378081, e-mail: Anel.urkenova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9688-562X>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Нурланова Г.К., Имангалиева Н.М., Апселенова М.К., Исенова С.Ш.

Проведение исследования – Апселенова М.К., Дадаева Л.Р., Урkenова А.Ш.

Валидация результатов – Исенова С.Ш., Апселенова М.К., Дадаева Л.Р., Урkenова А.Ш.

Написание черновика рукописи – Апселенова М.К., Дадаева Л.Р., Бижанова М.О., Урkenова А.Ш.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Information about the authors:

N.M. Imangalieva – Master of Public Health, Deputy Head, Department of Public Health of the city of Almaty, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77272288003, e-mail: imangalieva.n@dzalmaty.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7444-6043>;

G.K. Nurlanova – Director of the Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77013203171, e-mail: perinatal_cardio@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7275>;

S.Sh. Isenova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77051727500, e-mail: sienova10@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>;

M.K. Apselena (corresponding author) – Master of Public Health, Obstetrician-Gynecologist, Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77076378081, e-mail: dos-mad@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7760-300X>;

L.R. Dadaeva – Master of Public Health, Obstetrician-Gynecologist, Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77076378081, e-mail: laura_19@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9533-3169>;

A.Sh. Urkenova – Obstetrician-Gynecologist, Ultrasound Doctor, Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77076378081, e-mail: Anel.urkenova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9688-562X>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – G.K. Nurlanova, N.M. Imangalieva, M.K. Apselena, S.Sh. Isenova

Investigation – M.K. Apselena, L.R. Dadaeva, A.Sh. Urkenova

Validation – S.Sh. Isenova, M.K. Apselena, L.R. Dadaeva, A.Sh. Urkenova

Writing – Original Draft Preparation – M.K. Apselena, L.R. Dadaeva, M.O. Bizhanova, A.Sh. Urkenova

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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



<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.113-121>

УДК: 617-089.844

Literature Review
Обзор литературы

Хирургическая конструкция стомы у детей: обзор литературы

Қ.С. Әшірбай^{1,2}, А.Т. Джумабеков², А.З. Кусаинов^{1,4},
Г.Б. Алтынбаева^{1,4}, Э.Б. Айтбаева³

¹Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан;

²Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

³Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

⁴Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Кишечная стома является неотъемлемой частью лечения 30–50% у детей важный этап в хирургическом лечении колопроктологического профиля. Ни одну реконструктивную операцию на промежности невозможно представить без формирования кишечной стомы. При врожденной (атрезия ануса, болезнь Гиршпрунга, врожденный мекониальный илеус, врожденная аномалия толстого кишечника, атрезия тонкой кишки, из этих врожденной патологии на первом месте пороки аноректальной области занимает – 48%) и приобретенной (язвенный колит, болезнь Крона, диффузный полипоз, гнойно воспалительных процессах в области промежности, параректальные свищи, перфорация полого органа травмы промежности и некротизирующий энтероколит) хирургических патологиях желудочно-кишечного тракта оперативное вмешательство часто заканчивается наложением кишечных стом на разные отделы кишечника. Это связано с тем, что зачастую невозможно выполнить одномоментную радикальную коррекцию. Осложнения кишечных стом встречаются у 21-75% пациентов, среди них от 16 до 36% больных со стомами требуют повторных вмешательств из-за эвентрации, эвагинации, ретракции выведенной стомы. Таким образом, наложение брюшинно-апоневротического кольца является оптимальным методом для решения вышеизложенных осложнений за счёт лучшей фиксации кишечной стомы и предотвращения спаечных процессов.

Цель исследования – проведение анализа современных данных литературы по наложению стом у детей с врожденной и приобретенной хирургической патологией.

Материалы и методы: Поиск публикаций глубиной 10 лет осуществляли в реферативных базах РИНЦ, PubMed и Scopus по ключевым словам: стома, дети, новорожденные, осложнения стомы, хирургическая конструкция, хирургическое лечение. Найдено 103 публикаций, для анализа было отобрано 43 исследований.

Результаты: Таким образом, в подавляющем большинстве случаев формирование кишечной стомы в детской практике носит временный характер и подразумевает последующее восстановление проходимости кишечника, что имеет решающее значение при выборе вида кишечной стомы и техники ее формирования. Перистомальные осложнения. Правильно сформированная стома должна выполнять свои функции, не усугубляя, а облегчая состояние больного ребенка. Однако кажущаяся простой на первый взгляд операция – наложение кишечной стомы – может сопровождаться различными техническими погрешностями и ошибками, что приводит к широкому спектру осложнений – от минимальных до тяжелых, с угрозой жизни пациента.

Заключение: Исходя из вышеизложенного, необходимо проведение дальнейших исследований с целью исключения осложнений, а также быстрого восстановления в раннем послеоперационном периоде стомированных детей с внедрением новых способов наложения стом с созданием брюшинно-апоневротического кольца у детей раннего возраста.

Ключевые слова: Стома, дети, новорожденные, осложнения стомы, хирургическая конструкция, хирургическое лечение.

Для цитирования: Әшірбай Қ.С., Джумабеков А.Т., Кусаинов А.З., Алтынбаева Г.Б., Айтбаева Э.Б. Хирургическая конструкция стомы у детей: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:113-121.
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.113-121>

Surgical design of stoma in children: A literary review

K.S. Ashirbay^{1,2}, A.T. Dzhumabekov², A.Z. Kusainov^{1,4},
G.B. Altynbayeva^{1,4}, E.B. Aitbaeva³

¹Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Kazakhstan's School of Public Health» Kazakhstan Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Modern methods of early diagnosis of congenital malformations in infants and treatment of acute surgical pathology of the gastrointestinal tract determine the possibility of timely radical surgical correction in order to restore body functions and development of the child in accordance with age periods. Intestinal stoma in infants occurs in 30-50% of cases. Without an intestinal stoma, it is impossible to imagine any reconstructive surgery.

The study aimed to analyze modern literature data on the application of stomas in children with congenital and acquired surgical pathologies.

Materials and Methods: A search for publications with a depth of 10 years was carried out in the abstract databases of the Russian Science Citation Index, PubMed and Scopus using the keywords: stoma, children, newborns, stoma complications, surgical design, surgical treatment. 103 publications were found, and 36 studies were selected for analysis.

Results: Thus, in the vast majority of cases, the formation of an intestinal stoma in pediatric practice is temporary and implies the subsequent restoration of intestinal patency, which is crucial when choosing the type of intestinal stoma and the technique of its formation.

Peristomal complications. A properly formed stoma should perform its functions without aggravating, but easing the condition of a sick child. However, an operation that seems simple at first glance - the application of an intestinal stoma - can be accompanied by various technical errors and errors, which leads to a wide range of complications - from minimal to severe, threatening the patient's life.

Conclusion: Based on the above, it is necessary to conduct further research in order to exclude complications, as well as rapid recovery in the early postoperative period of ostomized children with the introduction of new methods of ostomy with the creation of a peritoneal aponeurotic ring in young children.

Keywords: *Stoma, newborns, stoma complications, surgical design, surgical treatment, peritoneal aponeurotic ring.*

How to cite: Ashirbay KS, Dzhumabekov AT, Kusainov AZ, Altynbaeva GB, Aitbaeva EB. Surgical design of stoma in children: A literary review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:113-121.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.113-121>

Балалардағы стоманың хирургиялық құрылымы: әдебиетке шолу

Қ.С. Әшірбай^{1,2}, А.Т. Джумабеков², А.З. Кусаинов^{1,4},
Г.Б. Алтынбаева^{1,4}, Э.Б. Айтбаева³

¹Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті,
Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Нәрестелердегі туа біткен ақауларды ерте диагностикалаудың және асқазан-ішек жолдарының жедел хирургиялық патологиясын емдеудің заманауи әдістері баланың жас кезеңдеріне сәйкес дене функцияларын және дамуын қалпына келтіру мақсатында уақтылы радикалды хирургиялық түзету мүмкіндігін анықтайды. Нәрестелердегі ішек стомасы 30-50% жағдайда кездеседі. Ішек стомасы болмаса, кез келген реконструкциялық операцияны елестету мүмкін емес.

Зерттеудің мақсаты – туа біткен және жүре пайда болған хирургиялық патологиясы бар балаларда стомаларды қолдану туралы заманауи әдебиет деректерін талдау.

Материалдар мен әдістері: стома, балалар, жаңа туған нәрестелер, стомалық асқынулар, хирургиялық дизайн, хирургиялық емдеу деген түйінді сөздерді пайдалана отырып, Ресейдің Science Citation Index, PubMed және Scopus дерексіз деректер базасында тереңдігі 10 жыл басылымдарды іздеу жүргізілді. 103 жарияланым табылды, талдауға 36 зерттеу таңдалды.

Нәтижелері: Осылайша, көптеген жағдайларда педиатриялық тәжірибеде ішек стомасының пайда болуы уақытша болып табылады және ішек стомасының түрін және оны қалыптастыру техникасын таңдауда шешуші мәнге ие ішектің өткізгіштігін кейіннен қалпына келтіруді білдіреді. Перистомальды асқынулар. Дұрыс қалыптасқан стома өз функцияларын ауырлатпай орындауы керек, бірақ науқас баланың жағдайын жеңілдетеді. Алайда, бір қарағанда қарапайым болып көрінетін операция - ішек стомасын қолдану – әртүрлі техникалық қателермен және қателіктермен бірге жүруі мүмкін, бұл асқынулардың кең ауқымына әкеледі – минималдыдан ауырға дейін, науқастың өміріне қауіп төндіреді.

Қорытынды: Жоғарыда айтылғандардың негізінде перитонеальді апоневротикалық сақинаны жасай отырып, остомизацияның жаңа әдістерін енгізе отырып, остомизацияланған балалардың операциядан кейінгі ерте кезеңдерінде асқынуларды, сондай-ақ тез қалпына келтіруді болдырмау үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет. жас балалар.

Түйінді сөздер: *стома, жаңа туған нәрестелер, стоманың асқынуы, хирургиялық дизайн, хирургиялық емдеу, перитонеальді апоневротикалық сақина.*

Введение: Термин «стома» (ostomy – греч.) обозначает хирургически созданное отверстие, соединяющее просвет внутреннего органа с поверхностью тела [1, 2].

В 1710 году впервые была наложена стома у детей французским хирургом А. Литре (с атрезией прямой кишки и ануса) [3].

Кишечная стома является неотъемлемой частью лечения 30–50% у детей важный этап в хирургическом лечении колопроктологического профиля. Ни одну реконструктивную операцию на промежности невозможно представить без формирования кишечной стомы. При врожденной (атрезия ануса, болезнь Гиршпрунга, врожденный мекониальный илеус, врожденная аномалия толстого кишечника, атрезия тонкой кишки, из этих врожденной патологии на первом месте пороки аноректальной области занимает – 48%) и приобретенной (язвенный колит, болезнь Крона, диффузный полипоз, гнойно воспалительных процессах в области промежности, параректальные свищи, перфорация полого органа травмы промежности и некротизирующий энтероколит) хирургических патологиях желудочно-кишечного тракта

оперативное вмешательство часто заканчивается наложением кишечных стом на разные отделы кишечника. Это связано с тем, что зачастую невозможно выполнить одномоментную радикальную коррекцию. Осложнения кишечных стом встречаются у 21-75% пациентов, среди них от 16 до 36% больных со стомами требуют повторных вмешательств [4, 5].

Детские хирурги до сих пор решают проблемы стомирования у детей разного возраста – от новорожденных до подростков. Спектр показаний к наложению стомы у детей значительно шире и разнообразнее, чем у взрослых [6]. У большинства детей хирургическая коррекция врожденной и приобретенной патологии толстой кишки и аноректальной области без формирования кишечной стомы сопряжена с развитием различных осложнений [7, 8]. Многие аспекты стомирования важны не только для оперирующего хирурга, но и для врачей педиатров, среднего медицинского персонала, а также родителей пациентов [9, 10]. В ряде случаев нарушение техники наложения стомы, неправильный выбор методики формирования и локализации кишечной стомы, неосведом-



ленность людей, ухаживающих за ребенком – носителем стомы, приводят к развитию перистомальных осложнений, значительно ухудшающих качество жизни больного, затрудняют дальнейшее лечение основного заболевания [11, 12]. Эти аспекты определяют актуальность вопросов кишечного стомирования в детской колопроктологии.

Цель исследования – проведение анализа современных данных литературы по наложению стом у детей с врожденной и приобретенной хирургической патологией.

Материалы и методы: Поиск публикаций глубиной 10 лет осуществляли в реферативных базах РИНЦ, PubMed и Scopus по ключевым словам: стома, дети, новорожденные, осложнения стомы, хирургическая конструкция, хирургическое лечение. Найдено 103 публикации, для анализа было отобрано 36 исследований. Проведен качественный литературный обзор видов кишечных стом.

Результаты: Результаты изучения литературных данных изложены в таблице 1, которая раскрывает основные методы формирования хирургических стом [13-16].

Причины осложнений зарубежные авторы видят как в продолжении воспалительного процесса в брюшной полости и кишке, так и в технических затруднениях. Например, считается, что из-за больших размеров кишки петлевую колостому очень сложно накладывать и что петлевая колостома часто осложняется пролапсом, ретракцией, обструкцией и протрузией [17-20].

В источниках [21-24] представлен анализ 1470 больных с колостомами и выделена целая группа тактико-технических осложнений, связанных с выведением кишечного свища. К этой группе отнесены дети с колостомой, выведенной в любых отделах толстого кишечника, пристеночной, терминальной (типа Гартмана), петлевой, даже с полным разобщением (когда отверстия находятся в непосредственной близости друг от друга), двуствольной с отверстиями, расположенными далеко друг от друга, перекрученными выведенными участками кишки, с такими осложнениями, как параколостомическая грыжа, эвентрация, эвагинация и стеноз.

По мнению некоторых авторов, лучшим вариантом колостомы для коррекции аноректальных пороков является двуствольная разобщенная стома на нисходящей кишке. Этот тип колостомы имеет определенные преимущества, а именно: не функционирует только часть толстой кишки; в случаях большого ректотомического свища благодаря абсорбции мочи избегается гиперхлоремический ацидоз;

часть кишки дистальнее колостомы относительно легко промывается и очищается; дистальную колостому легко выполнить; вследствие того, что стома открывается на нисходящей кишке, петля сигмовидной кишки дистальнее стомы достаточно длинна, чтобы достичь промежности при процедуре низведения [25]. Предлагается при создании колостомы оставлять достаточную длину кишки для низведения и выводить неподвижную кишку для исключения пролапса [26-29]. В литературе описаны 24 наблюдения, когда колостома была выполнена слишком дистально, что привело к нехватке длины кишки для низведения [30]. Частота осложнений в послеоперационном периоде после выведения энтеро- и/или колостомы колеблется от 7 до 68% [31, 32].

Классифицировать перистомальные осложнения можно на ранние и поздние, связанные или не зависящие от методики наложения стомы, а также на осложнения, требующие хирургической коррекции, и те, которые могут быть купированы методами консервативной терапии. Далее мы рассмотрим подробнее осложнения, возникающие на разных сроках после формирования кишечной стомы.

Частота осложнений в послеоперационном периоде после выведения энтеро- и/или колостомы колеблется от 7 до 68% [33]. Развитие осложнений не только оказывает существенное влияние на непосредственный исход хирургического вмешательства, но и значительно ухудшает отдаленные результаты лечения. Такое разделение осложнений со стороны выведенных кишечных стом при анализе 136 больных было предложено А.Ж. Хамраевым в 1990 г. [34].

Однако наблюдались ранние и поздние осложнения после построения кишечной стомы. Учитывая эти осложнения, различные зарубежные авторы предлагают собственные виды хирургического вмешательства. Среди упомянутых авторов 87% осложнений наблюдалось у детей 17-18 веков. А в XIX веке количество осложнений снизилось до 31%. С XXI века осложнения разделились на две основные группы: ранние и поздние осложнения. Из этих двух групп, поздние осложнения являются наиболее распространенными – 38%, а ранние осложнения составляют всего 22%. Частота возможных осложнений, таких как нагноение или расхождение послеоперационной раны, составила от 5 до 18,1%, стриктура стомы — от 9,7 до 12%, пролабирование стомы — от 2 до 12,9%, кожно-кишечный свищ — от 2 до 9%, парастомическая грыжа — от 7 до 8%, ретракция стомы — от 2,7 до 16% [35, 36].

Таблица 1 – Основная классификация стом у детей [3-6]

Наиболее часто встречающиеся виды кишечных стом	По методу формирования стом	По способу выведения стом на переднюю брюшную стенку	По характеру прерывания кишечной трубки	По технике формирования стомы	По месту наложения стомы на теле пациента
Эзофагостома	одноствольная	чрезбрюшная (внутрибрюшинная)	концевая стома	«плоская»	абдоминальная
Гастростома	двуствольная	забрюшинная	петлевая стома	столбиком	шейная
Еюностома	раздельная				промежностная
Илеостома	подвесная двуствольная колостома (по Микуличу)				
Эзофагостома	двуствольная				
Колостома (цекостома, асцендостома, трансверзостома, десцендостома, сигмостома), аппендикостома					

Table 1 – Main types of stoma in children [3-6]

The most common types of intestinal stomas	The method of stoma formation	The method of stoma placement on the anterior abdominal wall	The nature of the intestinal tube interruption	The technique of stoma formation	The location of the stoma on the patient's body
Esophagostomy	Single-barrel	Transabdominal (intra-peritoneal)	End stoma	"Flat"	Abdominal
Gastrostomy	Double-barrel	Retroperitoneal	Loop stoma	Column	Cervical
Jejunostomy	Separate				Perineal
Ileostomy	Suspension double-barreled colostomy (according to Mikulicz)				
Esophagostomy	Double-barreled				
Colostomy (cecostoma, ascendostomy, transverse stoma, descendostomy, sigmoidstoma), appendicostomy					

Таблица 2 – Классификация осложнений после наложения стомы

Поздние перистомальные осложнения	Стеноз выведенной стомы	Параколо-стомическая грыжа	Воспалительные изменения кожи перистомальной области (в виде дерматиты)	Кровотечение из слизистой стомы	Парастомические свищи	Пропалс стомы. Гиперплазия слизистой кишки
Ранние осложнения	Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	Эвентрация кишечника	Некроз выведенной кишки	Ретракция стомы	Эвагинация стомы	Параколо-стомические воспаления, гематомы, абсцессы и свищи
Наиболее часто встречающиеся в практике лечения осложнения стом	Неправильный выбор места выведения стомы (вблизи послеоперационных рубцов, в складке кожи и др.)	«Заглубленная» стома у тучных пациентов	Плоская концевая стома. Парастомические нагноения	Стеноз, рубцовая деформация стомы. Неправильный выбор места выведения стомы (вблизи послеоперационных рубцов, в складке кожи)	Постоянные жидкие выделения (илеостома и др.)	Парастомальная грыжа. Перистомальный дерматит

Table 2 – Classification of complications after stoma application

Late peristomal complications	Stenosis of the extracted stoma	Parastomal hernia	Inflammatory changes in the skin of the peristomal area (in the form of dermatitis)	Bleeding from the mucous stoma	Parastomal fistulas	Prolapse of the stoma. Intestinal mucosal hyperplasia
Early complications	Incorrect choice of stoma location (near postoperative scars, in a skin fold, etc.)	Eventration of the intestine	Necrosis of the extracted intestine	Retraction of the stoma	Evagination of the stoma	Parastomal inflammations, hematomas, abscesses and fistulas
The most common complications of stomas in practice	Incorrect choice of stoma location (near postoperative scars, in a skin fold, etc.)	“Deep” stoma in obese patients	Flat-end stoma. Parastomal suppuration	Stenosis, cicatricial deformation of the stoma. Incorrect choice of stoma location (near postoperative scars, in a skin fold)	Persistent liquid discharge (ileostomy, etc.)	Parastomal hernia. Peristomal dermatitis



Обсуждение: В ходе исследования были изучены публикации авторов из Казахстана и стран ближнего и дальнего зарубежья. В частности, построение кишечной стомы у детей началось в 17 веке, благодаря чему из года в год, век за веком благодаря детским хирургам изобретались новые способы построения новой кишечной стомы. Но до сегодняшнего дня оптимального результата изготовления стомы кишечника практически не существует. Основная цель формирования стомы кишечника – скорейшее восстановление состояния детей после операции, что позволяет в короткие сроки пройти послеоперационный период. Однако, как уже говорилось выше, очень важно знать, где располагать кишечную стому на передней поверхности живота (топография – анатомическое строение, расположение). Во многих случаях из-за неправильной установки кишечной стомы это, к сожалению, приводит к смерти детей. Этот вопрос, поднятый еще в 17 веке, до сих пор не решен. По мнению большинства специалистов, у новорожденных наиболее оптимальной, особенно при перитоните, является двойная концевая стома.

Заключение: Таким образом, в подавляющем большинстве случаев формирование кишечной стомы в детской практике носит временный характер и подразумевает последующее восстановление проходимости кишечника, что имеет решающее значение при выборе вида

кишечной стомы и техники ее формирования. Правильно сформированная стома должна выполнять свои функции не усугубляя, а облегчая состояние больного ребенка. Однако кажущаяся простой на первый взгляд операция – наложение кишечной стомы – может сопровождаться различными техническими погрешностями и ошибками, что приводит к широкому спектру осложнений – от минимальных до тяжелых, с угрозой жизни пациента.

Таким образом, несмотря на высокую значимость наложения стомы в клинической практике хирурга, остается ряд дискуссионных и нерешенных вопросов, которые требуют дальнейшего конструктивного подхода как со стороны хирургического сообщества, так и со стороны пациента-носителя стомы и его родителей.

Получено/Received/Жіберілді: 31.01.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 27.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Киценко Ю.Ю., Шифрин О.С., Царьков П.В. Хирургическое лечение свищевой болезни Крона с реконструкцией передней брюшной стенки: Клинический случай. *Росс Ж Гастроэнтерол Гепатол Колопроктол.* 2017;27(3):93-100.
Kitsenko YY, Shifrin OS, Tsarkov PV. Surgical treatment of the fistulizing Crohn's disease with anterior abdominal wall reconstruction: A clinical case. *Russian J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(3):93-100. (in Russ.).
<https://doaj.org/article/cdba219997f34045ad87fd5f8d2b2a2c>
2. Айрапетян М.И. Выбор метода шва анастомоза толстой кишки у детей. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19. – М., 2019;195.
Ayrapetyan MI. The choice of the method of colon anastomosis suture in children. [dissertation]. 14.01.19. – M., 2019;195. (in Russ.).
<https://www.dissercat.com/content/vybor-metoda-shva-anastomoza-tolstoi-kishki-u-detei>
3. Бисалиев Б.Н., Дженалаев Б.К., Досмагамбетов С.П. Анализ результатов лечения некротического энтероколита у новорожденных. *Мед Ж Зап Казахстана.* 2016;1(49):50-52.
Bisaliyev BN, Dzhenalayev BK, Dosmagambetov SP. Analysis of the results of treatment of necrotic enterocolitis in newborns. *Med Zh Zap Kazakhstana.* 2016;1(49):50-52. (in Russ.).
<https://core.ac.uk/download/198199758.pdf>
4. World Health Organization. Congenital Disorders [Internet]. Updated 2023 February 07; cited 2024 March 07.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
5. Eftink Schattenkerk LD, Backes M, Be Jonge WJ, Man Hoerne ELW, Derickx JPM. Treatment of jejunoileal atresia with primary anastomosis or enterostomy: double the number of operations, double the risk of complications. *J Pediatr Surg.* 2022;57(09):49-54.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.07.021>
6. Аксельров М.А., Сергиенко Т.В., Аксельров М.А., Верхоланцев О.А. Лапароскопия или лапаротомия при формировании колостомы у новорожденных с атрезией ануса и прямой кишки? *Хир Дет Возр.* 2018;2(59):64-66.
Aksel'rov MA, Sergienko TV, Aksel'rov MA, Verxolancev OA. Laparoscopy or laparotomy in the formation of colostomy in newborns with atresia of the anus and rectum? *Xir Det Vozr.* 2018;2(59):64-66. (in Russ.).
<https://med-expert.com.ua/journals/laparoskopija-ili-laparotomija-pri-formirovanii-kolostomy-u-novorozhdennyh-s-atreziej-anusa-prjamoj-kishki/>
7. Аксельров М.А., Белоцерковцева Л.Д., Присуха И.Н. Некротизирующий энтероколит: эскалация хирургических решений. *Мед Альманах.* 2019;5-6(61):30-35.
Aksel'rov MA., Belocerkovceva LD, Prisuxa IN. Necrotizing enterocolitis: escalation of surgical solutions. *Med Al'manax.* 2019;5-6(61):30-35. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/nekrotiziruyuschiy-enterokolit-eskalatsiya-hirurgicheskix-resheniy/viewer>
8. Караваева С.А., Каган А.В., Котин А.Н., Кесаева Т.В. Атрезия толстой кишки в сочетании с болезнью Гиршпрунга: редкое клиническое наблюдение. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2018;4(25):75-80.
Karavaeva SA, Kagan AV, Kotin AN, Kesaeva TV. Colon atresia in combination with Hirschsprung's disease: a rare clinical case. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova.* 2018;4(25):75-80. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/atreziya-tolstoy-kishki-v-sochetanii-s-boleznyu-girshprunga-redkoe-klinicheskoe-nablyudenie>
9. Ахмедова Д.И., Эргашева Н.Н. Врожденная кишечная непроходимость у новорожденных: факторы, отягощающие течение и исход заболевания на этапах диагностики и лечения (обзор). *Ж Теор Клин Мед.* 2020;1:90-96.
Axmedova DI, Ergasheva NN. Congenital intestinal obstruction in newborns: factors aggravating the course and outcome of the disease at the stages of diagnosis and treatment (review). *Zh Teor Klin Med.* 2020;1:90-96. (in Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=42619105>
10. Бабич И.И., Мельников Ю.Н. Особенности хирургического лечения детей с язвенно-некротическим энтероколитом. *Росс вестник дет хир анестезиол реаниматол.* 2019;2(9):29-34.
Babich I.I., Mel'nikov Yu.N. Features of surgical treatment of children with ulcerative necrotic enterocolitis. *Ross vestnik det xir anesteziol reanimatol.* 2019;2(9):29-34. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hirurgicheskogo-lecheniya-detej-s-yazvenno-nekroticheskim-enterokolitom>
11. Брагина И.О. Особенности хирургического лечения ребенка с vacter-ассоциацией. *Росс Педиатр Ж.* 2019;5(22):311-312.
Bragina IO. Features of surgical treatment of a child with vacter-association. *Ross Pediatr Zh.* 2019;5(22):311-312. (in Russ.).
https://www.rospej.ru/jour?locale=ru_RU
12. Топузов Э.Г., Шишкина Г.А., Петряшев А.В. Влияние воспалительного процесса в стенке толстой кишки на развитие несостоятельности анастомоза при резекциях прямой кишки по поводу рака. *Альманах Инст хир им. А.В. Вишневого.* 2018;1:194.
Topuzov EG, Shishkina GA, Petryashev AV. The effect of the inflammatory process in the colon wall on the development of anastomosis failure in rectal resections for cancer. *Al'manax Inst xir im. A.V. Vishnevskogo.* 2018;1:194. (in Russ.).
13. Шишкина Г.А., Топузов Э.Г., Петряшев А.В. Влияние операционного доступа на развитие несостоятельности швов сформированного анастомоза при резекциях прямой кишки по поводу рака. *Альманах Инст хир им. А.В. Вишневого.* 2018;1:290-291.
Shishkina GA, Topuzov EG, Petryashev AV. The effect of surgical access on the development of suture failure of the formed anastomosis in rectal resections for cancer. *Al'manax Inst xir im. A.V. Vishnevskogo.* 2018;1:290-291. (in Russ.).
14. Якубов Э.А., Хуррамов Ф.М., Норов М.М., Раджабова Ш.Г. Выбор хирургической тактики при болезни Гиршпрунга у детей. *Вест науки образ.* 2020;9-2(87):70-73.
Yakubov EA, Xurramov FM, Norov MM, Radzhabova ShG. The choice of surgical tactics in Hirschsprung's disease in children. *Ves. nauki obraz.* 2020;9-2(87):70-73. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-hirurgicheskoy-taktiki-pri-bolezni-girshprunga-u-detej>



15. Honore KD, Johansen MN, Rasmussen L, Zachariassen G. Stoma closure improves head circumference growth in very preterm infants after necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2021;31(06):504-508.
https://findresearcher.sdu.dk/ws/files/178330987/Endelige_artikel_version_3_1_revisioikh_gz_3.pdf
16. Гарманова Т.Н., Казаченко Е.А., Крылов Н.Н. Из истории хирургии: эволюция взглядов на формирование кишечной стомы. *Ист Мед.* 2019;2(6):151-159.
Garmanova TN, Kazachenko EA, Krylov NN. From the history of surgery: the evolution of views on the formation of an intestinal stoma. *Ist Med.* 2019;2(6):151-159. (in Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=39218985>
17. Главацкая Е.Н., Прибушенья О.В., Венчикова Н.А. Мекониевый перитонит: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Пренатал Диагност.* 2020;2(19):117-124.
Glavatskaya YeN, Pribushenya OV, Venchikova NA. Meconium peritonitis: literature review and own clinical observations. *Prenatal Diagnost.* 2020;2(19):117-124. (in Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=43358161>
18. Говорухина О.А. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у детей на современном этапе. *Нов Хир.* 2017;5(25):510-517.
Govoruxina OA. Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in children at the present stage. *Nov. Xir.* 2017;5(25):510-517. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-bolezni-girshprunga-u-detey-na-sovremennom-etape>
19. Chong S, Man Druten J, Briars G. Neonates living with an enterostomy after necrotizing enterocolitis is at high risk of severe underweight. *Eur J Pediatr.* 2019;178(12):1875-1881.
<https://doi.org/10.1007%2Fs00431-019-03440-6>
20. Wolf L, Gfrörer S, Figel H, Rolle U. Complications of newborn enterostomies. *World J Clin Cases.* 2018;6(16):1101-1110.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i16.1101>
21. Дегтярев Ю.Г. Врождённые аноректальные аномалии: дифференцированный подход к диагностике и лечению: экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.19. – Минск: Белорусский ГМУ, 2017. – С. 295.
Degtyarev YuG. Congenital anorectal abnormalities: a differentiated approach to diagnosis and treatment: experimental clinical study: abstract. [dissertation]. 14.01.19. – Minsk: Belorusskij GMU, 2017. – С. 295. (in Russ.).
<https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/14743/degtyarev.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. Bethell G, Kenny S, Corbett H. Complications associated with enterostomy and growth after reversal in infants. *ADC Fetal & Neonatal.* 2017;102(03):F230-F234.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311126>
23. Чепурной Г.И., Лейга А.В., Кацупеев В.Б. Изолированная илеоцекальная форма аганглиоза у новорожденного. *Дет Хир.* 2019;1(23):52-53.
Chepurnoj GI, Lejga AV, Kacupeev VB. Isolated ileocecal form of agangliosis in a newborn. *Det Khir.* 2019;1(23):52-53. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/izolirovannaya-ileotsekalnaya-forma-aganqlioza-u-novorozhdennogo>
24. Абдулжалилов М.К., Меджидов Р.Т., Абдуллаев М.Р. Инновационные технологии оптимизации репарации тонкокишечного анастомоза при кишечной непроходимости. Махачкала: Алеф, 2019. – С. 320.
Abdulzhililov MK, Medzhidov RT, Abdullaev MR. Innovative technologies for optimizing the repair of small intestinal anastomosis in intestinal obstruction. Makhachkala: Alef, 2019. – С. 320. (in Russ.). — ISBN: 978-5-00128-243-3.
<https://b.eruditor.link/file/2837414/>
25. Скобелев В.А., Разин М.П., Шеломенцев К.С. К проблеме лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Мед обр сегодня.* 2020;2(10):80-87.
Skobelev VA, Razin MP, Shelomencev KS. On the problem of treatment of necrotizing enterocolitis in newborns. *Med obr segodnya.* 2020;2(10):80-87. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/nekrotiziruyuschiy-enterokolit-eskalatsiya-hirurgicheskikh-resheniy>
26. Vogel I, Shattenkirk LDE, Venema E, Pandey K, de Jong JR, Tanis PJ, Gorter R, Van Heurn E, Musters GD, Derikx JPM. Major stoma-related morbidity in young children after stoma formation and closure: a retrospective cohort study. *J Pediatr Surg.* 2022;57(10):402-406.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.11.021>
27. Аверин В.И., Аксельров М.А., Дегтярев Ю.Г. Кишечные стомы у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020;112.
Averin VI, Aksel'rov MA, Degtyarev YuG. Intestinal stomas in children. – М.: GEOTAR-Media, 2020;112. (in Russ.). – ISBN 978-5-9704-5794-8.
[https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457948.html?custom_pat_file=rosmedlib&custom_pat_id=book.main_frame.\(id\)&custom_pat_use_id=book.main_frame.\(x\)&XPartner=medknigaservis](https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457948.html?custom_pat_file=rosmedlib&custom_pat_id=book.main_frame.(id)&custom_pat_use_id=book.main_frame.(x)&XPartner=medknigaservis)
28. Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А., Ералиева Л.Т. Кишечный анастомоз (обзор литературы). *Вестник КазНМУ.* 2018;2:20-22.
Fakhradiev IR, Almabaev YA, Eralieva LT. Intestinal anastomosis (literature review). *Vestnik KazNMU.* 2018;2:20-22. (in Russ.).
<https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2018/06/КИШЕЧНЫЙ-АНАСТОМОЗ-.pdf>
29. Шамсутдинова Т.В., Ахмедов Ф.М., Катина А.Ю. Клинический случай реализации патогенетических факторов язвенно-некротического энтероколита у недоношенного новорожденного. *Студ Вест.* 2019;15-1(65):83-87.
Shamsutdinova TV, Akhmedov FM, Katina AYU. A clinical case of the realization of pathogenetic factors of ulcerative necrotic enterocolitis in a premature newborn. *Stud Vest.* 2019;15-1(65):83-87. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskie-kriterii-razvitiya-nekrotiziruyushego-enterokolita-u-glubokonedonoshennyh-novorozhdennyh>
30. Козлов Ю.А., Подкаменев В.В., Новожилов В.А. Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017;752.
Kozlov YuA, Podkamenev VV, Novozhilov VA. Gastrointestinal obstruction in children: a national guideline. – М.: GEOTAR-Media, 2017;752. (in Russ.).
https://static.insales-cdn.com/files/1/3612/12095004/original/sod_nepr_zhkt_det.pdf

31. Каминский И.В. Десятилетний опыт применения кишечного шва на различных уровнях желудочно-кишечного тракта. *Хирургия. Прил к Consilium Medicum*. 2017;2:45-50.
Kaminskii IV. Ten years of experience in the use of intestinal suture at various levels of the gastrointestinal tract. *Khirurgiya. Pril k Consilium Medicum*. 2017;2:45-50. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/desyatiletniy-opyt-primeneniya-kishechnogo-shva-na-razlichnyh-urovnyah-zheludochno-kishechnogo-trakta>
32. Хамраев А.Ж., Каримов И.М., Хамроев У.А. Колостомия у детей. – Ташкент: Noshirlik Yod'dusi. 2017;170.
Khamraev AZh, Karimov IM, Khamroev UA. Colostomy in children. – Tashkent: Noshirlik Yod'dusi, 2017;170. (in Russ.).
<https://e-library.sammu.uz/uploads/books/monograph/Колостомия%20у%20детей-%20Хамраев%20А-Ж-%202017.pdf>
33. Новожилов В.А., Степанова Н.М., Козлов Ю.А. Коррекция персистирующей клоаки у детей: опыт и анализ результатов лечения. *Мед Альманах*. 2019;5-6(61):50-53.
Novozhilov VA, Stepanova NM, Kozlov YuA. Correction of persistent cloaca in children: experience and analysis of treatment results. *Med Al'manakh*. 2019;5-6(61):50-53. (in Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-persistiruyushey-kloaki-u-detey-opyt-i-analiz-rezultatov-lecheniya>
34. Ксёиз И.В., Гриценко Е.Н., Гриценко Н.И. Энтеростомия в комплексе хирургического лечения новорожденных с заболеваниями и пороками развития кишечника. *Хир дет возр*. 2018;2(59):81-84.
Ksenz IV, Gritsenko EN, Gritsenko NI. Enterostomy in the complex of surgical treatment of newborns with diseases and malformations of the intestine. *Khир det vozr*. 2018;2(59):81-84. (in Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=35539476>
35. Резанов П.А. Новые однорядные анастомозы в хирургии желудочно-кишечного тракта: результаты экспериментального изучения, оценка возможностей применения в клинике: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.9. – Симферополь: Крымский Федеральный Университет, 2023;154.
Rezanov PA. New single-row anastomoses in surgery of the gastrointestinal tract: results of experimental study, evaluation of the possibilities of application in the clinic. [dissertation]. 3.1.9. – Simferopol': Krymskii Federal'nyi Universitet, 2023;154. (in Russ.).
<https://bashgmu.ru/upload/Диссертация%20Резанов%20Павел%20Алексеевич%2014%20июн.pdf>
36. Мурзабекова Г.С., Успанова А.Б. Беременность и аноректальные пороки развития. *Репрод Мед*. 2021;1(46):71-74.
Murzabekova GS, Uspanova AB. Pregnancy and anorectal malformations. *Reprod Med*. 2021;1(46):71-74. (in Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM2021-1-6>



Информация об авторах:

Әшірбай Қ.С. (корреспондирующий автор) – неонатальный хирург, докторант 1 курса, Научный центр педиатрии и детской хирургии; Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77019467515, e-mail: kana_089@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-0364>;

Джумабеков А.Т. – доктор медицинских наук, профессор, проректор по клинической работе, Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017414437, e-mail: jumabekov@mail.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>.

Кусайнов А.З. – кандидат медицинских наук, Председатель правления, Научный центр педиатрии и детской хирургии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77751991411, e-mail: kusainov.abai67@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>;

Алтынбаева Г.Б. – PhD, руководитель педиатрического блока, Научный центр педиатрии и детской хирургии, Доцент кафедры, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77766338546, e-mail: gulmira_alтынbaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>;

Айтбаева Э.Б. – Старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины, Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012941817, e-mail: kz.elya.kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-0061>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Әшірбай Қ.С., Джумабеков А.Т., Алтынбаева Г.Б.

Проведение исследования – Әшірбай Қ.С., Джумабеков А.Т., Кусайнов А.З.

Валидация результатов – Әшірбай Қ.С., Алтынбаева Г.Б., Айтбаева Э.Б.

Написание черновика рукописи – Әшірбай Қ.С., Алтынбаева Г.Б.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание статьи.

Information about the authors:

K.S. Ashirbay (corresponding author) – Neonatal Surgeon, 1st-year Doctoral Student, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery; «Kazakhstan's School of Public Health» Kazakhstan Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77019467515, e-mail: kana_089@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-0364>;

A.T. Dzhumabekov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Clinical Work, «Kazakhstan's School of Public Health» Kazakhstan Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017414437, e-mail: jumabekov@mail.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>;

A.Z. Kusainov – Medical Sciences Candidate, Management Board Chairman, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery; Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77751991411, e-mail: kusainov.abai67@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>;

G.B. Altynbaeva – PhD, Head of the Pediatric Unit, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery; Associate Professor of the Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77766338546, e-mail: gulmira_alтынbaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>;

E.B. Aitbaeva – Senior Lecturer of the Fundamental Medicine Department, «Kazakhstan's School of Public Health» Kazakhstan Medical University, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77012941817, e-mail: kz.elya.kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-0061>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – K.S. Ashirbay, A.T. Dzhumabekov, G.B. Altynbaeva

Investigation – K.S. Ashirbay, A.T. Dzhumabekov, A.Z. Kusainov

Validation – K.S. Ashirbay, G.B. Altynbaeva, E.B. Aitbaeva

Writing – Original Draft Preparation – K.S. Ashirbay, G.B. Altynbaeva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

Асқазан-ішек жолдарының ақаулары бар жаңа туған нәрестелерде ішек стомасын шығару әдістерінің тиімділігін бағалау

Қ.С. Әшірбай^{1,2}, А.Т. Джумабеков², А.З. Кусаинов^{1,4}, Г.Б. Алтынбаева^{1,4},
А.А. Ерекешов¹, Э.Б. Айтбаева³, М.М. Калабаева¹, Г.Т. Каукенбаева^{1,4},
Н.Р. Шиланбаев¹, М. Жақсылық¹

¹Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті,
Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Нәрестелерде туа біткен ақауларды ерте диагностикалаудың және ішек жолдарының жедел хирургиялық патологиясын емдеудің заманауи әдістері ағзаның функцияларын қалпына келтіру және баланы жас кезеңдеріне сәйкес дамыту мақсатында уақтылы радикалды хирургиялық түзету мүмкіндігін алдын ала анықтайды. Ішек стомасы нәрестелерде кездесу жиілігі 30-50% емдеуінің құрамдас бөлігі болып табылады. Ішек стомасыз кез келген реконструктивтік отаны елестету мүмкін емес.

Зерттеудің мақсаты – ішек стомасын қою арқылы жаңа туған нәрестелердегі хирургиялық емдеу әдістеріне ретроспективті және проспективтік салыстырмалы талдау жүргізу.

Материалдар мен әдістері: «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ ауруханасының неонатология және неонатологиялық хирургия бөлімшесінде 2014-2023 жылдар аралығында барлығы 42 жаңа туған нәрестенің, туа біткен және жүре пайда болған ауруларына ретроспективті талдау жасалды.

Нәтижелері: Осылайша, көптеген жағдайларда педиатриялық тәжірибеде ішек стомасының пайда болуы уақытша болып табылады және ішек стомасының түрін және оны қалыптастыру әдістемесін таңдауда шешуші мәнге ие ішектің өткізгіштігін кейіннен қалпына келтіруді білдіреді. Дұрыс қалыптасқан стома өз функцияларын ауырлатпай орындауы керек, бірақ науқас баланың жағдайын жеңілдетеді. Алайда, бір қарағанда қарапайым болып көрінетін операция - ішек стомасын қолдану - әртүрлі техникалық қателермен және қателіктермен бірге жүруі мүмкін, бұл асқынулардың кең ауқымына әкеледі - минималдыдан ауырға дейін, науқастың өміріне қауіп төндіреді.

Қорытынды: Жаңа туылған нәрестелерде асқазан-ішек жолдарының жүре және туа пайда болған ақауларын ерте диагностикалау және қалпына келтіру пластикалық хирургиясын қолданудың арқасында, уақтылы перитонеальді-апоневротикалық сақинаны құру және жетілдіру отасы өз кезегінде өзінің оң нәтижесін (98,25%) берді. Осы әдісті қолдана отырып отадан кейінгі ерте және кеш асқынулардың алдын алуға мүмкіндік берді. Нәрестелер хирургиясы және оларға жасалатын хирургиялық емін жетілдіру және күтім технологиясының дамуымен бір мезгілде түзету емнің жақсы нәтижесін алуға мүмкіндік берді. Ұсынылған хирургиялық емдеудің нәтижесіне қатысты нәрестелер хирургиясының дәрігерлік қауымдастығының клиникалық тәжірибесін арттыру мақсатында осы мақала жазылуда.

Түйінді сөздер: стома, жаңа туған нәрестелер, стомалық асқынулар, хирургиялық дизайн, хирургиялық емдеу, перинатальды апоревротикалық сақина.

Оценка эффективности методов наложения кишечной стомы новорожденным с пороком желудочно-кишечного тракта

Қ.С. Әшірбай^{1,2}, А.Т. Джумабеков², А.З. Кусаинов^{1,4}, Г.Б. Алтынбаева^{1,4},
А.А. Ерекешов¹, Э.Б. Айтбаева³, М.М. Калабаева¹, Г.Т. Каукенбаева^{1,4},
Н.Р. Шиланбаев¹, М. Жақсылық¹

¹Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан;

²Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»,
Алматы, Республика Казахстан;

³Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

⁴Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Современные методы ранней диагностики врожденных пороков развития у младенцев и лечения острой хирургической патологии желудочно-кишечного тракта определяют возможность своевременной радикальной хирургической коррекции с целью восстановления функций организма и развития ребенка в соответствии с возрастными периодами. Кишечная стома у младенцев встречается в 30-50% случаев. Без кишечной стомы невозможно представить себе какую-либо реконструктивную операцию. **Цель исследования** – проведение сравнительного ретроспективного и проспективного анализа хирургического лечения новорожденных с наложением кишечной стомы.



Материалы и методы: В отделении неонатологии и хирургии новорожденных АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (Алматы, Казахстан) за период с 2014 по 2023 год проведен ретроспективный анализ врожденных и приобретенных заболеваний в общей сложности у 42 новорожденных.

Результаты: Таким образом, во многих случаях появление кишечной стомы в педиатрической практике носит временный характер и подразумевает последующее восстановление кишечной проницаемости, что имеет решающее значение при выборе типа кишечной стомы и методики ее формирования. Правильно сформированная стома должна выполнять свои функции без усугубления, но облегчать состояние больного ребенка. Однако кажущаяся на первый взгляд простая операция – использование кишечной стомы, может сопровождаться различными техническими погрешностями, что приводит к широкому спектру осложнений, от минимальных до тяжелых, ставящих под угрозу жизнь пациента.

Заключение: Благодаря применению ранней диагностики и пластической хирургии для восстановления врожденных и приобретенных дефектов желудочно-кишечного тракта у новорожденных, своевременная операция по созданию и улучшению брюшинно-апоневротического кольца, в свою очередь, дала положительный результат (98,25%). Используя этот метод, удалось предотвратить ранние и поздние послеоперационные осложнения. Хирургия новорожденных и совершенствование проводимого на них хирургического лечения и одновременная корректировка с развитием технологии ухода позволили получить хороший результат лечения. Эта статья написана с целью улучшения клинического опыта Ассоциации детской хирургии в отношении результатов предлагаемого хирургического лечения.

Ключевые слова: Стома, новорожденные, осложнения стомы, хирургический дизайн, хирургическое лечение, брюшинно-апоневротическое кольцо.

Для цитирования: Эшірбай Қ.С., Джумабеков А.Т., Кусаинов А.З., Алтынбаева Г.Б., Ерекешов А.А., Айтбаева Э.Б., Калабаева М.М., Каукенбаева Г.Т., Шиланбаев Н.Р., Жақсылық М. Оценка эффективности методов наложения кишечной стомы новорожденным с пороком желудочно-кишечного тракта. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:122-130.
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.122-130>

Gastrointestinal stoma performed in newborns with gastrointestinal tract defects methods effectiveness evaluation

**K.S. Ashirbay^{1,2}, A.T. Dzhumabekov², A.Z. Kusainov^{1,4}, G.B. Altyntbaeva^{1,4},
E.B. Aitbaeva³, A.A. Erekeshev¹, M.M. Kalabaeva¹, G.T. Kaukenbaeva^{1,4},
N.R. Shilanbaev¹, M. Zhaksylyk¹**

¹Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Kazakhstan's School of Public Health» Kazakhstan Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Modern methods of early diagnosis of birth defects in infants and treatment of acute surgical pathology of the intestinal tract determine the possibility of rapid radical surgical correction to restore body functions and development of the child in accordance with age periods. Intestinal stoma in infants, the incidence is 30-50%. Without an intestinal stoma, it is impossible to imagine any kind of reconstructive homeland.

The study aimed to conduct a comparative retrospective and prospective analysis of surgical treatment in newborns with the imposition of an intestinal stoma.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed data on congenital and acquired diseases in 42 newborns treated at the Neonatology and Neonatal Surgery Department of the Hospital of Pediatrics and Pediatric Surgery, JSC (Almaty, Kazakhstan) from 2014 to 2023.

Results: Thus, in many cases, the appearance of an intestinal stoma in pediatric practice is temporary and implies the subsequent restoration of intestinal permeability, which is of decisive importance in choosing the type of intestinal stoma and the methodology for its formation. A properly formed stoma should perform its functions without aggravation, but alleviate the condition of a sick child. However, an operation that seems simple at first glance, the use of an intestinal stoma, may be accompanied by various technical errors, leading to a wide range of complications, from minimal to severe, that put the patient's life at risk.

Conclusion: Due to the use of early diagnosis and plastic surgery to restore congenital and acquired defects of the gastrointestinal tract in newborns, timely surgery to create and improve the peritoneal aponeurotic ring, in turn, gave a positive result (98.25%). Using this method, it was possible to prevent early and late postoperative complications. The surgery of newborns and the improvement of surgical treatment performed on them and the simultaneous adjustment with the development of care technology allowed a good result of treatment. This article is written with the objective of improving the clinical experience of the Pediatric Surgery Association with respect to the results of the proposed surgical treatment.

Keywords: Stoma, newborns, stoma complications, surgical design, surgical treatment, perinatal aponeurotic ring.

How to cite: Ashirbay KS, Dzhumabekov AT, Kusainov AZ, Altyntbaeva GB, Aitbaeva EB, Erekeshev AA, Kalabaeva MM, GT Kaukenbaeva, Shilanbaev NR, Zhaksylyk M. Gastrointestinal stoma performed in newborns with gastrointestinal tract defects methods effectiveness evaluation. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:122-130.
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.122-130>

Кіріспе: Нәрестелерде туа біткен ақауларды ерте диагностикалаудың және ішек жолдарының жедел хирургиялық патологиясын емдеудің заманауи әдістері ағзаның функцияларын қалпына келтіру және баланы жас кезеңдеріне сәйкес дамыту мақсатында уақтылы радикалды хирургиялық түзету мүмкіндігін алдын ала анықтайды. Ішек стомасы нәрестелерде кездесу жиілігі 30-50% емдеуінің құрамдас бөлігі болып табылады. Ішек стомасыз кез келген реконструктивтік отаны елестету мүмкін емес [1, 2, 3].

Дегенмен, ерте жастағы балалардағы ішек патологиясын кешенді зерттеу диагностиканың және хирургиялық тактиканың барлық негізгі аспектілері шешілді деп айтуға мүмкіндік бермейді. Осы уақытқа дейін паллиативтік хирургиялық араласулар, жас балалардағы асқазан-ішек жолдарының патологиясын хирургиялық түзету кезеңі ретінде өте өзекті болып қала береді және олармен байланысты көптеген мәселелер белсенді түрде талқылануда. Ең қиыны - уақытша ішек стомасының мәселесі. Ішек стомасы жедел жағдайда таңдау операциясы және асқазан-ішек жолын пластикалық қайта құру кезеңдерінің бірі болуы мүмкін [4, 5, 6].

АҚШ-тың 2019 жылғы мақаласында «ішек фистуласы әрқашан негізгі патологияны хирургиялық емдеуден кейінгі немесе оны емдеудің сатысы болып табылатын аурудың асқинуы болып табылады» [6-8]. Кішкентай балаларда бұл іш қуысының шұғыл процестері, көбінесе туа біткен даму ақаулары негізінде пайда болады [7, 8, 9, 10].

Соңғы 10 жылда асқазан-ішек жолдарының ақаулары 10% жағдайда ерте жастағы балалардағы перитониттің негізгі себебі болып табылады [9, 10]. Әдебиеттерге шолу барысында, асқазан-ішек жолдарының тесілуі механикалық ішек өтімсіздігі ақауларында байқалады (ішек атрезиясы, меконий өтімсіздігі, Гиршпрунг ауруы, ішектің ернеулері, қысылған жарық), АГЖ жолдарының қабырғасының сегменттік кемістіктері [11, 12, 13].

Дегенмен, жас балалардағы жасанды фистулаларға (ішек стомасы) көзқарас бүгінгі күнге дейін түсініксіз

болып қала беруде. Бұл ішек стомасын салуға, оны жою, өмір сүру ұзақтығына, енгізу және жабу әдістеріне қатысты нақты көрсеткіштердің болмауына байланысты. Сонымен қатар, ішек стомасы операциядан кейінгі ерте және кеш асқинуларды тудыруы мүмкін [14, 15, 16, 17]. Қайталанатын реконструкциялық хирургиялық қиыншылық тудыруы мүмкін [18].

Зерттеу мақсаты – ішек стомасын қою арқылы жаңа туған нәрестелердегі хирургиялық емдеуге ретроспективті және перспективалық салыстырмалы талдау жүргізу.

Материалдар мен әдістері: Педиатрия және балалар хирургия ауруханасының неонатология және неонатальды хирургия бөлімшесінде 2014 - 2023 жылдар аралығындағы жалпы саны 42 жаңа туған нәресте туа және жүре пайда болған аурулар бойынша ем алған.



Сурет 1 – Нәрестелердегі ақаудың жынысқа байланысты кездесуі
Figure 1 – Gender-related occurrence of malformations in infants

1 сурет бойынша қортынды жасайтын болсақ, жыныс бойынша ұл балаларда 48% кездессе, ал қыз балаларда- 52% кездесетіні анық, яғни жынысқа қатысты айтарлықтай айырмашылық жоқ.

Кесте 1 – Жаңа туған нәрестелерді жүктілік мерзімі бойынша жіктеу

Жүктілік мерзімі бойынша жіктеу	27 - 29 апта	30 – 35 апта	36 – 39 апта	40 – 42 апта
Бала саны	3	7	26	6

Table 1 – Classification of newborns by gestational age

Classification by gestational age	27 – 29 weeks	30 – 35 weeks	36 – 39 weeks	40 – 42 weeks
Number of newborns	3	7	26	6

Қарастырылған науқастар бойынша шала туылудың минимальды көрсеткіші - 27 (2,3%) апта, ал туу мерзімінің жиі көрсеткіші 36-39 (62%) апта.

Кесте 2 – Жаңа туған нәрестелерді салмағы бойынша жіктеу

Салмақ бойынша жіктеу	1000-1499 гр	1500-1999 гр	2000-2499 гр	2500-2999 гр	3000-3499 гр	3500-3999 гр	4000 гр
Бала саны	4	1	4	8	13	9	3

Table 2 – Classification of newborns by weight

Classification by weight	1000-1499 gr	1500-1999 gr	2000-2499 gr	2500-2999 gr	3000-3499 gr	3500-3999 gr	4000 gr
Number of newborns	4	1	4	8	13	9	3

Кесте бойынша 4 салмағы төмен шала туған нәрестелер. Ал 4 бала орташа дәрежедегі нәрестелер.



Кесте 3 – Жаңа туған нәрестелерді нозология бойынша жіктеу

№	Нозология	абс	%
1	Аноректалды ақау	17	40.4%
2	Некротикалық энтероколит	5	12%
3	Гиршпруг ауруы	5	12%
4	Туа пайда болған жіңішке ішек атрезиясы	1	2,4%
5	Туа пайда болған жуан ішек атрезиясы	1	2,4%
6	Туа пайда болған жуан ішек стенозы	1	2,4%
7	Қуықтың клокалды экстрофиясы	5	12%
8	Туа пайда болған мықын ішек атрезиясы	3	7%
9	Персистирленген клоака	3	7%
10	Меккель дивертикулы	1	2,4%
	Жалпы саны	42	100%

Table 3 – Classification of newborns by nosology

№	Nosology	abs	%
1	Anorectal defect	17	40.4%
2	Necrotic enterocolitis	5	12%
3	Hirschsprung's disease	5	12%
4	Congenital small bowel atresia	1	2.4%
5	Congenital colon atresia	1	2.4%
6	Congenital colon stenosis	1	2.4%
7	Cloacal exstrophy of the bladder	5	12%
8	Congenital ileal atresia	3	7%
9	Persistent cloaca	3	7%
10	Meckel's diverticulum	1	2.4%
	Total number	42	100%

3-кесте жаңа туған нәрестелерді нозология бойынша жіктеуде нозологиялардың ішінде бірінші орында аноректалды аймақтың ақауы (40,4%), одан кейін некротикалық энтероколит, қуықтың клокалды экстрофиясы және Гиршпрунг ауруы (12%), үшінші туа пайда болған мықын ішек атрезиясы, персистирленген клоака (7%).

Кесте 4 – Нәрестелерді ота алдында аспаптық зерттеу

№	Аспап атауы	Анорек- талды ақау	Некроти- калық эн- тероколит	Гиршпруг ауруы	Туа пайда болған жіңішке ішек атрезиясы	Туа пайда болған жуан ішек атрезиясы	Қуықтың клокалды экстрофиясы
1	Іш қуысының рентгенографиясы	+	+	+	+	+	+
2	Ирригография		+	+	+	+	
3	Вангенстин әдісі	+					
4	АДЖ рентген контрасты зерттеу		+	+	+	+	+

Table 4 – Instrumental examination of babies before surgery

№	Tool name	Anorectal defect	Necrotic enterocolitis	Hir- schsprung's disease	Congenital small bowel atresia	Congenital colon atresia	Cloacal exstrophy of the bladder
1	Abdominal X-ray	+	+	+	+	+	+
2	Irrigraphy		+	+	+	+	
3	Wangenstein's method	+					
4	X-ray contrast study of the gastro- intestinal tract		+	+	+	+	+

Барлық нәрестелерге ота алдындағы дайындық ретінде және диагнозды нақтылау үшін керекті аспаптық зерттеу жүргізіледі.

Кесте 5 – Ота түрлері және жылдар бойынша кездесуі

№	Отаның атауы	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Барлығы
1	Ілмекті колостомия				1		1					2
2	Терминальды колостомия	1	1			1			5	1	3	12
3	Бөліктік колостомия	1		3	4	3	1		2		2	16
4	T – тәріздес илеостомия	1					1					2
5	Терминальды илеостомия		1	2	1				1	2	1	8
6	Бөліктің илеостомия				1							1
7	Бөліктік энтеростомия	1										1
	Жалпы саны	4	2	5	7	4	3		8	3	6	42

Table 5 – Types of surgery and occurrence by year

№	Name of the surgery	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
1	Loop colostomy				1		1					2
2	Terminal colostomy	1	1			1			5	1	3	12
3	Segmental colostomy	1		3	4	3	1		2		2	16
4	T-shaped ileostomy	1					1					2
5	Terminal ileostomy		1	2	1				1	2	1	8
6	Segmental ileostomy				1							1
7	Segmental enterostomy	1										1
	Total number	4	2	5	7	4	3		8	3	6	42

Кесте 5 қысқаша мағұлат беретін болсақ жалпы отаны алатын болсақ бөліктік колостомия отасы көп жасалған. Айта кететін жайт осы 10 жыл ішінде 2021 жылы нәрестелерде ақау кездесуі жиілеген, сол себепті де ота көрсеткіші артқан.

Кесте 6 – Нәрестелердегі қосарланған ақаулар мен кездесу жиілігінің жіктелімі

№	Басқа ақаумен қосарлануы	абс	%
1	Церебральды депрессия	13	31
2	Неонаталды сарғаю	6	14,3
3	Ашық сопақша терезе	3	7,2
4	Көз торының ангиопатиясы	4	9,5
5	Шала туылған нәрестелердің ретинопатиясы	4	9,5
6	Туа біткен пневмония	2	4,7
7	Некротикалық энтероколит	2	4,7
8	Бронхо-өкпелік дисплазия	2	4,7
9	Бас миының перинатальді ишемиясы	14	33,3
10	Көз торының ангиоспазмы	5	12
11	Жүрекше аралық перденің ақауы	8	19
12	Ашық артериалды өзек	9	21,4
13	Омыртқаның туа пайда болған деформациясы	1	2,4
14	Теміртапшылық анемия	2	4,7
15	Эписпадия	1	2,4
16	Spina bifida	1	2,4
17	Он екі елі ішек атрезиясы	1	2,4
18	Сепсис	2	4,7
19	Бүйрек агенезиясы	1	2,4
20	Бас миының қарынша ішілік қан кетуі	4	9,5
21	Гидронефроз	1	2,4
22	Созылмалы пиелонефрит	1	2,4
23	Екіншілік коагулопатия	4	9,5
24	Туа пайда болған ұршықтың шығуы	1	2,4
25	Қарынша аралық перде ақауы	2	4,7
26	Туа пайда болған кіндік жарығы	1	2,4
27	Фало Тетрадасы	1	2,4
28	Екіншілік тромбоцитопения	4	9,5
29	Трисомия 21	1	2,4



Table 6 – Classification of double malformations and frequency of occurrence in infants

№	Combined with another defect	abs	%
1	Cerebral depression	13	31
2	Neonatal jaundice	6	14.3
3	Open oval window	3	7.2
4	Retinal angiopathy	4	9.5
5	Retinopathy of prematurity	4	9.5
6	Congenital pneumonia	2	4.7
7	Necrotic enterocolitis	2	4.7
8	Broncho-pulmonary dysplasia	2	4.7
9	Perinatal brain ischemia	14	33.3
10	Retinal angiospasm	5	12
11	Atrial septal defect	8	19
12	Open ductus arteriosus	9	21.4
13	Congenital deformation of the spine	1	2.4
14	Iron deficiency anemia	2	4.7
15	Epispadias	1	2.4
16	Spina bifida	1	2.4
17	Duodenal atresia	1	2.4
18	Sepsis	2	4.7
19	Renal agenesis	1	2.4
20	Intraventricular hemorrhage of the brain	4	9.5
21	Hydronephrosis	1	2.4
22	Chronic pyelonephritis	1	2.4
23	Secondary coagulopathy	4	9.5
24	Emergence of the embryo after birth	1	2.4
25	Ventricular septal defect	2	4.7
26	Congenital umbilical hernia	1	2.4
27	Tetrad of Fallot	1	2.4
28	Secondary thrombocytopenia	4	9.5
29	Trisomy 21	1	2.4

Нәрестелерде қосарланған ақаулардың ішінде бірінші орында бас миының перинатальды ишемиясы (33,3%), екінші орында церебральды депрессия (31%) және де генетикалық ақау (2,4%) бір балада анықталған (Кесте 6).

Кесте 7 – Отадан кейінгі асқынулар туралы мағлұмат

№	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Ілмекті колостомия			Стома айнала-сындағы жылдан көз 1 бала			Стома-ның тарылуы 1 бала				
Терминальды колостомия	Стома айнала-сындағы жарық 1 бала			стоманың эвентрациясы 1 бала	шығарылған стоманың стенозы 1 бала					Стома-дан қан кету 1 бала
Бөліктік колостомия		Стома айнала-сындағы жарық 1 бала		Шығарылған стоманың некрозы 1 бала	Стома-дан қан кету 2 бала					
T – тәріздес илеостомия	Стома айнала-сындағы қабыну (дерматит) 1 бала			Стома айнала-сындағы қабыну (дерматит) 2 бала	Стома-ның тарылуы 1 бала	Шығарылған стоманың стенозы 1 бала.				
Терминальды илеостомия			Стома-ның эвентрациясы 1 бала					Стома айнала-сындағы қабыну (дерматит) 1 бала		

Table 7 – Information on postoperative complications

№	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Loop colostomy			Snake eyes around the stoma 1 child			Stoma narrowing 1 child				
Terminal colostomy	Light around the stoma 1 child			Eventration of stoma 1 child	Stenosis of the removed stoma 1 child					Bleeding from stoma 1 child
Partial colostomy		Light around the stoma 1 child		Necrosis of removed stoma 1 child	Bleeding from stoma 2 children					
T-shaped ileostomy	Inflammation around the stoma (dermatitis) 1 child			Inflammation around the stoma (dermatitis) 2 children	Narrowing of the stoma 1 child	Stenosis of the removed stoma 1 child				
Terminal ileostomy			Eventration of stoma 1 child					Inflammation around the stoma (dermatitis) 1 child		

Талқылау: Жалпылама айтатын болсақ осы 10 жылдың ретроспективті талдау қортындысы бойынша 42 нәрестеге ішек стомасын салу бойынша хирургиялық ота жасалған. Ішек стомасын салу отасы бойынша нәрестелерді екі үлкен топқа бөлінді. Алайда осы 42 балада хирургиялық отадан кейінгі кезеңіне үңілетін болсақ 15 (35,7%) балада ерте және кеш хирургиялық асқынулар байқалған. 2021 жылдан бастап жаңа туған нәрестелерге ішек стомасын салудың хирургиялық емі жетілдірілді: нәрестелерге ішастар апоневротикалық сақина құру арқылы ішек стомасын салу отасы жасалды, барлығы 17 нәресте. Осы 17 нәрестенің ішінде ерте хирургиялық асқыну 2 (4,7%) нәрестеде анықталды. Бұл тәсілдің негізі ұстанымы бойынша алғашқыда стоманың жоспарланған орнында тері тілігі жасалады. Келесі қадамда құрсақ қуысына ену камтамасыз етіледі. Осыдан кейін, сақина жасау үшін перитонеальды-апоневротикалық тігістер салынады. Содан кейін ішектің жоспарланған бөлімі сақинадан шығарылып, алдын-ала салынған перитонеальды-апоневротикалық тігіске бекітіледі. Аталған тәсілдің артықшылығы бірінші орында сақина құрылып, осы сақинаның ішекке отырғызылуын алдын ала бағалауға мүмкіндік береді. Ота барысында сақинаға бекітілген ішектің қысылғанын немесе қан тамыр жүйесінің трофикасының жұмысын ота үстінде бағалауға болады.

Отадан кейінгі кезеңде барлық нәрестелер жан сақтау бөліміне аустырып, қарқынды ем жүргізілді. Осы жасалынған отадан кейінгі жарақат орны біріншілік тігіспен жазылды. Тамақтану операциядан 3-6 сағаттан кейін басталды. Алайда негізгі ауруының ауыр болуына байланысты және шала туылуына байланысты 3 нәрестеде өлім себебі анықталды, бұл барлық қарастырылған нәрестелердің 7,2% құрайды. 2 нәрестенің клиникалық диагнозы некротикалық энтероколит, 1 нәрестенің клиникалық диагнозы клоакалды экстрофия. Екі нәресте 2021 жылы, ал бір нәресте 2017 жылы қайтыс болған. Өлімнің

негізгі себебі отаға дейінгі бауыр – бүйрек жеткіліксіздігі сепсис, септикалық шок.

Қорытынды: Жаңа туылған нәрестелерде асқазан-ішек жолдарының жүре және туа пайда болған ақауларын ерте диагностикалау және қалпына келтіру пластикалық хирургиясын қолданудың арқасында, уақытылы перитонеальды-апоневротикалық сақинаны құру және жетілдіру отасы өз кезегінде өзінің оң нәтижесін (98,25%) берді. Осы әдісті қолдана отырып отадан кейінгі ерте және кеш асқынулардың алдын алуға мүмкіндік берді. Нәрестелер хирургиясы және оларға жасалатын хирургиялық емін жетілдіру және күтім технологиясының дамуымен бір мезгілде түзету емнің жақсы нәтижесін алуға мүмкіндік берді. Ұсынылған хирургиялық емдеудің нәтижесіне қатысты нәрестелер хирургиясының дәрігерлік қауымдастығының клиникалық тәжірибиесін арттыру мақсатында осы мақала жазылуда.

Получено/Received/Жіберілді: 31.01.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданды: 27.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024



ӘДЕБИЕТТЕР/REFERENCES

1. Massenga A, Chibwae A, Nuri AA, Bugimbi M, Munisi YK, Mfinanga R, Chalya PL. Indications for and complications of intestinal stomas in the children and adults at a tertiary care hospital in a resource-limited setting: a Tanzanian experience. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):157.
<https://doi.org/10.1186/s12876-019-1070-5>
2. Wasserman MA, McGee MF. Preoperative Considerations for the Ostomate. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(3):157-161.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1598155>
3. Krishnamurthy DM, Blatnik J, Mutch M. Stoma Complications. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(3):193-200.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1598160>
4. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal Physiology and Function. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:1-16.
https://doi.org/10.1007/164_2016_118
5. Carreiro AL, Dhillon J, Gordon S, Higgins KA, Jacobs AG, McArthur BM, Redan BW, Rivera RL, Schmidt LR, Mattes RD. The Macronutrients, Appetite, and Energy Intake. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:73-103.
<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-121415-112624>
6. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, Ben-Ishay O, Rubinstein C, Balogh ZJ, Civil I, Coccolini F, Leppaniemi A, Peitzman A, Ansaloni L, Sugrue M, Sartelli M, Di Saverio S, Fraga GP, Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38.
<https://doi.org/10.1186/s13017-017-0150-5>
7. Collins JT, Nguyen A, Badireddy M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2024. Bookshelf ID: NBK459366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083773/>
8. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>
9. Karatay E, Ekcı B, Javadov M. Should Surgeons Evaluate the Anatomy of Drummond Marginal Artery and Riolan's Arch Preoperatively? *Surg Technol Int.* 2020;37:102-106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32819026/>
10. Ambe PC, Kurz NR, Nitschke C, Odeh SF, Möslein G, Zirngibl H. Intestinal Ostomy. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(11):182-187.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0182>
11. Lopez MP, Encila VI, Alamo SG, Monroy HJ, Roxas MF. Anorectal malformations: definitive surgery during adulthood. *Tech Coloproctol.* 2017;21(2):111-118.
<https://doi.org/10.1007/s10151-016-1577-3>
12. Tsujinaka S, Tan KY, Miyakura Y, Fukano R, Oshima M, Konishi F, Rikiyama T. Current Management of Intestinal Stomas and Their Complications. *J Anus Rectum Colon.* 2020;4(1):25-33.
<https://doi.org/10.23922/jarc.2019-032>
13. Iqbal U, Green JB, Patel S, Tong Y, Zebrower M, Kaye AD, Urman RD, Eng MR, Cornett EM, Liu H. Preoperative patient preparation in enhanced recovery pathways. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(1):S14-S23.
https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_54_18
14. Arolfo S, Borgiotto C, Bosio G, Mistrangelo M, Allaix ME, Morino M. Preoperative stoma site marking: a simple practice to reduce stoma-related complications. *Tech Coloproctol.* 2018;22(9):683-687.
<https://doi.org/10.1007/s10151-018-1857-3>
15. Whitehead A, Cataldo PA. Technical Considerations in Stoma Creation. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(3):162-171.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1598156>
16. Ferrara F, Parini D, Bondurri A, Veltri M, Barbierato M, Pata F, Cattaneo F, Tafuri A, Forni C, Roveron G, Rizzo G, Multidisciplinary Italian Study group for STOMas (MISSTO). Italian guidelines for the surgical management of enteral stomas in adults. *Tech Coloproctol.* 2019;23(11):1037-1056.
<https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000745>
17. Theofanis G, Saedon M, Kho SH, Mulita F, Germanos S, Leung E. Avoiding emergency stoma surgery with the use of sugar. *Br J Nurs.* 2017;26(22):S24-S26.
<https://doi.org/10.12968/bjon.2017.26.22.S24>
18. Steinhagen E, Colwell J, Cannon LM. Intestinal Stomas-Postoperative Stoma Care and Peristomal Skin Complications. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(3):184-192.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1598159>

Авторлар туралы мәліметтер:

Әшірбай Қ.С. (хат жазушы автор) – неонатальды хирург, 1 курс докторанты, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77019467515, e-mail: kana_089@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-0364>;

Джумабеков А.Т. – медицина ғылымдарының докторы, профессор, клиникалық жұмыстар жөніндегі проректоры, «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77017414437, e-mail: jumabekov@mail.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>;

Қусайнов А.З. – медицина ғылымдарының кандидаты, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, тел. +77751991411, e-mail: kusainov.abai67@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>;

Алтынбаева Г.Б. – PhD, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы; Педиатрия болғының басшысы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, кафедра доценты, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77766338546, e-mail: gulmira_altynbayeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>;

Ерекешов А.А. – медицина ғылымдарының кандидаты, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, тел. +77017951135, e-mail: ayerekeshov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7793-9497>;

Айтбаева Э.Б. – жоғары медицина мектебінің іргелі медицина кафедрасының аға оқытушысы, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77012941817, e-mail: kz.elya.kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-0061>;

Калабаева М.М. – хирургия №1 бөлімшесінің меңгерушісі, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77013227648, e-mail: kalabaeva.m.m@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>;

Каукенбаева Г.Т. – неонатальды хирург, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы; 2 курс докторанты, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77052318408, e-mail: kaukenbaeva.gulmira@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>;

Шиланбаев Н.Р. – Эндоскопия секторының меңгерушісі, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77018996100, e-mail: nisha89@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-7217>;

Жақсылық М. – балалар хирургиясының 1 курс резиденті, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: medetzhaksylyk@gmail.com, тел. +77474802740, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4636-0630>.

Авторлардың қосқан үлесі:

Тұжырымдаманы әзірлеу, ғылыми жобаны әкімшілік басқару, қолжазба жазу – қарау және редакциялау – Әшірбай Қ.С., Джумабеков А.Т., Алтынбаева Г.Б., Шиланбаев Н.Р.

Зерттеуді жүргізу – Әшірбай Қ.С., Джумабеков А.Т., Қусаинов А.З., Ерекешов А.А.

Нәтижелерді растау – Әшірбай Қ.С., Алтынбаева Г.Б., Айтбаева Э.Б., Каукенбаева Г.Т., Шиланбаев Н.Р., Жақсылық М.

Қолжазба жобасын жазу – Түпнұсқа жобасын дайындау – Әшірбай Қ.С., Алтынбаева Г.Б., Калабаева М.М.

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Information about the authors:

K.S. Ashirbay (corresponding author) – neonatal surgeon, 1st-year doctoral student, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery; «Kazakhstan's School of Public Health» Kazakhstan Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77019467515, e-mail: kana_089@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-0364>;

A.T. Dzhumabekov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Clinical Work, «Kazakhstan's School of Public Health» Kazakhstan Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017414437, e-mail: jumabekov@mail.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>;

A.Z. Kusainov – Medical Sciences Candidate, Board Chairman, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery Chairman, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77751991411, e-mail: kusainov.abai67@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>;

G.B. Altyntaeva – PhD, Head of the pediatric unit, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Associate Professor of the Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77766338546, e-mail: gulmira_altyntaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>;

A.A. Erekeshev – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chairman of the Board, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017951135, e-mail: ayerekeshev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7793-9497>;

E.B. Aitbaeva – Senior Lecturer, Fundamental Medicine Department, «Kazakhstan's School of Public Health» Kazakhstan Medical University, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77012941817, e-mail: kz.elya.kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-0061>;

M.M. Kalabaeva – Head of the Surgery No. 1 Department, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77013227648, e-mail: kalabayeva.m.m@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-3713>;

G.T. Kaukenbaeva – Neonatal Surgeon, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77052318408, e-mail: kaukenbaeva.gulmira@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>;

N.R. Shilanbaev – Head of the Endoscopy Department, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77018996100, e-mail: nisha89@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-7217>;

M. Zhaksylyk – First-year resident in pediatric surgery, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77474802740, e-mail: medetzhaksylyk@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4636-0630>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – K.S. Ashirbay, A.T. Dzhumabekov, G.B. Altyntaeva, N.R. Shilanbaev

Investigation – K.S. Ashirbay, A.T. Dzhumabekov, A.Z. Kusainov, A.A. Erekeshev

Validation – K.S. Ashirbay, G.B. Altyntaeva, E.B. Aitbaeva, G.T. Kaukenbaeva, N.R. Shilanbaev, M. Zhaksylyk

Writing – Original Draft Preparation – K.S. Ashirbay, G.B. Altyntaeva, M.M. Kalabaeva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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



<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.131-137>

УДК: 616-433.9

Clinical Case
Случай из практики

Клинический случай гиперандрогении у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга

М.А. Бакиржан¹, М.К. Кожемжарова¹, Г.С. Куанышбаева¹,
Г.Н. Досжанова¹, А.Д. Каркабаева¹

¹Медицинский Университет Астана, Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Синдром гиперандрогении (СГА) представляет собой группу эндокринных нарушений, характеризующихся увеличенным уровнем мужских гормонов (андрогенов) у женщин. СГА имеет большую социально-общественную значимость. Актуальность изучения СГА определяется рядом факторов: большой распространенностью (свыше 10% в женской популяции), значимым влиянием на качество жизни, связью с эндокринной формой бесплодия, а также высокой частотой сопутствующих метаболических заболеваний (ожирение, сахарный диабет типа 2, атеросклероз). Клинические проявления гиперандрогенизма включают гирсутизм, себорею, акне, андрогенную алопецию и вирилизацию.

Цель исследования – рассмотреть дифференциальную диагностику гиперандрогенных состояний при различных эндокринопатиях на примере клинического случая СГА у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга.

Материалы и методы: В данной статье рассмотрен клинический случай СГА у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга. Пациентка обратилась к врачу косметологу с жалобами на акне, гирсутизм и прибавку в весе на 20 кг. Появление симптомов значительно повлияло на психологическое состояние пациентки, так как до болезни девушка работала моделью. В связи с неэффективностью медикаментозной терапии, а также различных косметологических манипуляций и добавлением таких симптомов, как одутловатость лица, жировые отложения на шее и плечах, растяжки в подмышечной области, была направлена к эндокринологу.

Результаты: В ходе дифференциальной диагностики, учитывая синдром гиперандрогении и опираясь на клинические признаки гиперкортизолизма, пациентке была диагностирована болезнь Иценко-Кушинга.

Заключение: Так как фенотип данного синдрома достаточно обширный и встречаемость акне превышает встречаемость гирсутизма, пациенты могут долгое время лечиться только у косметолога или дерматолога. Точная и структурированная диагностика позволяет избежать задержки в установлении правильного диагноза и начать целенаправленное лечение, а также предупредить возможные осложнения. Индивидуализированный подход к СГА играет ключевую роль в обеспечении оптимального клинического и психологического исхода для пациентов.

Ключевые слова: Синдром гиперандрогении, дифференциальная диагностика, гирсутизм, болезнь Иценко-Кушинга.

Для цитирования: Бакиржан М.А., Кожемжарова М.К., Куанышбаева Г.С., Досжанова Г.Н., Каркабаева А.Д. Клинический случай гиперандрогении у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:131-137. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.131-137>

Clinical case of hyperandrogenism in a patient with Itsenko-Cushing disease

М.А. Bakirzhan¹, М.К. Kozhemzharova¹, G.S. Kuanysbbaeva¹,
G.N. Doszhanova¹, A.D. Karkabaeva¹

¹Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Hyperandrogenism syndrome (HAS) is a group of endocrine disorders characterized by increased levels of male hormones (androgens) in women. HAS has excellent social and public significance, and the relevance of studying HAS is determined by several medical factors: high prevalence (over 10% in the female population), [1] significant impact on the quality of life, connection with the endocrine form of infertility, as well as the high frequency of concomitant metabolic diseases (obesity, diabetes mellitus - type 2 diabetes, atherosclerosis). Clinical manifestations of hyperandrogenism include hirsutism, seborrhea, acne, androgenetic alopecia, and virilization.

The study aimed to consider the differential diagnosis of hyperandrogenic conditions in various endocrinopathies on the example of a clinical case of HAS in a patient with Itsenko-Cushing disease.

Materials and Methods: This article reviews a clinical case associated with HAS in a patient with Cushing disease. The patient consulted a cosmetologist with complaints of acne, hirsutism, and weight gain of 20 kg, which is a common manifestation of this syndrome. The manifestation of symptoms significantly affected the psychological state of the patient, just as before the illness, the girl worked as a model. Due to the ineffectiveness of drug therapy as well as various cosmetic procedures and the increase in symptoms such as facial puffiness, fat deposits on the neck and shoulders, and stretch marks in the armpit area, she was referred to an endocrinologist.

Results: During the differential diagnosis, taking into account the hyperandrogenism syndrome and based on the clinical signs of hypercortisolism, the patient was diagnosed with Itsenko-Cushing disease.

Conclusion: Since the phenotype of this syndrome is quite extensive, and the incidence of acne exceeds the incidence of hirsutism, patients can, therefore, be treated for a long time only by a cosmetologist or dermatologist. An accurate and structured diagnosis prevents delays in establishing the correct diagnosis, beginning targeted treatment, and preventing possible complications. An individualized approach to HAS is critical to ensuring optimal clinical and psychological patient outcomes.

Keywords: Hyperandrogenism syndrome, differential diagnosis, hirsutism, Itsenko-Cushing disease.

How to cite: Bakirzhan MA, Kozhemzharova MK, Kuanysbbaeva GS, Doszhanova GN, Karkabaeva AD. Clinical case of hyperandrogenism in a patient with Itsenko-Cushing's disease. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:131-137. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.131-137>

Кушинг ауруы бар науқаста гиперандрогенизмнің клиникалық жағдайы

М.А. Бакиржан¹, М.К. Кожемжарова¹, Г.С. Куанышбаева¹,
Г.Н. Досжанова¹, А.Д. Каркабаева¹

¹Астана Медицина Университеті, Астана, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Гиперандрогенизм синдромы (ГАС) – әйелдерде ерлер гормондарының (андрогендер) деңгейінің жоғарылауымен сипатталатын эндокриндік бұзылулар тобы. ГАС үлкен әлеуметтік және қоғамдық мәні бар және бұл синдромдың зерттеуінің өзектілігі бірқатар медициналық факторлармен анықталады: жоғары таралу (әйелдер арасында 10% -дан астам), [1] өмір сапасына елеулі әсер ету, бедеуліктің эндокриндік түрі, сондай-ақ қатар жүретін метаболикалық аурулардың жоғары жиілігі (семіздік, қант диабеті – 2 типті қант диабеті, атеросклероз). Гиперандрогенизмнің клиникалық көріністеріне гирсутизм, себорея, безеу, андрогенетикалық алопеция және вирилизация жатады.

Зерттеудің мақсаты: Иценко-Кушинг ауруы бар науқаста ГАС клиникалық жағдайының мысалы негізінде, әртүрлі эндокринопатиялардағы гиперандрогенді жағдайлардың дифференциалды диагностикасын қарастыру.

Материалдар мен әдістері: Бұл мақалада біз Кушинг ауруы бар науқаста ГАС көріністері байқалатын клиникалық жағдайды қарастырамыз. Науқас осы синдромның жиі кездесетін симптомы болып табылатын безеу, гирсутизм және дене салмағының 20 кг артуына шағымдарымен косметологқа жүгінді. Симптомдардың көрінісі науқастың психологиялық жағдайына айтарлықтай әсер етті, ауруға дейін пациент модель ретінде жұмыс істеді. Дәрілік терапияның, сондай-ақ әртүрлі косметикалық процедуралардың тиімсіздігіне және беттің ісінуі, мойынға, иыққа май жиналуы, қолтық аймағында созылу белгілерінің артуына байланысты эндокринолог дәрігеріне жіберілді.

Нәтижелері: Дифференциалды диагностика кезінде гиперандрогенизм синдромын ескере отырып және гиперкортицизмнің клиникалық белгілеріне сүйене отырып, қойылған диагноз – Иценко-Кушинг ауруы.

Қорытынды: Бұл синдромның фенотипі өте кең болғандықтан және безеу жиілігі гирсутизм жиілігінен асып түсетіндіктен, пациенттерді тек косметолог немесе дерматолог ұзақ уақыт емдейді. Дәл және құрылымдық диагностика дұрыс диагнозды орнатудағы кідірістерді болдырмауға және мақсатты емдеуді бастауға, сондай-ақ ықтимал асқынулардың алдын алуына мүмкіндік береді. ГАС-қа жеке көзқарас пациенттер үшін оңтайлы клиникалық және психологиялық нәтижелерді қамтамасыз етуде шешуші рөл атқарады.

Түйінді сөздер: Гиперандрогенизм синдромы, дифференциалды диагностика, гирсутизм, Иценко-Кушинг ауруы.

Введение: Синдром гиперандрогении (СГА) представляет собой группу эндокринных нарушений, характеризующихся увеличенным уровнем мужских гормонов (андрогенов) у женщин. СГА вызывается избытком мужских гормонов, а именно тестостерона, 25% которого синтезируется в надпочечниках, 25% – в яичниках, остальные 50% – в периферической жировой ткани. Тестостерон, как и все его стероидные гормоны, не способен циркулировать по крови без помощи специфических (альбумины) и неспецифических белков-переносчиков глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Снижение количества данных транспортеров ведет к повышению свободного тестостерона. ГСПГ, в свою очередь, может снижаться под воздействием глюкокортикоидов (ГКС), инсулина и андрогенов. Это говорит нам о том, что у пациентов с инсулиновой резистентностью, эндогенным гиперкортизолизмом либо аутоиммунными заболеваниями, которые длительно принимают ГКС, может в дальнейшем развиться СГА. Под воздействием двух основных ферментов из тестостерона образуются другие гормоны: эстрадиол, с помощью ароматазы, и дигидротестостерон (вливающий преимущественно на кожу), под влиянием 5-альфа редуктазы. Понижение первого и повышение второго фермента чревато увеличением содержания в крови свободного тестостерона. Еще одним значимым андрогеном является дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), который синтезируется преимущественно в надпочечниках. В физиологических условиях концентрация ДГЭАС в организме значительно превышает содержание других стероидных гормонов. Помимо тестостерона и ДГЭАС, слабой андрогенной активностью обладают гормоны-предшественники: андростендион и дегидроэпиандростерон [1].

Клиническими признаками избытка андрогенов являются: гирсутизм, акне, алопеция, себорея, нерегулярный менструальный цикл, ановуляция. Кожные проявления, как гирсутизм и акне, являются частыми причинами обращения пациентов к врачам. При этом нужно иметь в виду, что алопеция и акне не являются самостоятельными клиническими маркерами гиперандрогении и имеют диагностическую значимость только при сочетании с овуляторной дисфункцией или другими проявлениями гиперандрогении (мультифолликулярными изменениями структуры яичников, прибавкой массы тела, негроидным акантозом и пр.) [1], что говорит нам о возможном синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Кожа, сальные железы и жировая ткань являются основными мишенями тестостерона. Данный гормон свободно проходит через двойную липофильную мембрану клеток и взаимодействует непосредственно с ядром, далее с помощью циклического аденозинмонофосфата и аденилатциклазы, увеличивая продукцию протеинкиназы, активизирует фосфорилирование белков. Таким образом, тестостерон через вторичные мессенджеры влияет на кожу и на теле у женщин впоследствии увеличивается рост волос по мужскому типу. Также увеличивается продукция сальных желез, что ведет к воспалению и акне. В патогенезе акне немаловажную роль играют также гиперкератинизация фолликулов, скопление и накопление кератинового материала, дисбактериоз в микробиоме фолликулов (увеличение анаэробных бактерий), воспалительная реакция папул, пустул с разрывом фолликулов в окружающую дерму с образованием комедонов. В зависимости от этиологической причины, к данным симптомам могут прибавляться также гипергликемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и т.д.

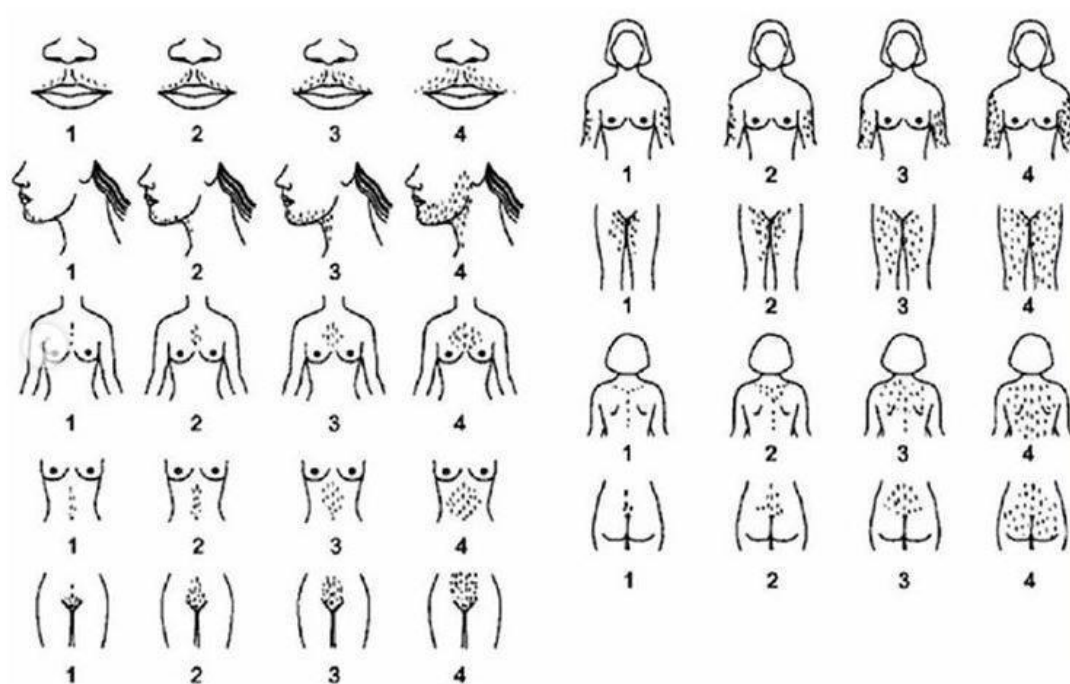


Рисунок 1 – Модифицированная шкала Ферримана-Голлвея [5]
Figure 1 – Modified Ferriman-Gollway scale [5]

В 72% случаев причиной СГА является СПКЯ, в 15,8% – идиопатическая гиперандрогения, 7,6% – идиопатический гирсутизм, 4,3% – врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), 0,2% – андроген-секретирующая опухоль [1].

Диагноз заболевания, которое сопровождается СГА, ставится на основании изучения семейного анамнеза, лабораторных исследований и дополнительных исследований. Так, в семейном анамнезе могут присутствовать ожирение, гирсутизм, нарушения цикла, бесплодие. Далее рассматриваются параметры менструального цикла: возраст менархе, количество циклов в год (8 и менее – олигоановуляция), симптомы менструальной боли, беременности, контрацепция. Также обращают внимание на время возникновения (до/после менархе) и прогрессию гирсутизма и его связь с массой тела. Если у пациентки присутствует гирсутизм, оценивают его степень с помощью Модифицированной шкалы Ферримана-Голлвея (рисунок 1), отмечают наличие/отсутствие вирилизации: клиторомегалия, огрубение голоса, увеличение мышечной массы, атрофия молочных желез, облысение. По данной шкале, если пациентка набирает 8-15 баллов – отмечается легкий гирсутизм, 16-25 баллов – умеренный гирсутизм, больше 25 баллов – тяжелый гирсутизм [1].

Наличие гирсутизма не является абсолютным показанием для сдачи крови для определения уровня тестостерона. Определение уровня андрогенов рекомендуется женщинам, у которых отмечается:

1. Умеренный или тяжелый гирсутизм
2. Внезапно возникший или быстро прогрессирующий гирсутизм или гирсутизм в сочетании с:
 - Олигоменореей, аменореей или бесплодием
 - Центральным ожирением
 - Вирилизацией
 - Инсулинорезистентностью [2].

Общество по избытку андрогенов рекомендует проводить обследование женщин с гирсутизмом вне зависимости от степени его тяжести и наличия менструальной дисфункции. Во-первых, как уже отмечалось, выраженность гирсутизма не коррелирует с тяжестью гиперан-

дрогемии. В таких случаях следует обращать внимание на другие кожные проявления гиперандрогении, а также на метаболические нарушения, которые более значимо коррелируют со степенью повышения уровней андрогенов. Во-вторых, регулярные менструальные циклы могут быть ановуляторными.

Лабораторные исследования: Исследованием первой линии является определение уровня общего Т. Так как Т секретируется и яичниками, и надпочечниками, повышение уровня общего Т может отмечаться при гиперандрогении как овариального, так и надпочечникового генеза.

Если у пациентки с клиническими признаками гиперандрогемии уровень общего Т не выходит за пределы референсных значений, требуется определение концентрации свободного Т и/или ГСПГ. К сожалению, до сих пор доступные методики исследования свободного Т не отличаются необходимой точностью и дешевизной [8]. Поэтому многие эксперты рекомендуют измерение концентрации ГСПГ с подсчетом индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле:

$$ИСА = [\text{общий Т (нмоль/л)} / \text{ГСПГ (нмоль/л)}] \times 100.$$
 ИСА не имеет единиц измерения и у здоровых женщин обычно находится в пределах 7–10.

Этот показатель считается наиболее чувствительным методом диагностики гиперандрогемии у пациенток с СПКЯ [1].

Подавляющую активность на ГСПГ чаще всего оказывает инсулин, глюкокортикостероиды являются причинами снижения количества данного транспортера.

Дифференциальная диагностика: после подтверждения биохимической гиперандрогемии необходимо поставить правильный диагноз, который будет определять дальнейшую тактику ведения. СПКЯ очень сильно связан с инсулиновой резистентностью и до сих пор не ясно, что является предшественником. Пациенты с СПКЯ часто жалуются на гирсутизм, акне и гипоменструальный цикл. Гиперандрогения у данных пациентов объясняется гиперинсулинемией, ведь повышенный инсулин ведет к:

- Снижению чувствительности гранулезных клеток и ооцитов к действию ФСГ

- Усиливает синтез ЛГ в гипофизе
- Стимулирует пролиферацию тека-клеток яичников и продукцию андрогенов
- Стимулирует продукцию андрогенов надпочечниками
- Ингибирует синтез ГСПП
- Подавляет функцию ароматазы, которая превращает андрогены в эстрогены

Для подтверждения диагноза СПКЯ проводят УЗИ, на котором отмечаются мультифолликулярные яичники (МФЯ), также данным пациентам можно сдать кровь на женские гормоны, лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). В результатах показатели ЛГ будут превышать ФСГ, что является свидетельством отсутствия желтого тела и, соответственно, овуляций.

СПКЯ отличается своим полиморфизмом. Так, в разные периоды жизни клинические симптомы могут отличаться: в молодом возрасте может нарушаться менструальный цикл, в более старшем возрасте возможны гиперплазия эндометрия и новообразования в молочных железах. У некоторых пациентов присутствует инсулинорезистентность и ожирение, которые со временем, при отсутствии должного лечения, приводят к сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям.

При ВДКН особое внимание следует уделять наследственности, так как заболевание считается врожденным и передается аутосомно-рецессивным путем. Частота встречаемости – 1:16000. Чаще всего ВДКН встречается среди некоторых популяций, например евреев-ашкенази [3]. В 90% случаев причиной ВДКН является недостаточная продукция 21-гидроксилазы. У больных с ВДКН будет блок на уровне 21 гидроксилазы, что ведет к нехватке альдостерона и кортизола. Это, в свою очередь, ведет к еще большей выработке АКТГ и чрезмерной выработке 17-гидроксипрогестерона, который будет превращаться в ДЭА-С, далее в андростендион и в тестостерон, что обеспечивает формирование очень выраженного вирильного синдрома. Диагностика ВДКН не требует особых усилий. Для подтверждения дефицита 21-гидроксилазы используют тест на 17-гидроксипрогестерон. Показатели различны в разные фазы менструального цикла, наилучшее время для анализа 3-5 день цикла от начала менструации. В это время 17-ОН-прогестерон норма составит 0,2-2,4 нмоль/л. При Беременности нормальными показателями являются 2-12 нмоль/л, у детей 0,1-2,7 нмоль/л [4].

Идиопатический гирсутизм: данная нозология характеризуется гирсутизмом различной степени выраженности при нормальном овуляторном менструальном цикле, нормальной морфологии яичников. Уровни тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата – в пределах референсных значений. Индекс свободных андрогенов – в пределах нормальных значений.

Андрогенпродуцирующие опухоли вызывают тяжелый гирсутизм, акне, алопецию, маскулинизацию, вирилизацию. Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата повышены в 2–2,5 раза и более. Применяется топическая диагностика: мультиспиральная компьютерная томография/магнитно-резонансная томография надпочечников и яичников [1].

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, симптомокомплекс которого возникает на фоне избыточной секреции гормона роста опухолью гипофиза. Акромегалия в большинстве случаев диагностируется во время перехода к менопаузе или в постменопаузе, однако первые признаки заболевания, включающие нарушения менструального цикла, появляются примерно у 50% пациенток в репродуктивном периоде. Акромегалию следует заподозрить, если у женщины есть жалобы на утолщенные кожные покровы, увеличение размеров кистей рук и стоп, укрупнение черт лица, избыточную потливость; также могут встречаться АГ, нарушения углеводного

обмена, боли в суставах, изменение прикуса, огрубение голоса и другие проявления. Лабораторные показатели при акромегалии отличаются содержанием инсулиноподобного ростового фактора 1 типа выше референсных значений с учетом пола и возраста [1].

Гиперкортицизм, синдром/болезнь Иценко-Кушинга: в клинике проявляются прибавка массы тела по абдоминальному типу, матронизм, остеопороз, стрии, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, гнойничковое поражение кожи. Диагностика проводится тремя путями: • уровень свободного кортизола в суточной моче повышен; • уровень кортизола крови после 1 мг дексаметазона > 50 нмоль/л; • уровень свободного кортизола в слюне в 23.00 > 9 пмоль/л. Далее находят очаг, продуцирующий чрезмерное количество кортизола:

1. Надпочечники (АКТГ-независимый)
 - Аденома коры надпочечников 10-22%;
 - Карцинома надпочечников 5-7%;
 - Менее 4% узловая гиперплазия.
2. Гипофиз (АКТГ-зависимый)
 - Опухоль гипофиза 60-70%;
 - 5-10% АКТГ-эктопический очаг, например, мелко-клеточный рак легкого [5].
3. Экзогенный гиперкортицизм:
 - Длительное применение ГКС на фоне аутоиммунных заболеваний.

После выявления повышенного кортизола пациент должен сдать кровь на АКТГ. Если гормон не повышен, то диагностируют АКТГ-независимый синдром Иценко-Кушинга. Если же гормон повышен, то в дальнейшем производят забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином. Лечение сводится к оперативному удалению новообразований и применению аналогов соматостатина, агонистов дофамина, ингибиторов стероидогенеза в надпочечниках.

Цель исследования – рассмотреть дифференциальную диагностику, гиперандрогенных состояний при различных эндокринопатиях. На примере клинического случая СГА у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга.

Материалы и методы: В данной статье рассмотрен клинический случай СГА у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга. Пациентка обратилась к врачу косметологу с жалобами на акне, гирсутизм и прибавку в весе на 20 кг. Появление симптомов значительно повлияло на психологическое состояние пациентки, так как до болезни девушка работала моделью. В связи с неэффективностью медикаментозной терапии, а также различных косметологических манипуляций и добавлением таких симптомов, как одутловатость лица, жировые отложения на шее и плечах, растяжки в подмышечной области, была направлена к эндокринологу в отделение терапии (эндокринология) ГКП на ПХВ Городская больница №1 (Астана, Казахстан).

Далее приведено описание клинического случая СГА у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга.

Информация о пациентке: Поступила пациентка 1999 года рождения с жалобами на выраженную мышечную слабость, высыпания на лице и теле, рост волос на лице, прибавку в весе на 20 кг.

Анамнез заболевания: С начала 2021 года пациентка заметила появление симптомов гиперандрогении – высыпания на лице в области груди, на спине. По поводу акне обратилась к дерматологу, получала местное лечение. В связи с нарастанием высыпаний, одутловатостью лица, появлением жировых отложений на шее и плечах и растяжек в подмышечной области была направлена к эндокринологу.

Клинические данные: Пациентка нормостенического телосложения, рост 168 см, вес 65 кг. ИМТ – 21,3 кг/м². При осмотре: лунообразное лицо, "бычий горб", отложения жировой клетчатки в верхней части туловища, на передней брюшной стенке. Кожные покровы – обычной

окраски, угревая сыпь на лице, грудной клетке, спине, на внешней стороне плечевой области. Стрии в подмышечной области, на боковой части бедер. Костно-суставная система: деформаций костного скелета нет. Мышечная система: мышечная слабость. Оволосение по мужскому типу, гирсутизм. АД – 120/80 мм. рт. ст. Периферические отеки: нет.

Диагностика: Степень оволосения по шкале Ферримана-Голлвея – 18 баллов, что свидетельствует об умеренном гирсутизме. Общий тестостерон в крови – в норме: 1,83 нмоль/л (0,15-7,0).

Учитывая наличие синдрома гиперкортизолизма (ожирение по брюшному типу, стрии, мышечная слабость и т.д.), взяты анализы крови и слюны на кортизол. На 1 этапе проводилась дифференциальная диагностика между функциональным и патологическим гиперкортизолизмом. Проводились скрининговые тесты согласно протокола МЗ РК: кортизол в ночной слюне – 23,9 нмоль/л (>7,56), кортизол с малой пробой дексаметазона – 807,71 нмоль/л. На 2 этапе проводилась дифференциальная диагностика между АКТГ-зависимой и АКТГ-независимой формами синдрома Иценко-Кушинга, также дополни-

тельно для дифференцировки заболевания взяты анализы на другие гормоны: пролактин – 253,22 мкМЕ/мл (102,0-496,0), ЛГ – 4,75 мМЕ/мл (0,0-96,0), прогестерон – 2,20 нмоль/л (0,18-681,0), ФСГ – 7,53 мкМЕ/мл (1,70-134,80), эстрадиол – 42,27 пг/мл (12,40-30000), ТТГ – 0,274 мкМЕ/мл (0,3-4,35).

В связи с высокими показателями АКТГ – 85 нг/мл при норме 0-60 нг/мл – диагностирована болезнь Иценко-Кушинга. Пациентка направлена на МРТ головного мозга, где была выявлена микроаденома гипофиза, размеры 3,5*4,5*5,0*5,3 мм.

Лечение: Пациентка получала каберголин 0,5 мг по 1 таблетке 1 раз в неделю и кетоконазол 400 мг.

Результаты: На фоне медикаментозного лечения отмечалось улучшение, далее симптомы регрессировали, однако спустя 1,5 года признаки вновь появились, в связи с чем пациентка была направлена к нейрохирургу на оперативное лечение.

Временная шкала: На рисунке 1 представлена временная шкала описанного клинического случая СГА у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга.

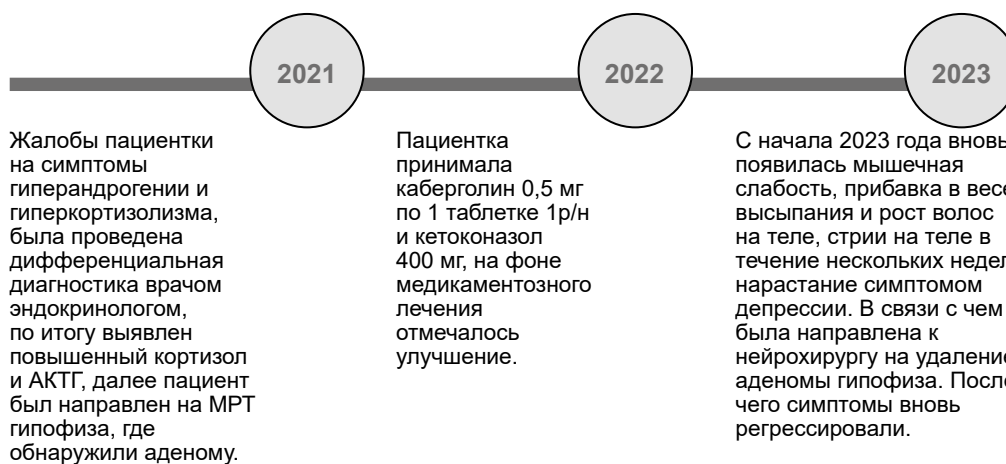


Рисунок 2 – Временная шкала клинического случая синдрома гиперандрогении у пациентки с болезнью Иценко-Кушинга.

Figure 2 – Timeline of a clinical case of hyperandrogenism syndrome in a patient with Itsenko-Cushing disease.

Обсуждение: В рассматриваемом случае 25-летняя пациентка в течении долгого времени обращалась к дерматологу, чтобы вылечить акне и гирсутизм. Многие женщины, при отсутствии других тяжелых симптомов или осложнений, могут не уделить должного внимания данному синдрому и лечить его косметологическими путями: избавляться от лишних волос с помощью лазерной эпиляции, а от акне – различными манипуляциями по типу пилингов и чистки лица. Но после безуспешных лечений и подключений других симптомов они прибегают к помощи эндокринолога.

У данной пациентки СГА проявлялся только клинически, а в лабораторных анализах пределы общего тестостерона были в норме. Тем не менее, в таких случаях следует сдать кровь на свободный тестостерон и ГСПС, в случае снижения ГСПС дополнительно сдается кровь на факторы, снижающие данный транспортер, то есть инсулин и кортизол. Так как у данной пациентки на момент осмотра уже были явные клинические признаки гиперкортизолизма, был взят анализ крови на кортизол. В связи с повышенным уровнем кортизола, вторым этапом провели дифференцировку гиперкортизолизма и определили АКТГ-зависимый вариант. Далее с помощью МРТ была окончательно диагностирована болезнь Иценко-

Кушинга. Благодаря эффективной диагностике и оперативному лечению болезнь регрессировала, синдром гиперандрогении также не проявлялся.

Заключение: Авторы подчеркивают важность своевременной дифференциальной диагностики синдрома гиперандрогений при различных эндокринопатиях, особенно у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Так как фенотип данной нозологии достаточно обширный и встречаемость акне превышает встречаемость гирсутизма, пациенты могут долгое время лечиться только у косметолога или дерматолога. Точная и структурированная диагностика позволяет избежать задержки в установлении правильного диагноза и начать целенаправленное лечение, а также предупредить возможные осложнения. Индивидуализированный подход к СГА играет ключевую роль в обеспечении оптимального клинического и психологического исхода для пациентов.

Получено/Received/Жіберілді: 06.03.2024

Одобрено/Approved/Маққұлданған: 25.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Иловайская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика. Доктор.Ру. 2018;6(150):49-55.
Povajskaya IA. Hyperandrogenic disorders and diseases of women: differential diagnosis and therapeutic tactics. *Doktor.Ru*. 2018;6(150):49-55. (in Russ.).
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55>
2. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2018;103(4):1233-1257.
<https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241>
3. Rege J, Turcu AF, Else T, Auchus RJ, Rainey WE. Steroid biomarkers in human adrenal disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:273-280.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.01.018>
4. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есян 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. *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)". *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(3):345-382. (In Russian).
<https://doi.org/10.14341/omet12787>*
5. Reincke M., Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. *JAMA*. 2023;330(2):170-181.
<https://doi.org/10.1001/jama.2023.11305>

Информация об авторах:

Бакиржан М.А. (корреспондирующий автор) – студент 5 курса по специальности Общая Медицина, Медицинский Университет Астана, Астана, Республика Казахстан, тел. +77052192099, e-mail: madina.b29@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1898-9282>;

Кожемжарова М.К. – магистр медицины, ассистент кафедры, Медицинский Университет Астана, Астана, Республика Казахстан, тел. +77019871704, e-mail: m.nitalieva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7667-6889>;

Куанышбаева Г.С. – PhD, заведующая кафедрой Основы медицины, Медицинский Университет Астана, Астана, Республика Казахстан, тел. +770191372220, e-mail: Gaukhar.kuanysbayeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4738-0296>;

Досжанова Г.Н. – PhD, главный научный сотрудник НИИ профилактической медицины им. академика Е.Д. Даленова, главный специалист центра развития профессорско-преподавательского состава и реализации автономии университета, Медицинский Университет Астана, Астана, Республика Казахстан, тел. +77018185818, e-mail: doszhanova.g@amu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8255-6261>;

Каркабаева А.Д. – Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой Основы медицины, Медицинский Университет Астана, Астана, Республика Казахстан, тел. +77054554531, e-mail: kad_2004_1953@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6562-6739>;

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Бакиржан М.А., Кожемжарова М.К., Куанышбаева Г.С., Досжанова Г.Н., Каркабаева А.Д.

Проведение исследования – Бакиржан М.А., Кожемжарова М.К., Куанышбаева Г.С., Досжанова Г.Н., Каркабаева А.Д.

Валидация результатов – Бакиржан М.А., Кожемжарова М.К., Куанышбаева Г.С., Досжанова Г.Н., Каркабаева А.Д.

Написание черновика рукописи – Бакиржан М.А., Кожемжарова М.К., Куанышбаева Г.С., Досжанова Г.Н., Каркабаева А.Д.

Финансирование: Работа была выполнена в рамках клинических исследований в отделении эндокринологии ГКП на ПХВ городской больницы №1, Астана, Республика Казахстан.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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



Information about the authors:

M.A. Bakirzhan (corresponding author) – 5th-year student in the specialty General Medicine, Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77052192099, e-mail: madina.b29@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1898-9282>;

M.K. Kozhemzharova – Master of Medicine, Assistant of the Department, Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77019871704, e-mail: m.nitalieva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7667-6889>;

G.S. Kuanyshbaeva – Head of the Fundamentals of Medicine Department, Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +770191372220, e-mail: Gaukhar.kuanyshbayeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4738-0296>;

G.N. Doszhanova – PhD, Chief Researcher of the Academician Dalenov Research Institute of Preventive Medicine, Chief Specialist at Center for the Development of Teaching Staff and the implementation of university autonomy, Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77018185818, e-mail: doszhanova.g@amu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8255-6261>;

A.D. Karkabaeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Fundamentals of Medicine Department, Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan, tel. +77054554531, e-mail: kad_2004_1953@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6562-6739>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – M.A. Bakirzhan, M.K. Kozhemzharova, G.S. Kuanyshbaeva, G.N. Doszhanova, A.D. Karkabayeva

Investigation – M.A. Bakirzhan, M.K. Kozhemzharova, G.S. Kuanyshbaeva, G.N. Doszhanova, A.D. Karkabayeva

Validation – M.A. Bakirzhan, M.K. Kozhemzharova, G.S. Kuanyshbaeva, G.N. Doszhanova, A.D. Karkabayeva

Writing – Original Draft Preparation – M.A. Bakirzhan, M.K. Kozhemzharova, G.S. Kuanyshbaeva, G.N. Doszhanova, A.D. Karkabayeva

Funding: The study was conducted within clinical studies at the Endocrinology Department, City Hospital №1, Astana, Republic of Kazakhstan.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

Показатели бремени болезней и риски для репродуктивного здоровья молодежи

А.М. Курманова¹, К.С. Болат², Д.Р. Султанкулов¹, Г.А. Жаймырзаева¹

¹Казахский национальный университет им. Аль-Фараби,
Алматы, Республика Казахстан;

²Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»,
Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Здоровье и благополучие молодежи являются неотъемлемой частью глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков на 2016-2030 годы и основными целями устойчивого развития ООН. Для отслеживания прогресса в этой области Комиссией журнала Lancet по здоровью и благополучию подростков (2016) были предложены 12 показателей, охватывающих бремя болезней, риски для здоровья и важные социальные детерминанты здоровья в подростковом возрасте.

Цель исследования – оценка состояния репродуктивного здоровья молодежи обоих полов с 2016 по 2021 годы в Республике Казахстан.

Материалы и методы: В качестве источников использовались данные Глобального бремени болезни (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD) и Института показателей и оценки здоровья (Institute of Health Metrics and Evaluation, IHME) за 2016-2019 годы, а также данные первичной заболеваемости подростков 15-17 лет по основным группам болезней из статистических сборников «Здоровье населения Республики Казахстан» за 2016-2021 годы.

Результаты: В Казахстане в сравнении с глобальными данными имелись значимые риски для репродуктивного здоровья подростков, представляющие проблему для общественного здравоохранения – анемии в 2,2-2,5 раза, употребление алкоголя в 2,3 раза, курения в 1,8 раза. В структуре первичной заболеваемости подростков 15-17 лет в РК в 2021 году на первом месте и со значительной долей (49%) занимают болезни органов дыхания, на втором месте – болезни органов пищеварения (11%).

Заключение: В этих условиях актуально создание системы мониторинга состояния здоровья молодежи, позволяющей разрабатывать общие и персонализированные подходы к поддержанию здоровья и содействовать созданию среды, способствующей приверженности здоровому образу жизни.

Ключевые слова: молодежь, репродуктивное здоровье, социальные детерминанты.

Для цитирования: Курманова А.М., Болат К.С., Султанкулов Д.Р., Жаймырзаева Г.А. Показатели бремени болезней и риски для репродуктивного здоровья молодежи. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:138-146.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.138-146>

Burden disease and reproductive health risks indicators for young people in Kazakhstan

A.M. Kurmanova¹, K.S. Bolat², D.R. Sultankulov¹, G.A. Zhaimyrzayeva¹

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan's School of Public Health»,
Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Young people's health and well-being are integral to the Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health 2016-2030 and a core UN Sustainable Development Goal. 12 indicators proposed to track progress in this area cover the disease burden, health risks, and important social determinants of health in adolescence.

The study aimed to assess the state of reproductive health of young people of both sexes from 2016 to 2021 in the Republic of Kazakhstan.

Materials and Methods: The sources used were data from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) and the Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME) for 2016-2019, as well as primary morbidity data of adolescents aged 15 to 17 for the main groups of diseases based on the statistical report, "Health of the Population of the Republic of Kazakhstan" for 2016-2021.

Results: In Kazakhstan, in comparison with global data, there were significant risks to the reproductive health of adolescents that pose a public health problem - anemia by 2.2-2.5 times, alcohol consumption by 2.3 times, smoking by 1.8 times. In the structure of primary morbidity among adolescents aged 15-17 years in the Republic of Kazakhstan in 2021, respiratory diseases are in first place and with a significant share (49%), and diseases of the digestive system are in second place (11%).

Conclusion: In these conditions, it is important to create a system for monitoring the health status of young people to develop general and personalized approaches to maintaining health and contribute to creating an environment conducive to adherence to a healthy lifestyle.

Keywords: youth, reproductive health, social determinants.

How to cite: Kurmanova AM, Bolat KS, Sultankulov DR, Zhaimyrzayeva GA. Burden disease and reproductive health risks indicators for young people in Kazakhstan. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:138-146.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.138-146>



Жастардың репродуктивті денсаулығына үшін аурулардың ауыртпалығы мен тәуекелдері көрсеткіштері

А.М. Құрманова¹, Қ.С. Болат², Д.Р. Сұлтанқұлов¹, Г.А. Жаймырзаева¹

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

²«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Жастардың денсаулығы мен әл-ауқаты 2016-2030 жылдарға арналған әйелдер, балалар және жасөспірімдер денсаулығының жаһандық стратегиясының ажырамас бөлігі және БҰҰ-ның тұрақты даму мақсаты болып табылады. Осы саладағы прогресті бақылау үшін аурудың ауыртпалығын, денсаулыққа қауіп төндіретін және жасөспірімдік жаста денсаулықтың маңызды элеуметтік детерминанттарын қамтитын 12 индикатор ұсынылды.

Зерттеудің мақсаты – Қазақстан Республикасындағы 2016-2021 жылдар аралығындағы екі жыныстағы жастардың репродуктивті денсаулығының жай-күйін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Пайдаланылған дереккөздер 2016-2019 жылдарға арналған аурулардың, жарақаттардың және тәуекел факторларының жаһандық ауыртпалығын зерттеу (GBD) және денсаулықты өлшеу және бағалау институтының (IHME) деректері, сондай-ақ 15-17 жас аралығындағы жасөспірімдердің аурушандық деңгейінің бастапқы деректері болды. 2016-2021 жылдарға арналған «Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы» статистикалық жинақтарындағы аурулардың негізгі топтары.

Нәтижелері: Қазақстанда жаһандық деректермен салыстырғанда жасөспірімдердің репродуктивті денсаулығына айтарлықтай қауіп төнді, олар қоғамдық денсаулықты сақтау проблемасы болып табылады – анемия 2,2-2,5 есе, алкогольді тұтыну 2,3 есе, темекі шегу 1,8 есе. Қазақстан Республикасында 2021 жылы 15-17 жас аралығындағы жасөспірімдер арасындағы алғашқы сырқаттанушылық құрылымында тыныс алу органдарының аурулары бірінші орында және айтарлықтай үлеспен (49%), ал ас қорыту жүйесі аурулары екінші орында (11%).

Қорытынды: Осы жағдайларда денсаулықты сақтаудың жалпы және дербестендірілген тәсілдерін дамытуға және салауатты өмір салтын ұстануға ықпал ететін ортаны құруға мүмкіндік беретін жастардың денсаулық жағдайын бақылау жүйесін құру маңызды.

Түйінді сөздер: жастар, репродуктивті денсаулық, элеуметтік детерминанттар.

Введение: В современном мире численность молодежи в возрасте 10-24 лет составляет 1,8 миллиарда человек, или одну шестую часть населения мира [1]. Ожидается, что к 2050 году их численность возрастет, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, в которых проживает около 90% лиц в возрасте от 10 до 19 лет. Подростковый возраст является формирующим этапом жизни, во время которого модели роста, развития и поведения закладывают основу для здоровья в более позднем возрасте и для следующего поколения [2, 3]. Для здорового роста и развития подростки нуждаются в информации, включающей соответствующее их возрасту всестороннее половое просвещение; безопасной и благоприятной окружающей среде, развитию жизненных навыков; медико-санитарных услугах, которые были бы приемлемыми, доступными, эффективными. Им также необходимы возможности для конструктивного участия в разработке и осуществлении мероприятий по укреплению и поддержанию своего здоровья, расширение таких возможностей имеет важнейшее значение для удовлетворения конкретных потребностей и соблюдения прав молодежи.

В глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков, которая была разработана Организацией Объединенных Наций (ООН) в 2015 году, подчеркивается необходимость создания системы отслеживания состояния здоровья подростков с предоставлением надежных данных о здоровье [4-6]. В качестве показателей, имеющих отношение к здоровью и специфичных для подростков, были выделены показатели, перекликающиеся с 12 целями в области устойчивого развития (ЦУР), которые включали показатели, связанные с питанием, репродуктивным здоровьем, сексуальным насилием, детские браки, образование и занятость, подростковую смертность и фертильность [7]. Однако в

этих и других инициативах, направленных на мониторинг прогресса в области здоровья и благополучия подростков, серьезной проблемой является отсутствие качественных рутинных данных всех подростков. Данная проблема привела к пробелам информации в отношении подростков, что является препятствием к установлению тенденций в моделях поведения в отношении здоровья молодежи [8-10].

В качестве механизма для отслеживания прогресса в области здоровья подростков Комиссией журнала Lancet по здоровью и благополучию подростков (Commission on adolescent health and wellbeing, 2016) были разработаны 12 основных показателей, охватывающих бремя болезней, риски для здоровья и важные социальные детерминанты здоровья в подростковом возрасте для каждой страны и группы стран в условиях меняющихся приоритетов [2]. Среди этих показателей следует отметить непосредственно влияющие на репродуктивное здоровье подростков – экологические, поведенческие, метаболические риски (курение, употребление алкоголя, избыточная масса тела, железодефицитная анемия), а также социальные детерминанты – подростковая беременность и роды.

Цель исследования – оценка состояния репродуктивного здоровья молодежи обоих полов с 2016 по 2021 годы в Республике Казахстан.

Материалы и методы: В качестве источников использовались доступные данные Глобального бремени болезни (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD) и Института показателей и оценки здоровья (Institute of Health Metrics and Evaluation, IHME) за 2016-2019 годы, а также данные первичной заболеваемости подростков 15-17 лет по основным группам болезней из статистических сборников «Здоровье населения Республики Казахстан» за 2016-2021 годы [11].

Оценивались следующие индикаторы: «годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности» (disability-adjusted life-years, DALY) из-за инфекционных, материнских и алиментарных заболеваний, травм, неинфекционных заболеваний (на 100 тыс. подростков в возрасте 10-24 лет, в процентах); распространенность табакокурения, избыточного веса и анемии (среди подростков в возрасте 10-24 лет, в процентах); распространенность чрезмерного употребления алкоголя за последние 12 месяцев (среди подростков в возрасте 15-19 лет, в процентах); социальные детерминанты здоровья (подростковая беременность, законченное среднее образование; детский брак, спрос на контрацепцию, в процентах). Индикаторы Республике Казахстан сравнивались с соответствующи-

ми индикаторами глобально в мире и группой стран с избыточным травматизмом (injury-excess countries). Страны с избыточным травматизмом соответствовали к странам с доходами выше среднего по рейтингу Всемирного банка, к которым также относится и Казахстан [2, 12].

Полученные результаты были обработаны с помощью программы Microsoft Office Excel 2016. Различия между относительными величинами сравниваемых групп оценивали с помощью критерия χ^2 при уровне значимости p -value <0,05. Для оценки тенденций показателей использовали логистическую линейную регрессию.

Результаты. Основные индикаторы здоровья и благополучия в Республике Казахстан и в мире в период 2016-2019 годы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные индикаторы здоровья и благополучия подростков в Казахстане, глобально и странах с избыточным травматизмом, 2016-2019 гг. (по данным ИММЕ)

Показатели	Республика Казахстан	Глобально	Страны с избыточным травматизмом
Суммарный показатель DALY, на 100 тыс. подростков в возрасте 10-24 лет: девушки/юноши	10,5/13,6	13,2/14,8	10,9/16,5
DALY из-за заболеваний: девушки/юноши	1,7/1,4	3,9/3,2	1,4/1,2
DALY из-за травм и насилия: девушки/юноши	1,4/3,8	1,4 / 3,8	1,8/7,3
DALY из-за неинфекционных заболеваний: девушки/юноши	7,3/8,4	7,9/7,8	7,8/8,1
Риски для здоровья			
Избыточная масса тела, в процентах: девушки/юноши – 2016 – 2019	15,3/17,4 18,0/24,2	28,1/25,6 –	18,2/17,8 –
Анемия, в процентах: девушки/юноши – 2016 – 2019	31,2/27,8 38,5/-	14,3*/11,1* 33,4/-	27,9/ 20,1 –
Употребление алкоголя лицами 15-19 лет, в процентах: девушки/юноши – 2016 – 2019	31,2 /34,5 26,9 / 55,6	13,5* /20,3 -/ 59,1	9,6**/ 14,4** –
Ежедневное курение, в процентах: девушки/юноши	3,3 /18,7	2,8/11,3	2,8/12,0
Социальные детерминанты здоровья			
Среднее образование у лиц 20-24 лет, в процентах: девушки/юноши	91,8 / 93,6	53,3*/52,6*	62,1**/ 56,0**
Коэффициент рождаемости на 1000 подростков 15-19 лет	27,2	41,2	52,6*
Брак до 18 лет у лиц в возрасте 20-24 лет, в процентах	7,0	22,8*	24,0**
Женщины в возрасте 15-24 лет с удовлетворенной потребностью контрацепции, в процентах	72,4	66,6	72,7

Примечания: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ между данными Республики Казахстан и глобально;
** – различия статистически значимы при $p < 0,05$ между данными Республики Казахстан и странами с избыточным травматизмом.



Table 1 – Key indicators of adolescent health and well-being in Kazakhstan, globally and countries with excess injuries, 2016-2019 (according to IHME)

Indicators	The Republic of Kazakhstan	Globally	Countries with Excess Injuries
Total DALYs per 100.000 adolescents aged 10-24 years: females/males	10.5/13.6	13.2/14.8	10.9/16.5
DALYs due to disease: females/males	1.7/1.4	3.9/3.2	1.4/1.2
DALYs due to injuries and violence: females/males	1.4/3.8	1.4 / 3.8	1.8/7.3
DALYs due to noncommunicable diseases: females/males	7.3/8.4	7.9/7.8	7.8/8.1
Health risks			
Overweight. in percent: females/males – 2016 – 2019	15.3/17.4 18.0/24.2	28.1/25.6 –	18.2/17.8 –
Anaemia. in percent: females/males – 2016 – 2019	31.2/27.8 38.5/-	14.3*/11.1* 33.4/-	27.9/ 20.1 –
Alcohol consumption by aged 15-19. in percent: females/males – 2016 – 2019	31.2 /34.5 26.9 / 55.6	13.5* /20.3 -/ 59.1	9.6**/ 14.4** –
Daily smoking. in percent: females/males	3.3 /18.7	2.8/11.3	2.8/12.0
Social determinants of health			
Secondary education among aged 20-24. in percent: females/males	91.8 / 93.6	53.3*/52.6*	62.1**/ 56.0**
Birth rate per 1000 adolescents aged 15-19	27.2	41.2	52.6*
Marriage before age 18 among individuals aged 20-24. in percent	7.0	22.8*	24.0**
Women aged 15-24 with satisfied need for contraception. in percent	72.4	66.6	72.7

Notes: * – differences are statistically significant at $p < 0.05$ between data from the Republic of Kazakhstan and globally;
** – between data from the Republic of Kazakhstan and countries with excess injuries.

Сравнительный анализ основных индикаторов репродуктивного здоровья молодежи Республики Казахстан и глобально в мире (по доступным данным ИМЭ) показал, что к 2016 году в Казахстане, бремя болезней оказывало заметное влияние на продолжительность жизни молодежи Казахстана. Так, показатель DALY из-за заболеваний в Казахстане был несколько выше у обоих полов, чем в странах с избыточным травматизмом. Во всем мире и в Казахстане показатель DALY из-за травм и насилия у юношей почти в 3 раза выше, чем у девушек.

Во многих странах бремя болезней компенсировалось ростом населения. Общий суммарный показатель DALY у обоих полов в Казахстане ниже, чем во всем мире. В структуре суммарного показателя DALY в Казахстане и глобально большую часть составляли DALY из-за неинфекционных заболеваний.

Избыточный вес и ожирение стали широко распространенными факторами риска для здоровья. Быстрый переход к смене питания привел к избыточному весу и ожирению у 18% подростков во всем мире. В Казахстане

в период 2016-2019 годы (по доступным данным ИММЕ) пищевые риски стали более заметными: наблюдалось увеличение показателей избыточного веса и ожирения среди девушек с 15,3 до 18%, среди юношей – с 17,4 до 24,2%, приближаясь к значениям для стран с избыточным травматизмом.

Распространенность анемии среди подростков во всем мире высокая. При этом распространенность анемии в Казахстане у девушек (31,2%) была выше, чем в странах с избыточным травматизмом (27,9%), и достоверно выше в 2,2 раза, чем глобально в мире (14,3%, $p < 0.05$). Такая же тенденция наблюдалась у юношей – в Казахстане распространенность анемии (27,8%) была выше, чем в странах с избыточным травматизмом (20,1%) и достоверно выше в 2,5 раза, чем глобально (11,1%, $p < 0.05$). В период 2016-2019 годы, во всем мире наблюдалось увеличение распространенности анемии, среди девушек с 14,3% до 33,4%, а в Казахстане – с 31,2% до 38,5%. Учитывая, что избыточный вес/ожирение, анемия в подростковом возрасте усугубляет последствия для репродуктивного здоровья в более позднем возрасте и для следующего поколения, актуальность проведения всеобъемлющей политики в области питания молодых людей очевидна.

За последние годы употребление алкоголя в Казахстане среди девушек уменьшилось с 31,2% до 26,9%, несмотря на это, доля девушек-подростков, употребляющих алкоголь, превышает глобальные значения в 2,3 раза (31,2% против 13,5%, $p < 0,01$) и показатели стран с избыточным травматизмом (31,2% против 9,6%, $p < 0,01$) в 3,2 раза. Распространенность употребления алкоголя среди юношей имеет тенденцию к увеличению, как в Казахстане с 34,5% до 55,6%, так и во всем мире - с 20,3% до 59,1% ($p < 0,01$) [13].

Вредные привычки в виде курения табака (в том числе электронных сигарет) в Казахстане у обоих полов были выше (3,3% девушек и 18,7% юношей), чем для injury-excess countries (2,8% и 12%) и глобально (2,8% и 11,3%). При этом распространенность курения среди юношей превышало глобальные значения в 1,6 раза и установленный порог (10%), при котором проблема требует повышенного внимания со стороны общественного здравоохранения, в 1,8 раз. Средний возраст начала курения составил 17,7 лет. В последние годы наблюдается тенденция снижения количество сигарет, выкуриваемых в день ежедневно взрослыми курильщиками, с 15,9 до 14 для мужчин и с 12,9 до 9 для женщин. Однако среди молодежи не снижается уровень курения электронных сигарет или вейпинговых продуктов (1,0-1,4%) [14].

В Казахстане получение среднего образования доступно для 91,8% девушек и 93,6% юношей. Несмотря на это, наблюдаются риски ранних браков (7%) и подростковой беременности (27,2%), а также недостаточное удовлетворение спроса на противозачаточные средства (72,4%). Средний возраст матерей при рождении детей за последние пять лет находился на уровне 28,3-28,5 лет. Уровень рождаемости существенно различается в зависимости от образования, хотя в более молодых поколениях эти различия сглаживаются.

По данным статистических сборников «Здоровье населения Республики Казахстан» за 2016-2021 годы в Республике Казахстан наблюдается тренд на снижение первичной заболеваемости подростков 15-17 лет ($y = -5768,6x + 93627$, величина достоверности аппроксимации $R^2 = 0,9541$) (рисунок 1).

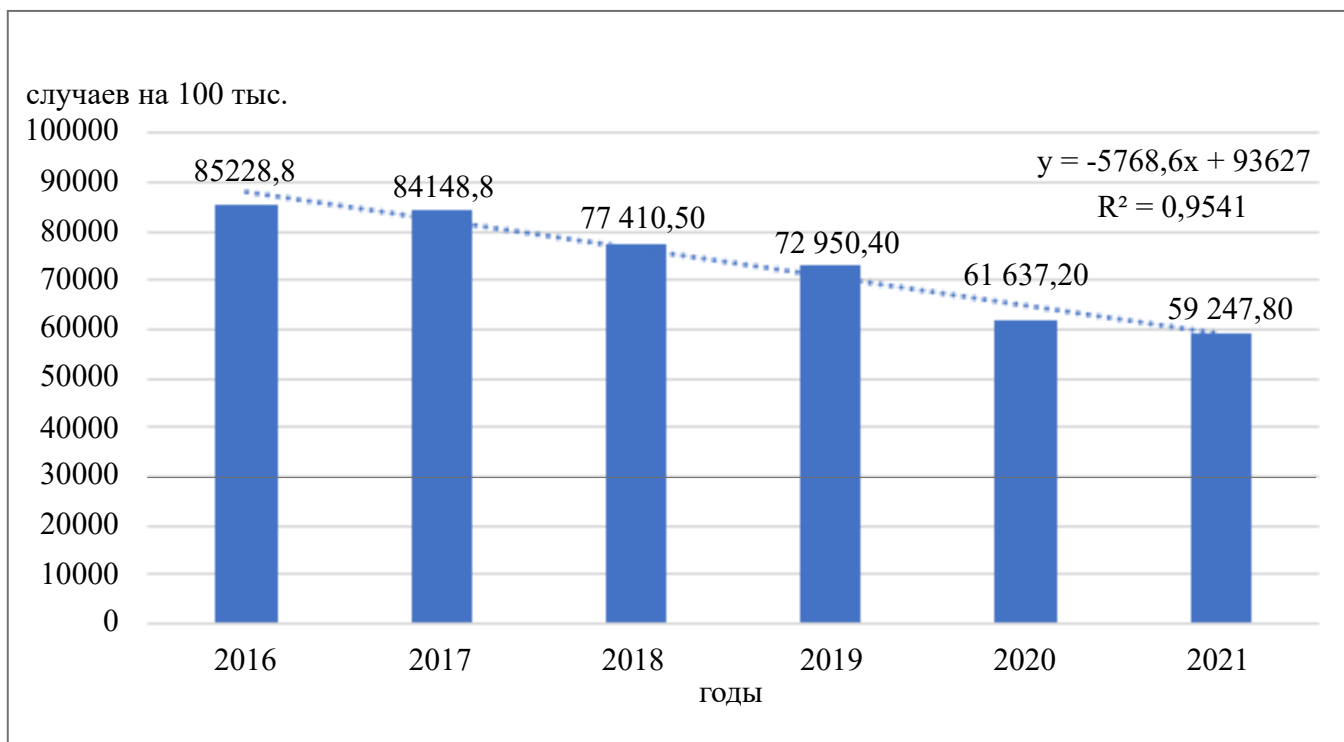


Рисунок 1 – Динамика первичной заболеваемости подростков 15-17 лет в РК, на 100 тыс., 2016-2021 гг. [11]

Figure 1 – Dynamics of primary morbidity among adolescents aged 15-17 years in the Republic of Kazakhstan, per 100,000, 2016-2021 [11]

Несмотря на это, существующие риски для здоровья не могли не отразиться на структуре первичной заболеваемости подростков (рисунок 2).

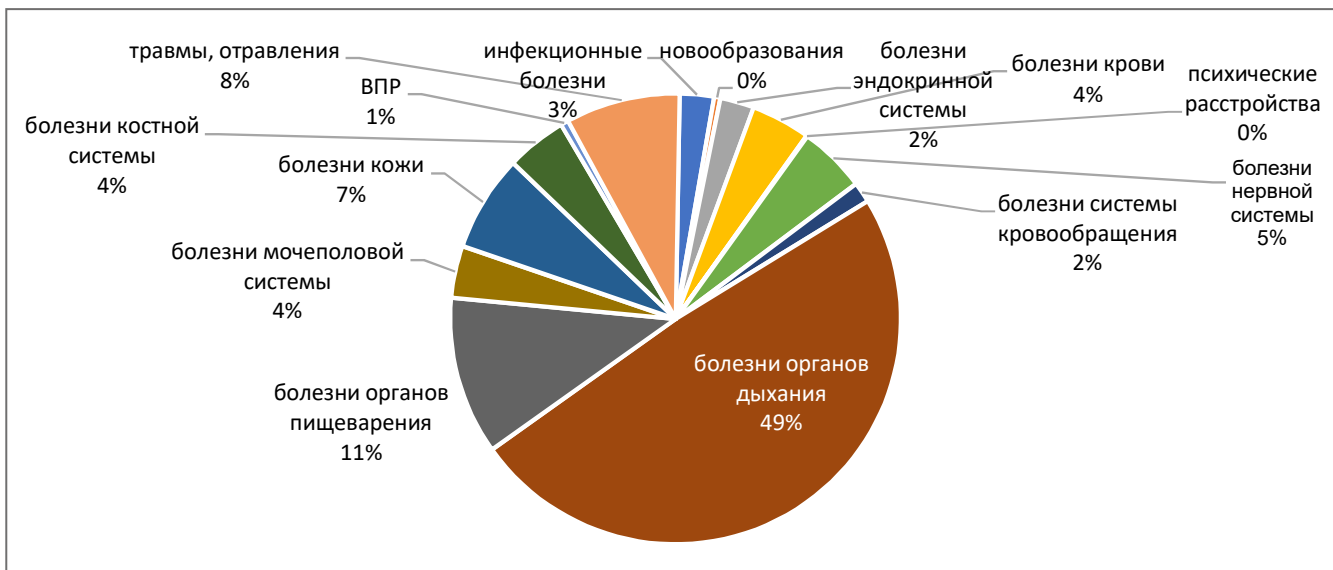


Рисунок 2 – Структура первичной заболеваемости подростков 15-17 лет в РК в 2021 году [11]

Figure 2 – Structure of primary morbidity among adolescents aged 15-17 years in the Republic of Kazakhstan in 2021 [11]

Так, в структуре первичной заболеваемости подростков в 2021 году на первом месте и со значительной долей (49%) находились болезни органов дыхания, на втором месте – болезни органов пищеварения (11%), на третьем месте – травмы и отравления (8%), болезни

кожи (7%), нервной системы (5%), мочеполовой системы (4%).

Динамика первичной заболеваемости подростков 15-17 лет по основным группам болезней за 2016-2021 годы представлена на рисунке 3.

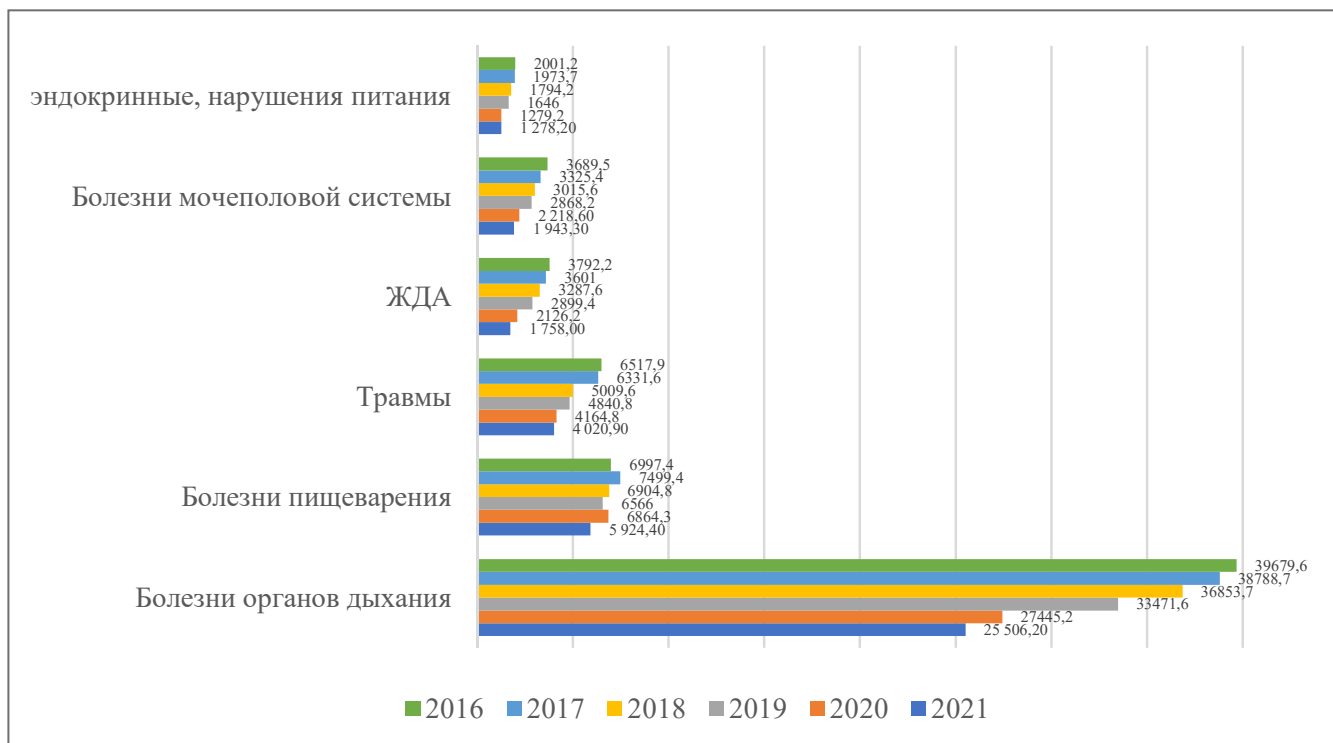


Рисунок 3 – Динамика первичной заболеваемости подростков 15-17 лет по основным группам болезней в 2016-2021 гг. (на 100 тыс.)

Figure 3 – Dynamics of primary morbidity among adolescents aged 15-17 years, by main groups of diseases in 2016-2021. (per 100 000)

По всем группам заболеваний отмечается тенденция к снижению. В динамике заболеваемости болезнью органов дыхания наблюдается тренд на снижение, однако уровень их заболеваемости превышает остальные группы заболеваний более чем в 5 раз. Динамика заболеваемости группы заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями (болезни пищеварения, эндокринной системы, нарушения питания, железо-

дефицитная анемия), и заболеваемости, связанной с травмами, имеет тренд на снижение, но медленными темпами.

В структуре болезней мочеполовой системы заслуживают внимания инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). Заболеваемость ИППП снижалась с 2016 года до 2019 года в 2-2,5 раза, однако в последующие 2019-2021 годы наблюдалось замедление темпов снижения.

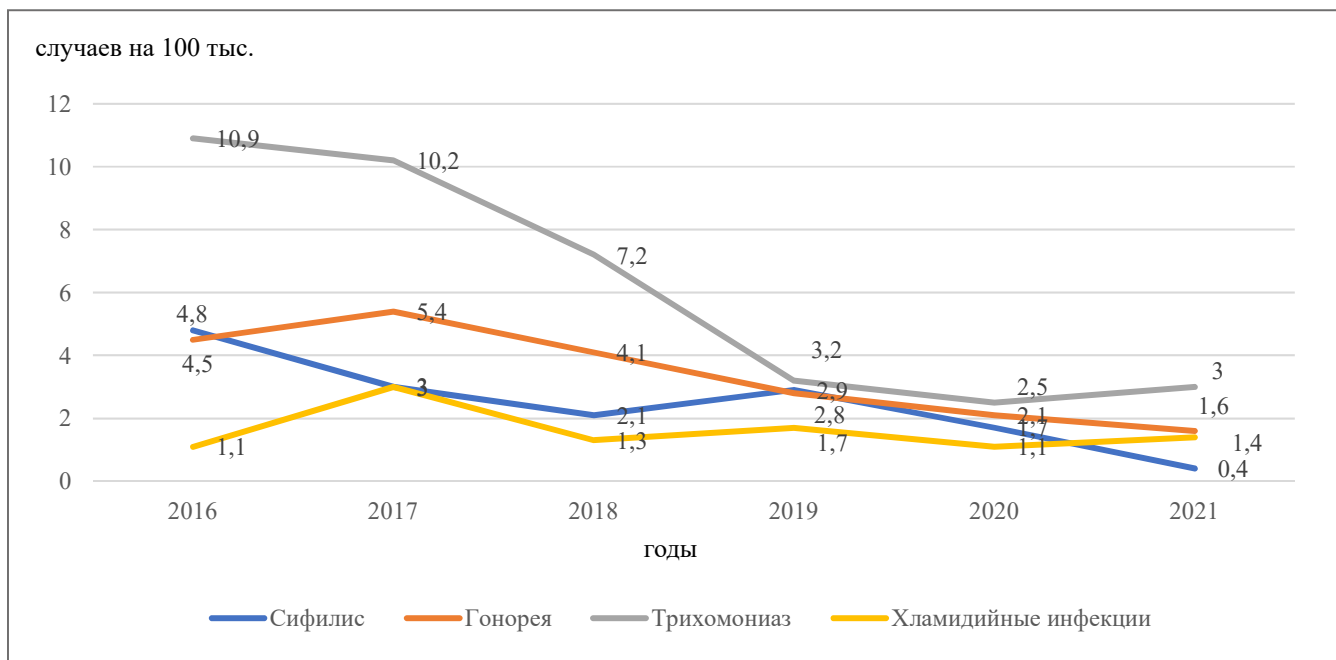


Рисунок 4 – Динамика первичной заболеваемости ИППП подростков в возрасте 15-17 лет (на 100 тыс. подростков)
Figure 4 – Dynamics of primary incidence of STIs in adolescents aged 15-17 years (per 100 thousand adolescents)

Обсуждение: Таким образом, при оценке основных индикаторов, рекомендованных Комиссией по здоровью и благополучию подростков, было выявлено, что в Республике Казахстан имелись существенное бремя болезней и значимые риски для здоровья, в том числе репродуктивного, представляющие проблему для общественного здравоохранения. В современных условиях в Казахстане среди молодежи регистрируется высокая заболеваемость болезнями органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Значительными рисками для репродуктивного здоровья являются употребление алкоголя, курение табака (в том числе вейпы), ожирение, анемия; тенденция роста неблагоприятных социальных детерминант (ранние браки, ювенильная беременность).

Немаловажную роль в высоком удельном весе болезней органов дыхания (49%) оказывают загрязнение воздуха и курение, в том числе электронных сигарет. За последнее десятилетие использование электронных сигарет среди подростков и молодых людей резко возросло, что привело к всплеску повреждений легких, связанных с использованием электронных сигарет или вейпинговых продуктов (e-cigarette or vaping product use-associated lung injury, EVALI), и это требует принятия более решительных ограничительных мер по их использованию [15, 16].

На втором месте среди подростковой заболеваемости находятся болезни органов пищеварения (11%), рост которых напрямую связан с малоподвижным образом жизни, нездоровой диетой, психосоциальными и поведенческими отклонениями [17]. В этом контексте остро стоит проблема анемии, употребления алкоголя, избыточного веса и ожирения, ведущие к гипертонии, неалкогольной жировой болезни печени, депрессии, что, в свою очередь,

диктует проведения исследований с упором на вопросы трансляции для масштабирования научно обоснованных вмешательств таким образом, чтобы снизить бремя общественного здравоохранения, связанное с пандемией детского ожирения [18].

Среди социальных детерминант тревожной является тенденция роста ранних браков и подростковой беременности, ведущих к риску бытового насилия и неблагоприятных исходов беременности, ограничению реализации жизненных возможностей [19]. Достижение гендерного равенства в детерминантах здоровья и благополучия подростков потребует действий во многих сферах, включая улучшение доступа к основным медицинским услугам, внедрение законодательной базы для защиты девочек от ранних браков, а также изменение общественных норм.

Заключение: В последние годы наблюдается тенденция ухудшения здоровья молодежи, роста заболеваемости, что способствует появлению серьезных ограничений трудоспособности в зрелом возрасте, сокращению средней продолжительности жизни. В этих условиях актуально создание системы мониторинга состояния здоровья молодежи, позволяющей разрабатывать общие и персонализированные подходы к поддержанию здоровья, созданию среды, способствующей приверженности здоровому образу жизни, изменению мышления в сторону нулевой терпимости к гендерному насилию и гендерным стереотипам.

Получено/Received/Жіберілді: 05.12.2023

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 01.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Azzopardi PS, Hearps SJC, Francis KL, Kennedy EC, Mokdad AH, Kassebaum NJ, Lim S, Irvine CMS, Vos T, Brown AD, Dogra S, Kinner SA, Kaoma NS, Naguib M, Reavley NJ, Requejo J, Santelli JS, Sawyer SM, Skirbekk V, Temmerman M, Tewhaiti-Smith J, Ward JL, Viner RM, Patton GC. Progress in adolescent health and wellbeing: tracking 12 headline indicators for 195 countries and territories, 1990-2016. *Lancet*. 2019;393(10176):1101-1118. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32427-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32427-9)
2. 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)
3. Patton GC, Olsson CA, Skirbekk V, Saffery R, Wlodek ME, Azzopardi PS, Stonawski M, Rasmussen B, Spry E, Francis K, Bhutta ZA, Kassebaum NJ, Mokdad AH, Murray CJL, Prentice AM, Reavley N, Sheehan P, Sweeny K, Viner RM, Sawyer SM. Adolescence and the next generation. *Nature*. 2018;554(7693):458-466. <https://doi.org/10.1038/nature25759>
4. Temmerman M, Khosla R, Bhutta ZA, Bustreo F. Towards a new Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health. *BMJ*. 2015;351:h4414. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4414>. PMID: 26371228
5. World Health Organization. Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!) - First edition [Internet]. Updated 2017 January 01, cited 2023 December 05. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512343>
6. World Health Organization. The Global strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016-2030) [Internet]. Updated 2018 December 05; cited 2023 December 05. <https://www.who.int/publications/i/item/A71-19>
7. Report of the Inter-Agency and Expert Group on Sustainable Development Goal Indicators (E/CN.3/2017/2). Annex III. Revised list of Global Sustainable Development Goal indicators [Internet]. Updated 2017 March; cited 2023 December 05. <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/official%20revised%20list%20of%20global%20sdg%20indicators.pdf>
8. Countdown to 2030 Collaboration. Countdown to 2030: tracking progress towards universal coverage for reproductive, maternal, newborn, and child health. *Lancet*. 2018;391(10129):1538-1548. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30104-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30104-1)
9. Banati P, Diers J. Measuring adolescent well-being: National Adolescent Assessment Cards (NAACs). – Florence: UNICEF Office of Research, 2016. [Internet]. <http://repositorio.minedu.gob.pe/handle/20.500.12799/5036>
10. Azzopardi P, Kennedy E, Patton G. Data and indicators to measure adolescent health, social development and well-being. Florence: UNICEF office of research, Innocenti, 2017 April [Internet]. Cited 2023 December 05. https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/IRB_2017_04_Adol02.pdf
11. Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году: статистический сборник. – Астана, 2023;340.
The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2022: A statistical collection. Astana, 2023. 340 p. (In Russian). https://nrchd.kz/files/новое%202023/Сборник_за%202021%20-2022%20гг.%20ок.pdf
12. Agaidarov A, Rahardja S, Vawda A, Aragones V, Hutson N, Milne P. Kazakhstan Economic Update, Spring 2023: Economic recovery during challenging times. [Internet]. <https://www.worldbank.org/en/country/kazakhstan/publication/economic-update-spring-2023>. 05.12.2023
13. GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet*. 2022;400(10347):185-235. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00847-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00847-9)
14. Glushkova N, Smailova D, Namazbayeva Z, Mukasheva G, Zhamakurova A, Kuanyshekalieva A, Karibayeva IK, Kauysheva A, Otyzbayeva N, Kulzhanov M, Semenova Y. Prevalence of Smoking Various Tobacco Types in the Kazakhstani Adult Population in 2021: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1509. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021509>
15. Hamberger ES, Halpern-Felsher B. Vaping in adolescents: epidemiology and respiratory harm. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(3):378-383. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000896>
16. Shinbashi M, Rubin BK. Electronic cigarettes and e-cigarette/vaping product use associated lung injury (EVALI). *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:87-91. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.003>
17. Al-Agha A, Ragbi R, Mabkhoot Y, Bahwirith A, Mohammed A, Alhabi E, Dumyati B, Milyani AA. Various causative factors and associated complications of childhood obesity in Jeddah, western region, Saudi Arabia. *Acta Biomed*. 2020;91(4):e2020107. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.8468>
18. Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol*. 2020;16:351-378. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201>
19. Аязбеков А., Нурхасимова Р., Аязбекова А., Курманова А. Ювенильная беременность как фактор перинатальных осложнений. *Репрод. Мед.* 2022;1(50):77-84.
Ayazbekov A, Nurkhasimova R, Ayazbekova A, Kurmanova A. Juvenile pregnancy as a factor of perinatal complications. *Reprod Med*. 2022;1(50):77-84. (in Russ) <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.77-84>

Информация об авторах:

Курманова А.М. (корреспондирующий автор) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинических дисциплин, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017616106, e-mail: alm_kurmanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>;

Болат К.С. – PhD докторант, Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77077102396, e-mail: medikar@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6588-8800>;

Султанкулов Д.Р. – старший преподаватель кафедры клинических дисциплин, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77088870888, e-mail: sdanlk@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6757-6854>;

Жаймырзаева Г.А. – преподаватель кафедры клинических дисциплин, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77777349433, e-mail: gulbanu-90@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4632-4429>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Курманова А.М., Султанкулов Д.Р.

Проведение исследования – Болат К.С., Жаймырзаева Г.А.

Валидация результатов – Болат К.С., Жаймырзаева Г.А.

Написание черновика рукописи – 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.

Information about the authors:

A.M. Kurmanova (corresponding author) – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Clinical Disciplines Department, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017616106, e-mail: alm_kurmanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>;

K.S. Bolat – PhD Doctoral Student, Kazakhstan’s Medical University “Kazakhstan’s School of Public Health,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77077102396, e-mail: medikar@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6588-8800>;

D.R. Sultankulov – Senior Lecturer of the Clinical Disciplines Department, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77088870888, e-mail: sdanlk@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6757-6854>;

G.A. Zhaimyrzayeva – Lecturer of the Clinical Disciplines Department, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77777349433, e-mail: gulbanu-90@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4632-4429>;

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – A.M. Kurmanova, D.R. Sultankulov

Investigation – K.S. Bolat, G.A. Zhaimyrzayeva

Validation – K.S. Bolat, G.A. Zhaimyrzayeva

Writing – Original Draft Preparation – A.M. Kurmanova, K.S. Bolat

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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



<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.147-157>
УДК: 614.2: 618.177(574.5)

Literature Review
Обзор литературы

Современный взгляд на проблему бесплодного брака: обзор литературы

С.Н. Кулбаева¹, Manish Yadav^{1,2}, Б.Т. Салимбаева¹, О.С. Штобза¹,
З.Б. Джантаева³, Д.А. Борибаева³

¹Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан;

²Южно-Казахстанская медицинская академия, Харьяна, Ревари, Республика Индия;

³Клиника ЭКО-Мед Шымкент, Шымкент, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Проблема бесплодия по-прежнему игнорируется в сфере сексуального и репродуктивного здоровья, но его последствия огромны. По оценкам Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), от бесплодия страдают от 10 до 25% (от 48 до 180 миллионов) пар репродуктивного возраста во всем мире. Это связано с неблагоприятными последствиями бесплодия для физического и психического здоровья, серьезной социальной стигматизацией, повышенным риском домашнего насилия и нестабильностью в браке. Хотя мужчины и женщины в равной степени подвержены бесплодию, женщины часто несут социальное бремя бесплодия, особенно в обществах, где идентичность и социальная ценность женщины тесно связаны с ее способностью рожать детей.

Цель исследования – определение влияния бесплодного брака на социально-культурное здоровье супружеских пар.

Материалы и методы: Для достижения поставленной цели нами был проведен поиск в базах PubMed, Web of Science, Embase, Google Scholar, Ref list, PMC по ключевым словам: «бесплодие», «социальные аспекты бесплодия», «влияние бесплодия на психическое здоровье». В обзор включены 45 статей открытого доступа, опубликованных в 2017-2022 гг.

Результаты: Анализ результатов обзора показывает, что психологические последствия, экономические трудности, физическое здоровье влияют на состояние социально-культурного здоровья бесплодных пар. Результаты данного исследования могут быть учтены при ведении бесплодных пар с учётом их психологического состояния и социального положения и положительно повлиять на решение проблемы бесплодия.

Заключение: Результаты исследования имеют практическое значение и ключевые выводы информируют специалистов о важности уровней социально-культурного здоровья, связанного с бесплодием, и воспринимаемой социальной поддержки для выбора женщинами стратегий совладения, что полезно для разработки и адаптации вмешательств и стратегий консультирования супружеских пар. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости пропаганды социальной политики для лучшей поддержки женщин с диагнозом бесплодие в частности и людей, включая как мужчин, так и женщин, с этой проблемой репродуктивного здоровья в целом.

Ключевые слова: бесплодие, социальные аспекты бесплодия, влияния бесплодия на психическое здоровье.

Для цитирования: Кулбаева С.Н., Manish Yadav, Салимбаева Б.Т., Штобза О.С., Джантаева З.Б., Борибаева Д.А. Современный взгляд на проблему бесплодного брака: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:147-157.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.147-157>

A modern view of the problem on infertile marriage: A literature review

S.N. Kulbayeva¹, Manish Yadav^{1,2}, B.T. Salymbayeva¹, O.S. Shtobza¹,
Z.B. Dzhantayeva³, D.A. Boribayeva³

¹South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

²South Kazakhstan Medical Academy, Haryana, Rewari, the Republic of India;

³ECO-Med Shymkent Clinic, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Infertility remains a neglected issue in sexual and reproductive health, but its consequences are enormous. The World Health Organization (WHO) estimates that infertility affects 10 to 25% (48 to 180 million) of reproductive-aged couples worldwide. It is associated with adverse physical and mental health consequences of infertility, significant social stigma, increased risk of domestic violence, and marital instability. Although men and women are equally susceptible to infertility, women often bear the social burden of infertility, especially in societies where a woman's identity and social value are closely tied to her ability to bear children.

The study aimed to determine the impact of infertile marriage on the sociocultural health of married couples.

Materials and Methods: We searched the databases PubMed, Web of Science, Embase, Google Scholar, Ref list, and PMC using the keywords: «infertility», «social aspects of infertility», and «impact of infertility on mental health». The review included 45 open-access articles published in 2017-2022.

Results: Analysis of the review results shows that psychological consequences, economic difficulties, and physical health affect the sociocultural health of infertile couples. The results of this study can be taken into account when managing infertile couples, their psychological state and social status, and having a positive impact on solving the problem of infertility.

Conclusion: The study results have practical implications. Key findings inform practitioners about the importance of levels of sociocultural health related to infertility and perceived social support in women's choice of coping strategies, which helps develop and adapt interventions and couples counseling strategies. The study's findings highlight the need to advocate for social policies to better support women diagnosed with infertility in particular and people, including both men and women, with this reproductive health problem in general.

Keywords: *infertility, social aspects of infertility, the impact of infertility on mental health.*

How to cite: Kulbayeva SN, Manish Yadav, Salymbayeva BT, Shtobza OS, Dzhanbayeva ZB, Boribayeva DA. A modern view of the problem of infertile marriage: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:147-157.
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.147-157>

Бедеулік мәселесіне заманауи көзқарас: әдебиетке шолу

*С.Н. Кулбаева¹, Manish Yadav^{1,2}, Б.Т. Салимбаева¹, О.С. Штобза¹,
З.Б. Джантаева³, Д.А. Борибаева³*

¹Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы,

²Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Харьяна, Ревари, Үндістан Республикасы,

³ЭКО-Мед Шымкент клиникасы, Шымкент, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Бедеулік жыныстық және репродуктивті денсаулық саласында әлі де еленбейді, бірақ оның салдары орасан зор. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының бағалауы бойынша, бедеулік дүние жүзінде репродуктивті жастағы жұптардың шамамен 10-25% (48-180 миллион) зардап шегеді. Бұл бедеуліктің физикалық және психикалық денсаулығына жағымсыз әсерлерімен, елеулі әлеуметтік стигмамен, тұрмыстық зорлық-зомбылық қаупінің жоғарылауымен және некедегі тұрақсыздықпен байланысты. Ерлер мен әйелдер бедеулікке бірдей бейім болғанымен, әсіресе әйелдің жеке басы мен әлеуметтік құндылығы оның бала көтеру қабілетімен тығыз байланысты қоғамдарда бедеуліктің әлеуметтік ауыртпалығын әйелдер жиі көтереді.

Зерттеудің мақсаты – бедеулі некенің ерлі-зайыптылардың әлеуметтік-мәдени денсаулығына әсерін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Осы мақсатқа жету үшін біз PubMed, Web of Science, Embase, Google Scholar, Ref list және PMC дерекқорларынан «бедеулік», «бедеуліктің әлеуметтік аспектілері», «бедеуліктің психикалық денсаулыққа әсері» түйінді сөздерін қолданып мақалаларды іздестіру жүргіздік. Шолу 2017-2022 жылдары жарияланған ашық қолжетімді 45 мақаланы қамтыды.

Нәтижелері: Шолу нәтижелерін талдау көрсеткендей, психологиялық зардаптар, экономикалық қиындықтар, физикалық денсаулық бедеу жұптардың әлеуметтік-мәдени денсаулығының болжаушылары болып табылады. Бұл зерттеудің нәтижелері бедеулік жұптарын олардың психологиялық жағдайын, әлеуметтік жағдайын ескере отырып жүргізу кезінде ескерілуі және бедеулік мәселесін шешу жолдарына оң әсер етуі мүмкін.

Қорытынды: Зерттеу нәтижелері тәжірибелік маңызы бар және негізгі тұжырымдар мамандарды бедеулікке байланысты әлеуметтік-мәдени денсаулық деңгейлерінің маңыздылығы және әйелдердің күресу стратегияларын таңдау үшін қабылданатын әлеуметтік қолдау туралы хабардар етеді, бұл ерлі-зайыптыларға кеңес беру араласулары мен стратегияларын әзірлеу және бейімдеу үшін пайдалы болып табылады. Зерттеу нәтижелері бедеулік диагнозы қойылған әйелдерге және жалпы репродуктивті денсаулық мәселесі бар адамдарға, соның ішінде әйелдер мен ерлерге оңтайлы қолдау көрсету үшін әлеуметтік саясатты насихаттау қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: *бедеулік, бедеуліктің әлеуметтік аспектілері, бедеуліктің психикалық денсаулыққа әсері.*

Введение: По определению Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), бесплодие – это неспособность зачать или сохранить беременность вплоть до рождения живого ребенка [1]. Однако понятие бесплодия сложно определить и измерить. Несмотря на то, что мужчины и женщины в равной степени подвержены бесплодию, женщины часто несут социальное бремя бесплодия, особенно в обществах, где идентичность и социальная ценность женщины тесно связаны с ее способностью рожать детей. Такие последствия и неравенство в доступе к лечению бесплодия между группами населения с низким и

высоким доходом сохраняются ввиду высокой стоимости и ограниченной географической доступности диагностических услуг и вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Кроме того, многие причины бесплодия являются результатом предотвратимых факторов, таких как курение, инфекции, передаваемые половым путем, инфекции, связанные с беременностью или небезопасным абортom, а также загрязнение окружающей среды.

Было установлено, что каждая седьмая пара с бесплодием разводится [2]. Принимая во внимание эти данные, правительство Казахстана запустило программу

«Аңсаған Сәби». Начиная с 2020 года, по этой программе ежегодно субсидируется 7000 процедур экстракорпорального оплодотворения. Однако не все могут рассчитывать на эту поддержку. Строгие критерии получения субсидии на лечение бесплодия в рамках медицинского страхования вынуждают многие пары брать кредит на процедуру ЭКО [3].

По различным данным, частота бесплодного брака в Республике Казахстан колеблется от 12,0 до 15,5% [4]. С точки зрения развития государства, бесплодие оказывает сильное влияние, как на демографические показатели, так и на социально-экономическое развитие страны, психоэмоциональное и физическое здоровье нации [5]. С увеличением бесплодия растет и потребность применения ВРТ [6].

Отцовство, несомненно, является одной из самых желанных целей во взрослой жизни, но, к сожалению, не все пары могут достичь его спонтанно. Бесплодие определяется, как неспособность достичь успешной беременности после 12 месяцев или более незащищённых регулярных половых контактов или терапевтической донорской инсеминации у женщин моложе 35 лет или после 6 месяцев у женщин старше 35 лет [7]. Всемирная организация здравоохранения признала бесплодие проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Бесплодием страдают около 9% пар репродуктивного возраста, и только половина из них обращается за медицинской помощью [8]. Бесплодие и его лечение существенно влияют на качество жизни человека. Исследования показывают, что проблемы бесплодия являются одними из самых печальных событий в жизни людей [9]. Сообщается, что женщины, проходящие процедуры ЭКО, испытывают различные виды психологической нагрузки, такие как стресс, тревога и депрессия [10-12].

На момент проведения данного исследования отмечается недостаточное количество материалов, связанных с изучением медико-социальных проблем бесплодного брака, мало данных о социально-бытовой нагрузке больных и близких, нет достоверных данных о качестве семейной жизни у данной категории больных. Соответственно,

необходимо определение репродуктивных прав такой семьи, предоставление возможности свободно и ответственно решать количество детей, а также проведение подготовки к беременности у бесплодных пар.

Цель исследования – определение влияния бесплодного брака на социально-культурное здоровье супружеских пар.

Материалы и методы: Для достижения поставленной цели нами был проведен поиск в базах PubMed, Web of Science, Embase, Google Scholar, Ref list, PMC по ключевым словам: «бесплодие», «социальные аспекты бесплодия», «влияние бесплодия на психическое здоровье». На основе выбранных ключевых слов было найдено 255 источников. После подробного анализа были исключены 145 публикаций, направление которых не соответствовало целям исследования.

Критерии включения в исследование: научные результаты уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования.

Всего в анализ были включены материалы 45 литературных источников открытого доступа, опубликованных за последние 5 лет. Включённые в обзор источники были классифицированы по факторам бесплодия.

Результаты: *Оценки и тенденции распространенности бесплодия.* Хотя существуют сложности с оценкой истинного бремени бесплодия, оценки распространенности бесплодия в мире показывают, что существует большое глобальное бремя и потенциальная потребность в соответствующих медицинских услугах. Во всем мире примерно 10-25% пар считаются бесплодными (Всемирная организация здравоохранения), но за этой цифрой скрываются значительные различия внутри стран и между странами [1].

На основании обзора литературы были определены основные факторы, влияющие на социально-культурное здоровье супружеских пар, страдающих бесплодием (рисунк 1).

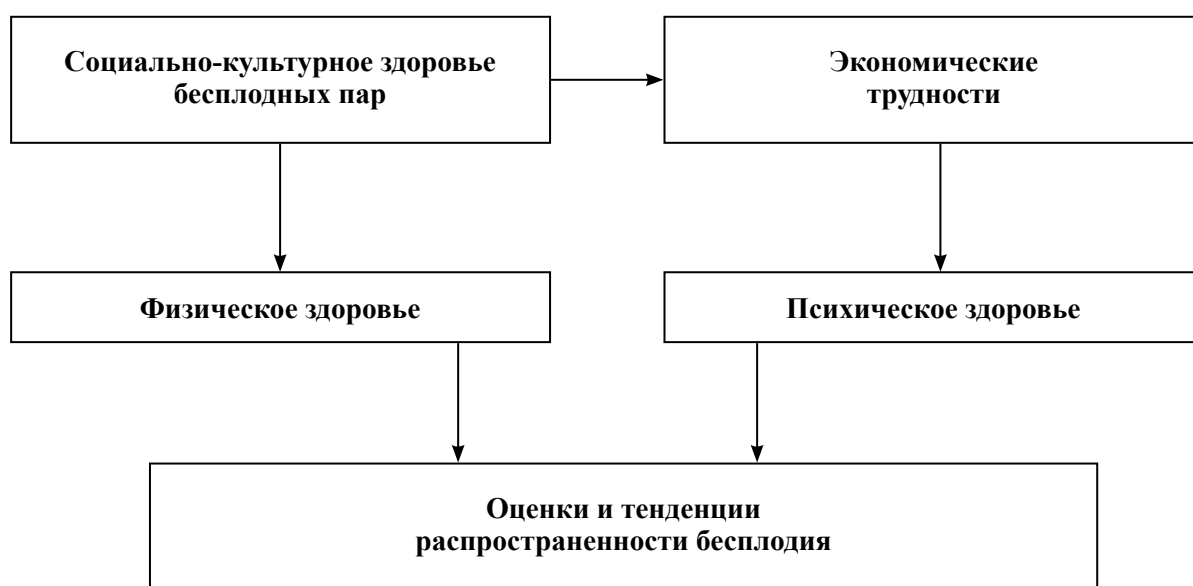


Рисунок 1 – Социально-культурное здоровье бесплодных пар

Figure 1 – Socio-cultural health of infertile couples



В обзоре 46 глобальных исследований распространенности бесплодия Gugnath и др. обнаружили, что оценки распространенности бесплодия варьируются от 0,8 до 30,3% для текущего бесплодия и от 0,8 до 31,8% для бесплодия в течение всей жизни [13]. Обзор Voivine и др. был сосредоточен на определениях бесплодия в течение 12 или 24 месяцев. Авторы обнаружили, что оценки текущего (диапазон: 3,5-16,7%) и пожизненного (диапазон: 3,0-26,4%) бесплодия были сопоставимы в странах с низким (НУД), средним (СУД) и высоким уровнем дохода (ВУД). Кроме того, было установлено, что почти половина бесплодных людей не обращались за медицинской помощью по поводу бесплодия [14].

Используя репрезентативные на национальном уровне данные и последовательный алгоритм оценки бесплодия, Mascarenhas с соавт. оценили глобальную распространенность бесплодия на основе исследований репродуктивного здоровья, проведенных в 150 странах среди женщин детородного возраста. Применяя демографическое пятилетнее определение бесплодия, они документировали региональные различия в распространенности бесплодия, причем самые высокие показатели наблюдаются в Южной и Центральной Азии, Африке к югу от Сахары, Центральной / Восточной Европе и Северной Африке / Ближнем Востоке. Они сообщили, что глобальная распространенность первичного и вторичного бесплодия среди женщин в возрасте от 20 до 44 лет составляет 1,9 и 10,5%, соответственно. Их анализ также показал, что уровень бесплодия оставался стабильным между 1990 и 2010 годами в большинстве регионов, но распространенность первичного и вторичного бесплодия снизилась в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии. Примечательно, что показатели бесплодия в среднем самые высокие в странах с более высокими показателями фертильности. Эта кажущаяся парадоксальная взаимосвязь может отчасти быть вызвана более широким признанием вторичного бесплодия по сравнению со странами, в которых деторождение завершается раньше (т.е. вторичное бесплодие не будет распознано или диагностировано) [15].

Национально-репрезентативные данные для оценки клинических определений бесплодия (например, в течение более 12 месяцев незащищенных половых контактов) ограничены, особенно в странах с низким и средним доходом (СНСД). В недавнем исследовании с использованием данных демографических и медицинских обследований из Нигерии распространенность 12-, 24- и 36-месячного бесплодия составила 31,1%, 17,7% и 11,5%, соответственно [16], что было сопоставимо с другими региональными оценками по данным небольших нерепрезентативных исследований в Нигерии (18-месячное бесплодие – 30,3%) [17].

Последствия бесплодия для общества и здоровья. Бесплодие и его лечение имеют значение для здоровья и благополучия отдельных людей, семей и общества. Путь, ведущий к беременности, может включать задержки и неуверенность в деторождении, сложные состояния здоровья и диагнозы; а также психическое, физическое, финансовое и эмоциональное напряжение, связанное с переживанием бесплодия, необходимость в лечении бесплодной пары. Однако этот опыт существенно различается по социально-демографическим и социокультурным характеристикам как внутри стран, так и между странами. Соответственно, снижение бесплодия и его последствий зависит от усилий по более широкой интеграции профилактики и лечения бесплодия в программы

сексуального и репродуктивного здоровья [18], а также усилий по снижению стигматизации бесплодия.

Некоторые из наиболее серьезных последствий бесплодия для общества и здоровья включают:

Социокультурные и межличностные проблемы. Деторождение как маркер перехода к взрослой жизни является универсальным межкультурным фактором, хотя недавние исследования также подчеркивают диверсификацию путей к взрослой жизни и задержки в традиционных маркерах, таких как деторождение. Тем не менее, исследования в странах с ВУД, НУД и СУД, что наличие детей может быть значительным источником социального статуса, особенно для женщин. Таким образом, невыполнение этих социальных ожиданий может иногда приводить к серьезной стигме не только внешне, но и в форме само стигмы. Социальное давление с целью иметь детей часто бывает особенно сильным в условиях высокой рождаемости, особенно в странах Африки к югу от Сахары [19].

Хотя мужчины и женщины в равной степени подвержены заболеваниям, вызывающим бесплодие, и любой может испытывать стигму и страдания, связанные с бесплодием, данные из самых разных социокультурных контекстов во всем мире подчеркивают большее бремя стигмы и обвинений в бесплодии, с которым женщины часто сталкиваются по сравнению с другими мужчинами. Это особенно верно в том случае, когда идентичность и социальная ценность женщины тесно связаны с ее способностью рожать детей, как в некоторых регионах с высокой рождаемостью. Мужское бесплодие часто скрывают или игнорируют, и женщины часто несут бремя тестирования и лечения, однако, даже если мужчин обследуют и лечат от бесплодия, их бесплодие все еще можно скрыть.

Связь между бесплодием и психическим расстройством, описанная в разделе «Психическое здоровье», может иметь важные последствия для качества и стабильности романтических отношений [20]. Было показано, что диадический стресс отрицательно влияет на качество и продолжительность отношений. Несколько клинических исследований подтвердили связь между бесплодием и качеством супружеских отношений. В продольном исследовании датских пар, у которых не наступила беременность в течение одного года лечения с применением ВРТ, Schmidt и др [21] обнаружили, что от одной пятой до четверти участников исследования считают, что бездетность сблизила их. Тем не менее, в этом заключении был асимметричный гендерный образец: мужчины реже, чем женщины, сообщали об этом семейном преимуществе. Семейные выгоды или страдания, связанные с бесплодием, по-видимому, в значительной степени зависят от динамики пары, такой как согласованность стратегий выживания [22, 23].

Некоторые исследования показали, что бесплодные пары испытывают повышенную сплоченность и близость, возможно, в результате привязанности в процессе лечения. Однако бесплодие также связано со стрессом от сексуального бесплодия; женщины, проходящие лечение, сообщают о низком качестве брака и сексуальной неудовлетворенности, тогда как мужчины сообщают о снижении удовлетворенности отношениями. В Латинской Америке около одной пятой бездетных женщин разведены или разлучены, причем этот показатель достигает 40% в Никарагуа и Доминиканской Республике. Однако там, где широко распространена полигиния, уровень разводов может быть ниже, потому что у мужчин есть возможность взять вторую жену, а не прекращать отношения из-за бесплодия [24]. Так, в Малави, где инструменты ди-



агностики мужского бесплодия становятся все более доступными и мужчины все чаще проходят тестирование, клиническое подтверждение мужского бесплодия может побудить мужчин переоценить свою мужественность и прервать социальные отношения, включая браки [25].

Брак часто рассматривается не просто как объединение двух людей, а как объединение двух семей с явным ожиданием того, что пара продолжит семейную линию. Там, где практикуется выкуп за невесту, если брак расторгается без рождения детей, можно ожидать, что семья невесты выплатит выкуп за невесту, что может оказать значительное давление, в частности на женщин. Там, где нормы диктуют, что деторождение является жизненно важным средством для женщины выполнять свою роль в брачном контракте, неспособность зачать или родить ребенка может приводить не только к стигме и словесным оскорблениям, но и, в некоторых случаях, к физическому насилию. Хотя влияние бесплодия на брак неоднозначно, некоторые данные свидетельствуют о том, что эти гендерные различия могут измениться в 21 веке, особенно по мере того, как пары получают больший доступ к эффективным методам лечения бесплодия [26].

Экономические трудности. Одним из самых серьезных препятствий для лиц, сталкивающихся с бесплодием, является высокая стоимость обследования и лечения. Во многих случаях лечение бесплодия является дорогостоящим, и в результате многие не обращаются за медицинской помощью, не получают ее или не ищут альтернативные методы лечения, некоторые из которых могут быть неэффективными, небезопасными или могут отсрочить лечение, но также из-за расходов, связанных с лечением бесплодия, включая пропущенное время на работе и другие альтернативные расходы (например, поездки расходы). Страхование лечения бесплодия может частично снизить эту финансовую нагрузку, но во многих странах возмещение ограничено или отсутствует [25].

Независимо от затрат на лечение бесплодия само по себе бесплодие может повлиять на экономическое благополучие. Во многих СНСД дети могут быть важным источником экономического благосостояния, например, освобождая родителей для экономической деятельности, выполняя поручения и предоставляя бесплатные услуги по уходу за детьми младших братьев и сестер, внося свой труд и заработки непосредственно в экономику домохозяйства и предоставляя финансовые ресурсы.

Поддержка и неоплачиваемый уход за родителями в старости. В культурах, где предполагается, что дети оплачивают расходы на похороны, тем, кто страдает первичным бесплодием, может даже быть отказано в праве на похороны и погребение. Эта реальность может не только означать сокращение экономических активов в краткосрочной перспективе, но также может иметь возможные долгосрочные последствия. Может стать трудным создание излишка активов, которые можно обменять в неформальной экономике или подарить для создания социального капитала – потенциального источника устойчивости в периоды дефицита [27].

Психическое здоровье. Невозможность зачать ребенка считается стрессовым и неопределенным периодом для многих людей и пар по всему миру. Хотя бесплодные люди демонстрируют более высокий уровень стресса, депрессии и беспокойства, а также более низкую удовлетворенность жизнью и чувство собственного достоинства по сравнению с их фертильными сверстниками, существует значительная вариативность, основанная на

социокультурных нормах, поле и доступе к медицинской помощи.

Социальные ожидания, связанные с деторождением и биологическим воспитанием, могут формировать переживание бесплодия и его психосоциальные последствия. Бесплодие может иметь наиболее очевидные последствия в странах, где преобладает пронатализм, что ведет к более пристальному вниманию общества и стигматизации пар без детей. Напротив, культурные нормы в большинстве стран ВУД признают добровольный статус бездетности как социально приемлемый жизненный выбор, что дает парам, страдающим бесплодием, большую конфиденциальность и защиту от стигмы. Однако такое отсутствие видимости может способствовать дальнейшему замалчиванию проблемы, вызывая чувство одиночества и изоляции у некоторых бесплодных людей и пар [27, 28].

Гендерные различия в реакции на бесплодие часто возникают из-за взаимодействия социокультурных, межличностных и биомедицинских факторов, обсуждаемых в этой статье. В целом, исследования отдельных лиц и пар, страдающих бесплодием, показывают, что женщины с большей вероятностью будут испытывать более низкие показатели психического здоровья по сравнению с мужчинами. Это объясняется несколькими факторами, которые могут непропорционально сильно влиять на женщин и их психическое благополучие, включая социальное давление, заставляющее их стать матерью, ответственность за бесплодие и бремя тестирования и лечения фертильности. Нормы мужественности могут еще больше способствовать этому гендерному неравенству. Мужчины могут подавлять свои эмоции, и было показано, что медицинские работники защищают мужественность, используя эвфемизмы для защиты мужчин от ярлыка бесплодия, что потенциально приводит к тому, что меньшее количество мужчин идентифицируют себя как бесплодие или испытывают стресс, связанный с бесплодием. Хотя бремя бесплодия может быть выше у женщин, мужчины, страдающие бесплодием, сообщают о большем количестве психологических симптомов по сравнению с фертильными мужчинами, особенно если бесплодие вызвано мужскими причинами. Исследования ограничены, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять опыт мужчин, особенно в СНСД. Новые данные свидетельствуют о том, что по мере того, как диагностика и лечение мужского бесплодия становятся все более распространенными и доступными в СНСД, как стигма в отношении бесплодия, так и гендерные проявления этой стигмы могут уменьшаться [28].

Психологические последствия бесплодия могут отличаться от тех, которые связаны с лечением бесплодия, но их трудно отделить. Многие исследования основаны на клинических группах лиц, проходящих или обращающихся за лечением, которые могут не быть репрезентативными для всех людей, страдающих бесплодием. Возможно, что отсутствие доступа к уходу и лечению как средству устранения бесплодия может усугубить стресс и неуверенность. Это может быть наиболее заметно в НУД и СУД, где доступ к лечению бесплодия сильно ограничен, или среди социально-экономических маргинализированных групп, которые по-прежнему недостаточно представлены в лечении бесплодия даже в странах, субсидирующих лечение бесплодия. Одно исследование показало, что депрессия после постановки диагноза бесплодия также является предиктором отказа от обращения за лечением. Независимо от бесплодия, лечение бесплодия создает еще один набор факторов стресса, включая

обширное и дорогостоящее лечение, требующие физической нагрузки протоколы и эмоциональные разочарования. Наиболее показательными в этих исследованиях являются высокие показатели отсева пар, проходящих лечение от бесплодия, из которых психологическое бремя было названо наиболее частой причиной прекращения лечения [28].

Физическое здоровье. Во многих случаях бесплодие проявляется из-за нарушения репродуктивной функции и, соответственно, классифицируется как заболевание. Однако связь между бесплодием и физическим здоровьем выходит за рамки биомедицинского состояния. Устранение предотвратимых причин и факторов риска бесплодия – это первый шаг к снижению его масштабов и связанных с ними последствий. Например, бесплодие может возникнуть из-за множества потенциально изменяемых условий жизни и здоровья мужчин и женщин (более подробно обсуждаемых в разделе «Глобальная эпидемиология бесплодия»), таких как инфекции, курение, ожирение, токсические вещества окружающей среды и профессиональные вредности. Многие из них уже являются компонентами или могут быть включены в существующие программы и инфраструктуру общественного здравоохранения. Кроме того, профилактические мероприятия способны устранять факторы риска, которые могут непропорционально влиять на группы с более низким социально-экономическим статусом, которые имеют ограниченный доступ к лечению и лечению бесплодия или которые могут подвергаться большему риску воздействия определенных факторов риска, таких как токсичные вещества окружающей среды или профессиональные опасности [29].

Помимо снижения факторов риска, понимание и устранение основных причин бесплодия может улучшить общее состояние здоровья. Быстро развивающаяся область исследований демонстрирует связь между бесплодием или диагнозами, связанными с бесплодием, и хроническими заболеваниями более позднего возраста, включая сердечно-сосудистые заболевания и рак. Неясно, являются ли эти ассоциации причинными или они являются результатом общих физиологических путей между репродуктивными и другими системами органов. Тем не менее, эта взаимосвязь предполагает, что люди с бесплодием могут быть предрасположены к развитию других проблем соматического здоровья в будущем. Учитывая, что бесплодие чаще всего выявляется у лиц репродуктивного возраста, клинический диагноз бесплодия был предложен в качестве раннего маркера для мониторинга или вмешательства для смягчения этих осложнений со здоровьем в более позднем возрасте. Это понятие также подчеркивает важность равного доступа к профилактике бесплодия и лечению как способу улучшения здоровья населения [29].

По мере роста использования лечения бесплодия во всем мире растет озабоченность по поводу воздействия лечения бесплодия на здоровье женщин и детей, зачатых в результате лечения бесплодия. В редких случаях препараты, используемые для индукции овуляции, могут вызывать синдром гиперстимуляции яичников, который может быть тяжелым и требовать интенсивной терапии. Гиперстимуляция яичников и воздействие избыточного количества гормонов могут увеличить риск гинекологического рака и рака груди, но результаты неоднозначны. Поскольку эти исходы редки и развиваются в течение длительного периода времени, необходимы дополнительные продольные исследования, чтобы лучше понять влияние лечения бесплодия на здоровье женщин [29].

Женщины, зачавшие в результате лечения бесплодия, также подвергаются большему риску многоплодных родов и часто зачатие в более старшем возрасте, что увеличивает риск осложнений беременности и неблагоприятных исходов родов. В демографических тенденциях в Соединенных Штатах и других европейских странах наблюдался рост числа многоплодных рождений, связанный с увеличением масштабов лечения бесплодия. Неблагоприятные исходы из-за многоплодных родов, несомненно, являются основной проблемой перинатального здоровья, связанной с лечением бесплодия, и были предложены стратегии уменьшения количества многоплодных беременностей у женщин, проходящих лечение от бесплодия. Однако несколько исследований также продемонстрировали более высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов среди одиночных детей, рожденных после применения ВРТ или препаратов для индукции овуляции, что позволяет предположить, что множественность не полностью объясняет эти повышенные риски. Долгосрочные эффекты лечения бесплодия на рост и развитие плода и ребенка недостаточно изучены, но вызывают все больший интерес. Из исследований, в которых изучались результаты в отношении здоровья детей, резюме накопленных к настоящему времени доказательств обнадеживают, с минимальным или нулевым влиянием лечения бесплодия на исходы развития нервной системы, физический рост, респираторные расстройства и рак у детей с учетом множества [30]. Некоторые данные свидетельствуют о субоптимальных профилях сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых с помощью ВРТ, и о нарушении сперматогенеза у детей мужского пола, зачатых с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) [31]. Однако преждевременно делать окончательные выводы об этих взаимосвязях, учитывая немногочисленность исследований, особенно по лечению бесплодия без ВРТ, и сложность отделения эффектов лечения бесплодия от других основных факторов риска бесплодия.

Хотя бесплодие может быть связано с физическим здоровьем через физиологические механизмы, существует несколько задокументированных исследований, в которых опасения и мифы о бесплодии влияют на поведение и риски, связанные со здоровьем. В обществах с высокой распространенностью бесплодия и стигматизацией бесплодия, восприятие бесплодия или страх перед ним также могут усиливаться. Например, слухи о том, что в вакцинацию от полиомиелита были добавлены химические вещества, вызывающие бесплодие, привели к приостановке кампании Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по вакцинации от полиомиелита, что способствовало распространению полиомиелита в Нигерии и соседних странах. Воспринимаемое бесплодие также связано с более рискованным сексуальным поведением и повышенным риском заражения вирусом иммунодефицита человека/инфекциями, передаваемыми половым путем (ВИЧ/ИППП). Заблуждения, связанные с контрацепцией как причиной бесплодия, также могут усугубить отказ от использования противозачаточных средств, несмотря на то, что женщины сообщают о желании предотвратить беременность или отсрочить ее [32]. Также утверждалось, что фертильность в течение всей жизни может быть выше там, где больше опасений бесплодия, поскольку деторождение, вероятно, произойдет раньше и чаще. Следовательно, люди могут чувствовать большую поддержку в отсрочке или откладывании деторождения, зная, что доступны услуги по достижению беременности, если они испытывают трудности с зачатием.



Таким образом, системы здравоохранения, которые занимаются лечением и лечением бесплодия, могут развеять опасения по поводу бесплодия (реального или предполагаемого) и, в свою очередь, способствовать принятию других методов планирования семьи.

Определение и лечение бесплодия. Наша способность выявлять и устранять причины и последствия бесплодия и улучшать доступ к услугам требует лучшего понимания его масштабов и детерминант. Определения бесплодия, которые должным образом отражают биомедицинские, клинические и социальные аспекты, необходимы для устранения этих пробелов и четких целей исследования, включая подходы к оптимизации диагностики и лечения, мониторингу здоровья населения, выявлению потребности в услугах и пониманию опыта бесплодных людей. Однако отчасти из-за такого разнообразия исследовательских целей изучение бесплодия представляет собой уникальную задачу для исследователей. Таким образом, существует значительная вариабельность показателей, используемых для оценки бесплодия в исследуемых популяциях [33].

Учитывая эту изменчивость, были разработаны стандартные определения для согласования сбора данных и обеспечения значимых сравнений внутри и между дисциплинами. В клинических определениях бесплодие признается как заболевание, которое можно вылечить с помощью своевременной и соответствующей диагностики и лечения. Соответственно, Международный комитет по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий (ICMART) [34] совместно с ВОЗ определяет бесплодие как «заболевание, характеризующееся невозможностью установления клинической беременности (диагностированной с помощью ультразвуковой визуализации одного или нескольких гестационных мешочков или явных клинических признаков беременности) через 12 месяцев регулярных незащищенных половых контактов или вследствие нарушения способности человека к воспроизведению потомства как индивидуально, так и со своим партнером». Двенадцать месяцев соответствуют клиническим рекомендациям для проведения дальнейших диагностических тестов и начала лечения, если необходимо [35]. Для женщин старше 35 лет для учета потенциального снижения фертильности с возрастом часто применяется более короткий период времени в шесть месяцев. Несмотря на снижение фертильности с увеличением возраста отца, не существует эквивалентного определения, применяемого к мужчинам. Бесплодие можно далее разделить на первичное бесплодие (бесплодие без предшествующей клинической беременности) или вторичное бесплодие (бесплодие с предшествующей клинической беременностью). Термин «субфертильность» является синонимом «бесплодия», но в некоторых источниках он может относиться к снижению фертильности в более общем смысле, без ссылки на конкретный период времени [36].

Напротив, поскольку они часто используются для выявления явлений на уровне населения, определения бесплодия в демографических обследованиях основываются на поведенческих показателях, т.е. на отсутствии живорождения среди сексуально активных женщин (или мужчин), которые не используют противозачаточные средства. Эти определения часто основаны на более длительных периодах времени, в течение которых пары не зачали беременность, заканчивающуюся живорождением (например, двух- или пятилетние периоды). Первичное и вторичное бесплодие классифицируются как бесплодие на момент оценки среди лиц, которые ранее не рожали

живого ребенка или ранее имели живорождение, соответственно. Использование демографических определенных живорождений отражает ограниченную доступность и полноту популяционных данных о клинически признанных беременностях, особенно в странах НУД. При наличии данных о беременности можно использовать отсутствие беременности, а не живорождение. Демографы также различают концепции фертильности / бесплодия и плодовитости (то есть физиологической способности к воспроизводству) / бесплодия [37].

В этом случае демографы могут также использовать термин «бесплодие» для обозначения женщины, у которой еще не было живорождения, или «непроизвольная бесплодие» для обозначения женщины, которая хочет иметь ребенка, но еще не родила живого ребенка [38].

В попытке согласовать показатели бесплодия в разных дисциплинах несколько авторов предложили использовать определение и распространенность субфертильности качестве функционального показателя, который можно использовать как в клинических, так и в популяционных исследованиях [39].

Время наступления беременности (ВНБ) обеспечивает относительно эффективный подход к оценке бесплодия или задержки зачатия в обследованиях и является частым вопросом, который задают пациентам, посещающим клиники по лечению бесплодия [40].

Показатели синдрома недостаточности яичников (СНЯ) могут быть адаптированы к диапазону пороговых значений определений (например, более 12 или 24 месяцев), что упрощает сравнение исследований. Различные планы исследований и подходы к измерению времени до беременности (ВДБ) имеют свои сильные стороны и ограничения и более подробно обсуждаются в других источниках. Важно отметить, что стандартные определения и предлагаемые меры не различают причины бесплодия, которые могут быть вызваны мужским, женским, семейным, окружающим или необъяснимым факторами.

Даже со стандартными определениями и показателями различия в применении показателей бесплодия могут повлиять на выводы о распространенности бесплодия и затронутых подгруппах. Спорный вопрос заключается в том, следует ли включать намерения в отношении фертильности в то, как мы измеряем и определяем бесплодие, что может повлиять на выводы о том, кто больше всего страдает от бесплодия. Например, в исследовании, проведенном в США, Jacobson и др. обнаружили, что распространенность бесплодия была выше у чернокожих женщин по сравнению с белыми женщинами (40,1% против 33,7%, соответственно) с учётом месяцев незащищенных половых контактов. Напротив, распространенность бесплодия была ниже у чернокожих женщин по сравнению с белыми женщинами (14,3% против 21,8%), когда определение основывалось на сообщенных месяцах попыток забеременеть [41].

Обсуждение: Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости углубленного изучения вопросов влияния бесплодного брака на социально-культурное здоровье супружеских пар. Наличие таких факторов как экономические трудности, физическое здоровье, психическое здоровье влияет на оценки и тенденции распространенности бесплодия. В тоже время, осведомленность об этих факторах позволяет проводить более тщательный мониторинг и принимать меры для минимизации риска. Супружеские пары, которые имеют такие сложности, должны обращаться своевременно к специалистам узкого профиля для более углубленного и тщательного изучения состояния и ми-

нимизации осложнений. Такой подход даст более благоприятный результат при ведении супружеских пар с бесплодием.

Некоторые исследователи утверждают, что ограничение исследований парами, пытающимися забеременеть, может привести к искажению оценок бесплодия, поскольку этот подход исключает пары, которые, возможно, отказались от попыток (из-за неспособности зачать ребенка) или не уверены в своих намерениях в отношении деторождения [42, 43].

Другие исследователи утверждали, что популяционные меры должны учитывать, сообщала ли респондента о попытках забеременеть, учитывая, что регулярный незащищенный половой акт может быть менее хорошо задокументирован в популяционных обследованиях. Если исследование сосредоточено на оценке потребности в услугах, включение намерений в отношении фертильности в определение может быть более информативным, поскольку было показано, что это полезный индикатор обращения за лечением и неудовлетворенной потребности в услугах [44].

Анализ результатов исследования значения различных факторов в развитии женского первичного бесплодия 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 психоэмоциональные и социальные вмешательства положительно влияют на показатели наступления беременности [45].

Заключение: Результаты исследования имеют практическое значение и ключевые выводы информируют специалистов о важности уровня социально-культурного здоровья, связанного с бесплодием, и воспринимаемой социальной поддержки для выбора женщинами стратегий совладания, что полезно для разработки и адаптации вмешательств и стратегий консультирования супружеских пар. Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости пропаганды социальной политики для лучшей поддержки женщин с диагнозом бесплодие в частности и людей, включая как мужчин, так и женщин, с этой проблемой репродуктивного здоровья в целом. Выявление факторов социально-культурного здоровья супружеских пар, страдающих бесплодием, дает возможность учитывать данные факторы в решении проблемы бесплодия и расширить информирование супружеских пар о репродуктивном здоровье и прегравидарной подготовке на уровне первичной медико-санитарной помощи.

Получено/Received/Жіберілді: 19.01.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 02.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. World Health Organization. WHO fact sheet on infertility. *Global Reprod Health*. 2021;6(1):e52. <http://dx.doi.org/10.1097/GRH.0000000000000052>
2. Egov. Как получить квоту на ЭКО [Интернет]. Обновлено: 18.08.2023; дата доступа: 19.01.2024. "Egov. How to get a quota for IVF [Internet]. Updated 2023 August 18; cited: 2024 January 19. (In Russian). https://egov.kz/cms/ru/articles/health_care/eco
3. 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>
4. Lokshin V, Omar M, Karibaeva S. Assisted Reproductive Technologies in the Republic of Kazakhstan: A 6-Year Trend Analysis from Efficacy to Availability. *J Reprod Infertil*. 2022;23:61-66. <https://doi.org/10.18502/jri.v23i1.8454>
5. Локшин В.Н., Омар М., Карибаева Ш.К. Доступность лечения бесплодия с помощью ВРТ в различных социально-экономических группах. Обзор литературы. *Репрод. мед.* 2019;3(40):8-12. Lokshin VN, Omar M, Karibaeva ShK. The availability of infertility treatment using ART in various socio-economic groups. Literature review. *Reprod med*. 2019;3(40):8-12. (in Russ.). <https://repromed.kz/index.php/journal/issue/view/27>
6. Lokshin V., Omar M., Karibaeva Sh. Assisted Reproductive Technologies in the Republic of Kazakhstan: A 6-Year Trend Analysis from Efficacy to Availability. *J Reprod Infertil*. 2022;23(1):61-66. <https://doi.org/10.18502/jri.v23i1.8454>
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113:533-535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>



8. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, Glasier A, Sonnenberg P, Field N, Mercer CH. Prevalence of infertility and help seeking among 15,000 women and men. *Human Reprod.* 2017;31:2108-2118.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>
9. Lasheras G, Mestre-Bach G, Clua E, Rodríguez I, Farré-Sender B. Cross-Border Reproductive Care: Psychological Distress in a Sample of Women Undergoing In Vitro Fertilization Treatment with and without Oocyte Donation. *Int J Fertil Steril.* 2020;14:130.
<https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5997>
10. Aimagambetova G, Issanov A, Terzic S, Bapayeva G, Ukybassova T, Baikoshkarova S, Aldiyarova A, Shauyen F, Terzic M. The effect of psychological distress on IVF outcomes: Reality or speculations? *PLoS ONE.* 2020;15:e0242024.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242024>
11. Bapayeva G, Aimagambetova G, Issanov A, Terzic S, Ukybassova T, Aldiyarova A, Utepova G, Daribay Z, Bekbossinova G, Balykov A. The effect of stress, anxiety and depression on in vitro fertilization outcome in kazakhstan public clinical setting: A cross-sectional study. *J Clin Med.* 2021;10:937.
<https://doi.org/10.3390/jcm10050937>
12. Micie J, Aimagambetova G, Terzic S, Bapayeva G, Kongrtay K, Laganà AS, Terzic M. Psychological factors and infertility. In: *Advances in Health and Disease.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2021;38. p. 67-95.
<https://doi.org/10.3390/jpm12030431>
13. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility: A systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Upd.* 2017;17(5):575-588.
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr015>
14. Boivine J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod.* 2017;22(6):1506-1512.
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem299>
15. Mascarenhas MN, Cheung H, Mathers CD, Stevens GA. Measuring infertility in populations: Constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. *Popul Health Metrics.* 2017;10(1):17.
<http://dx.doi.org/10.1186/1478-7954-10-17>
16. Polis CB, Cox CM, Tunçalp O, McLain AC, Thoma ME. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: An application of a current duration approach to demographic and health survey data. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1064-1074.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex025>
17. Adetoro OO, Ebomoyi EW. In vivo antiplasmodial activities and acute toxicity assessment of two plant cocktail extracts commonly used among Southwestern Nigerians. *J Parasitic Dis.* 2022;46(2):343-353.
<https://doi.org/10.1007/s12639-021-01450-6>
18. Stars AM, Ezech AC, Barker G, Basu A, Bertrand JT, Blum R, Ashford LS. Accelerate progress—sexual and reproductive health and rights for all: Report of the Guttmacher–Lancet Commission. *Lancet.* 2018;391(10140):2642-2692.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30293-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30293-9)
19. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, Van der Poel S. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393-406.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
20. Randall AK, Bodenmann G. The role of stress on close relationships and marital satisfaction. *Clin Psy Rev.* 2019;29(2):105-115.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.10.004>
21. Schmidt L, Holstein B, Christensen U, Boivin J. Does infertility cause marital benefit? An epidemiological study of 2250 women and men in fertility treatment. *Patient Educ Counsel.* 2017;59(3):244-251.
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der209>
22. Peterson BD, Newton CR, Rosen KH. Examining congruence between partners' perceived infertility-related stress and its relationship to marital adjustment and depression in infertile couples. *Family Process.* 2019;42(1):59-70.
<https://doi.org/10.1111/j.1545-5300.2003.00059.x>
23. Peterson BD, Newton CR, Rosen KH, Schulman RS. Coping processes of couples experiencing infertility. *Family Relations.* 2017;55(2):227-239.
<https://doi.org/10.1111/j.1741-3729.2006.00372.x>
24. Birenbaum Bell AV. I'm not really 100% a woman if I can't have a kid: Infertility and the intersection of gender, identity, and the body. *Gender Society.* 2019;33:629-651.
<http://dx.doi.org/10.1177/0891243219849526>
25. Parrott FR. At the hospital I learnt the truth: Diagnosing male infertility in rural Malawi. *Anthropology & Medicine.* 2017;21(2):174-188.
<https://doi.org/10.1080/13648470.2014.915618>
26. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Upd.* 2018;21(4):411-426.
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
27. Fledderjohann J. Difficulties conceiving and relationship stability in sub-Saharan Africa: The case of Ghana. *Eur J Popul.* 2017;33(1):129-152.
<https://doi.org/10.1007/s10680-016-9401-5>
28. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A. The health of children conceived by ART: The chicken or the egg? *Hum Reprod Upd.* 2019;25(2):137-158.
<http://dx.doi.org/10.3390/curroncol29080453>
29. Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, Oswald TK, Moran LJ, Fernandez RC, Barnhart KT, Davies MJ. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: A systematic review. *Hum Reprod.* 2017;32(7):1489-1507.
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex085>
30. Turkgeldi E, Yagmur H, Seyhan A, Urman B, Ata B. Short and long-term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* 2017;207:129-136.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.010>

31. Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, Huang HF. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):622-631. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.007>
32. Thoma ME. Measuring infertility: Searching for consensus. *J Women's Health*. 2015;24(7):541-543. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.252049>
33. Fledderjohann J, Johnson DR. Impaired fertility and perceived difficulties conceiving in Ghana: Measurement problems and prospects. *J Biosoc Sci*. 2017;48(4):431-456. <http://dx.doi.org/10.1017/S0021932015000310>
34. Olsen J, Juul S, Basso O. Measuring time to pregnancy. Methodological issues to consider. *J Public Health*. 2018;13(7):1751-1753. <http://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdn005>
35. Jenkins J, Daya S, Kremer J, Balasch J, Barratt C, Cooke I, Nygren K. European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema "towards less confusing terminology in reproductive medicine: A proposal. *Hum Reprod*. 2017;19(12):2687-2688. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh499>
36. Ackerson K, Zielinski R. Factors influencing use of family planning in women living in crisis affected areas of sub-Saharan Africa: A review of the literature. *Midwifery*. 2017;54:35-60. <http://dx.doi.org/10.1080/23293691.2020.1820238>
37. Larsen U. Research on infertility: Which definition should we use? *Fertil Steril*. 2018;83(4):846-852. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.033>
38. Smarr MM, Sapra, KJ, Gemmill A, Kahn LG, Wise LA, Lynch CD, Buck Louis GM. Is human fecundity changing? A discussion of research and data gaps precluding us from having an answer. *Hum Reprod*. 2017;32(3):499-504. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew361>
39. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*. 2017;20(5):1144-1147. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh870>
40. Joffe M. Invited commentary: The potential for monitoring of fecundity and the remaining challenges. *American Journal of Epidemiology*. 2019;157(2):89-93. <https://doi.org/10.1093/aje/kwfl77>
41. Jacobson MH, Chin HB, Mertens AC, Spencer JB, Fothergill A, Howards PP. "Research on infertility: Definition makes a difference" revisited. *Am J Epidemiol*. 2018;187(2):337-346. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwx240>
42. Greil AL, Mc Quillan J, Johnson K, Slauson-Blevins K, Shreffler KM. The hidden infertile: Infertile women without pregnancy intent in the United States. *Fertil Steril*. 2017;93(6):2080-2083. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.024>
43. Slama R, Ballester F, Casas M, Cordier S, Eggesbo M, Iniguez C, Vrijheid M. Epidemiologic tools to study the influence of environmental factors on fecundity and pregnancy-related outcomes. *Epidemiol Rev*. 2014;36(1):148-164. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxt011>
44. Greil AL, Slauson-Blevins KS, Tiemeyer S, McQuillan J, Shreffler KM. A new way to estimate the potential unmet need for infertility services among women in the United States. *J Women's Health*. 2017;25(2):133-138. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5390>
45. Журабекова Г.А., Тойчиева Г.К., Сарсенова Л.К., Оралхан Ж, Бершина Н.В., Бердалинова А.К., Бимаганбетова Л.Ш., Ким О.В., Балмагамбетова А.Д., Ахаева Т.А. Значение различных факторов в развитии женского первичного бесплодия: обзор литературы. *Репродуктивная медицина*. 2023;4(57):58-64. Zhurabekova GA, Tojchieva GK, Sarsenova LK, Oralhan Zh, Bershina NV, Berdalinaova AK, Bimaganbetova LSh, Kim OV, Balmagambetova AD, Ahaeva TA. The importance of various factors in the development of female primary infertility: a literature review. *Reproduktivnaja medicina*. 2023;4(57):58-64. (in Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.58-66>



Информация об авторах:

Кулбаева С.Н. (корреспондирующий автор) – PhD, Ассоциированный профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан, тел. +77015717933, e-mail: saltanat_phd@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-715X>;

Manish Yadav – Студент 5 курса обучения по специальности Общая Медицина, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан, тел. +919887840889, e-mail: Yadavmanishdr@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7314-6681>;

Салимбаева Б.Т. – Ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан, тел. +77012722125, e-mail: balzhansalymbaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1557-9644>;

Штобза О.С. – Ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан, тел. +77777181080, e-mail: olesya_kz77@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2085-0949>;

Борибаева Д.А. – Магистр медицинских наук, гинеколог-репродуктолог, Клиника ЭКО-Мед Шымкент, Шымкент, Республика Казахстан, тел. +77055115198, e-mail: blyekoz-2010@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5974-3426>;

Джантаева З.Б. – Магистр медицинских наук, гинеколог-репродуктолог, главный врач, Клиника ЭКО-Мед Шымкент, Шымкент, Республика Казахстан, тел. +77016334541, e-mail: dzhantayeva85@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7852-8258>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Кулбаева С.Н., Штобза О.С., Борибаева Д.А., Джантаева З.Б., Салимбаева Б.Т.

Проведение исследования – Борибаева Д.А., Джантаева З.Б., Штобза О.С.

Валидация результатов – Кулбаева С.Н., Manish Yadav

Написание черновика рукописи – Кулбаева С.Н., Manish Yadav

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Information about the authors:

S.N. Kulbayeva (corresponding author) – Ph.D., Associate Professor at the Obstetrics and Gynecology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77015717933, e-mail: saltanat_phd@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-715X>;

Manish Yadav – 5th-year student in General Medicine, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +9198878 40889, e-mail: Yadavmanishdr@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7314-6681>;

B.T. Salymbayeva – Assistant at the Obstetrics and Gynecology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77012722125, e-mail: balzhansalymbaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1557-9644>;

O.S. Shtobza – Assistant at the Obstetrics and Gynecology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77777181080, e-mail: olesya_kz77@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2085-0949>;

D.A. Boribayeva – Master of Medical Sciences, Gynecologist-Reproductologist, ECO-Med Shymkent Clinic, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77055115198, e-mail: blyekoz-2010@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5974-3426>.

Z.B. Dzhantayeva – Master of Medical Sciences, Gynecologist-Reproductologist, Chief physician, ECO-Med Shymkent Clinic, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77016334541, e-mail: dzhantayeva85@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7852-8258>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – S.N. Kulbayeva, O.S. Shtobza, D.A. Boribayeva, Z.B. Dzhantayeva, B.T. Salymbayeva

Investigation – D.A. Boribayeva, Z.B. Dzhantayeva, O.S. Shtobza

Validation – S.N. Kulbayeva, Manish Yadav

Writing – Original Draft Preparation – S.N. Kulbayeva, Manish Yadav

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

Шетелдік студенттердің практикалық дағдыларын дамыту үшін CyberPatient™ платформасын пайдалану

С.Н. Кулбаева¹, Manish Yadav^{1,2}, Л.Т. Касаева¹, Ж.С. Токсанбаева¹,
Б.Т. Салимбаева¹, О.С. Штобза¹

¹Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы;
²Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Харьяна, Ревари, Ундістан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Медицина жоғарғы оқу орындарының студенттері үйренуге болатын алғашқы тәжірибелік қадамдардың бірі медициналық сұхбат жүргізу болып табылады. Виртуалды шындық студенттерге сенімді, стандартталған және үнемді онлайн құралдарды пайдалана отырып, анамнез жинау дағдыларын үйрену және тәжірибеде қолдану үшін қолайлы виртуалды клиникалық органы қамтамасыз ете алады. Көптеген зерттеушілер өздерінің мета-талдауында виртуалды наукастар студенттердің белгілі бір тақырыптар бойынша клиникалық пайымдау қабілетін жақсартуда тиімді деген қорытындыға келген.

Зерттеудің мақсаты – CyberPatient™ платформасын пайдалана отырып шетелдік студенттерде анамнез жинау дағдыларын жетілдіруін, ары қарай диагностикалық іс-шараларды тағайындау және жүргізу барысында практикалық дағдыларды жақсартуды, сонымен қатар болжамды диагнозды қою тәжірибесін жетілдіруді бағалау.

Материалдар мен әдістері: мақсатқа жету үшін Акушерлік және гинекология кафедрасында «Гинекология» пәнінен «Жалпы медицина» мамандығы бойынша алыс шетелден келген студенттерге арналған практикалық сабақ шеңберінде (02-19 топ) CyberPatient™ платформасы пайдаланылды. Сабақ тақырыптары «Эндометриоз», «Климактериялық синдром» және «Әйел жыныс мүшелерінің қабыну аурулары» болып табылды. CyberPatient™ нақты өмірдегі пациенттерді имитациялайтын арнайы анимациялық аватарларды пайдалана отырып, онлайн платформада жасалған дайын сценарийлерді ұсынады.

Нәтижелері: CyberPatient™ технологиясының жоғары тиімділігі дидактикалық міндеттерді сапалы шешу қабілетіне байланысты: студенттің құзыреттілігінің әртүрлі бастапқы деңгейін ескере отырып, жеке білім беру траекториясын құру, оқу ақпаратын көрнекі түрде ұсыну және кәсіби тапсырманы нақты модельдеу, оқу нәтижелерін объективті бақылау, кері байланысты тез алу, қателерді анықтау, өзін-өзі бақылау және өзін-өзі түзету және оқытудың мотивациялық аспектісін күшейтеді. Студент өз бетінше ешқандай көмексіз орындаған сәтте 100 баллдан тұратын ұпай жинайды. Егер бағалау парағына сәйкес студент қажетті балл жинамаса немесе 50 баллдан аз жинаса немесе кезеңдердің біреуінен өтпесе, ол осы критерийді орындамағанын көрсете отырып, бүкіл кезеңнен қайта өтуі қажет болып табылады.

Қорытынды: CyberPatient™ бағдарламалық құралы – бұл клиникалық негіздеме мен дәрігерлік шешім қабылдау дағдыларын дамыту үшін сәтті пайдаланылуы мүмкін тиімді педагогикалық әдіс. Оң нәтижелерді ескере отырып, медициналық жоғарғы оқу орындары білім беру кызметінде CyberPatient™ технологияларын кеңінен қолдана алады, бірақ сапалы нәтиже алу үшін осы модельдеу технологиясын қолданыстағы оқу бағдарламаларына біріктіру жолдарын әзірлеу қажет табылады.

Түйінді сөздер: CyberPatient™, онлайн оқыту, инновацияға оқыту, медициналық білім.

Использование платформы CyberPatient™ для развития практических навыков у иностранных студентов

С.Н. Кулбаева¹, Manish Yadav^{1,2}, Л.Т. Касаева¹, Ж.С. Токсанбаева¹,
Б.Т. Салимбаева¹, О.С. Штобза¹

¹Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан;
²Южно-Казахстанская медицинская академия, Харьяна, Ревари, Республика Индия

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Одним из первых практических шагов, которым могут научиться студенты медицинских вузов, является проведение медицинского собеседования. Виртуальная реальность может предоставить студентам подходящую виртуальную клиническую среду для изучения и практики навыков сбора анамнеза с помощью надежных, стандартизированных и экономичных онлайн-инструментов. Многие исследователи в своем мета-анализе пришли к выводу, что виртуальные пациенты эффективны в улучшении способности студентов к клиническому суждению по определенным темам.

Цель исследования – оценить влияние использования платформы CyberPatient™ на совершенствование навыков сбора анамнеза у иностранных студентов с последующим выявлением улучшения практических навыков в области назначения и проведения диагностических мероприятий, а также практической постановки прогностического диагноза.

Материалы и методы: Для достижения цели на кафедре акушерства и гинекологии была использована платформа CyberPatient™ в рамках практического занятия для обучающихся студентов из дальнего зарубежья (группа 02-19) по специальности «Общая медицина» по предмету «Гинекология». Темами занятия стали «Эндометриоз», «Климактерический синдром» и «Воспалительные



заболевания женских половых органов». CyberPatient™ представляет готовые сценарии, созданные на онлайн-платформе с использованием специально анимированных аватаров, имитирующих пациентов в реальной жизни.

Результаты: Высокая эффективность технологии CyberPatient™ обусловлена способностью качественно решать дидактические задачи: выстраивать индивидуальную образовательную траекторию с учетом различного начального уровня компетентности студента, наглядно представлять учебную информацию и четко моделировать профессиональное задание, объективно контролировать результаты обучения, быстро получать обратную связь, выявлять ошибки, осуществлять самоконтроль и самокоррекцию, что усиливает мотивационный аспект обучения. При выполнении задания студент может самостоятельно набрать 100 баллов без внешней помощи. Если согласно оценочному листу, студент не набирает необходимый балл или набирает менее 50 баллов или не проходит один из этапов, он должен повторно пройти весь этап с указанием, что он не выполнил данный критерий.

Заключение: Программный продукт CyberPatient™ является эффективным педагогическим методом, который можно успешно использовать для развития навыков клинического рассуждения и принятия клинических решений. Учитывая положительные результаты, медицинские вузы могут широко использовать технологии CyberPatient™ в образовательной деятельности, но для получения качественных результатов необходимо разработать способы интеграции этой технологии моделирования в существующие учебные программы.

Ключевые слова: CyberPatient™, онлайн-обучение, инновационное обучение, медицинское образование.

Для цитирования: Кулбаева С.Н., Manish Yadav, Касаева Л.Т., Токсанбаева Ж.С., Салимбаева Б.Т., Штобза О.С. Использование платформы CyberPatient™ для развития практических навыков у иностранных студентов. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:158-165. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.158-165>

Using the CyberPatient™ platform to develop practical skills for international students

S.N. Kulbayeva¹, Manish Yadav^{1,2}, L.T. Kassayeva¹, Zh.S. Toxanbayeva¹,
B.T. Salymbayeva¹, O.S. Shtobza¹

¹South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

²South Kazakhstan Medical Academy, Haryana, Rewari, the Republic of India

ABSTRACT

Relevance: One of the first practical steps medical students can learn is conducting a medical interview. Virtual reality can provide students with a suitable virtual clinical environment for learning and practicing anamnesis collection skills using reliable, standardized, cost-effective online tools. In their meta-analysis, many researchers concluded that virtual patients effectively improve students' clinical judgment ability on specific topics.

The study aimed to assess the impact of using the CyberPatient™ platform on improving the skills of collecting medical history from international students, followed by identifying improvements in practical skills of prescribing and conducting diagnostic measures and practical prognostic diagnosis.

Materials and Methods: To achieve this goal, the CyberPatient™ platform was used at the Department of Obstetrics and Gynecology as part of a practical lesson for students from abroad (group 02-19) in the specialty 'General Medicine' in the subject 'Gynecology.' The topics of the lesson were 'Endometriosis,' 'Menopausal syndrome,' and 'Inflammatory diseases of the female genital organs.' CyberPatient presents ready-made scenarios created on an online platform using specially animated avatars simulating patients in real life.

Results: The high efficiency of CyberPatient™ technology is due to its ability to address didactic tasks effectively: it allows for creating an individual educational trajectory, taking into account different initial levels of student competence, visually presents educational information, and models a professional task. It also enables objective monitoring of learning results and quick feedback, identifies errors, and facilitates self-control and self-correction, thereby enhancing the motivational aspect of training. The scoring system encourages thoroughness and accuracy: students score 100 points for completing a stage independently without assistance. If, according to the assessment sheet, the student does not score the required score, scores less than 50 points, or does not pass one of the stages, he must re-pass the entire stage, indicating that he did not fulfill this criterion.

Conclusion: CyberPatient™ software is an effective teaching method that can be successfully used to develop clinical reasoning and clinical decision-making skills. Given the positive results, medical schools can widely use CyberPatient™ technologies in educational activities. However, developing ways to integrate this simulation technology into existing training programs is necessary to obtain high-quality results.

Keywords: CyberPatient™, online education, innovation training, medical education.

How to cite: Kulbayeva SN, Manish Yadav, Kassayeva LT, Toxanbayeva ZhS, Salymbayeva BT, Shtobza OS. Using the CyberPatient™ platform to develop practical skills for international students. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:158-165. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.158-165>

Кіріспе: Медицина жоғарғы оқу орындарының студенттері үйренуге болатын алғашқы тәжірибелік қадамдардың бірі болып медициналық сұхбаттасуды жүргізу болып табылады. Бұл дәрігер үшін ең сенімді диагностикалық құрал ретінде сипатталған. Виртуалды шындық студенттерге сенімді, стандартталған және үнемді онлайн құралдарды пайдалана отырып, анамнез жинау дағдыларын үйрену және тәжірибе жасау үшін қолайлы виртуалды клиникалық ортаны қамтамасыз ете алады [1]. Виртуалды жағдайларды дәстүрлі әдістерге қосу студенттердің деректерді жинау және түсіндіру қабілетін жақсартады, себебі бұл жоғары курс студенттерінің ауру тарихын үйрену дағдыларына қатысты болып табылады. Науқастармен сұхбат жүргізу дағдыларын дамыту үшін дәрістер мен оқу құралдарының дәстүрлі тәсілдер, онлайн курстар, рөлдік ойындар және кері байланыс, имитацияланған және нақты науқастар сияқты әртүрлі әдістер қолданыған дұрыс деп саналады [2]. Сұхбат дағдыларын дамыту үшін дәрістер мен оқу материалдарына дәстүрлі тәсілдер, онлайн курстар, рөлдік ойындар және кері байланыс, имитацияланған және нақты науқастар сияқты әртүрлі әдістер қолданылды [3].

Huang және басқада зерттеушілермен медициналық білім беруді белсендіру үшін жаңа технологияларды енгізуді ұсынды [4]. Атап айтқанда, виртуалды шындық қолайлы болуы үшін студенттерге өз дағдыларын үйренуге және тәжірибеде қолдануға арналған виртуалды клиникалық ортада сенімді, стандартталған және үнемді онлайн режимде қабылдау құралдары болып табылады [5]. Consorti және басқада зерттеушілердің мета-талдауында нақты тақырыптар бойынша студенттердің клиникалық ойлау қабілетін арттыруда виртуалды науқастардың тиімділігі жоғары деген тұжырымға келген [6]. Виртуалды жағдайлардың дәстүрлі әдістермен толықтырылуы, сонымен қатар, деректерді жинау мен талдауды жақсартатынын көрсетті, өйткені бұл жоғарғы курстарда студенттердің ауру тарихын оқып-білу дағдыларына қатысты болып табылады [7]. Басқа зерттеушілер виртуалды науқастың өзіндік оқуда экономикалық тиімді екенін дәлелдеп кеткен [8].

Британдық Колумбия университетінде CyberPatient™ деп аталатын цифрлық жетілдірілген онлайн модельдеу платформасы толығымен әзірленді. Бұл платформа анимациялық онлайн тарихымен және С. Фарамандтың медициналық тексеруімен және т. б. жабдықталған. оқыту компоненттері (медициналық білім / киберпациент және т.б.) [9]. Ол виртуалды клиникалық ортада эмпирикалық оқытуды жақсартуға және құзыреттілікке негізделген оқытуды қолдауға арналған, мұнда студенттер анамнез жинауға, физикалық тексеруге, сондай-ақ виртуалды науқастарды пайдалана отырып, медициналық көмек көрсету процесінде шешім қабылдауға машықтана алады.

Осыған байланысты дәстүрлі оқыту түріне CyberPatient™ бағдарламасын қосып, оны тәжірибеде қолдану маңызды болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – CyberPatient™ платформасын пайдалана отырып шетелдік студенттерде анамнез жинау дағдыларын жетілдіруін, ары қарай диагностикалық іс-шараларды тағайындау және жүргізу барысында практикалық дағдыларды жақсартуды, сонымен қатар болжамды диагнозды қою тәжірибесін жетілдіруді бағалау.

Материалдар мен әдістері: Мақсатқа жету үшін біз анамнез жинау дағдыларын үйрету, нозологиялық зерттеу әдістерін қолдану және алдын-ала диагноз қою үшін ертеректе дайындалған CyberPatient™ нақты уақыттағы цифрлық онлайн модельдеу платформасын (стандарт-

талған науқастар) салыстыру үшін проспективті рандомизацияланған бақыланатын сынақты қолдандық. Сондай-ақ, осы платформамен жұмыс істеу кезінде онлайн-калькулятор қолданылды. Есептеулер көрсеткендей, 100 балл тиімді мөлшеріндегі айырмашылықты анықтау үшін әр топта 5 студент қажет екі топтан құралған команда қатысты. Осы платформада жұмысты бастамас бұрын, Гинекология [9] пәні бойынша алғышарттар: ішкі аурулар, жүйелер физиологиясы және патологиясы менгерілгендігін атап кеткен жөн және осы тақырып бойынша теориялық талқылау жүргізілді, содан кейін топтар кіші топтарға бөлінеді, студенттер өздерінің теориялық дағдыларын қолдана отырып, келесі кезеңге өтудің шекті деңгейін алады және соңында осы нозологияға алдын-ала диагноз қою, қажетті зерттеу әдістерін және емдік шараларды тағайындаумен аяқталады. Студенттер барлық дағдыларды өз бетінше орындайды, ал оқытушы нұсқаушы ретінде қатысады.

Аталған платформаны қолдану барысында виртуалды науқастардың толық құжаттық деректері, шағымдары, ауру анамнезі, өмір тарихы, зиянды әрекеттері, соматикалық аурулары, вакцинация, соңғы рет қашан және қандай диагностикалық шаралардан өткендігі, емделуі егжей-текжейлі берілген. Осы жерде жоғарыдағы деректерге қайта оралу және бірнеше рет қайталау арқылы студенттерге науқаспен сұхбаттасқанға дейінгі кезеңде өздерін бірнеше рет машықтандыру арқылы сенімділіктерін арттыруларына мүмкіндік береді.

Нәтижелері: Акушерлік және гинекология кафедрасында Гинекология пәні бойынша арнайы Силлабусқа сай [9, 10, 11] Жалпы медицина мамандығының алыс шет-ел білім алушылары медицина бакалаврларының 02-19 тобына арналған практикалық сабақ барысында «Эндометриоз», «Климактериялық синдром», «Әйел жыныс мүшелерінің қабыну аурулары» сияқты тақырыптар бойынша CyberPatient™ платформасы дербес компьютер немесе нотубукты пайдалану арқылы іске асырылды, яғни смартфонда арнайы қосымша қастырылмаған. Бұл жұмыс барысында арнайы авторлармен алдын-ала тағайындаған CyberPatient™ 2.0 цифрланған бағдарламасы [12] шынайы өмірде қолданылды. Яғни бұл платформада жұмыс жасамас бұрын студенттерде платформаға тіркеледі, бірнеше кезеңдерден өтеді, барлық жұмыс аяқталаған соң платформа автоматты түрде нәтижесін шығарып береді.

Осы платформада жұмыс жасау нәтижелігін бағалау мақсатында, алдын-ала арнайы әзірленген бағалау парағы (кесте 1) арқылы бағалау жүргізілді.

Студент өз бетінше ешқандай көмексіз орындаған сәтте 100 баллдан тұратын ұпай жинайды, егер бағалау парағына сәйкес студент қажетті балл жинамаса немесе 50 баллдан аз жинаса немесе кезеңдердің біреуінен өтпесе, ол осы критерийді орындамағанын көрсете отырып, бүкіл кезеңнен қайта өтуі қажет болып табылады.

Мәліметті жақсы менгерген жағдайда студент бір кейсті толық аяқтайды, ал білім деңгейі жеткіліксіз болған жағдайда ол осы кезеңді өту үшін қайтадан барлығын өтіп шығу керек немесе бұл кезеңді өте алмайды. CyberPatient™ технологиясының жоғары тиімділігі дидактикалық міндеттерді сапалы шешу қабілетіне байланысты: студенттің құзыреттілігінің әртүрлі бастапқы деңгейін ескере отырып, жеке білім беру траекториясын құру, оқу ақпаратын көрнекі түрде ұсыну және кәсіби тапсырманы нақты модельдеу, оқу нәтижелерін объективті бақылау, кері байланысты тез алу, қателерді анықтау, өзін-өзі бақылау және өзін-өзі түзету және оқытудың мотивациялық аспектісін күшейтті.



Кесте 1 – Бағалау парағы

Студенттің аты-жөні тегі _____ ЖСН _____ Күні _____

№	Орындау критериилері	Баллдар			
		Коэффициент %	Орындаған жоқ	Толық орындамады	Толық орындады
			0	1	2
1.	CyberPatient™ платформасына өзідігінен тіркелді. Виртуалды науқастың анамнезіне көңіл аударды (шағымдары, аурудың даму тарихы, өмір тарихы, эпидемиологиялық анмнез).	10	0	5	10
2.	Физикалық тексеруді жүргізу барысында алдында алған мәліметтерді қолдана отырып теориялық білімімен ұштастыра отырып зерттеулерді онлайн түрде жасады	10	0	5	10
3.	Алынған мәліметтерге сүйене отырып болжамды диагнозды қойды	10	0	5	10
4.	Осы нозологияға байланысты қысқаша зерттеу әдістерін тағайындады лабораторлы-құралды	10	0	5	10
5.	Алынған зерттеулер нәтижесін талдау жүргізді	10	0	5	10
6.	Басқа аурулармен ажыратпалы диагноз жүргізді негізі осы патологияға алып келетін симптомды/ синдромды және қысқаша ажыратпа жүргізді	10	0	5	10
7.	Жоғарыдағы мәліметтерге сүйене отырып толық дийагноз қойды	10	0	5	10
8.	Емді тағайындады	10	0	5	10
9.	Берілген дәрілік заттардың мөлшерін дұрыс таңдай білді	10	0	5	10
10.	Болжамы мен нәтижесін анықтады	10	0	5	10
	Жалпы:	100	0	50	100

Table 1 – Evaluation sheet

Name and surname of the student _____ ИИ _____ Day: _____

№	Performance criteria	Points			
		Coefficient %	Not executed	It did not complete	Completed it
			0	1	2
1.	Self-registered on the CyberPatient™ platform. Focused on the anamnesis of the virtual patient (Complaints, history of disease development, life history, epidemiological anamnesis)	10	0	5	10
2.	In the course of the physical examination, he did research online using the information he had received in advance, combined with his theoretical knowledge	10	0	5	10
3.	Based on the received information, he made a tentative diagnosis	10	0	5	10
4.	In connection with this nosology, laboratory-instrument was prescribed additional research methods	10	0	5	10
5.	Analyzed the results of the research	10	0	5	10
6.	Differential diagnosis with other diseases was carried out based on the symptom leading to this pathology, and a brief differential diagnosis	10	0	5	10
7.	Based on the above information, he made a complete diagnosis	10	0	5	10
8.	He/she prescribed treatment	10	0	5	10
9.	He/she was able to correctly choose the number of given medicines	10	0	5	10
10.	Determined the forecast and result	10	0	5	10
	Total:	100	0	50	100

Осы платформаны пайдалану арқылы студенттерде шағымдарды жинау дағдылары, өмір тарихы, осы аурудың пайда болуы, жағдайды жақсарту үшін қандай да бір іс-шаралар қолданылды ма, диагностикалық алгоритмдер нақты тұжырымдалған, барлық деректерді ескере отырып, студенттер осы платформаны қолданудың соңында алдын-ала диагнозды өз бетінше, емдеу шараларын тағайындауға дейін қоя алады. Осылайша, CyberPatient™ студенттерге виртуалды режимде науқаспен жұмыс жасау дағдыларын өз бетінше пысықтауға мүмкіндік береді. Егер бұрын осы платформаны қолданғанға дейін сту-

денттер науқастармен қарым-қатынас кезінде белгілі бір сенімсіздік сезінсе, онда осы платформаны қолданғаннан кейін студенттерде тірі науқастармен қарым-қатынас кезінде алдын-ала диагноз қою, қажетті зерттеу әдістерін және емдік шараларды тағайындау үшін барлық дағдылар пысықталған, яғни студент науқасты стационардың немесе емхананың қабылдау деңгейінде дербес қабылдай алуына мүмкіндігіне жеткізіп отыр.

CyberPatient™ платформасы бойынша студенттерден кері байланыс кестедегі сұалнама (кесте 2) бойынша алынды.

Кесте 2 – Студенттердің CyberPatient™ платформасының тиімділігін бағалау әдісі (%)

Сұрақ	Ия (%)	Жауап беруге қиналамын (%)	Жоқ (%)
CyberPatient™ платформасын қолдану клиникалық ойлау қабілетін машықтандырады	78	11	11
CyberPatient™ платформасын қолдану барысында оқу үдерісін толық меңгеруге болады	85	9	6
CyberPatient™ платформасы тәжірибелік дағдыларды виртуалды түрде жасауға машықтандырады	79	11	10
CyberPatient™ платформасы жасалынған жұмыс бойынша кері байланысты лезде береді	84	12	4
CyberPatient™ платформасын қайтадан қайталап өту мүмкіндігі бар	89	10	1
CyberPatient™ платформасы студенттің өзіндік жұмысы кезінде қолдануға тиімді тәсіл болып табылады	100	–	–

Table 2 – Students evaluating method of the CyberPatient™ platform effectiveness (%)

Question	Yes (%)	Difficult to answer (%)	No (%)
Using the CyberPatient™ platform trains clinical reasoning skills	78	11	11
While using the CyberPatient™ platform, you can fully master the learning process	85	9	6
The CyberPatient™ platform trains practice skills virtually	79	11	10
The CyberPatient™ platform provides instant feedback on the work done	84	12	4
The CyberPatient™ platform can be revisited	89	10	1
The CyberPatient™ platform is an effective way to use during the student's independent work	100	–	–

Сауалнама қорытындысы бойынша CyberPatient™ платформасын қолдану клиникалық ойлау қабілетін машықтандырады деген сұраққа білім алушылардың 78% қоладануға тиімді деп жауап берді, осы платформаны қолдану барысында оқу үдерісін толық меңгеруге болады деген сұраққа ия деп 85% жауап берсе, 11 жауап беруге қиналған, ал 6 пайызы жоқ деп жауап қайтарған. Сауалнамашылардың 79% тәжірибелік дағдыларды виртуалды түрде жасауға машықтандырады, 84% жасалынған жұмыс бойынша кері байланысты лезде береді және 89% платформасын қайтадан қайталап өту мүмкіндігі бар деп жауап берген, осы көрсеткіштер бойынша 11%, 12%, 10% жауап беруге қиналған және 10%, 4% , 1%

жоқ деп жауап қайтарған. Сауалнамашылардан алынған мәлімет бойынша CyberPatient™ платформасы студенттің өзіндік жұмысы кезінде қолдануға тиімді тәсіл болып табылады деп 100 % жауап қайтарған. Осы платформаның тиімсіздігі шынайы науқастың эмоционалды жағдайының болмауы саналды.

CyberPatient™ болашақ дәрігерлерге техникалық емес машықтарды – клиникалық ойлауды арттыруға мүмкіндік береді. CyberPatient™ дәрігер қарау бөлмесіндегі шынайы өмірдегі жағдайына еліктетеді және студентке «науқаспен» жұмыс жасау барысында тәжірибелік машығын құруға жағдай туғызады. Жоғарышынайыланған науқастар шағымдарын, ауру-



дың клиникалық белгілерін көрсетеді, физикалды тексеру жүргізуге жағдай жасайды және осы зерттеулер жүргізу барысында қолайсыздықтар мен ауырсынуларды шынайы өмірге сәйкестендіріп айтады. Жалпы Акушерия және гинекология пәндері бойынша жалпы 6 кейс қол жетімді.

Келесі кезекте патологияға байланысты зерттеу әдістеру берілген: объективті (тыныс алу жүйесі, жүрек-қан-тамыр жүйесі, ас қорыту жүйесі, гипатобилиарлы жүйе, зәр шығару, жүйке жүйесі, бұлшықет және лимфа жүйелері бойынша), содан кейінгі кезеңде гинекологиялық зерттеу әдістері: арнайы және қосымша зерттеу әдістері көрсетілген. Арнайы зерттеулер жүргізу барысында науқасқа осы жүргізу алгоритмі қандай мақсатта жасалынып жатқандығы туралы толық түсіндіріледі, яғни коммуникативті дағдының жоғарылауына де септігін тигізеді, сыртқы жыныс мүшелерін қарау, оларды бағалау, қандай да бір патология бар жоқтығын анықтау, ішкі зерттеулер барысында әр тексеруді егжей текжейлі жүргізу, оған кіретіндер: айнамен қарай, тазалық дәрежесіне жағынды алу, бимануалды зерттеу жүргізу жасалынады. Осындай әдістердің бәрін жүргізе отырып келесі кезекте студент жоғарыдағы мәліметтерге сүйене отырып болжам диагноз қояды. Аталған платформаның ыңғайлылығы бірнеше рет қайталай отырып осының бәрін автоматты түрге дейін жеткізу болатын мүмкіндік болып табылады.

Осы зерттеудің нәтижелері CyberPatient™ практикалық білімді беру әдісі ретінде стандартталған науқастарды пайдалану сияқты тиімді екенін көрсетеді, алайда осы әдісті пайдалану тиімдірек екенін және медициналық білім беру мен студенттер мен денсаулық сақтау мамандарын оқытуға қатысатын денсаулық сақтау ұйымдары үшін жақсырақ баға көрсеткішіне ие екенін атап өткен жөн деп тұжырымдайды авторлар өз зерттеулерінде [12].

Сонымен қатар, зерттеушілер ойларымен бөлісетін болсақ стандартталған науқастар медициналық білімге құнды қосымша болып табылады [13]. Бұл платформа дәстүрлі әдістермен салыстырғанда жақсы нәтижелерге қол жеткізе отырып, бірегейлік тілін меңгеру дағдыларының әртүрлі деңгейлері бар студенттерді оқыту үшін пайдаланылды [14] және олар медициналық студенттердің тәжірибелік дағдыларын жетілдіру үшін сәтті енгізілген [15].

Соңғы жылдары виртуалды науқастар көптеген білім беру мақсаттарына жету үшін қолданыла бастады [16]. Виртуалды ассистенттердің ең кең қолданылуының бірінде Олар Педиатриялық Кеңсе Қызметкері Лауазымына ұлттық деңгейде қабылданған оқу бағдарламаларын жан-жақты қамтуға енгізілді [17]. Әрі қарай егжей-тегжейлі зерттеулер интерактивті виртуалды на-

уқастар қағаз жүзіндегі істерді қайта қараған кезде студенттердің айтарлықтай жетістіктерін көрсетті [18]. Бұл зерттеудің нәтижелері сонымен қатар CyberPatient™ қолданылған алдыңғы зерттеу нәтижелеріне сәйкес келеді, мұнда CyberPatient™ дәстүрлі оқулықтарды оқытудағы тиімділігі дәлелденді [19].

Виртуалды науқастар студент-медикистерге клиникалық ойлау қабілеттерін арттыруға және сол жағдайға байланысты дәрігерлік шешім қабылдауға мүмкіндік береді, шынайы жағдайға сай жасалынған, ол әсіресе клиникаға қолжетімділіктің төмендігінде өте ыңғайлы болып табылады.

CyberPatient™ технологиясының жоғары тиімділігі дидактикалық мәселелерді сапалы шешу қабілетіне байланысты: студенттің құзыреттілігінің әр түрлі бастапқы деңгейін ескере отырып, жеке білім беру траекториясын құру; оқу ақпаратын көрнекі түрде ұсыну; кәсіби тапсырманы нақты модельдеу; оқу нәтижелерін объективті бақылау, жылдам кері байланыс; қателерді диагностикалау, өзін-өзі бақылау және өзін-өзі түзету; оқытудың мотивациялық аспектісін күшейтуге қол жеткізуге болады.

Қорытынды: CyberPatient™ бағдарламалық өнімі – бұл клиникалық ойлау дағдыларын және дәрігерлік шешімдер қабылдауды дамыту үшін табысты пайдаланылуы мүмкін тиімді педагогикалық әдіс болып табылады. CyberPatient™ әдісі қашықтықтан оқыту форматы кезеңінде тиімді пайдалануға болатын мәселеге бағытталған оқыту түрі болып табылады.

Оң нәтижелерді ескере отырып, медициналық жоғары оқу орындары өздерінің білім беру қызметінде CyberPatient™ технологияларын кеңінен қолдана алады, бірақ сапалы нәтиже алу үшін осы симуляциялық технологиясын қолданыстағы оқу бағдарламаларына біріктіру жолдарын әзірлеу қажет деп саналады. Осыған байланысты аталған жобаны тәжірибеде қолдану студенттерге науқастармен жұмыс жасаудағы мүмкіндіктер көлемін кеңейтіп қана қоймай оны арттырады деп сенеміз.

Получено/Received/Жіберілді: 15.01.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 07.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

ӘДБИЕТТЕР/REFERENCES

1. Courteille O, Fahlstedt M, Ho J, Hedman L, Fors U, Von Holst H, Felländer-Tsai L, Möller H. Learning through a Virtual Patient vs. Recorded Lecture: A Comparison of Knowledge Retention in a Trauma Case. *Int J Med Educ.* 2018;9:86-92.
<https://doi.org/10.5116/ijme.5aa3.ccf2>
2. Berman NB, Durning SJ, Fischer MR, Huwendiek S, Triola MM. The Role for Virtual Patients in the Future of Medical Education. *Acad Med.* 2016;91:1217-1222.
<https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000001146>
3. Keifenheim KE, Teufel M, Ip J, Speiser N, Leehr EJ, Zipfel S, Herrmann-Werner A. Teaching History Taking to Medical Students: A Systematic Review. *BMC Med Educ.* 2015;15:159.
<https://doi.org/10.1186/s12909-015-0443-x>
4. Huang G, Reynolds R, Candler C. Virtual Patient Simulation at U.S. and Canadian Medical Schools. *Academic Medicine.* 2007;82:446-451.
<https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e31803e8a0a>
5. Danforth DR, Procter M, Chen R, Johnson M, Heller R. Development of Virtual Patient Simulations for Medical Education. *Journal for Virtual Worlds Research.* 2009;2:4-11.
<https://doi.org/10.4101/jvwr.v2i2.707>
6. Consorti F, Mancuso R, Nocioni M, Piccol A. Efficacy of Virtual Patients in Medical Education: A Meta-Analysis of Randomized Studies. *Computers and Education.* 2012;59:1001-1008.
<https://doi.org/10.1016/j.compedu.2012.04.017>
7. Vash JH, Yunesian M, Shariati M, Keshvari A, Harirchi I. Virtual Patients in Undergraduate Surgery Education: A Randomized Controlled Study. *ANZ Journal of Surgery.* 2007;77:54-59.
<https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03978.x>
8. Kandasamy T, Fung K. Interactive internet-based cases for undergraduate otolaryngology education. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2009;140:398-402.
<https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.11.033>
9. South Kazakhstan Medical Academy. Syllabus form "Gynecology" 044-34/11 [Internet]. Cited 2024 January 15.
https://base.ukgfa.kz/?wpfb_dl=28114
10. Kira EF, Sinchikhin SP, Stepanyan LV. The basic questions of oncogynecology Moscow: GEOTAR-media; 2018;288. ISBN: 978-5-9704-4565-5.
<https://litra.studentochka.ru/book?id=145079752>
11. Radsinskiy VE, Fuks AM, editors. Gynaecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 896 p.
<https://www.geotar.ru/lots/NF0017679.html>
12. Farahmand S, Meneghetti A, Shi K, Pachev G, Ramezani J, Zeinoddini S, Mehrnough V, Hosseinzadeh Sh, Kapur H, Qayumi AK. CyberPatient™ – An Innovative Approach to Medical Education. *Creat Educ.* 2020;11:926-941
<https://www.scirp.org/journal/ce>
13. Cleland JA, Abe K, Rethans JJ. The use of simulated patients in medical education: AMEE Guide No. 42. *Medical Teacher.* 2009;31:477-486.
<https://doi.org/10.1080/01421590903002821>
14. Haist SA, Griffith CH, Hoellein AR, Talente G, Montgomery T, Wilson JF. Improving Students' Sexual History Inquiry and HIV Counseling with an Interactive Workshop Using Standardized Patients. *Journal of General Internal Medicine.* 2004;19:549-553.
<https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.30204.x>
15. Halbach JL, Sullivan LL. Teaching Medical Students about Medical Errors and Patient Safety: Evaluation of a Required Curriculum. *Academic Medicine Journal of the Association of American Medical Colleges.* 2005;80:600-606.
<https://doi.org/10.1097/00001888-200506000-00016>
16. Berman NB, Durning SJ, Fischer MR, Huwendiek S, Triola MM. The Role for Virtual Patients in the Future of Medical Education. *Academic Medicine.* 2016;91:1217-1222.
<https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000001146>
17. Fall LH, Berman NB, Smith S, White CB, Woodhead JC, Olson AL. Multi-Institutional Development and Utilization of a Computer-Assisted Learning Program for the Pediatrics Clerkship: The CLIPP Project. *Academic Medicine.* 2005;80:847-855.
<https://doi.org/10.1097/00001888-200509000-00012>
18. Courteille O, Fahlstedt M, Ho J, Hedman L, Fors U, Von Holst H, Felländer-Tsai L, Möller H. Learning through a Virtual Patient vs. Recorded Lecture: A Comparison of Knowledge Retention in a Trauma Case. *International Journal of Medical Education.* 2018;9:86-92.
<https://doi.org/10.5116/ijme.5aa3.ccf2>
19. Qayumi AK, Kurihara Y, Imai M, Pachev G, Seo H, Hoshino Y, Cheifetz R, Matsuura K, Momoi M, Saleem M, Lara-Guerra H, Miki Y, Kariya Y. Comparison of Computer-Assisted Instruction (CAI) versus Traditional Textbook Methods for Training in Abdominal Examination (Japanese Experience). *Medical Education.* 2004;38:1080-1088.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2004.01957.x>



Авторлар туралы мәліметтер:

Кулбаева С.Н. (хат жазушы автор) – PhD, Қауымдастырылған профессор, Акушерлік және гинекология кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77015717933, e-mail: saltanat_phd@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-715X>;

Yadav Manish – Жалпы Медицина мамандығы бойынша 5 курс студенті, Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +919887840889, e-mail: Yadavmanishdr@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7314-6681>;

Касаева Л.Т. – медицина ғылымдарының кандидаты, фтизиопульмонология және радиология кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77785058010, e-mail: l_kasaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1926-4829>;

Токсанбаева Ж.С. – филология ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, фармакология, фармакотерапия және клиникалық фармакология кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77015717933, e-mail: zhanat_2701@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8817-9460>;

Салимбаева Б.Т. – Акушерлік және гинекология кафедрасының ассистенті, Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77012722125, e-mail: balzhansalymbaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1557-9644>;

Штобза О.С. – Акушерлік және гинекология кафедрасының ассистенті, Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77777181080, e-mail: olesya_kz77@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2085-0949>.

Авторлардың қосқан үлесі:

Тұжырымдаманы әзірлеу, ғылыми жобаны әкімшілік басқару, қолжазба жазу – қарау және редакциялау – Кулбаева С.Н., Салимбаева Б.Т., Штобза О.С., Токсанбаева Ж.С., Касаева Л.Т.

Зерттеуді жүргізу – Кулбаева С.Н., Manish Yadav.

Нәтижелерді растау – Кулбаева С.Н., Manish Yadav.

Қолжазба жобасын жазу – Түпнұсқа жобасын дайындау – Кулбаева С.Н., Manish Yadav.

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.

Information about the authors:

S.N. Kulbayeva (corresponding author) – Ph.D., Associate Professor at the Obstetrics and Gynecology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77015717933, e-mail: saltanat_phd@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-715X>.

Yadav Manish – 5th-year student in General Medicine, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +919887840889, e-mail: Yadavmanishdr@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7314-6681>;

L.T. Kassayeva – Ph.D. Head of the Phthisiopulmonology and Radiology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77785058010, e-mail: l_kasaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1926-4829>;

Zh.S. Toxanbayeva – Ph.D., Associate Professor, Head of the Pharmacology, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77015717933, e-mail: zhanat_2701@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8817-9460>

B.T. Salimbayeva – Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77012722125, e-mail: balzhansalymbaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1557-9644>;

O.S. Shtobza – Assistant at the Obstetrics and Gynecology Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, tel. +77777181080, e-mail: olesya_kz77@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2085-0949>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – S.N. Kulbayeva, B.T. Salimbayeva, O.S. Shtobza, Zh.S. Toxanbayeva, L.T. Kassayeva

Investigation – S.N. Kulbayeva, Manish Yadav

Validation – S.N. Kulbayeva, Manish Yadav

Writing – Original Draft Preparation – S.N. Kulbayeva, Manish Yadav

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

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

22 марта медицинская общественность страны, акушеры-гинекологи, Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины отмечают Юбилей выдающегося Врача, наставника нескольких поколений врачей, Организатора первого в стране центра репродукции человека и первого в Центральной Азии центра ЭКО Тамары Муфтаховны ДЖУСУБАЛИЕВОЙ.

С днём рождения, глубокоуважаемая Тамара Муфтаховна!



Вы многое сделали в нашей стране впервые! Первой внедряли в стране современные принципы планирования семьи, полового и нравственного воспитания подростков и молодежи. Современные репродуктивные технологии, успешно решившие проблему бесплодного брака в Казахстане, пришли в Казахстан по Вашей инициативе.

Более 10 тысяч детей родились в семьях, ранее обреченных на бесплодие, благодаря профессионализму Ваших врачей и самому современному оборудованию, которым оснащены клиники ИРМ.

Очень благодарен Вам и судьбе за то, что более 20 лет мы проработали вместе, создав великолепную команду профессионалов-единомышленников.

Вместе с Вами мы решаем важнейшую проблему повышения доступности современных методов лечения для наших граждан, которым давно нет необходимости обращаться в зарубежные клиники. Авторитет Ваших специалистов необычайно высок, о чем свидетельствует большой поток иностранных пациентов, приезжающих в Казахстан для лечения бесплодия.

Талантливый организатор, учитель-наставник, добрый надёжный друг, Вы на протяжении трёх десятилетий находите среди лидеров здравоохранения нашей страны! Вас знают и глубоко уважают наши коллеги во многих странах мира. Для них Вы и Ваши клиники являются примером инновационных решений в области репродукции и современного менеджмента. Уверен, что многое еще впереди!

Рад, что очередной день рождения Вы встречаете с родным коллективом, Вашей замечательной семьёй, друзьями и близкими, с новыми творческими идеями и новыми интересными проектами.

Дорогая Тамара Муфтаховна, искренне желаю Вам и Вашим близким счастья, крепкого здоровья, благополучия, многие творческие лета счастливой жизни, новых успехов и удачи!

С огромным уважением, В. Локишин, академик НАН РК, главный редактор, президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



10 января 2024 года свой 70-летний юбилей отметил Вадим Евгеньевич Полумисков, один из первых репродуктологов Казахстана, вице-президент Казахской Ассоциации Репродуктивной Медицины (КАРМ), кандидат медицинских наук и врач высшей категории.

**Дорогой Вадим Евгеньевич, сердечно поздравляю Вас с этим замечательным Юбилеем!
Около полувека Вашей жизни было посвящено заботе о здоровье, а три десятилетия – репродуктивной медицине!**



Вехи Вашей профессиональной жизни, направленной на достижение успеха – это первая кандидатская диссертация в нашей стране, посвященная инновационным методикам ВРТ; первые серьезные публичные выступления и первые научные публикации по совершенствованию новых методик, призванных преобразить мир репродуктивной медицины.

Создание нашей гордости – КАРМ, Казахской Ассоциации Репродуктивной Медицины, открывает путь к глобальному обмену знаний, опытом и передовыми практиками в области репродуктивного здоровья. Ваш вклад в развитие современного Центра ЭКО и ИРМ, а также в развитие нашего дела в регионах страны неocenim, Вы справедливо считаетесь надежным сподвижником Тамары Муфтаховны Джусубалиевой.

Сегодня Вы вправе гордиться своими учениками, чьи пути освещены Вашим опытом и мудростью. Их успехи и достижения – отражение Вашего профессионального вклада и мудрого наставничества.

Ваш выдающийся вклад в медицину получает признание и уважение от известных репродуктологов, коллег, друзей и пациентов, подчеркивая ваш профессионализм и преданность своей работе.

Вы – преданный друг, лучший сын и супруг, заботливый папа и дедушка, чьи доброта, внимание, мудрые советы и любовь создают особую атмосферу тепла и поддержки в семье, делая каждый момент жизни особенно ценным.

Очень ценю нашу 40-летнюю дружбу, которая преодолела испытания временем, став крепким фундаментом наших взаимоотношений, радующих нас успехами и поддерживающих в трудные моменты.

В связи с Вашим юбилеем желаю Вам, дорогой Вадим Евгеньевич, крепкого здоровья, новых творческих профессиональных успехов, вдохновения, благополучия и удачи! Впереди Вас ждут новые вызовы и возможности, которые подчеркнут Ваши таланты и вдохновят на дальнейшие свершения.

С уважением, профессор В. Локшин, академик НАН РК, главный редактор, президент Казахской Ассоциации репродуктивной медицины



