

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

2 (19)
2014

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



■ **О. В. Ромащенко**

Диагностика и лечение воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидийной инфекцией, с учетом Европейских рекомендаций

■ **К. А. Гусейнова, Л. А. Бадельбаева, М. С. Шишиморова, В. Н. Локшин**

Оценка эффективности проведения внутриматочных инсеминаций в естественном и стимулированном циклах

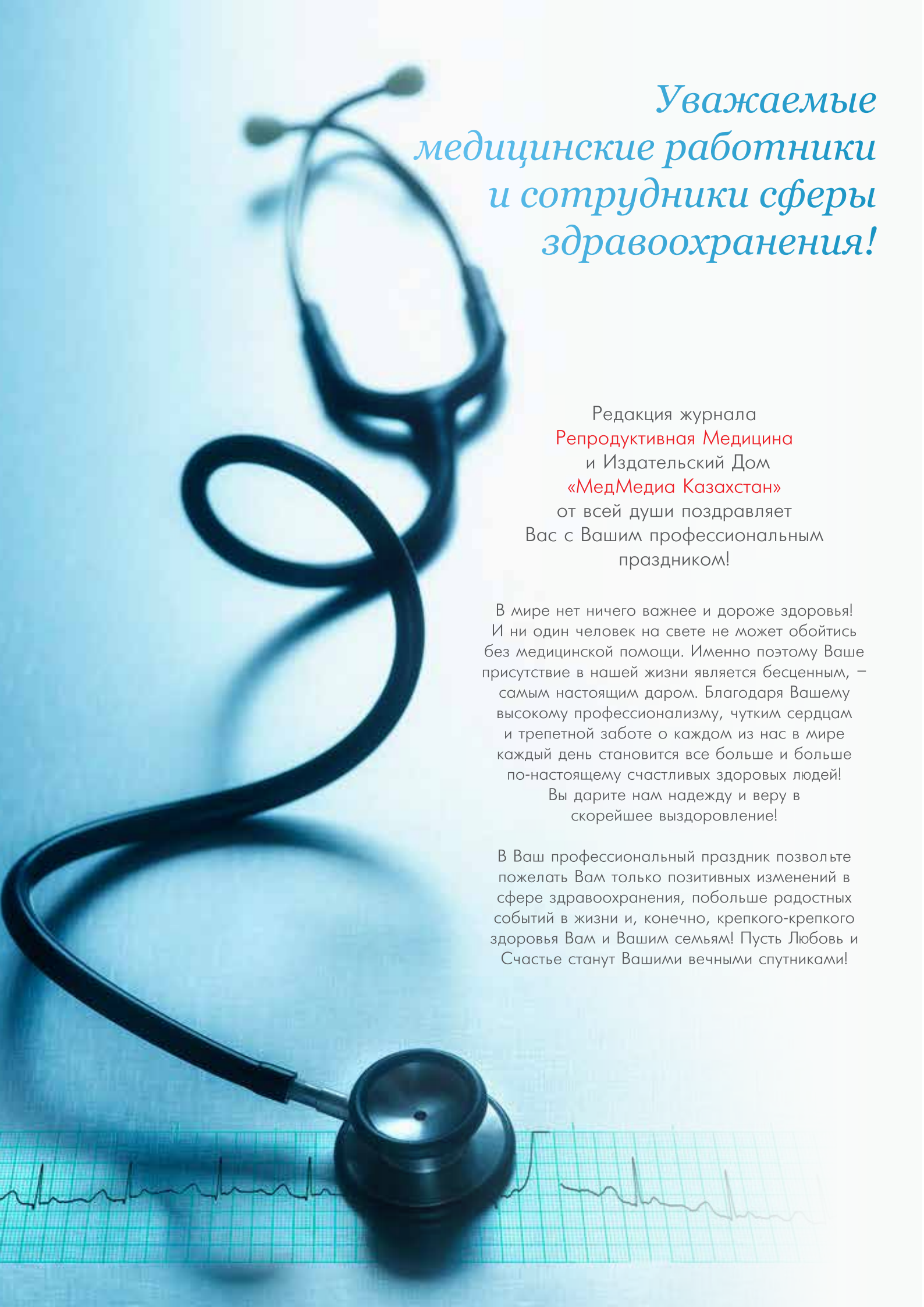
■ **Д. В. Джакупов, Ф. А. Миндубаева, Т. А. Алексева**

Функциональное состояние кишечника после временного нарушения кровотока по общей подвздошной артерии в эксперименте

■ **С. Д. Павлушенко**

Рецидив доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста: вновь возникающая патология или неэффективное лечение первичного эпизода





*Уважаемые
медицинские работники
и сотрудники сферы
здравоохранения!*

Редакция журнала
Репродуктивная Медицина
и Издательский Дом
«МедМедиа Казахстан»
от всей души поздравляет
Вас с Вашим профессиональным
праздником!

В мире нет ничего важнее и дороже здоровья!
И ни один человек на свете не может обойтись
без медицинской помощи. Именно поэтому Ваше
присутствие в нашей жизни является бесценным, –
самым настоящим даром. Благодаря Вашему
высокому профессионализму, чутким сердцам
и трепетной заботе о каждом из нас в мире
каждый день становится все больше и больше
по-настоящему счастливых здоровых людей!

Вы дарите нам надежду и веру в
скорейшее выздоровление!

В Ваш профессиональный праздник позвольте
пожелать Вам только позитивных изменений в
сфере здравоохранения, побольше радостных
событий в жизни и, конечно, крепкого-крепкого
здоровья Вам и Вашим семьям! Пусть Любовь и
Счастье станут Вашими вечными спутниками!



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Главный редактор

В. Н. Локшин, член-корреспондент НАН РК, профессор

**Заместители
главного редактора**

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

Редакционная коллегия

О. А. Алимбекова, А. А. Ахметова, А. А. Байназарова, Ж. Е. Батгакова,
Х. М. Бикташева, Р. К. Валиев, Т. М. Джусубалиева, А. М. Доцанова, Д. Р. Кайдарова,
Ш. К. Карибаева, Л. С. Каюпова, И. П. Коркан, А. И. Коркан, Н. М. Мамедалиева,
Г. К. Омарова, В. Е. Полумисков, Г. С. Святова, А. Е. Тажиева, Т. М. Укыбасова,
Т. Е. Хусаинов, В. В. Чистяков

Ответственный секретарь

Л. А. Бадельбаева

Редакционный совет

М. К. Алчинбаев (Казахстан), М. Б. Аншина (Россия), Г. У. Асымбекова (Кыргызстан),
Н. Б. Ахматулина (Казахстан), Ф. В. Дахно (Украина), М. Dirnfeld (Израиль),
Р. Humaidan (Дания), В. М. Здановский (Россия), В. Д. Зукин (Украина),
Е. А. Калинина (Россия), Н. А. Каюпова (Казахстан), М. В. Киселева (Россия),
В. С. Корсак (Россия), Р. С. Куздембаева (Казахстан), Л. А. Левков (Финляндия),
И. О. Маринкин (Россия), Н. Н. Мезинова (Казахстан), Т. А. Назаренко (Россия),
А. И. Никитин (Россия), А. А. Попов (Россия), Е. Б. Рудакова (Россия),
С. Н. Султанов (Узбекистан), Т. Ф. Татарчук (Украина), R. Frydman (Франция),
Б. В. Шалекенов (Казахстан), А. Е. Schindler (Германия), А. М. Юзько (Украина).

Адрес редакции

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 99
тел.: +7 (727) 234 34 34, 234 37 37, факс: +7 (727) 292 77 84
e-mail: karm2008@mail.ru
Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz

Собственник

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель

Республика Казахстан, 050008
г. Алматы, пр. Абылай хана, 58, 2 эт., оф. 209
ул. ул. Макатаева (вход с ул. Макатаева)
тел.: +7 (727) 273 85 84, моб. +7 701 250 14 85
e-mail: info@medmedia.kz, editor@medmedia.kz
skype: medmedia.kz



Издается с 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК

Свидетельство о регистрации № 10329-Ж от 24.08.2009 г.

Периодичность 4 раза в год

Территория распространения – Республика Казахстан

Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ТОО “DeLuxe Printery”

Казахстан, г. Алматы, ул. Бегалина, 38

Редакция не всегда разделяет мнение авторов публикаций. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, неразрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств и предметов медицинского назначения. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.

Содержание

Content

<i>От главного редактора</i>	4	<i>From the chief of editor</i>	
<i>Обзоры</i>		<i>Review</i>	
Диагностика и лечение воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидийной инфекцией, с учетом Европейских рекомендаций <i>О. В. Ромащенко</i>	5	Diacrisis and treatment of genitals inflammatory diseases caused by Chlamydial infection, taking into account the European recommendations <i>O. V. Romaschenko</i>	
<i>Проблемы репродукции</i>		<i>Problems of reproduction</i>	
Оценка эффективности проведения внутриматочных инсеминаций в естественном и стимулированном циклах <i>К. А. Гусейнова, Л. А. Бадельбаева, М. С. Шишиморова, В. Н. Локишин</i>	13	Efficiency evaluation of IUI in natural and stimulated cycles <i>K. A. Guseynova, L. A. Badelbayeva, M. S. Shishimorova, V. N. Lokshin</i>	
<i>Оперативная гинекология</i>		<i>Operative gynecology</i>	
Функциональное состояние кишечника после временного нарушения кровотока по общей подвздошной артерии в эксперименте <i>Д. В. Джакупов, Ф. А. Миндубаева, Т. А. Алексева</i>	20	Functional bowel condition after temporary disruption of blood flow in the common iliac artery in the experiment <i>D. V. Dzhakupov, F. A. Mindubaeva, T. A. Alekseeva</i>	
<i>Женское здоровье</i>		<i>Women's health</i>	
Рецидив доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста: вновь возникшая патология или неэффективное лечение первичного эпизода <i>С. Д. Павлушенко</i>	23	Recurrence of benign diseases of cervix uteri in reproductive age women: a newly emerged pathology or ineffective treatment of primary episode <i>S. D. Pavlushenko</i>	
<i>Климактерический период</i>		<i>Menopause</i>	
Применение Климактоплана при климактерических расстройствах в постменопаузе <i>Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова</i>	27	Notes on Klimaktoplan in case of menopausal disorders during postmenopause <i>R. A. Manusharova, E. I. Cherkezova</i>	
<i>Ведение беременности</i>		<i>Management of pregnancy</i>	
Истмико-цервикальная недостаточность. Современный взгляд на тактику ведения во время беременности <i>Н. М. Мамедалиева, А. Т. Садырбекова, А. В. Ге, Е. С. Иванченко, И. Н. Батырхан</i>	33	Cervical insufficiency. The modern view on the surveillance during pregnancy <i>N. M. Mamedaliev, A. T. Sadyrbekova, A. V. Ge, E. S. Ivanchenko, I. N. Batyrhan</i>	
<i>Обмен опытом</i>		<i>Exchange of experience</i>	
Эсмия – новые возможности в лечении миомы матки <i>А. Л. Тихомиров</i>	36	Esmya - new opportunities in the uterine fibroids treatment <i>A. L. Tikhomirov</i>	
Клиническое применение Перговериса при проведении контролируемой стимуляции яичников в программах ВРТ <i>В. В. Веселовский</i>	41	Pergoveris in controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology programs <i>V. V. Veselovsky</i>	
<i>Андрология</i>		<i>Andrology</i>	
Казахстанские доноры спермы: вопросы анонимности и мотивации доноров <i>К. А. Гусейнова, А. М. Исенова, М. С. Шишиморова</i>	47	Kazakh sperm donors: issues of anonymity and donors motivation <i>K. A. Guseynova, A. M. Isenova, M. S. Shishimorova</i>	

Нормативные документы

**Пересмотренное Руководство ESHRE
(Европейское общество по репродукции
и эмбриологии человека) по качественной
практике в лабораториях ЭКО, IVF1**

*M. Cristina Magli, Etienne Van den Abbeel, Kersti Lundin,
Dominique Royure, Josiane Van der Elst, Luca Gianaro*

51

Правила оформления статей

62

Regulatory Documents

**Revised ESHRE Guidelines
(European Society of Human
Reproduction and Embryology)**

for good practice in IVF laboratories, IVF1

*M. Cristina Magli, Etienne Van den Abbeel, Kersti Lundin,
Dominique Royure, Josiane Van der Elst, Luca Gianaro*

Rules of registration articles

От главного редактора



Локшин Вячеслав Нотанович,
главный редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

Уважаемые коллеги!

Приятно констатировать, что нашему журналу в этом году исполняется 5 лет, он всего на год младше Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, и, судя по откликам, его ждут читатели – практические врачи, специалисты центров ВРТ, научные сотрудники. Мы успешно завершили 2013 год. Сегодня уже известны его результаты – с этого года на сайте www.fergomed.kz журнал размещается на английском и русском языках. Существенно выросло число программ ВРТ, проводимых в нашей стране, их уже проводится более 5000. Важно, что растет и число бюджетных программ. На 2014 год Министерство здравоохранения выделило 650 квот на программы ВРТ, а в 2015 их будет уже 750. Благодаря активной работе членов КАРМ, сближаются позиции акушеров-гинекологов ПМСП, занимающихся подготовкой супружеских пар с бесплодием к программам ВРТ и специалистов ЭКО центров. Этому способствуют и наши регулярные встречи на собраниях КАРМ. Системными стали выезды специалистов в регионы с целью более качественного отбора пациентов и оказания методической помощи на местах.

Быстрое развитие ВРТ в Казахстане происходит при поддержке Министерства, ведущих казахстанских организаторов здравоохранения и медицинской науки, постоянной поддержке наших коллег из России, Украины и многих других стран. Свидетельством тому явилась состоявшаяся 8-9 ноября 2013 года в г. Алматы Пятая юбилейная Международная научно-практическая конференция «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ в Казахстане. Настоящее и будущее», организованная Казахстанской Ассоциацией Репродуктивной Медицины (КАРМ). Открытию Конференции предшествовало рабочее совещание в МЗ РК, проведенное Министром здравоохранения республики С. З. Каирбековой с участием руководителей заинтересованных комитетов и департаментов, посвященное реализации программ ВРТ в рамках ГОМБТ. Министр здравоохранения поручила продолжить разработку нормативных документов в области ВРТ, стандартов лечения и протоколов ВРТ. Это работа завершается в настоящее время.

По старой уже традиции, в рамках конференции КАРМ, состоялось совместное заседание Ассоциаций России, Украины и Казахстана, посвященное состоянию ВРТ в наших странах. Ежегодная конференция КАРМ стала хорошей площадкой для профессионального общения акушеров-гинекологов, репродуктологов, эмбриологов, генетиков, андрологов со своими зарубежными коллегами. Участниками конференции КАРМ стали представители 14 стран мира.

В рамках конференции были проведены 4 мастер-класса с японскими, британскими, датскими и российскими коллегами по эмбриологии и гистероскопии.

Уже сейчас идет подготовка к VI Международному Конгрессу, который состоится в Алматы 7-8 ноября 2014 году. Нас ждут новые профессиональные встречи на различных форумах, новая информация и впечатления.

Желаю Вам успехов!

С уважением, член-корр. НАН РК,
проф. **В. Н. Локшин**

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНИТАЛИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, С УЧЕТОМ ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

О. В. Ромащенко

ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,
Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В статье акцентируется внимание на переоценке подходов к тактике ведения пациенток с генитальным хламидиозом. С учетом анализа литературных данных, собственных клинических наблюдений в сопоставлении с Европейскими рекомендациями, выделены предпосылки возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии, особенности их клинического развития, степень риска формирования нарушений репродуктивного и соматического здоровья и подходы к их устранению.

Ключевые слова: воспалительные заболевания гениталий, хламидиоз, диагностика, лечение, европейские рекомендации.

Инфекция в гинекологии не утрачивает своей значимости, что в первую очередь предопределено увеличением частоты воспалительных заболеваний гениталий и мочевыводящих путей, развитие которых обусловлено микробными агентами, или, вернее их множественными ассоциациями. В спектре этиологических факторов воспалительных заболеваний мочевыводящих и половых путей преобладают мультирезистентные возбудители, или L-формы бактерий, чаще всего, хламидии, простейшие, грибы, вирусы, как правило, с измененными биологическими свойствами, преимущественно за счет распространенной в практическом здравоохранении полипрагмазии - необоснованного применения антибактериальных, гормональных препаратов, цитокинов и т.п. [1].

При этом важно учитывать анатомо-физиологические особенности половых и мочевыводящих путей, а также возможность формирования разнообразия взаимоотношений, которые каждый раз формируются по «индивидуальному сценарию» между микробными агентами и макроорганизмом (феномен *vis-à-vis*).

Как известно, верхние отделы гениталий (матка, маточные трубы) выстланы нежным и уязвимым цилиндрическим эпителием, граничащим с содержимым влагалища, эпителий которого более устойчив к воздействию инфекционных агентов [2].

Нередко развитие воспалительных заболеваний внутренних гениталий происходит на фоне нарушений соотношения микрофлоры влагалища, цервикального канала, являясь следствием дисбаланса защитных сил организма и патогенного потенциала бактерий, отражением крайней степени дисбиоза. Развитие и исход заболеваний микробной этиологии зависит от персистентных свойств микроорганизмов, направленных на инактивацию факторов естественной резистентности организма человека (лизозима, комплемента, sIgA, IL-1, фактора некроза опухоли, секреторного лейкопротеазного ингибитора) [3].

Шейка матки – своеобразная граница между двумя эпителиями (плоским и цилиндрическим). В шейке матки, цервикальном канале скапливается слизь, обогащенная

протеазами, бактерицидными энзимами, другими антимикробными субстанциями и антителами, выполняющая роль «защитного фильтра», в первую очередь, в отношении возбудителей, попадающих в верхние отделы гениталий непосредственно со сперматозоидами или трихомонадами [4].

Представленные барьеры проходимы для некоторых возбудителей (хламидий, гонококков, молликутов), попадающих в верхние отделы гениталий трансканаликулярно, особенно активно в том случае, когда имеет место повреждение эндометрия, как следствие любого инструментального вмешательства.

Важную защитную роль играет менструация, в процессе которой происходит отторжение функционального слоя эндометрия, что в некоторой степени может препятствовать длительному пребыванию патогенных микроорганизмов в полости матки, тем самым, предотвращая создание условий для их персистенции.

Следует отметить также, что влагалище, уретра, мочевого пузыря и нижняя треть мочеточников имеют единое эмбриональное происхождение и развиваются из уrogenитального синуса, представляя тесно связанные между собой функционально и анатомически системы.

Предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функционирование локальных иммунных механизмов, подготавливая тем самым благоприятную почву для дальнейшего инфицирования другими микроорганизмами. Наиболее часто такими «инициаторами» выступают хламидии, трихомонады, гонококки.

Изменениям в системе местного иммунитета принадлежит ключевая роль в нарушениях защитных механизмов слизистых цервикального канала, уретры, мочевого пузыря при генерализации инфекции.

Активность действия инфекционных возбудителей зависит от целого ряда факторов: биологических характеристик самих бактерий, их локального, а также генерализованного воздействия на организм человека; от соотношений, которые складываются каждый раз по-разному между макроорганизмом и инфекционным агентом. Как известно,

хламидиям и молликутам свойственно стимулирующее воздействие в отношении лимфоцитарных реакций, обуславливающих развитие фибриноза. Классические микробные возбудители, к примеру, гонококки и другие бактерии, часто в сочетании с трихомонадами, потенцируют формирование грубых пиогенных процессов [5].

В случае инфицирования гениталий микоплазмами, уреаплазмами, гарднереллами инфекционно-воспалительный процесс развивается при достижении определенной концентрации возбудителей и особенно активно при нарушении механизмов иммунной защиты макроорганизма.

Микробный антогонизм является своеобразным объяснением защитной роли, характерной для содержимого влагалища (палочек Дедерлейна) у женщин репродуктивного возраста. Синергизм микроорганизмов способствует потенцированию вирулентной активности некоторых из них, что особенно наглядно прослеживается при ассоциации гарднерелл и анаэробов [6].

Выше описанные механизмы свидетельствуют об индивидуальности и неповторимости особенностей развития воспалительных заболеваний гениталий, которые в последнее время часто сочетаются с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей.

По-прежнему выделяют несколько основных патогенетических механизмов инфицирования придатков матки и попадания патогенных и условно-патогенных возбудителей в верхние отделы гениталий. Наиболее часто путем «доставки» с помощью сперматозоидов и трихомонад, а также трансканаликулярно (распространение возбудителей со свойственным для них тропизмом к клеткам цилиндрического эпителия через канал шейки матки по поверхности эндометрия, что наиболее характерно для хламидий, гонококков) к маточным трубам и яичникам.

Схематически модель распространения инфекционного агента (агентов) в верхние отделы гениталий была представлена еще J. Wasserheit [7]:

-заболевание начинается с инфицирования влагалища, цервикального канала, возможно, уретры (преимущественно *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, молликутами или ассоциацией этих микроорганизмов);

-наблюдается увеличение диспропорции лактобацилл и микроорганизмов во влагалище, цервикальном канале, уретре в сторону количественного преобладания последних;

-прослеживается постепенное вытеснение естественной флоры влагалища, цервикального канала, нижней трети уретры с увеличением паразитарной активности инфекционных агентов;

-финал истинного цервикального патогенеза генерализации инфекции сопровождается увеличением численности возбудителей воспалительного процесса до такого качественного предела, когда истинный возбудитель беспрепятственно непосредственно или с помощью сперматозоидов, трихомонад попадает в верхние отделы уrogenиталий: эндометрий, маточные трубы, яичники, уретру, мочевой пузырь. Поэтапно (после каждого рецидива воспалительного процесса) повреждаются все отделы генитального тракта, а со временем и париетальная брюшина.

Развитие патологического процесса в маточных трубах происходит одновременно с обеих сторон с характерным патоморфозом, что предопределено этиологиче-

ским фактором (факторами) воспалительного процесса.

Особая роль в генерализации воспалительного процесса гениталий с широким спектром нарушений репродуктивной функции принадлежит хламидиям.

Современные механизмы развития воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии требуют по-прежнему углубленного изучения и должны быть учтены при разработке адаптированных подходов к диагностике и критериев оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза данной этиологии.

Несомненно, учитывая широкую распространенность хламидиозов различной локализации и негативные медико-социальные последствия этой инфекции, существует необходимость как в усовершенствовании традиционных методов диагностики, так и в интерпретации полученных результатов, что является аргументом для успешного лечения больных с данной инфекцией [8]. В этой связи в 2013 году были еще раз пересмотрены и систематизированы подходы к диагностике и лечению инфекций, обусловленных *Chlamydia trachomatis*, основные из которых вошли в Европейские рекомендации по решению этой проблемы.

Как известно, *Chlamydia trachomatis* – облигатный внутриклеточный паразит, передающийся половым путем, что и является причиной ежегодного инфицирования свыше 90 миллионов человек. За последнее время отмечено увеличение частоты воспалительных заболеваний гениталий данной этиологии среди сексуально-активных подростков с высокой частотой неблагоприятных репродуктивных последствий, в несколько раз выше, чем среди женщин репродуктивного возраста.

Chlamydia trachomatis принадлежит к роду *Chlamydia*, куда также, помимо нее, относятся *S. muridarum* и *S. suis*. Другие патогенные для человека хламидии – *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* – были отнесены к другому роду, *Chlamydia* [9]. Внутри вида *Chlamydia trachomatis* различают три биовара, включающих 15 классических сероваров, а также несколько дополнительных сероваров и генетических вариантов этой бактерии. Первый биовар, вызывающий трахому, включает серовары А-С; второй биовар, вызывающий урогенитальный хламидиоз (не-LGV-биовар), включает серовары D-K; третий биовар, вызывающий венерическую лимфогранулему (LGV-биовар), включает серовары L1-L3.

Европейские рекомендации, разработанные и принятые в 2013 году, касаются исключительно инфекций мочевых путей и половых органов, вызванных двумя последними биоварами.

Как известно, инфицирование происходит при непосредственном соприкосновении слизистых оболочек зараженного и незараженного человека во время полового контакта, а также при прохождении родовых путей матери. Вероятность инфицирования гениталий при половом контакте достаточно высока – 75%, потому важно учитывать состояние полового партнера, возможно партнеров, рассматривая пару как «единое целое».

В редких случаях, предположительно, при ректальной инфекции, обусловленной LGV-биоваром, возможен контактно-бытовой путь передачи инфекции (через предметы обихода, наконечники клизм, сексуальные аксессуары) [10].

Преобладание латентного течения воспалительных за-

болеваний гениталий хламидийной этиологии («молчаливые сальпингиты»), их несвоевременная диагностика приводят к увеличению частоты случаев этиологически нерасшифрованного воспалительного процесса и выбора необоснованной тактики лечения при этом [11]. Возникновение антибиотикоустойчивых форм возбудителей, их трансформация в L-формы, способствуют увеличению частоты рецидивов, осложнений и распространению воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии.

Первостепенное значение имеет переоценка подходов к диагностике урогенитальных хламидиозов, особенно ценных на начальных этапах развития воспалительного процесса данной этиологии.

Ранее была сформирована концепция в отношении целесообразности проведения сравнительной оценки информативности различных тестов этиологической диагностики воспалительных заболеваний гениталий с использованием культуральных, серологических, генетических, иммунофлюоресцентных методов. Так, предполагалось, что при выявлении хламидий, наиболее достоверные результаты получаются при проведении культуральной диагностики на культуре клеток McCoу, L929. Высокая чувствительность метода ПЦР с проведением детекции возбудителя, даже при незначительном его количестве, общепризнана, однако метод требует тщательного соблюдения всех условий его выполнения, а трактовка результатов после проведения этиотропной терапии должна проводиться спустя время.

Считалось, что одновременное проведение с другими тестами иммунофлюоресцентного исследования позволяло судить не только о наличии антител хламидий, но и оценивать динамику развития воспалительного процесса (выявление уровня и класса иммуноглобулинов указывало на активность процесса и, в определенной мере, возможность его генерализации).

Рутинное цитологическое исследование соскобов также способствовало определению состояния слизистой с возможностью в 30-40% случаев выявить включения, характерные для хламидий, и убедиться в наличии других возбудителей [12,13].

Одновременное использование перечисленных методов с позитивными особенностями каждого из них, способствовало этиологической верификации диагноза и оценке в динамике развития воспалительного процесса хламидийной этиологии.

В настоящее время для диагностики хламидийной инфекции рекомендуется использовать только методы амплификации нуклеиновых кислот – МАНК, поскольку их преимущества над другими диагностическими тестами подтверждены многими исследованиями [14].

МАНК – это группа методов, которые используют в качестве мишени короткий участок ДНК или РНК, уникальный для того или иного вида возбудителей (ПЦР-воспроизведение *in vitro* небольшого фрагмента ДНК – строго специфического для данного вида возбудителя; рибосомальная РНК амплификация; лигазная цепная реакция). При использовании МАНК высокая степень информативности исследования обусловлена тем, что концентрация амплификонов-фрагментов ДНК, накапливается в геометрической прогрессии, увеличиваясь в 106-109 раз, и обеспечивает выявление всех известных

генотипов и вариантов данного возбудителя.

Выбор МАНК имеет свои особенности. Так, разные производители разработали собственные технологические платформы для амплификации. Несмотря на то, что их чувствительность и специфичность могут несколько отличаться, при выборе того или другого МАНК, важную роль играет перечень факторов: стоимость, время выполнения исследования, возможность одновременного выявления других возбудителей, степень автоматизации и т.д. [15]. Доступные МАНК от большинства производителей соответствуют предъявляемым требованиям [16].

В настоящее время пересмотрены подходы к выбору материала для исследования. Так, до недавнего времени для программ скрининга в отношении *Chlamydia trachomatis*, а также для подтверждения диагноза рекомендовалось использование различного материала из различных очагов паразитирования возбудителя. Учитывая высокий тропизм хламидий к клеткам цилиндрического эпителия, проводилось исследование соскобов из уретры, цервикального канала, прямой кишки. Теперь предпочтительным материалом при проведении исследования у мужчин является первая порция мочи, а у женщин – выделения из влагалища [17]. Это обусловлено тем, что МАНК отличаются высокой чувствительностью и позволяют выделять данный возбудитель даже в данном материале. При этом важно удобство и простота его получения.

Чувствительность исследования первой порции мочи у мужчин 85-95%, а у женщин – 80-90% [18]. Содержание бактерий в первой порции мочи выше, чем во второй и третьей, поэтому именно ее нужно использовать для анализа. Время, прошедшее с момента предыдущего мочеиспускания, не влияет на результаты исследования [19].

Изменение уровней гормонов и их соотношение могут влиять на информативность МАНК при исследовании влагалищных выделений. Именно уровень гормонов в определенной степени может повлиять на бактериальную нагрузку (повышение или снижение), наличие ингибиторов (повышение или снижение). Есть основания считать, что содержание бактерий в урогенитальном тракте после очередной менструации постепенно увеличивается. В тоже время, концентрация ингибиторов амплификации, в частности, в моче, достигает максимума через три недели после менструации. Таким образом, для анализа лучше всего использовать мазки из влагалища, взятые на 4-й неделе после последней менструации [20].

При исследовании биологического материала из зева и конъюнктивы (из-за низкого содержания бактерий в этих образцах) как у детей, так и взрослых, методами выбора для диагностики также являются МАНК [21].

Для проведения исследования материала из прямой кишки, специфичность реакции ниже 95%. У мужчин, вступающих в гомосексуальные отношения, при положительных результатах исследования мазков из прямой кишки, рекомендуется проводить генотипирование хламидий на LGV-биовар [22].

Для подтверждения результатов исследования существуют разные подходы. Так, при необходимости возможно проведение исследования повторно взятого образца как с помощью ранее используемого метода, так и другого диагностического теста. Использование дру-

того МАНК имеет смысл лишь в том случае, когда он отличается такой же чувствительностью, как и метод применяемый накануне. Если материал содержит большое количество хламидий, любые подтверждающие исследования будут приводить к положительному результату, поэтому их использование будет сопряжено как с тратой времени, так и средств. Если же в биологическом материале определяются едичные хламидии (часто наблюдается в популяции с низкой распространенностью хламидийной инфекции, при латентном течении заболевания, хронической персистирующей хламидийной инфекции), то повторное исследование подтвердит результаты исходного в 80-90% случаев.

При проведении серологического исследования важно отметить, что в случае диагностики венерической лимфогранулемы (с поражением лимфатических узлов) или пневмонии новорожденных повышение титра антител приобретает наибольшую диагностическую информативность.

Целесообразно выделить особенности серологической диагностики хламидийной инфекции:

- только ИФА с применением синтетических пептидов не дает перекрестной реакции;
- продолжительность сохранения в крови специфических антител точно не установлена;
- отсутствие информативности при диагностике осложненных цервицитов и уретритов;
- недостаточная достоверность при диагностике восходящей инфекции;
- неинформативность при проведении дифференциальной диагностики причин бесплодия;
- высокий титр антител к LGV-биовару (класса IgG или IgA) указывает на наличие вероятной инфекции;
- наличие IgM свидетельствует о вероятности хламидийной этиологии пневмонии новорожденных [23].

В 90% случаев воспалительные заболевания гениталий хламидийной этиологии у женщин развиваются латентно. Как отмечено во многих литературных источниках, развитие уретрита, цервицита, сальпингоофорита, проктита данной этиологии сопровождаются умеренными слизистогнойными выделениями из половых путей, посткоитальными кровянистыми выделениями, нелокализованной болью в нижних отделах живота, повышенной ранимостью и отечностью шейки матки, межменструальными кровянистыми выделениями, дискомфортом и умеренной болезненностью при мочеиспускании. Пациентки, как правило, обращаются за специализированной гинекологической помощью несвоевременно, когда изменения со стороны гениталий достигают своего апогея и характеризуются генерализацией воспалительных изменений со стороны органов малого таза (сочетание хронических сальпингоофоритов, перисальпингитов с фоновыми заболеваниями шейки матки, эндометритом), обуславливая в дальнейшем различные нарушения репродуктивного и соматического состояния (анатомо-функциональные нарушения со стороны маточных труб, невынашивание беременности, урогенный реактивный артрит, перигепатит, проктит, конъюнктивит).

Как отмечено в Европейских рекомендациях, 10% женщин, перенесших даже эпизод обострения воспалительного процесса органов малого таза хламидийной этиологии, в случае отсутствия адекватной терапии от-

несены в группу высокого риска развития нарушений репродуктивной функции, что значительно выше в сравнении, к примеру, с аналогичными последствиями при гонококковой инфекции [24].

Проведенные нами исследования ранее позволили убедиться, что у женщин, госпитализированных на реконструктивные операции по поводу трубного бесплодия, обусловленного хламидийной инфекцией, анатомо-функциональные изменения со стороны маточных труб были значительными. Плоскостные спайки в виде «муфт» охватывали яичники, распространялись на стенки таза. В Дугласовом пространстве отмечалась в незначительном количестве студенистая мутная жидкость. У некоторых пациенток на париетальной брюшине визуализировались единичные псевдобулезные высыпания. Во всех случаях значительные анатомические изменения со стороны органов малого таза сочетались с типичной «триадой признаков», по мнению J.Henry-Sachet, характерных исключительно для хламидийного поражения [25]:

- множественные спайки с выраженным сосудистым рисунком, которые в виде «муфт» могут окутывать маточные трубы, яичники;
- псевдобулезные высыпания на париетальной брюшине;
- скопление студенистой жидкости в Дугласовом пространстве.

Микроскопически при этом наблюдался отек стенки маточной трубы, преимущественно за счет утолщения подслизистого слоя, преобладало нарушение гистархитектоники волокнистых структур с зонами скопления коллагеновых волокон, что является одним из признаков склеротических изменений. При этом прослеживалась также атрофия ворсинчатого эпителия. В строме ворсин и в подслизистом слое трубы имели место мелкие, преимущественно, периваскулярные инфильтраты. Стенки артериол и артерий мелкого калибра при этом были значительно утолщены за счет гипертрофии мышечной оболочки, вследствие сужения просвета сосудов. К тому же, в подслизистом слое было отмечено выраженное нарушение внутриорганного кровообращения, которое проявлялось возникновением очагов интерстициальных кровоизлияний. Воспалительная инфильтрация характеризовалась, в основном, повышенным содержанием лимфоидноклеточных элементов [26].

Таким образом, при морфологическом исследовании тканей маточных труб, пораженных хламидийной инфекцией, на первый план выступали явления склероза подслизистого и слизистого слоев трубы, фиброзной деформации ворсин. Создавалось впечатление, что воспалительный процесс протекал медленно с постепенным развитием склеротических изменений в пораженном органе. Фиброзная деформация стромы ворсин сопровождалась их разглаживанием и ригидностью, что приводило, в конечном счете, к формированию «феномена лысой трубы» (рис. 1).

Выше описанные изменения формировались на фоне резкого повышения продукции сывороточного интерферона (сИФН) и фактора некроза опухоли (альфа ФНО). Полученные нами результаты, а также данные литературы, позволили предположить, что в реализации воспалительных изменений со стороны органов малого таза, и, как следствие, анатомо-функциональных нарушений со стороны маточных труб, задействованы ИФН и ФНО. Установлено,

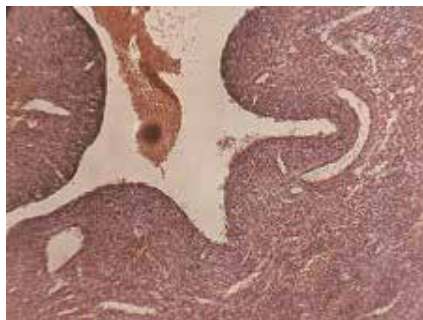


Рисунок 1 – Больная П., 45 лет. Выраженный склероз подслизистого и слизистого слоев маточной трубы, сглаженность и отсутствие ворсин в просвете трубы. Феномен «лысой трубы». Гемотоксиллин-эозин. Увеличение 40*7.

что ФНО, синергично с гамма-ИФН, при хроническом воспалительном процессе индуцирует высокую экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ELAM-1) на эндотелии сосудов, способствуя аккумуляции большого количества активированных клеток в зоне воспалительного процесса. При этом активированные макрофаги обуславливают множественные поражения окружающих тканей. К тому же, ФНО-альфа может стимулировать образование фагоцитирующими клетками супероксидных форм кислорода, оксида азота и гипохлорида, которые осуществляют разрушающее влияние на окружающие ткани.

Отек тканей, наблюдаемый при развитии воспалительного процесса, может развиваться под действием ФНО-альфа и интерлейкина-1, которые предопределяют расширение сосудов и нарушают их проницаемость. К тому же, ФНО-альфа стимулирует продукцию эндотелиоцитами факторов, влияющих на увеличение проницаемости капилляров. ФНО существенно влияет на процессы тромбообразования, индуцируя факторы с прокоагулянтной активностью.

Доведено, что ФНО активизирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, тем самым, участвуя в развитии склеротического процесса. Можно предположить, что обострение воспалительного процесса при хронических сальпингитах хламидийной этиологии сопровождается повышением содержания ИФН в сыворотке крови и увеличением синтеза и секреции ФНО. Очередные рецидивы постепенно способствуют повреждению целостности маточных труб, развитию склеротических изменений и формированию нарушений функциональной активности органа.

Таким образом, воспалительные заболевания гениталий хламидийной этиологии сопровождались значительными изменениями гистархитектоники маточных труб и развитием их анатомо-функциональной неполноценности, восстановление функциональной активности которых связано со значительными трудностями, особенно при использовании традиционных консервативных методов лечения на более поздних этапах развития воспалительного процесса [27].

Одной из причин недостаточной эффективности консервативных методов лечения воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии является его

несвоевременное проведение, когда анатомо-функциональные изменения со стороны органов малого таза становятся необратимыми.

К тому же, низкая эффективность лечения воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии при использовании традиционных методологических подходов у женщин объясняется тем, что не всегда создаются необходимые терапевтические концентрации антибиотика в очаге поражения, а именно – в эпителиальных клетках маточных труб.

Необходимо выделить также проблему хронического персистирующего течения хламидийной инфекции, которая требует переоценки в понимании и переосмыслении традиционных подходов в лечении при этом.

Усовершенствование методов терапии воспалительных заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии у женщин с учетом биологических особенностей возбудителя и патогенетических (в том числе, иммунопатогенетических) механизмов развития заболевания – одна из актуальных задач современной гинекологии. При этом необходимо учитывать данные, основанные на принципах доказательной медицины, являющиеся результатом клинического анализа.

Определяя тактику лечения, важно выделять общее состояние пациентов, локализацию патологического процесса, характер патологических изменений со стороны как органов малого таза, так и других органов и систем, их взаимосвязь, наличие осложнений вследствие перенесенного воспалительного процесса хламидийной этиологии.

Важно, при этом, пару рассматривать в едином контексте, не ограничиваясь схематическим назначением каждому из партнеров лечения, являющегося зеркальным отражением рекомендаций одного из обследованных. Лечение пары – это возможность тактичного и обоснованного диалога гинеколога, андролога, уролога с целью достижения эффективного результата и предупреждения рецидивов воспалительного процесса, его негативных последствий.

При обосновании подходов в лечении урогенитальных хламидиозов важно выделять возможность развития моноинфекции – хламидиоза (встречающаяся в настоящее время в исключительных случаях), и ассоциированного поражения гениталий различными вариантами микст-инфекции. Потому, при констатации *S. trachomatis* важно продолжить обследование на наличие других инфекций с акцентуацией внимания именно на тех, которые относятся к передающимся половым путем. При этом важно помнить, что хламидийная инфекция повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией и другими ИППП, а также риск передачи их окружающим, поэтому пациентам важно рекомендовать исключение гепатита В, гонореи, сифилиса и ВИЧ-инфекции [28,29].

Естественное течение хламидийной инфекции, как в монокультуре, так и в ассоциации, несмотря на множество научных сообщений, не имеет определенных перспектив прогноза последствий при этом. Особого внимания заслуживает хроническая персистирующая форма заболевания данной этиологии. К тому же, отмеченная устойчивость *S. trachomatis* ко многим этиологически обоснованным препаратам в значительной мере

объясняет высокую степень неэффективности лечения. Распространенность устойчивых штаммов изучается; существует предположение, что препараты назначают эмпирически. Комплаенс при лечении очень важен. В комплексной противовоспалительной терапии отдают предпочтение использованию 16-членных макролидов, среди которых частота и успешность выбора в разных странах имеет определенные особенности. Так, для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза используют азитромицин по 500 мг в первый день и по 250 мг со 2-го по 5-й день. Во многих странах первую позицию занимает джозамицин, который назначается в дозе по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 суток. Доксидиклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток по данным метаанализа по-прежнему эффективен.

Из списка рекомендуемых препаратов были исключены фторхинолоны и эритромицин.

Акцентируется внимание на преобладании ассоциированного инфицирования. Так, еще один возбудитель, передающийся половым путем и способствующий формированию воспалительных изменений со стороны гениталий, подобных с теми, которые сопутствуют инфекции *C. trachomatis*, а именно *M. genitalium* [30].

Отдаленные последствия микоплазменных инфекций изучены пока недостаточно и существует определенная неоднозначность в отношении выбора тактики лечения при этом. Однако в Европейских рекомендациях акцентируется внимание на целесообразности проведения обследования на *M. genitalium* пациентов с выявленной хламидийной инфекцией. Это имеет первостепенное значение у больных с персистирующим и рецидивирующим течением заболевания [31]. Недавно появились сообщения о том, что однократный прием азитромицина в дозе 1 г может вызвать устойчивость *M. genitalium* и *C. trachomatis* к макролидам [32]. Поэтому больным при этом предпочтительнее назначать не однократную дозу, а хотя бы короткий курс азитромицина (500 мг в первые сутки и по 250 мг на вторые-пятые сутки) или курс джозамицина (по 500 мг три раза в сутки в течение 7 дней) [33].

Одним из самых серьезных последствий перенесенных инфекций, передающихся половым путем остаются хронически воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ). Тяжесть этих осложнений и затраты на их лечение свидетельствуют о значимости усовершенствования и внедрения скрининговых программ, обеспечивающих как можно более раннее выявление ИППП. Своевременное и адекватное проведение антимикробной терапии позволяет в значительной степени уменьшить частоту ХВЗОМТ, а также степень и спектр их негативных последствий.

В общеизвестных руководствах обоснованы рекомендации по лечению ХВЗОМТ, включая эффективную антибактериальную терапию. Эмпирическая терапия при этом должна обеспечить эффективность в отношении основных возбудителей ХВЗОМТ: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* и анаэробных бактерий [34].

Согласно Европейских рекомендаций, в группах с высокой распространенностью хламидиоза (а именно выше 5%) необходимо проводить обследование на *C. trachomatis*

во время беременности и при положительных результатах исследования назначать соответствующее лечение.

Общеизвестно, что хламидиоз во время беременности может приводить к преждевременным родам, рождению недоношенных детей, конъюнктивиту и пневмонии новорожденных.

При выборе препаратов для проведения терапии хламидиоза во время беременности важно учитывать их возможное побочное действие на развитие плода и исход беременности. Путем проведения метаанализа, в результате обследования 587 беременных, установлено, что назначение азитромицина, эритромицина, амоксициллина сопровождается достижением одинаковой эффективности. Однако, в группе пациенток, получивших эритромицин, частота побочных эффектов была выше.

Эритромицин для лечения беременных с констатированной хламидийной инфекцией не рекомендуется.

В странах, где зарегистрирован джозамицин, он зарекомендовал себя как безопасный и эффективный препарат и активно используется для лечения хламидийной инфекции у беременных.

Препаратом выбора при беременности является азитромицин (назначается по 1 г внутрь однократно). Допустимо также назначение амоксициллина в дозе 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней. Следует отметить, что сохранение амоксициллина в перечне препаратов при лечении УГХ обусловлено больше высокой степенью безопасности его применения у беременных, чем эрадикационным потенциалом. Формируется при этом хроническая персистирующая форма хламидийной инфекции, которая требует тщательного наблюдения и более активных действий в послеродовом периоде. При этом важно контролировать увеличение уровня БТШ 60 кД в крови, свидетельствующее о реактивации процесса и являющееся одним из критериев качественных изменений в клиническом течении урогенитальных хламидиозов.

Анализ подходов и усовершенствование методологии прогнозирования и оценки недостаточной эффективности лечения продолжается. Предполагается, что неудачи при проведении терапии хламидийного поражения гениталий обусловлены:

- персистенцией возбудителя;
- реинфицированием от полового партнера;
- возможностью селекции устойчивых мутантов (особенно, в случае сочетания с молликутами) под воздействием субоптимальных доз азитромицина (1 г однократно).

При проведении повторного курса терапии, в случае неэффективности предыдущего, рекомендуется проводить лечение в течение 10-14 дней и отдавать предпочтение доксициклину или джозамицину.

При контроле эффективности проведенной терапии важно учитывать, что используемые МАНК не позволяют отличить живые микроорганизмы от мертвых. Средний термин элиминации «остатков» хламидий из клеток и тканей составляет 4-6 недель. В этот период после лечения результаты обследования могут оставаться положительными из-за длительности сохранения остатков микроорганизмов и контроль излеченности (непосредственно после завершения терапии) проводить не рекомендуется.

Важно помнить, что при проведении серологическо-

го исследования диагностически и прогностически значимыми считается уменьшение титра антихламидийных антител в 4 и больше раз (при их диагностически-высоких уровнях). В тоже время, иногда «иммунологическая память» о перенесенном хламидиозе, которая сопровождается высокими титрами антихламидийных антител, может сохраняться некоторое время (месяцы) и не требовать активного лечения.

Следует также учитывать высокую степень риска инфицирования уrogenитального тракта после перене-

сенного хламидиоза, что требует повторного расширенного обследования, которое целесообразно проводить больным не ранее, чем через три месяца после завершения терапии [35].

Таким образом, из представленных данных видно, что существует реальная необходимость в переоценке системы организационных действий по раннему выявлению и учету поражения гениталий инфекциями, передающимися половым путем, особенно хламидий, и своевременного проведения в таких случаях адекватного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rottingen J. A., Cameron D. W., Garnett G. P. A systemic review of epidemiologic interaction between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much is really know?//*Sex Trans Dis.* -2001. - №28. - p. 579-597
2. Delcroix M. *Infections gynecologyques.* - Paris, 1997. - 342 p.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Полиграф плюс, 2010. -552 с.
4. Краснопольский В. И., Радзинский В. Е., Буянова С. Н., Манухин И. Б., Кондриков Н. И. Патология влагалища и шейки матки. - М.: Медицина, 1997. - 272 с.
5. Новиков А. И., Кононов А. В., Ваганов И. Г. Инфекции, передаваемые половым путем и экзоцервикс. - М.: Медицина. - 2002. - 175 с.
6. Eschenbach D. A., Patton D. L., Hooton T. M., et al. Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium.//*J. Infect Dis.* - 2001 - Vol.183 - p. 1054-1058
7. Wasserheit J. N. Pelvic inflammatory diseases and infertility// *Am Med J.* - 1987. - Vol.36 - №7 - p. 58-63
8. Руденко А. В., Ромащенко О. В., Романенко А. М., Яковенко Л. Ф., Спивак М. Я. Сучасні підходи до діагностики запальних захворювань органів малого тазу у жінок. - Сексологія і андрологія. - Киев, 2002. - с. 272-277
9. Everett K. D., Andersen A. A. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simcaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms//*Int. J. Syst. Bacteriol.* - 1999 - Vol. 49 - Pt2 - p. 415-440
10. Markos A. R. The concordance of Chlamydia trachomatis genital infection between sexual partners, in the era of nucleic acid testing//*Sex Health.* - 2005. - №2 - p. 23-24
11. Quayle A. J. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells.//*J Repro Immunol.* - 2002 - Vol.57 - p. 61-79
12. Шманек Т. П., Новиков Е. А., Гаврюшкин А. В. Сравнительная оценка активности полимеразной цепной реакции и реакции иммунофлюоресценции при диагностике урогенитальных инфекций //Микробиол. журнал. - 1998. - №1 - с. 86-88
13. Руденко А. В., Кругликов В. Т. Иммуноферментный анализ: 30-летний опыт диагностической практики// Лаб. диагностика. - 1999. - №3 - с. 11-20
14. Watson E. J., Templeton A., Russell I., Paavonen J., Mardh P. A., et al. The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review//*J. Med. Microbiol.* - 2002 - Vol. 51 - p. 1021-1031
15. Levett P. N., Brandt K., Olenius K. et al. Evaluation of three automated nucleic acid amplification systems for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in first-void urine specimens//*J. Clin. Microbiol.* - 2008 - Vol. 46 - p. 2109-2111
16. Morre S. A., Ouburg S., van Agtmael M. A., de Vries H. J. Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadriplex polymerase chain reaction//*Sex Transm Infect.* -2008 - Vol. 84 - p. 252-253
17. Gaydos C. A., Ferrero D. V., Papp J. Laboratory aspects of screening men for Chlamydia trachomatis in the new millennium// *Sex Transm Dis.* - 2008 - Vol. 35 - p. 28-33

REFERENCES

1. Rottingen J. A., Cameron D. W., Garnett G. P. A systemic review of epidemiologic interaction between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much is really know?//*Sex Trans Dis.* -2001. - №28. - p. 579-597
2. Delcroix M. *Infections gynecologyques.* - Paris, 1997. - 342 p.
3. Drannik G. N. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya.* - Poligraf plus, 2010. -552 s.
4. Krasnopolskiy V. I., Radzinskiy V. E., Buyanova S. N., Manuhin I. B., Kondrikov N. I. *Patologiya vlagalisha i sheyki matki.* - M.: Meditsina, 1997. - 272 s.
5. Novikov A. I., Kononov A. V., Vaganov I. G. *Infektsii, peredavaemye polovym putem i ekzotserviks.* - M.: Meditsina. - 2002. - 175 s

6. Eschenbach D. A., Patton D. L., Hooton T. M., et al. Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium.//*J. Infect Dis.* - 2001 - Vol.183 - p. 1054-1058
7. Wasserheit J. N. Pelvic inflammatory diseases and infertility// *Am Med J.* - 1987. - Vol.36 - №7 - p. 58-63
8. Rudenko A. V., Romaschenko O. V., Romanenko A. M., Yakovenko L. F., Spivak M. Ya. Suchasni pIdhodi do dIagnostiki zapalniy zahvoryuvan organIv malogo tazu u zhInok. - *Seksologiya i andrologiya.* - Kiev, 2002. - s. 272-277
9. Everett K. D., Andersen A. A. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simcaniaceae fam. nov., each containinig one monotypic genus, revised taxonomy o the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms//*Int. J. Syst. Bacteriol.* - 1999 - Vol. 49 - Pt2 - p. 415-440
10. Markos A. R. The concordance of Chlamydia trachomatis genital infection between sexual partners, in the era of nucleic acid testing//*Sex Health.* - 2005. - №2 - p. 23-24
11. Quayle A. J. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivitol role of epithelial cells.//*J Repro Immunol.* - 2002 - Vol.57 - p. 61-79
12. Shmanek T. P., Novikov E. A., Gavryushkin A. V. Sravnitel'naya otsenka aktivnosti polimeraznoy tsepnoy reaktsii i reaktsii immunoflyuoresentsii pri diagnostike urogenitalnykh infektsiy // *Mikrobiol. zhurnal.* - 1998. - №1 - s. 86-88
13. Rudenko A. V., Kruglikov V. T. Immunofermentnyy analiz: 30-letniy opyt diagnosticheskoy praktiki// *Lab. diagnostika.* - 1999. - №3 - s. 11-20
14. Watson E. J., Templeton A., Russell I., Paavonen J., Mardh P. A., at al. The accuraccy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review//*J. Med. Microbiol.* - 2002 - Vol. 51 - p. 1021-1031
15. Levett P. N., Brandt K., Olenius K. et al. Evaluation of three automated nucleic acid amplification systems for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in first-void urine specimens//*J. Clin. Microbiol.* - 2008 - Vol. 46 - p. 2109-2111
16. Morre S. A., Ouburg S., van Agtmael M. A., de Vries H. J. Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadriplex polymerase chain reaction//*Sex Transm Infect.* -2008 - Vol. 84 - p. 252-253
17. Gaydos C. A., Ferrero D. V., Papp J. Laboratory aspects of screening men for Chlamydia trachomatis in the new millennium// *Sex Transm Dis.* - 2008 - Vol. 35 - p. 28-33

ТҮЙІНДЕМЕ

ЕУРОПАЛЫҚ НҰСҚАУЛАРДЫ ЕСКЕРЕ ОТЫРЫП, ХЛАМИДТІ ЖҰҚПАҒА НЕГІЗДЕЛГЕН ГЕНИТАЛИЯНЫҢ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ЕМДЕУ

V. Romaschenko

«Украина ҰФМА урология институты» ММ,
Украина, Киев

О. В. Ромашенконың «Еуропалық нұсқауларды ескере отырып, хламидті жұқпаға негізделген гениталияның қабыну ауруларының диагностикасы және емдеу» мақаласында генитальді хламидиозы бар емделушілерді емдеу тәсілдерін қайта бағалауға баса назар аударылған. Әдеби мәліметтерді талдауды ескере отырып, жеке емханалық бақылауды Еуропалық нұсқаулармен салыстыру барысында құрсақ қуысы мүшелерінің қабыну ауруларының туындау алғышарттары, емханалық даму ерекшеліктері, репродуктивті және соматикалық денсаулықтың бұзылуы және оларды жою әдістері анықталған.

Түйін сөздер: гениталия қабыну аурулары, хламидиоз, диагностика, емдеу, еуропалық нұсқаулар.

SUMMARY

DIACRISIS AND TREATMENT OF GENITALS INFLAMMATORY DISEASES CAUSED BY CHLAMYDIAL INFECTION, TAKING INTO ACCOUNT THE EUROPEAN RECOMMENDATIONS

O. V. Romaschenko

State Institution "Urology Institute of the Medical Sciences Academy of Ukraine",
Ukraine, Kiev

In the article of Romashchenko O. V. «Diagnostics and Treatment of Inflammatory Diseases of Genitals» the focus is on the re-evaluation of approaches in the tactics of treatment of patients with the genital chlamydiosis. Given the analysis of literary data and our own clinical observations in comparison with the European recommendations, conditions of rise of pelvic inflammatory diseases of Chlamydia etiology, peculiarities of their clinical development, risk degree of formation of disorders of reproductive and somatic health and ways to eliminate them have been outlined.

Keywords: genital inflammatory diseases, Chlamydiosis, diagnostics, treatment, European recommendations.

УДК 618.1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВНУТРИМАТОЧНЫХ ИНСЕМИНАЦИЙ В ЕСТЕСТВЕННОМ И СТИМУЛИРОВАННОМ ЦИКЛАХ

К. А. Гусейнова, Л. А. Бадельбаева, М. С. Шишиморова, В. Н. Локшин

*Институт Репродуктивной Медицины, Центр «ЭКО»
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

Одним из методов вспомогательных репродуктивных технологий является внутриматочная инсеминация, которая осуществляется путем введения активно-подвижной фракции сперматозоидов в полость матки. Основными показаниями к проведению процедуры являются: наличие нарушений в сперматогенезе у мужчин, вагинизм, цервикальный антагонизм, нарушение овуляции, эндометриозы легкой и средней степени у женщин. При оценке эффективности проведения внутриматочной инсеминации было установлено, что частота наступления беременности в группах пациенток с изолированным мужским или женским фактором бесплодия составила 12,3-13%. Максимальная ЧНБ наблюдалась при проведении первой попытки – 11,8%, при второй попытке снизилась до 9,9%, а при проведении 3-х и более попыток беременностей получено не было. Полученные результаты свидетельствуют, что с увеличением концентрации активно-подвижной фракции сперматозоидов, наблюдалось повышение частоты наступления беременности с 5% до 13,7%.

Ключевые слова: внутриматочная инсеминация, частота наступления беременности, факторы бесплодия.

Введение

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) включают в себя комплекс современных и высокотехнологичных методов, направленных на лечение различных форм женского и мужского бесплодия [2]. Искусственная инсеминация (ИИ), как один из методов ВРТ, применяется в медицине достаточно давно. Около 40 лет назад в медицинской терминологии появилась аббревиатура «ВМИ», означающая внутриматочную инсеминацию. В клинической практике ВМИ осуществляется путем введения активно-подвижной фракции сперматозоидов в полость матки. Основными показаниями к процедуре являются: наличие нарушений в сперматогенезе (олигозооспермия и астенозооспермия) у мужчин, вагинизм, анатомо-функциональные, иммунологические и воспалительные изменения шейки матки, при которых возникает так называемый цервикальный антагонизм у женщин [1,3]. После изучения опыта зарубежных исследователей, к данным показаниям были добавлены нарушения овуляции, эндометриоз первой и второй степени, а также «идиопатическое» бесплодие [7,10]. Выделяют несколько факторов бесплодия: мужской, женский, сочетанный и бесплодие неясного генеза (идиопатическое). Появление современных гормональных препаратов дало возможность проведения контролируемой стимуляции овуляции и, в совокупности с ультразвуковым и гормональным мониторингом, позволило увеличить эффективность ВМИ [11].

По частоте наступления беременности (ЧНБ) программа ВМИ значительно уступает другим методам лечения бесплодия в области ВРТ. Опубликованы работы по изучению эффективности проведения ВМИ у пациенток различных возрастных групп, концентрации и объему вводимой фракции сперматозоидов [9,16,18,20,25,27], факторов бесплодия [16,19,23] и схем стимуляции [12,14,16,22]. Определяющими условиями проведения ВМИ является наличие хотя бы одной проходимой трубы

у женщины и достаточная концентрация сперматозоидов после обработки эякулята [5,10,27]. Данные исследований свидетельствуют о том, что наилучшие результаты при проведении процедуры ВМИ были получены у женщин в возрасте до 30 лет, в стимулированном цикле при наличии одного из факторов бесплодия. Преимуществами внутриматочной инсеминации является относительная простота проведения процедуры, минимальная инвазивность, низкая частота осложнений, а также меньшая стоимость программы по сравнению с другими методами ВРТ [13,15].

По данным опубликованных работ отмечены различия в оценке эффективности метода ВМИ, ЧНБ при проведении данной процедуры варьируется от 3 до 40% [6-10,22]. Ряд статей, основанных на анализе большого количества циклов, показывает, что эффективность внутриматочной инсеминации в среднем составляет 10-12% [14,16,24]. В связи с этим, неоднозначно и отношение врачей-репродуктологов к проведению ВМИ, как одному из методов лечения бесплодия в программах ВРТ: от полного отрицания в необходимости его применения, до пробного использования практически для всех пациентов. Такая противоречивость в оценке эффективности процедуры ВМИ и послужила причиной для проведения собственного исследования.

Цель исследования

Оценка эффективности проведения внутриматочных инсеминаций в естественном и стимулированном циклах в зависимости от факторов бесплодия, количества проведенных попыток ВМИ и концентрации активно-подвижной фракции сперматозоидов.

Материалы и методы

В работе проведен анализ 478 циклов ВМИ спермой мужа у пациенток, проходивших лечение бесплодия в Центре «ЭКО» Института Репродуктивной Медицины

(ИРМ) г. Алматы с января по август 2013 года.

Согласно приказу №627 и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 года «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий» обследование женщин включало общее и специальное гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, определение группы крови и резус-фактора, клинический анализ крови, включая время свертываемости, анализ крови на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, исследование на флору из уретры и цервикального канала и степень чистоты влагалища, осмотр терапевта, медико-генетическое консультирование, цитологическое исследование мазков из шейки матки, исследование состояния матки и маточных труб методом гистеросальпингографии и/или лапароскопии, определение в крови пролактина, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, тиреотропного гормона на 3-5 день менструального цикла, прогестерона на 16-18 день менструального цикла, исследование на инфекции, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиограмма, общий анализ мочи. Обследование мужчин включало в себя анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, спермограмму, морфологическое исследование эякулята, MAR-тест, определение группы крови и резус-фактора, консультация уролога-андролога, инфекционное обследование, микроскопия мазка из уретры [4].

Стимуляцию проводили с использованием индукторов овуляции непрямого (Клостилбегит, Летрозол) и прямого действия (мочевые и рекомбинантные гонадотропины) небольшими дозами по восходящей схеме (step-up). При достижении лидирующим фолликулом диаметра 18-20 мм, вводили разрешающую дозу хорионического гонадотропина (ХГ). Контроль роста фолликулов проводили на ультразвуковом сканере Medison 6 (Samsung, Korea). ВМИ проводилась одно- или двукратно в перiovуляторный период через 24-36 часов после введения ХГ. Для получения активно-подвижной фракции сперматозоидов и очистки от семенной плазмы, обработку эякулята проводили в градиентах плотности 80% и 55% Supra Sperm (Origio, Denmark), отмывали в среде Sperm Preparation Medium (Origio, Denmark). Конечную концентрацию подсчитывали в камере Маклера под микроскопом Olympus CX31 (Japan). Процедуру ВМИ осуществляли с помощью инсеминационного катетера (Cooper Surgical, USA), путем введения в матку активно-подвижной фракции сперматозоидов в объеме 0,4-0,5 мл.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что в циклах ВМИ среди причин бесплодия преобладал женский и мужской фактор, 38% и 32% соответственно. Сочетанное бесплодие было у 12%, а в 18% причину бесплодия выявить не удалось, и они были отнесены к идиопатическому бесплодию (рис. 1).

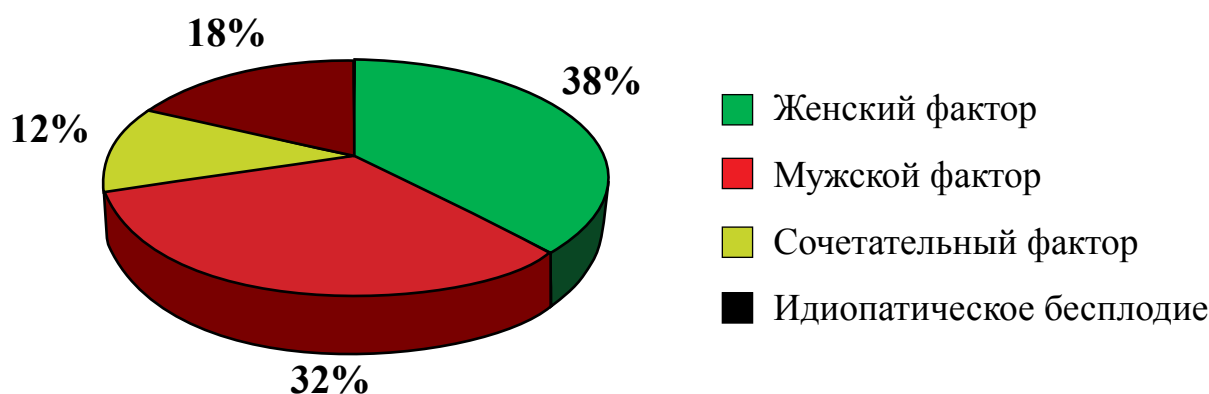


Рисунок 1 – Распределение циклов ВМИ по факторам бесплодия

Возраст пациенток, проходивших лечение методом ВМИ, в среднем составил 33,8 лет. Средняя продолжительность бесплодия у супружеских пар – 5,2

года. Распределение циклов ВМИ по первичному и вторичному бесплодию составило 65% и 35%, соответственно (рис. 2).

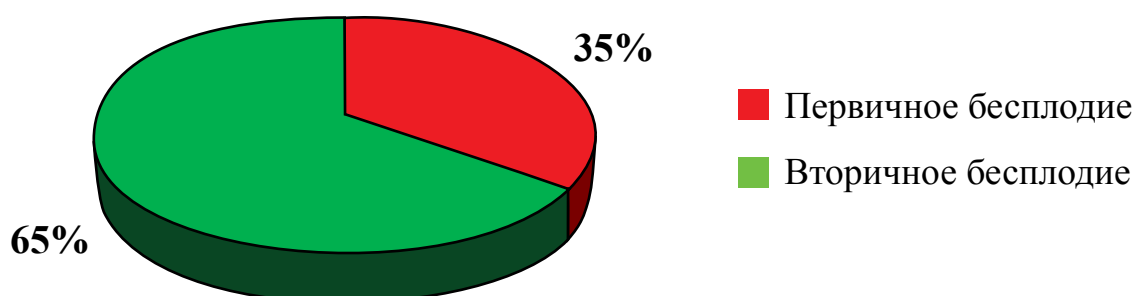


Рисунок 2 – Распределение циклов ВМИ по причинам бесплодия

Не наблюдалось различий в ЧНБ при проведении ВМИ в группах с мужским 12,3% (18/147) и женским 13% (21/162) фактором бесплодия. В группе с сочетанным фак-

тором частота наступления беременности составила 5,6% (5/89), а в группе пациенток с идиопатическим фактором бесплодия 3,8% (3/80) соответственно (таблица 1).

Таблица 1 – Частота наступления беременности в циклах ВМИ в зависимости от факторов бесплодия

Причины бесплодия	Число циклов ВМИ	ХГЧ (+)	ЧНБ, %
Мужской фактор	147	18	12,3
Женский фактор	162	21	13
Сочетанный фактор	89	5	5,6
Идиопатическое бесплодие	80	3	3,8

Эффективность ВМИ в расчете на общее количество проведенных циклов составила 9,8% (47/478). Среднее количество попыток в группе, при которых была получена беременность, составило 1,75 на пациентку. Максимальная ЧНБ наблюдалась при

проведении первой попытки и составила 11,8% (39/330), при второй попытке частота наступления беременности снизилась до 9,9 (8/81)%, а при проведении 3-х и более попыток беременностей получено не было (рис. 3).

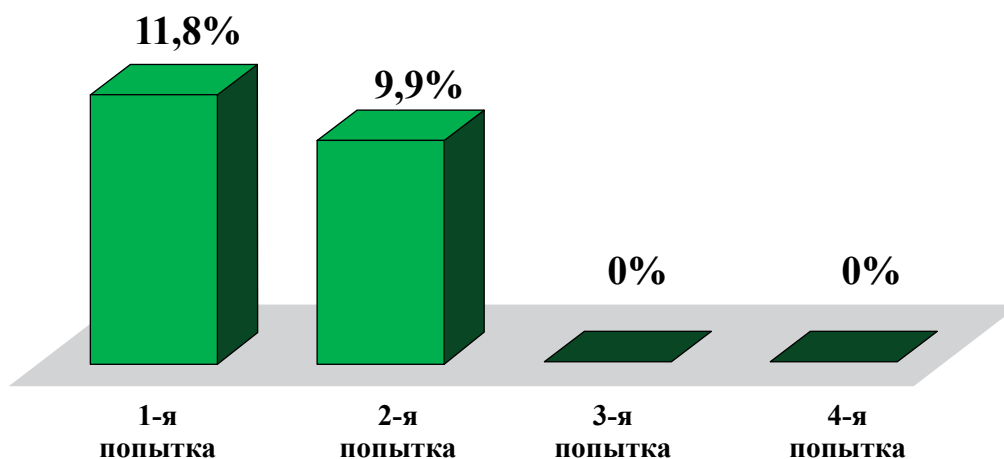


Рисунок 3 – Частота наступления беременности в циклах ВМИ в зависимости от количества проведенных попыток

Важным показателем при проведении процедуры ВМИ является концентрация активно-подвижной фракции сперматозоидов после обработки эякулята. Проведенный анализ показал, что наибольшая ЧНБ наблюдалась в группе пациенток, которым проводили инсеминацию с концентрацией сперматозоидов 5-8 млн/мл и составила 13,7% (20/146), а после проведения ВМИ с концентрацией от 9 млн/мл и более частота наступления беременности не увеличивалась и находилась в пределах от 10,5% до 9,3%, соответственно. Эффективность проведения внутриматочной инсеминации после введения 2-4 млн/мл сперматозоидов – 5% (3/61), а у пациенток, которым проводили инсеминацию концентрацией сперматозоидов до 2 млн/мл беременностей не получено (таблица 2).

Обсуждение

Рассматривая факторы бесплодия, необходимо отметить, что наиболее перспективным в лечении бесплодия методом ВМИ является изолированный женский или мужской фактор. В результате 162 проведенных циклов при женском бесплодии ЧНБ составила 13%, и 12,3% в 147 циклах при мужском факторе соответственно. При лече-

нии бесплодия с сочетанным фактором из 89 проведенных циклов положительный результат получен только в 5,6%, а при идиопатическом бесплодии 3,8% из 80 программ. Наши результаты согласуются с исследованием, в котором эффективность ВМИ при бесплодии по женскому фактору составила 17,6%. Вероятно, это может быть обусловлено изучением только изолированного цервикального фактора женского бесплодия. В программах ВМИ проведенных по мужскому фактору ЧНБ составила 8,4%, при идиопатическом бесплодии беременность была получена в 9,5% [28]. Различия в результатах при идиопатическом факторе бесплодия можно объяснить небольшой выборкой.

Полученные результаты также свидетельствуют о том, что с увеличением концентрации сперматозоидов, наблюдается повышение частоты наступления беременности с 5% до 13,7%. Наибольшая ЧНБ наблюдалась в группе пациенток, которым проводили инсеминацию с концентрацией сперматозоидов 5-8 млн/мл. Необходимо отметить, что в циклах ВМИ, проведенных с концентрацией сперматозоидов ниже 2 млн/мл беременностей получено не было. Согласно ряду исследований минимально необходимой концентрацией сперматозоидов для получения результа-

Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	до 2	2-4	5-8	9-11	более 12
Всего циклов	22	61	146	76	173
ХГЧ (+)	0	3	20	8	16
ЧНБ, %	0	5	13,7	10,5	9,3

Таблица 2 – Частота наступления беременности в циклах ВМИ в зависимости от концентрации сперматозоидов после обработки

тивности является концентрация от 2 млн/мл [16, 18, 27]. Данные нашего исследования показывают, что оптимальная концентрация сперматозоидов для успешного проведения процедуры ВМИ – 5 млн/мл и более.

Анализ результатов эффективности ВМИ, в зависимости от количества проведенных попыток, показал, что ЧНБ в первой попытке составила 11,8%, во второй – 9,9%. После 3-х и более попыток положительных результатов отмечено не было, что может быть связано с небольшой выборкой. Полученные данные согласуются с показателями, опубликованными Европейским Сообществом Репродукции Человека и Эмбриологии (ESHRE), где ЧНБ после однократного проведения внутриматочной инсеминации составила 12,3% [29,30]. В работе российских авторов при оценке эффективности ВМИ средняя частота наступления беременности на одну процедуру была 11,6% [2]. Проведенный анализ 3012 циклов ВМИ, в зависимости от количества проведенных попыток, показал, что ЧНБ снижается с 10,6% после первой и второй инсеминации до 3,6% после пятой [16]. В связи с этим рекомендуется проводить не более трех программ ВМИ для каждой бесплодной пары [6,8,10,20].

Невысокая результативность ВМИ объясняется проведением малоперспективных процедур пациенткам при первичном обращении в центры репродукции, когда необходимо преодоление психологического барьера перед программой ЭКО. При оценке эффективности среди пар с изолированным цервикальным фактором бесплодия, число беременностей достигало 71% [19].

Рассматривая экономическую сторону вопроса, проведение 3-4 циклов ВМИ в итоге по своей стоимости приближается к стоимости одного цикла ЭКО. Опубликованы работы, в которых подтверждается экономическая нерациональность проведения более трех циклов ВМИ [7,8]. Действительно, можно согласиться с их выводами, т.к. про-

ведение малоперспективных процедур ВМИ не только увеличивают суммарную стоимость лечения бесплодия, но, и в конечном итоге, удлинит его сроки.

Выводы

Оценка эффективности проведения ВМИ в естественном и стимулированном циклах показала, что значительную долю составили пациенты с женским и мужским факторами бесплодия, 38% и 32% соответственно. Результативность в этих группах составила 13% и 12,3% соответственно, в то время как в группах с сочетанным и идиопатическим бесплодием частота наступления беременности снижается до 3,8%.

Анализ результатов эффективности ВМИ в зависимости от количества проведенных попыток показал, что ЧНБ в первой попытке составила 11,8%, во второй – 9,9%. После 3-х и более попыток положительных результатов отмечено не было.

Полученные результаты свидетельствуют, что с увеличением концентрации сперматозоидов с 2 млн/мл до 5 млн/мл, наблюдается повышение частоты наступления беременности с 5% до 13,7% соответственно. Наибольшая ЧНБ наблюдалась в группе пациенток, которой проводили инсеминацию с концентрацией сперматозоидов 5-8 млн/мл. Необходимо отметить, что в циклах ВМИ, проведенных с концентрацией сперматозоидов ниже 2 млн/мл беременностей получено не было.

Таким образом, повышение эффективности программ ВМИ возможно путем строгого отбора пациентов по показаниям, концентрации и объему вводимой фракции сперматозоидов, факторов бесплодия и схем стимуляции. В случаях неудачных попыток ВМИ в трех-четыре овуляторных циклах можно рекомендовать изменение тактики лечения и переход к другому, более эффективному методу ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корсак В. С., Вахарловский В. Г., Исакова Э. В., Каменецкий Б. А., Каменецакая Ю. К. Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: методические рекомендации // Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2002
2. Корсак В. С., Каменецкий Б. А., Исакова Э. В., Маринченко А. Г. Место внутриматочной искусственной инсеминации в преодолении бесплодия // Проблемы репродукции. 2001. - №5
3. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит: современное состояние. Текст. // Под ред. Кулакова В. И., Кузьмичева Л. Н., Мосесовой Ю. Е. М.: Медицинское информационное агентство, 2007
4. Обновленный Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 года №627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 26 ноября 2009 года №5919
5. Маркова Е. В. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека (обзор литературы) Текст. / Маркова Е. В., Замай А. С. // Проблемы репродукции. 2006. - №4
6. Aboulgar M. A., Mansour R. T. et al. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum three trials. Egypt. Hum. Reprod 2000; June

7. Philips Z., Barraza-Liorens M., Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness treatment for infertility in the UK. *Hum. Reprod* 2000; January
8. Gowerde A. M. et al. Assisted reproduction: cost-effectiveness study. *Lancet* 2000
9. Van der Westerlaken L. A., Naaktgeboren N., Helmerhorst F. M. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. Department of Reproductive Medicine, University Hospital Leiden, The Netherlands. *Assist Reprod. Genet.* 1998
10. Marcus Samuel F., Brinsten P. R. Interuterine insemination. In the book: R. Edwards. *A textbook of In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction.* Ed. by Peter R. Brinsden. Second edition 1999; 257-265
11. Leridon H., Spira A. Problems in measuring the effectiveness of infertility therapy Text. // *Fertil. Steril.* 1984
12. Kyrou D., Kolibianakis E. M., Fatemi H. M., Grimbizis G. F., Theodoridis T. D., Camus M., Tournaye H., Tarlatzis B. C., Devroey P. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod. Biomed. Online.* 2012 Sep25(3):278-83
13. Haagen E. C., Nelen W. L. D. M., R. P. M. G. Hermens, E. M. Adang Economic benefits of guideline adherence in intrauterine insemination care. // *Abstracts of the 24th Annual Meeting of the EHHRE. Barcelona, 7-9 July, 2008*
14. Aydin Y., Hassa H., Oge T., Tokgoz. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013 Aug 6
15. Baird T. J., Collins J., Egozcue, L.H. Evers Fertility and age. / *D. Hum. Reprod. Update.* 2005. - Vol. 11, №3
16. Macizo Soria, Galvez Pradillo, Jorquera Garcia. Analysis of 3012 Cycles in 1201 Couples. *J. Reprod. Infertil.* 2012 Jul-Sep
17. McClamrock H. D., Jones H. W., Adashi E. Y. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril.* 2012 Apr
18. Cao S., Zhao C., Zhang J., Wu X., Zhou L., Guo X., Shen R., Ling X. A. The minimum number of motile spermatozoa are required for successful fertilization through artificial intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *Andrology,* 2013 May 22
19. Scholten I., Moolenaar L. M., Gianotten J., van der Veen F., Hompes P. G., Mol B. W., Steures P. Long term outcome in subfertile couples with isolated cervical factor: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013 Aug 3
20. Jeon Y. E., Jung J. A., Kim H. Y., Seo S. K., Cho S., Choi Y. S., Lee B. S. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. *Gynecol. Endocrinol.* 2013 Jul 17
21. Poon W. B., Lian W. B. Repinatal outcomes of intrauterine insemination clomiphene pregnancies represent an intermediate risk group compared with in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection and naturally conceived pregnancies. *J. Pediatric Child Health,* 2013 Jun 12
22. Matorras R. Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husband spermatozoa. Department of Obstetrics and Gynecology, Spain., *Hum. Reprod.* 2000; June 15; 6
23. Veltman-Verhulst S. M., Cohlen B. J., Hughes E., Heineman M. J. Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Sep 12; 9
24. Lucchini C., Völpe E., Tocci A. Comparison of intrafollicular sperm injection and intrauterine insemination in the treatment of subfertility. *J. Assist Reprod. Genet.* 2012 Oct; 29; 10
25. Tounaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J. Androl.* 2012 Jan, 14; 1
26. Karuppaswamy J., Smedley M., Carter L. Intrauterine insemination: pregnancy rate in relation to number, size of pre-ovulatory follicles and day of insemination. *J. Indian Med. Assoc.* 2009
27. Dorjpurev U., Kuwahara A., Yano Y., Taniguchi T., Yamamoto Y., Suto A., Tanaka Y., Matsuzaki T., Yasui T., Irahara M. Effect of semen characteristics on pregnancy rate following intrauterine insemination. *J. Med. Invest* 2011 Feb
28. Sánchez M. I., Cafatti C., Costoya A. Experience with intrauterine insemination. *Rev. Obstet. Ginecol.* 1990; 55(1):30-40
29. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum. Reprod. Update.* 2009 May-Jun; 15(3):265-77. Epub 2009 Feb 23
30. Andersen A. N., Goossens V., Ferraretti A. P., Bhattacharya S., Felberbaum R., de Mouzon J., Nygren K.G.; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2008 Apr; 23(4):756-71.

REFERENCES

1. Korsak V. S., Vaharlovskiy V. G., Isakova E. V., Kamenetskiy B. A., Kamenetskaya Yu. K. Vnutrimatochnaya iskusstvennaya inseminatsiya. Donorstvo spermyi: metodicheskie rekomendatsii // Sankt-Peterburg: OOO «Izdatelstvo N-L», 2002
2. Korsak V. S., Kamenetskiy B. A., Isakova E. V., Marinchenko A. G. Mesto vnutrimatochnoy iskusstvennoy inseminatsii v preodolenii besplodiya // *Problemy reproduktivnoy meditsiny.* 2001. - 5
3. Intratsitoplazmaticheskaya in'ektsiya spermatozoida v ootsit: sovremennoe sostoyanie. Tekst. // Pod red. Kulakova V. I., Kuzmicheva L. N., Mosesovoy Yu. E. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007
4. Obnovlennyy Prikaz i.o. Ministra zdравоохранeniya Respubliki Kazahstan ot 30 oktyabrya 2009 goda №627 «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya vspomogatelnykh reproduktivnykh metodov i tehnologiy». Zaregistririvan v Ministerstve yustitsii Respubliki Kazahstan 26 noyabrya 2009 goda №5919
5. Markova E. V. Fragmentatsiya DNK v spermatozoidah cheloveka (obzor literaturyi) Tekst. / Markova E. V., Zamay A. S. // *Problemy reproduktivnoy meditsiny.* 2006. - №4
6. Aboulgar M. A., Mansour R. T. et al. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum three trials. *Egypt. Hum. Reprod* 2000; June

7. Philips Z., Barraza-Lioren M., Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness treatment for infertility in the UK. *Hum. Reprod* 2000; January
8. Gowerde A. M. et al. Assisted reproduction: cost-effectiveness study. *Lancet* 2000
9. Van der Westerlaken L. A., Naaktgeboren N., Helmerhorst F. M. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. Department of Reproductive Medicine, University Hospital Leiden, The Netherlands. *Assist Reprod. Genet.* 1998
10. Marcus Samuel F., Brinsten P. R. Interuterine insemination. In the book: R. Edwards. *A textbook of In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction.* Ed. by Peter R. Brinsden. Second edition 1999; 257-265
11. Leridon H., Spira A. Problems in measuring the effectiveness of infertility therapy Text. // *Fertil. Steril.* 1984
12. Kyrou D., Kolibianakis E. M., Fatemi H. M., Grimbizis G. F., Theodoridis T. D., Camus M., Tournaye H., Tarlatzis B. C., Devroey P. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod. Biomed. Online.* 2012 Sep 25(3):278-83
13. Haagen E. C., Nelen W. L. D. M., R. P. M. G. Hermens, E. M. Adang Economic benefits of guideline adherence in intrauterine insemination care. // *Abstracts of the 24th Annual Meeting of the EHHRE. Barcelona, 7-9 July, 2008*
14. Aydin Y., Hassa H., Oge T., Tokgoz. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013 Aug 6
15. Baird T. J. Collins J. Egozcue, L.H. Evers Fertility and age. / *D. Hum. Reprod. Update.* 2005. - Vol. 11, №3
16. Macizo Soria, Galvez Pradillo, Jorquera Garcia. Analysis of 3012 Cycles in 1201 Couples. *J. Reprod. Infertil.* 2012 Jul-Sep
17. McClamrock H. D., Jones H. W., Adashi E. Y. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril.* 2012 Apr
18. Cao S., Zhao C., Zhang J., Wu X., Zhou L., Guo X., Shen R., Ling X. A. The minimum number of motile spermatozoa are required for successful fertilization through artificial intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *Andrology*, 2013 May 22
19. Scholten I., Moolenaar L. M., Gianotten J., van der Veen F., Hompes P. G., Mol B. W., Steures P. Long term outcome in subfertile couples with isolated cervical factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013 Aug 3
20. Jeon Y. E., Jung J. A., Kim H. Y., Seo S. K., Cho S., Choi Y. S., Lee B. S. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. *Gynecol. Endocrinol.* 2013 Jul 17
21. Poon W. B., Lian W. B. Repinatal outcomes of intrauterine insemination clomiphene pregnancies represent an intermediate risk group compared with in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection and naturally conceived pregnancies. *J. Pediatric Child Health*, 2013 Jun 12
22. Matorras R. Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husband spermatozoa. Department of Obstetrics and Gynecology, Spain., *Hum. Reprod.* 2000; June 15; 6
23. Veltman-Verhulst S. M., Cohlen B. J., Hughes E., Heineman M. J. Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Sep 12; 9
24. Lucchini C., Volpe E., Tocci A. Comparison of intrafollicular sperm injection and intrauterine insemination in the treatment of subfertility. *J. Assist Reprod. Genet.* 2012 Oct; 29; 10
25. Tounaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J. Androl.* 2012 Jan, 14; 1
26. Karuppaswamy J., Smedley M., Carter L. Intrauterine insemination: pregnancy rate in relation to number, size of pre-ovulatory follicles and day of insemination. *J. Indian Med. Assoc.* 2009
27. Dorjpurev U., Kuwahara A., Yano Y., Taniguchi T., Yamamoto Y., Suto A., Tanaka Y., Matsuzaki T., Yasui T., Irahara M. Effect of semen characteristics on pregnancy rate following intrauterine insemination. *J. Med. Invest* 2011 Feb
28. Sánchez M. I., Cafatti C., Costoya A. Experience with intrauterine insemination. *Rev. Obster. Ginecol.* 1990; 55(1):30-40
29. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum. Reprod. Update.* 2009 May-Jun; 15(3):265-77. Epub 2009 Feb 23
30. Andersen A. N., Goossens V., Ferraretti A. P., Bhattacharya S., Felberbaum R., de Mouzon J., Nygren K.G.; European IVF monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2008 Apr; 23(4):756-71.

ТҮЙІНДЕМЕ

ТАБИҒИ ЖӘНЕ ҮНТАЛАНДЫРЫЛҒАН ЦИКЛДАРДАҒЫ ЖАТЫРШІЛІК ИНСЕМНАЦИЯ ӘРЕКЕТІНІҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

К. А. Гусейнова, Л. А. Бадельбаева, М. С. Шишиморова, В. Н. Локшин

Репродуктивті медицина институты, «ЭКО» орталығы,
Қазақстан, Алматы

Қосалқы репродуктивті технологиялардың әдістерінің бірі жатыршілік инсеминация болып табылады, ол жатыр қуысына сперматозоидтардың белсенді-козғалмалы фракциясын енгізу жолымен жүзеге асырылады. Үдеріс жүргізудің негізгі көрсеткіштері: ер адамдар сперматогенезінде бұзылудың болуы, вагинизм, цервикальді антагонизм, овуляцияның бұзылуы,

әйел адамдардағы жеңіл және орта дәрежедегі эндометриоз. Жатыршілік инсеминацияны жүргізу тиімділігін бағалау барысында окшауланған ер және әйел адам бедеулігі факторы бар емделушілерде жүктіліктің орын алуы жиілігі 12,3-13% құраған. Максималды ЖОЖ бірінші талпыныс барысында 11,8% байқалған, екінші талпыныста 9,9% төмендеген, ал 3 және одан артық талпыныс жасау жағдайында жүктілік орын алмаған. Алынған нәтижелер белсенді-қозғалмалы сперматозоидтар фракциясын арттырған жағдайда жүктіліктің орын алу жағдайы 5%-13,7% аралығыда артатындығын көрсеткен.

Түйін сөздер: жатыршілік инсеминация, жүктіліктің орын алу жиілігі, бедеулік факторлары.

SUMMARY

EFFICIENCY EVALUATION OF IUI IN NATURAL AND STIMULATED CYCLES

K. A. Guseynova, L. A. Badelbayeva, M. S. Shishimorova, V. N. Lokshin

*Institute of Reproductive Medicine, IVF center,
Kazakhstan, Almaty*

Intrauterine insemination (IUI) is one of the methods of Assisted Reproductive Technologies which is performed by entering of active and mobile fraction of spermatozoa in a uterus cavity. The main reasons to procedure are impaired of spermatogenesis at men, the vaginism, cervical antagonism, irregularities ovulation and endometrioses of easy and average stage sat women. In case of an efficiency evaluation of carrying out IUI it was established that pregnancy rate in groups of patients with the isolated man's or female factor of infertility are 12,3-13%. The maximum pregnancy rate was achieved at first attempt – 11,8%, in the second attempt was decreased to 9,9%, and when has performed the 3rd and more attempts of pregnancies wasn't received. Our results has showed that increasing of concentration active and mobile fraction of spermatozoa was demonstrated increasing the pregnancy rate from 5% to 13,7%.

Keywords: *intrauterine insemination, pregnancy rate, infertility factors.*

УДК 612.33

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНИКА ПОСЛЕ ВРЕМЕННОГО НАРУШЕНИЯ КРОВОТОКА ПО ОБЩЕЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д. В. Джакупов, Ф. А. Миндубаева, Т. А. Алексеева

*Институт репродуктивной медицины,
Казахстан, Алматы
Карагандинский государственный медицинский университет,
Казахстан, Караганда*

АННОТАЦИЯ

Во время операций при миоме матки больших размеров для уменьшения объема интраоперационной кровопотери применяют временную окклюзию общих подвздошных артерий. При этом влияние окклюзии на состояние перистальтики кишечника в послеоперационном периоде не изучалось. При экспериментальном изучении влияния временного нарушения кровотока по общим подвздошным артериям, выполненном на 10 беспородных собаках самках было установлено, что на фоне ишемии развивается энтеро-энтеральный тормозной рефлекс и угнетение перистальтики кишечника. Это подтверждается достоверным уменьшением количества и амплитуды перистальтических волн по сравнению с контрольными показателями при проведении фоноэнтерографии. Соответственно, целесообразно проводить профилактику и коррекцию нарушений перистальтики кишечника при применении во время консервативной миомэктомии временного нарушения кровотока по общим подвздошным артериям.

Ключевые слова: миома матки, окклюзия подвздошных артерий, фоноэнтерография, перистальтика, энтеро-энтеральный тормозной рефлекс.

Актуальность

Несмотря на достижения современной фармакологии и их внедрения в гинекологическую практику, эффективность консервативной терапии миомы матки больших размеров остается сомнительной. Поэтому оперативное вмешательство остается основным вариантом лечения данной патологии. Более чем у половины больных отмечается анемия еще до проведения операции, а интраоперационная кровопотеря, достигающая иногда 25-30% объема циркулирующей крови при миоме матки больших размеров, усугубляет уже имеющиеся гемодинамические нарушения. Для восполнения дефицита циркулирующей крови в раннем послеоперационном периоде проводится интенсивная инфузионная терапия и гемотрансфузия в условиях блока интенсивной терапии [1,2].

Перспективным направлением в профилактике кровопотери во время операций по поводу миомы матки больших размеров является ее выполнение на «сухом» органе, которое достигается временной окклюзией общей подвздошной артерии перед выполнением консервативной миомэктомии [2].

Особого внимания заслуживает то, что даже временное нарушение кровообращения приводит к переходу энергообеспечения ишемизированных тканей за счет анаэробного катаболизма, приводящего к нарушению их функционального состояния. При этом нарушение кровотока в бассейне общих подвздошных артерий, как за счет ишемии, так и патологических рефлекторных влияний, может привести к дисфункции органов брюшной полости и малого таза, в том числе и кишечника.

Следует отметить, что изучению функционального состояния кишечника, развитию нарушений его моторной и эвакуаторной функции после временной окклюзии общих подвздошных артерий должного внимания не уделялось, и, соответственно, не разрабатывались мероприятия по их профилактике и коррекции. Это и определяет актуальность исследований в этом направлении.

Цель исследования

Изучить влияние временной окклюзии общих подвздошных артерий на моторную и эвакуаторную функцию кишеч-

ника в эксперименте.

Материалы и методы исследования

В эксперименте на 10 беспородных собаках самках весом от 12,3 до 18,7 кг было проведено изучение состояния перистальтики кишечника по данным фоноэнтерографии после моделирования временной окклюзии общих подвздошных артерий.

Исследования были проведены на базе Центральной учебно-научной лаборатории ИМО НовГУ в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ.

Было проведено 2 серии экспериментальных исследований.

В I серии эксперимента во время операции производили ревизию органов брюшной полости, но моделирования временной окклюзии общих подвздошных артерий не проводили.

Во II серии, перед ревизией брюшной полости производили моделирование временной окклюзии общих подвздошных артерий в течение 40 минут, после чего кровоток по ним восстанавливался.

Операции производили под интраплевральным тиопенталовым наркозом из расчета 25 мг тиопентала натрия на 1 кг веса экспериментального животного.

Критериями для анализа являлись изменения показателей фоноэнтерографии в раннем послеоперационном периоде. До операции и в течение 7 суток после операции утром натощак, через 15 минут после приема 50 мл мясного бульона проводили фоноэнтерографическое исследование (ФЭГ). Оценивали амплитуду (высота зубцов на фоноэнтерограмме) и количество (количество зубцов) перистальтических волн за 1 минуту. Регистрацию производили в течение 10 минут у каждого животного.

Регистрацию показателей ФЭГ производили с помощью «Воспринимающего устройства для фоноэнтерографии», позволяющего регистрировать перистальтические шумы непосредственно над исследуемым отделом кишечника [3]. При интерпретации результатов ФЭГ в качестве индивидуального

стандарта использовали фоноэнтерограммы, сделанные до операции. Результаты исследования в послеоперационном периоде выражали в процентах по отношению к индивидуальному стандарту.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики, рассчитывали среднюю арифметическую, ошибку средней арифметической и определяли достоверность различий по Стьюденту.

Результаты исследования и их обсуждение

В раннем послеоперационном периоде у животных I серии эксперимента, где временную окклюзию общих подвздошных артерий не проводили в течение первых 3-х суток отмечалось достоверное снижение количества и амплитуды перистальтических волн по сравнению с результатами ФЭГ до операции ($p < 0,05$). Это было обусловлено операционной травмой.

В отличие от этого, во II серии, где во время операции производили временную окклюзию общих подвздошных артерий, достоверное снижение количества перистальтических волн по сравнению с дооперационными показателями отмечалось в течение 5 суток, а их амплитуды в течение 6 суток послеоперационного периода ($p < 0,05$).

Исходя из этого, особый интерес представляло сравнение результатов ФЭГ между исследуемыми сериями эксперимента.

При сравнении количества перистальтических волн по данным ФЭГ в раннем послеоперационном периоде было установлено (таблица 1), что восстановление количества перистальтических волн в I серии происходило быстрее, и в течение первых 5 суток раннего послеоперационного периода они достоверно превышали показатели во II серии ($p < 0,05$). При этом лишь на 6 сутки различия между группами стали не достоверными.

Таблица 1 – Динамика количества перистальтических волн в исследуемых сериях эксперимента в послеоперационном периоде

Сроки исследования	Исследуемые параметры ФЭГ		
	I серия	II серия	p
До операции	100%	100%	—
1 сут.	46,8±2,2	33,2±2,1	$p < 0,05$
2 сут.	69,3±2,3	45,1±2,3	$p < 0,05$
3 сут.	93,9±2,5	62,4±2,1	$p < 0,05$
4 сут.	97,6±2,4	79,1±2,6	$p < 0,05$
5 сут.	98,4±1,5	84,8±2,3	$p < 0,05$
6 сут.	99,2±1,4	92,9±2,5	$p > 0,05$
7 сут.	101,3±2,1	98,8±1,8	$p > 0,05$

p – достоверность различий с нормальными показателями

Аналогичные результаты были получены при сравнении результатов исследования амплитуды перистальтических волн в исследуемых сериях эксперимента в раннем послеоперационном периоде. При этом достоверность различий между I и II сериями отмечалась в течение первых 5 суток ($p < 0,05$). На фоне ишемии в терминальном отделе толстой кишки, обусловленной временной окклюзией общих подвздошных артерий, в ней появляется очаг патологической импульсации, которая передается на другие отделы пищеварительного тракта и приводит к угнетению перистальтики кишечника по типу энтеро-энтерального тормозного рефлек-

са. Это подтверждается полученными в раннем послеоперационном периоде результатами ФЭГ, которые свидетельствуют о патогенетической значимости временной интраоперационной окклюзии общих подвздошных артерий в развитии послеоперационных нарушений перистальтики кишечника в послеоперационном периоде.

Соответственно, в клинической практике, в частности, при операциях по поводу миомы матки больших размеров, в случаях применения временной окклюзии общих подвздошных артерий, целесообразно разработать и проводить мероприятия по профилактике нарушения перистальтики кишечника.

Таблица 1 – Динамика амплитуды перистальтических волн в исследуемых сериях эксперимента в послеоперационном периоде

Сроки исследования	Исследуемые параметры ФЭГ		
	Количество перистальтических волн	Амплитуда перистальтических волн	p
До операции	100%	100%	—
1 сут.	38,4±1,5	27,9±1,3	$p < 0,05$
2 сут.	68,7±2,0	37,9±2,1	$p < 0,05$
3 сут.	91,3±3,2	57,4±2,7	$p < 0,05$
4 сут.	95,4±2,6	73,7±3,2	$p < 0,05$
5 сут.	96,2±3,5	81,2±3,1	$p < 0,05$
6 сут.	98,1±2,9	88,9±3,2	$p > 0,05$
7 сут.	98,3±2,4	93,7±3,1	$p > 0,05$

p – достоверность различий с нормальными показателями

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов А. Ю. Кровосберегающие технологии при проведении реконструктивно-пластических операций у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров /Данилов А. Ю., Рогачевский О. В., Гречихина Н. Ф., Булынина Т. В.// XXVI Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2013. - 63-64 с.
2. Пучков К. В. Метод временной сосудистой окклюзии при лапароскопической миомэктомии /Пучков К. В., Подзолкова Н. М., Коренная В. В. и соавт. // XXVI Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2013. - 69-70 с.
3. Салехов С. А., Федотова Е. Н., Яблочкина С. О. Методологические подходы к оценке моторно-эвакуаторной функции кишечника в эксперименте: Метод. рекомендации. - Великий Новгород, 2003. - 18 с.

REFERENCES

1. Danilov A. Yu. Krovosberegayushchie tehnologii pri provedenii rekonstruktivno-plasticheskikh operatsiy u patsientok reproduktivnogo vozrasta s miomoy matki bolshih razmerov /Danilov A. Yu., Rogachevskiy O. V., Grechihina N. F., Bulyinina T. V.// XXVI Mezhdunarodnyiy Kongress s kursom endoskopii «Novyye tehnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy». - Moskva, 2013. - 63-64 s.
2. Puchkov K. V. Metod vremennoy sosudistoy okklyuzii pri laparoskopicheskoy miomektomii /Puchkov K. V., Podzolkova N. M., Korennaya V. V. i soavt. // XXVI Mezhdunarodnyiy Kongress s kursom endoskopii «Novyye tehnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy». - Moskva, 2013. - 69-70 s.
3. Salehov S. A., Fedotova E. N., Yablochkina S. O. Metodologicheskie podhody k otsenke motorno-evakuatornoy funktsii kishechnika v eksperimente: Metod. rekomendatsii. - Velikiy Novgorod, 2003. - 18

ТҮЙІНДЕМЕ

ТӘЖІРИБЕДЕГІ МЫҚЫН САЛАТАМЫРЫНДАҒЫ ҚАН АЙНАЛЫМЫНЫҢ УАҚЫТША БҰЗЫЛУЫНАН КЕЙІН ШЕКТІ ҚАЗІМДІК ЖАҒДАЙ

Д. В. Джакупов, Ф. А. Миндубаева, Т. А. Алексеева

*Репродуктивті медицина институты,
Қазақстан, Алматы*

*Қарағанды мемлекеттік медицина университеті,
Қазақстан, Қарағанды*

Өлшемді үлкен жатыр миомасы жағдайында ота жасау кезінде интраота қан кетуінің көлемін азайту үшін жалпы мықын салатамырының уақытша окклюзиясын қолданады. Бұл жағдайда отадан кейінгі кезеңдегі ішек перистальтикасының жағдайына окклюзияның әсері зерттелмеген. Қан айналымының уақытша бұзылуының жалпы мықын салатамырларына әсерін 10 тексіз итке жүзеге асырылған тәжірибелік зерттеу кезінде ишемия жағдайында энтеро-энтеральді тежелу рефлексі және ішек перистальтикасының нашарлауы байқалады. Бұл перистальтикалық толқындардың фоноэнтерография жүргізу барысында бақылау көрсеткіштерінен біршама азаюмен расталады. Сәйкесінше, жалпы мықын салатамырлары бойынша уақытша қан айналымы бұзылуының консервативті миомэктомиасы кезінде ішек перистальтикасын үйлестіру мен алдын алуды жүзеге асырған дұрыс.

Түйін сөздер: жатыр миомасы, мықын салатамыры окклюзиясы, фоноэнтерография, перистальтика, энтеро-энтеральды тежелу рефлексі.

SUMMARY

FUNCTIONAL BOWEL CONDITION AFTER TEMPORARY DISRUPTION OF BLOOD FLOW IN THE COMMON ILIAC ARTERY IN THE EXPERIMENT

D. V. Dzhakupov, F. A. Mindubaeva, T. A. Alekseeva

*Institute of Reproductive Medicine,
Kazakhstan, Almaty*

*Karaganda State Medical University,
Kazakhstan, Karaganda*

During operations, uterine myoma larger to reduce the amount of intraoperative blood loss used temporary occlusion of the common iliac arteries. The effect of occlusion on the condition of intestinal motility in the postoperative period has not been studied. In an experimental study of the influence of temporary disruption of blood flow in the common iliac artery, performed on 10 not purebred female dogs was found that in the context of ischemia develops enteroenteric inhibitory reflexes and inhibition of intestinal peristalsis. This is confirmed by a significant decrease in the number and amplitude of peristaltic waves as compared with controls during fono enterography. Accordingly, it is advisable to carry out prevention and correction of disorders of intestinal motility when used during conservative myomectomy temporary disturbance of blood flow in the common iliac arteries.

Keywords: Uterine Fibroids, occlusion of the iliac arteries, fonoenterografiya, peristalsis, enteroenteric inhibitory reflexes

РЕЦИДИВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ВНОВЬ ВОЗНИКШАЯ ПАТОЛОГИЯ ИЛИ НЕЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ЭПИЗОДА

С. Д. Павлушенко

*Донецкий региональный центр охраны материнства и детства,
Украина, Донецк*

АННОТАЦИЯ

Целью проведенного исследования был анализ причин возникновения рецидивов доброкачественных заболеваний шейки матки у пациенток репродуктивного возраста. Для этого был проведен анализ анамнестических данных 703 пациенток репродуктивного возраста (с рецидивом цервикальной патологии, $n=321$ и без патологии при контрольном осмотре, $n=382$).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что существует большое количество факторов риска рецидива доброкачественной патологии шейки матки: старший возраст, раннее начало половой жизни, большее количество половых партнеров; наличие эндокринной патологии; медицинские аборт и разрывы шейки матки II-III степени в родах; нарушение менструального цикла; воспалительные заболевания половых путей; неадекватные консервативные методы лечения цервикальной патологии, наличие комплексных изменений на шейке матки при первичном обследовании (кольпоскопических, гистологических). Авторы пришли к выводу, что причины возникновения рецидива цервикальной патологии в большинстве своем совпадают с таковыми для первичного заболевания, и ведущую роль играет недостаточный их учет при первоначальном лечении, что в сочетании с неэффективным лечением приводит к возникновению рецидива.

Ключевые слова: шейка матки, рецидив, репродуктивный возраст, доброкачественная патология.

Определяющим критерием в здоровье нации в настоящее время является состояние репродуктивного здоровья женского населения. На современном этапе патологические состояния шейки матки занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости. По результатам эпидемиологических исследований, каждая 4-я пациентка имеет патологию шейки матки [1].

К основным факторам риска возникновения патологических состояний шейки матки следует отнести: врожденно-гормональные (повышение гонадотропной функции, гиперэстрогения); ранний сексуальный дебют; промискуитет; травму шейки матки (вследствие деформации во время родов или абортов); социальные (активное и пассивное курение); иммунодефицитные состояния; специфические и неспецифические воспалительные заболевания [2,3,4]. Некоторые авторы считают, что наиболее существенный вклад в рецидивирование доброкачественных процессов шейки матки вносят сочетанные (вирусные и бактериальные) инфекции и гормональные нарушения [3,5,6]. Однако наличием инфекции и изменений гормонального фона сложно объяснить все случаи рецидивирования, так как имеется большое количество других факторов, оказывающих влияние на состояние репродуктивной функции женщины.

Таким образом, до настоящего времени остается нерешенным вопрос о причинах и факторах риска рецидивирования доброкачественных заболеваний шейки матки.

Цель исследования: анализ причин возникновения рецидивов доброкачественных заболеваний шейки матки пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи проведен анализ клинико-анамнестических данных 760 пациенток репродуктивного возраста, которые проходили лечение в каби-

нете патологии шейки матки Донецкого регионального центра материнства и детства. У всех женщин в анамнезе была диагностирована доброкачественная патология шейки матки (эрозии, эктропионы, цервициты, лейкоплакии шейки матки) и им выполнялось лечение с использованием деструктивных методик. Все обследованные были разделены на две группы: Р (с рецидивом, $n=321$) и К (без патологии при контрольном осмотре, $n=382$). Из анализа были исключены 57 пациенток, у которых при дополнительном обследовании диагностирована дисплазия той или иной степени тяжести.

При анализе учитывали возраст, социальный статус, семейное положение, характер менструальной функции, регулярность половой жизни. Кроме того, оценивался соматический, акушерский и гинекологический анамнез.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета Excel. Данные представлены в виде пропорций и средних величин. При сравнении полученных результатов использованы критерий Стьюдента и χ^2 -критерий. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных женщин составлял от 26 до 42 лет. Анализ выявил достоверные различия по данному показателю между группами ($33,25\pm 0,51$ и $31,41\pm 0,44$ лет соответственно в группах Р и К, $p<0,05$).

Пациентки сравниваемых групп существенно не отличались по образованию, месту жительства и профессии. Большинство женщин в обеих группах были замужем (85,67 и 89,53% соответственно, $p>0,05$).

Изучение соматического анамнеза женщин сравниваемых групп выявило, что пациентки с рецидивом доброкачественной патологии шейки матки и без нее не отличались

между собой по частоте патологии пищеварительного тракта (9,03 и 12,57% соответственно), мочевыводящих путей (6,54 и 8,64%) и аллергических заболеваний (5,61 и 6,29%) ($p > 0,05$). В то же время пациентки группы Р более чем в два раза чаще имели заболевания щитовидной железы (14,16 в сравнении с 6,54%) и ожирение (20,56 и 9,16%) ($p < 0,05$). Кроме того, необходимо отметить, что среди женщин с повторно выявленной доброкачественной патологией шейки матки никотинозависимых пациенток было достоверно больше (23,99% в сравнении с 14,14%) ($p < 0,05$).

Возраст менархе у обследованных женщин не отличался и составлял $12,48 \pm 0,05$ лет в группе Р и $12,69 \pm 0,06$ – в группе К ($p > 0,05$), по характеру менструальной функции имелись существенные различия. Так, только у 61,68% женщин с рецидивом доброкачественного заболевания шейки матки менструальная функция была не нарушена, в то время как среди женщин без рецидива таких было достоверно больше (81,68%, $p < 0,05$); в группе Р каждая пятая женщина страдала нарушениями менструального цикла (20,24%) и каждая десятая – гиперменореей (11,21%) ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы между группами не найдено только по численности женщин с опсоменореей (6,85 и 4,45% соответственно по группам) ($p > 0,05$).

Выявлено, что пациентки с рецидивом доброкачественной патологии шейки матки раньше начинали половую жизнь ($16,89 \pm 0,17$ и $18,33 \pm 0,12$ лет соответственно по группам) и имели большее количество половых партнеров ($3,52 \pm 0,07$ и $2,71 \pm 0,05$) ($p < 0,05$). В то же время среди женщин группы К было больше тех, которые вели регулярную половую жизнь (66,13% в сравнении с 42,68%) ($p < 0,05$).

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что большинство женщин имели в прошлом хотя бы одну беременность (93,77% и 88,22% соответственно по группам) и обследуемые группы не отличались по частоте самопроизвольных абортов (12,15 и 14,40%), родов (77,25 и 81,41%) и внематочных беременностей (0,31 и 0,78%) ($p > 0,05$).

У женщин группы К в анамнезе было в два раза меньше абортов, чем в группе Р (33,76 и 60,78% соответственно) ($p < 0,05$). Однако, хотя обследуемые группы не отличались по частоте родов, более подробный анализ показал, что у женщин с рецидивом цервикальной патологии, роды достоверно чаще осложнялись разрывами шейки матки II-III степени (рис. 1).

Чаще всего среди гинекологической патологии в группах обследованных женщин выявлялись воспалительные процессы репродуктивных органов, причем в случае рецидива цервикальной патологии они регистрировались почти в полтора раза чаще (73,84 и 51,04% соответственно в группах Р и К) ($p < 0,05$). Пациенток с миомой матки среди женщин с рецидивом доброкачественных заболеваний шейки матки также было достоверно больше (10,90 и 6,28%) ($p < 0,05$). По частоте бесплодия (6,85 и 4,97%) и патологии молочных желез (15,89 и 11,52% соответственно) между группами не отмечено достоверной разницы, несмотря на некоторую тенденцию к увеличению в группе Р ($p > 0,05$).

Женщины с наличием рецидива доброкачественной патологии шейки матки отличались не только большим количеством воспалительных заболеваний тазовых органов в анамнезе в целом, но и их спектром (рис. 2).

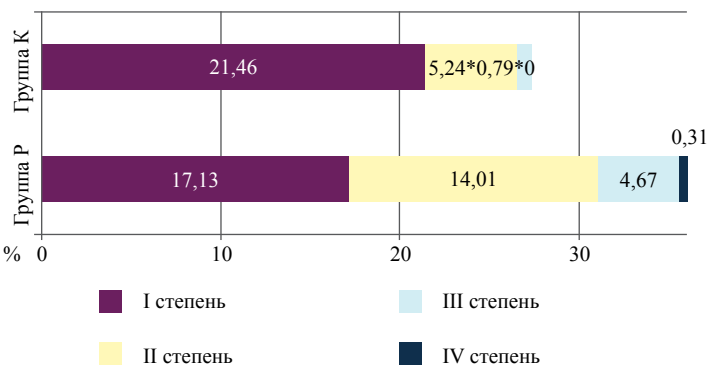


Рисунок 1 – Частота разрывов шейки матки разной степени в родах у обследованных женщин (Примечание. * - разница между группами достоверна, $p < 0,05$)

В группах обследованных женщин с почти одинаковой частотой встречались в анамнезе цервициты (40,85 и 32,91%) ($p > 0,05$), тогда как вагинитов достоверно больше было в группе К (48,21 в сравнении с 33,19%) ($p < 0,05$), а воспалительных заболеваний органов малого таза – в группе Р (30,21 и 14,36% соответственно) ($p < 0,05$). Таким образом, более тяжелые распространенные формы воспалительных заболеваний половых органов регистрировались чаще у женщин с рецидивом доброкачественной патологии шейки матки в прошлом.

После дообследования женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки накануне лечения на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) была отмечена высокая его распространенность в обследованных группах (67,60 и 63,61%), но существенной разницы в частоте его выявления у женщин с рецидивом доброкачественной цервикальной патологии и без такового не прослеживалось ($p > 0,05$).

Изучение методов планирования семьи среди пациенток сравниваемых групп показало, что больше трети женщин группы Р использовали контрацепцию (40,83%), тогда как в группе К таких была лишь каждая четвертая (25,85%) ($p < 0,05$). Достоверной разницы в частоте использования внутриматочной контрацепции между группами не зарегистрировано (8,41 и 10,73%) ($p > 0,05$), а комбинированные оральные контрацептивы и барьерные методы достоверно реже (6,54 и 10,90% в сравнении с 13,61 и 16,49%) ($p < 0,05$) использовались женщинами с рецидивом доброкачественной патологии шейки матки.

При изучении структуры заболеваний шейки матки, в связи с которыми в прошлом была проведена терапия, отмечено, что чаще всего это была эктопия цилиндрического эпителия. Частота установления лейкоплакии и эктопии между обследованными группами не отличалась, тогда как эктропион чаще определялся в группе Р. Особого внимания заслуживает то, что у большинства женщин с рецидивом имела место комплексная патология (эктропион и лейкоплакия, эктопия и лейкоплакия и т.д.) обычно в сочетании с цервицитом (79,75% и 41,88% соответственно по группам) ($p < 0,05$).

Для лечения патологии шейки матки в прошлом использовались методы химической и диатермокоагуля-

ции. Анализ частоты использования того или другого метода деструкции показал, что у женщин с рецидивом патологии шейки матки вероятно чаще использовалась химическая коагуляция (36,14 против 20,15%) ($p < 0,05$).

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что рецидиву доброкачественной патологии шейки матки способствуют следующие факторы риска: старший возраст, раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров; наличие эндокринной патологии (заболевания щитовидной железы, ожирение, миомы матки); медицинские аборт и разрывы шейки матки II-III степени в родах; нарушение менструального цикла; воспалительные заболевания половых путей; неадекватные консервативные методы лечения цервикальной патологии, а также наличие комплексных изменений на шейке матки при первичном обследовании (кольпоскопических, гистологических). Однако доказано, что половая жизнь с постоянным партнером и использование эффективной контрацепции (особенно КОК и барьерных методов) существенно снижают этот риск.

Таким образом, причины возникновения рецидива цервикальной патологии в большинстве своем совпа-

дают с таковыми для первичного заболевания, что говорит о недостаточном их учете при первоначальном лечении, что в сочетании с неэффективным лечением приводит к возникновению рецидива.

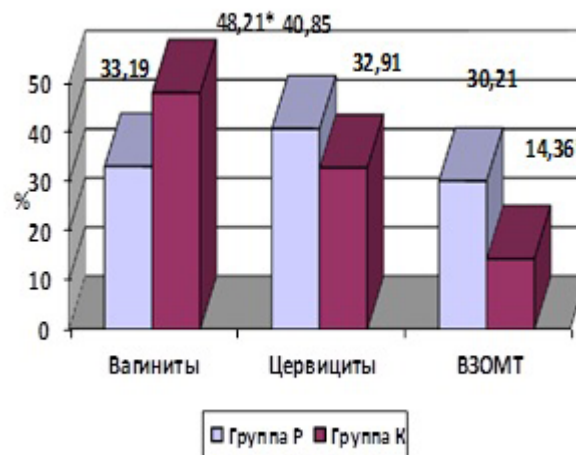


Рисунок 2 – Распространенность инфекционных заболеваний генитального тракта среди обследованных женщин (Примечание. * - разница между группами достоверна, $p < 0,05$)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кондриков Н. И. Патология матки. - М.: Практическая медицина, 2008. - 334 с.
2. Коханевич Е. В. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / Под ред. проф. Коханевич Е. В. - Нежин: Гидромакс, 2009. - 352 с.
3. Прилепская В. Н., Бебнева Т. Н., Шильяев А. Ю. и др. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 4: 108-10
4. Прилепская В. Н., Рудакова Е. Б., Кононов А. В. Эктопии и эрозии шейки матки. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 93 с.
5. Шахова Н. М., Боровкова Л. В., Гречканев Г. О. и др. Заболевания шейки матки: современные методы диагностики и лечения: Учебное пособие/ под ред. Качалиной Т. С. - Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. - 96 с.
6. Дамиров М. М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. - М.: БИНОМ, 2011. - 320 с.

REFERENCES

1. Kondrikov N. I. Patologiya matki. - M.: Prakticheskaya meditsina, 2008. - 334 s.
2. Kohanevich E. V. Patologiya sheyki i tela matki. Rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. prof. Kohanevich E. V. - Nezhin: Gidromaks, 2009. - 352 s.
3. Prilepskaya V. N., Bebnava T. N., Shilyaev A. Yu. i dr. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2012; 4: 108-10
4. Prilepskaya V. N., Rudakova E. B., Kononov A. V. Ektopii i erozii sheyki matki. - M.: MEDpress-inform, 2002. - 93 s.
5. Shahova N. M., Borovkova L. V., Grechkanev G. O. i dr. Zabolevaniya sheyki matki: sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya: Uchebnoye posobie/ pod red. Kachalinoy T. S. - Nizhniy Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii, 2006. - 96 s.
6. Damirov M. M. Radiovolnovyye, kriogennyye i lazernyye tehnologii v diagnostike i lechenii v ginekologii. - M.: BINOM, 2011. - 320 s.

ТУЙНДЕМЕ

РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛ АДАМДАРДЫҢ ЖАТЫР МОЙНЫ АУРУЛАРЫНЫҢ ЗИЯНСЫЗ АУРУЛАРЫНЫҢ РЕЦИДИВИ: ҚАЙТА ТУЫНДАҒАН ПАТОЛОГИЯ НЕМЕСЕ АЛҒАШҚЫ ЭПИЗОДТЫ ТИІМСІЗ ЕМДЕУ

С. Д. Павлушенко

Донецк аймақтық ана мен баланы қорғау орталығы,
Украина, Донецк

Жүргізілген зерттеудің мақсаты репродуктивті жастағы емделушілердің жатыр мойны зиянсыз ауруларының рецидивтерінің туындау себептерін талдау болып табылады. Бұл үшін репродуктивті жастағы 703 емделушілердің анамнестикалық мәліметтеріне талдау жасалған (цервикальді патологиясы рецидиві $n=321$ және бақылау тексерісі жағдайында $n=382$). Жүргізілген зерттеулер нәтижелері жатыр мойны зиянсыз патологиясының рецидиві тәуекел факторларының көп мөлшері бар екендігін білдіреді: егде жас, жыныстық өмірді ерте бастау, жыныстық серіктестердің көп болуы; эндокриндік патологияның болуы; медициналық түсік және босану кезінде жатын мойнының II-III дәрежелі жыртылуы; менструалдық айналымның бұзылуы; жыныс жолдарының қабыну аурулары; цервикальді патологияны емдеудің консервативті әдістері; алғашқы тексеру кезінде жатыр мойнында кешенді өзгерістердің болуы (колькоскопиялық, гистологиялық). Авторлар көп жағдайда цервикальді патология рецидивінің туындау себептері көп жағдайда бірінші ауру жағдайымен сәйкес болуына негізделеді және жетекші рөлдер оларды алғашқы емдеу барысында дұрыс ескермеу ие болатыны туралы қорытындыға келген.

Түйін сөздер: *жатыр мойны, рецидив, репродуктивті жас, зиянсыз патология*

SUMMARY

RECURRENCE OF BENIGN DISEASES OF CERVIX UTERI IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN: A NEWLY EMERGED PATHOLOGY OR INEFFECTIVE TREATMENT OF PRIMARY EPISODE

S. D. Pavlushenko

*Donetsk regional center of maternity and childhood,
Ukraine, Donetsk*

The aim of this study was to analyze the causes of recurrence of benign cervical disease in reproductive age women. Was analysed anamnestic data of 703 reproductive age patients (with recurrence of cervical pathology, $n = 321$ and without abnormality at the control examination, $n = 382$).

Were found that there are many risk factors of recurrence of benign cervical pathology: older age, early sexual activity, greater number of sexual partners; presence of endocrine pathology; medical abortion and cervical laceration II-III degree in labor; menstrual disorders; inflammatory diseases of the genital tract; inadequate conservative treatment of cervical disease, the presence of complex changes in the cervix at the initial examination (colposcopic, histological). The authors concluded that the causes of recurrence of cervical pathology mostly coincide with those for the primary disease, and the leading role played by the lack of their inclusion in the initial treatment, and ineffective treatment.

Keywords: *cervix, relapse, reproductive age, benign pathology.*

ПРИМЕНЕНИЕ КЛИМАКТОПЛАНА ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова

*Российская Медицинская Академия постдипломного образования, Клиника андрологии,
Россия, Москва*

АННОТАЦИЯ

Изучалась эффективность использования Климатоплана в сочетании с заместительной гормональной терапией (ЗГТ), а также в виде монотерапии при лечении женщин с климактерическими расстройствами. Обследовано 43 пациентки, которые были разделены на 2 группы: первая (основная) группа состояла из 27 женщин, получавших комплексную терапию ЗГТ и Климатоплан. Во второй группе 16 женщинам назначался только Климатоплан. У всех пациенток климактерические расстройства проявились в виде вегетососудистых и нервно-психических нарушений. Средний возраст пациенток 1-ой группы составил 56,1 года, 2-ой группы – 47,7 лет.

Длительность менопаузы у больных 1 группы в среднем составила 3 года, 2 группы – 1,5 года. Критериями отбора для начала лечения служило наличие более 6-8 приливов в день наряду с другими признаками климактерического синдрома при отсутствии менструаций, по меньшей мере, в течение 1 года.

Динамическое наблюдение и обследование женщин в ходе лечения Климатопланом и ЗГТ не выявило каких-либо отрицательных изменений.

Данные лабораторных исследований соответствовали возрастной норме. Анализ результатов лечения позволил отметить положительный эффект у всех 43 больных. Положительный эффект был наиболее выражен в конце терапии и проявлялся в уменьшении интенсивности и частоты различных проявлений КС (приливов, повышенной потливости, сердцебиения, головных болей, болей в мышцах и суставах, психоэмоциональных расстройств).

Однако результаты исследований показали высокую эффективность Климатоплана у 16 пациенток с вегетососудистыми и нервно-психическими проявлениями КС. Следует отметить, что препарат обладает более выраженным положительным действием на проявления КС при применении в сочетании с ЗГТ. Полученные данные показывают, что препарат эффективен и при назначении в виде монотерапии.

Ключевые слова: климактерические расстройства, постменопауза.

Климактерий (climacteric) в дословном переводе с греческого означает «шаг» или «ступень», то есть, переходный этап от половой зрелости женщины к пожилому возрасту. В это время на фоне общего биологического старения организма происходит инволюция паренхимы яичников, что сопровождается снижением продукции половых стероидов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона). Снижение стероидпродуцирующей функции яичников приводит к повышенной выработке гонадотропных гормонов гипофиза (по механизму отрицательной обратной связи) и широкому спектру осложнений: от неприятных ощущений (вазомоторные и эмоционально-психические) до расстройств, угрожающих жизни больной (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз). Развившиеся в результате перестройки гормональной функции яичников симптомы значительно ухудшают здоровье и благополучие женщин и снижают качество их жизни. Климактерический синдром (КС) характеризуется развитием нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений. Соматические проявления КС включают в себя классические вазомоторные симптомы – приливы и потливость в ночные часы, ощущение жара. Приливы жара с обильным потоотделением являются наиболее ранними и специфичными симптомами угасания функции яичников. Затем к вышеуказанным жалобам добавляются нарушение сна, тревожность, раздражитель-

ность, рассеянность, неуверенность в себе. 80% женщин страдают теми или иными из этих расстройств, у 50% больных отмечается тяжелая клиническая картина. Лишь у 7% больных расстройства, характерные для КС, продолжаются более 10 лет [Зайдиева Я. З., 2003]. Клиническая картина психических расстройств, развивающихся у женщин с КС, характеризуются полиморфизмом и представлена большим спектром депрессивно-тревожных нарушений, разнообразными проявлениями психовегетативных расстройств.

Сухость влагалища – очень важный симптом КС. Толщина и увлажненность плоского эпителия влагалища зависит от эстрогенов, и снижение их концентрации в сыворотке крови приводит к истончению и сухости слизистой оболочки влагалища. Диспареуния в сочетании со снижением или утратой либидо ведут к сексуальной дисгармонии, а в некоторых случаях и к невозможности половой жизни.

Дефицит эстрогенов является причиной атрофических изменений в мочеполовой системе, которые развиваются у подавляющего большинства пациенток с КС. Женщины с КС жалуются на частое мочеиспускание, дизурию и императивные позывы. Недержание мочи является одной из частых жалоб больных с КС. Следует отметить, что атрофический вагинит, недержание мочи, никтурия крайне отрицательно сказываются на качестве жизни женщин.

Низкий уровень эстрогенов в крови пациенток с КС приводит к ускорению процессов увядания, снижению тургора и истончению кожи, быстрому появлению морщин, усилению сухости и ломкости волос, ногтей.

Известно, что женские половые гормоны оказывают кардиопротективный эффект. Снижение эстрогенных влияний при КС приводит к развитию атерогенных изменений в липидном спектре крови – повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, повышению общего периферического сопротивления сосудов, что способствует развитию микроциркуляторных изменений. Для оценки атерогенности крови большое значение придается не столько абсолютным значениям ЛПНП и ЛПВП, сколько их соотношению. Этот показатель – коэффициент атерогенности – позволяет судить о риске развития атеросклероза [Сметник В. П., 2001]. Снижение этого соотношения при приеме заместительной гормональной терапии (ЗГТ) является благоприятным прогностическим признаком.

В настоящее время известно, что, кроме влияния на липиды, эстрогены стимулируют нитрогенсинтазу, продукт действия которой – оксид азота – расширяет сосуды и окисляет накапливающиеся под интимой липопротеины. Таким образом, дефицит эстрогенов при КС усиливает атерогенез и спазм сосудов [Кэмпбелл С. и Монг Э., 2003].

Клинические и электрокардиографические проявления миокардиодистрофии при КС лишены патогномичности и часто сходны с изменениями при ИБС. Проведение проб с нитроглицерином, пропранололом, хлористым калием и дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия), позволяют исключить энергетическую несостоятельность миокарда. Вышеуказанные пробы позволяют провести дифференциальную диагностику между миокардиодистрофией, обусловленной дефицитом эстрогенов, и ИБС. Кардиопатии у больных с КС, как правило, возникают во время «прилива» и не стихают на фоне кардиолитической терапии. В то же время применение ЗГТ дает быстрый эффект: уменьшаются боли в области сердца и нормализуются данные ЭКГ, сердечный ритм.

У женщин с КС на фоне угасания функции яичников возникает нарушение процессов костного ремоделирования. Кость – это динамичная ткань с постоянно протекающими процессами формирования и резорбции. Около 10% костной ткани замещается ежегодно. Эстрогены поддерживают баланс между резорбцией и образованием новой костной ткани. У больных с КС уровень эстрогенов в крови падает и над образованием костной ткани начинает преобладать ее резорбция, так как на поверхности кости активизируются новые участки перестройки. Особому риску подвергается губчатое вещество вследствие большой площади поверхности. Даже после минимальной или умеренной травмы может произойти перелом кости. Ускоренная костная резорбция наблюдается в течение длительного времени. Назначение заместительной гормональной терапии может полностью блокировать потерю костной ткани, возникающую при КС.

У женщин, начавших ЗГТ не позднее, чем через 4 года после менопаузы, относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний составил 0,54-0,92, в зависимости от типа применявшихся препаратов. При приеме препаратов не позднее 10 лет после менопаузы относительный риск ССЗ составил 0,56-0,89; и только у очень пожилых женщин, начавших ЗГТ через 20 лет и более после последней менструации, риск ССЗ значительно возростал [WGH1., 2002].

Из представленных данных следует, что вся симптоматика КС связана с угасанием функциональной активности яичников, и поэтому для лечения данного симптомокомплекса применяется ЗГТ.

Противопоказания к применению ЗГТ:

- эстрогензависимые злокачественные опухоли; рак молочной железы; рак эндометрия;
- острые тромбоэмболические заболевания вен;
- тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функций;
- патологические кровотечения из половых путей неизвестного происхождения;
- установленная или предполагаемая беременность.

Для ЗГТ применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие активный эстроген (этинилэстрадиол или эстрадиол валериат), который представлен в различных дозах. Прогестагенный компонент большинства КОК представлен производными 19-нортестостерона: 1 поколение прогестагенов (эстраны) – нортинодрел, норэтистерон, менэстренол; 2 поколение (гонаны) – левоноргестрел, норгестрел; 3 поколение (гонаны) – дезогестрел, гестоден, норгестимат, а также производные 17 α -гидроксипрогестерона – ципротерона ацетат, хломадинона ацетат. В последнее время появились новые соединения с гестагенной активностью. Кроме гестагенного эффекта, прогестагены различаются частичной андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью. Прогестагены последнего поколения обладают минимальной андрогенной активностью, не нарушают метаболизм липидов, не оказывают влияния на массу тела.

В современных КОК содержание эстрогенного компонента снижено до 20-35 мкг, прогестагенного компонента до 50-150 мкг, что по сравнению с первыми КОК составляет 1/5-1/10. В настоящее время в терапии КС применяются препараты, специально предназначенные для ЗГТ. Кратковременная терапия КС не позволяет полностью использовать все возможности эстрогенов и особенно достичь профилактического эффекта. Снижение дозы эстрогенов (подбор минимальной эффективной дозы) и совершенствование прогестагенного компонента ЗГТ создают возможность лучшей переносимости препаратов и уменьшения числа осложнений от их приема, что в конечном итоге приводит к повышению приемлемости препаратов.

Назначение ЗГТ значительно снижает частоту и выраженность вазомоторных симптомов и расстройств настроения, тем самым существенно влияя на качество жизни женщины в сторону улучшения. Проведение ЗГТ

в течение 6-12 месяцев приводит к достоверному снижению выраженности климактерических нарушений.

У части женщин после наступления менопаузы происходит развитие относительной гиперандрогении, проявлением которой, помимо выпадения волос на голове, может быть их рост в несвойственных женщинам местах. Относительная гиперандрогения может сопровождаться появлением значительных косметических проблем: акне, себореи, андрогенной алопеции, гипертрихоза, а иногда и гирсутизма.

ЗГТ оказывает положительное влияние на кожу женщин с КС и тем самым улучшает самочувствие, повышает ее самооценку.

Влияние ЗГТ на недержание мочи и прочие симптомы со стороны мочевыделительной системы в настоящее время отчетливо доказано [Cardozo L., 1995]. Проведение ЗГТ положительно влияет на недержание мочи и никтuriю, а также на эпителий влагалища, уменьшает урогенитальные симптомы и улучшает половую жизнь.

С началом менопаузы у женщины появляются новые жировые отложения или происходит перераспределение жировой ткани по типу абдоминального ожирения [van Seumeren, 2000]. Накопление жира преимущественно в абдоминально-висцеральной области создает значительную косметическую проблему и нередко приводит к развитию у женщин не только метаболических, эндокринных, но и психоэмоциональных расстройств (чаще по типу реактивной депрессии).

Для полноценной половой жизни, помимо полового влечения, крайне важным является ощущение внешней привлекательности, являющейся одним из важнейших компонентов женской сексуальности. В период возрастного снижения функции яичников общее повышение массы тела, изменение его пропорций, избыточное отложение жира на передней брюшной стенке у части женщин приводит к утрате своей желанности и сексуальным нарушениям [Brown P., 1991]. Кроме того, центральное ожирение является важным компонентом метаболического синдрома, включающего в себя также снижение толерантности к глюкозе (инсулиннезависимый диабет 2 типа), гиперлипидемию, гипертензию и поэтому играющего ведущую роль в возникновении ССЗ.

Дефицит эстрогенов может вызвать повышение резистентности к инсулину и изменение чувствительности к глюкозе, что также повышает риск ССЗ, даже у лиц, не страдающих диабетом [Gaspard U. I., Gottal J., van den Brule F. A.]. ЗГТ замедляет или приостанавливает это увеличение.

Назначение ЗГТ больным с КС положительно влияет на углеводный обмен и совместно с прогестагенами улучшает липидный обмен (снижает уровень ЛПНП и повышает содержание ЛПВП) и таким образом оказывает кардиопротективное действие.

ЗГТ, назначенная в пременопаузе или ранней постменопаузе, препятствует снижению минеральной плотности костной массы, в том числе челюстей.

Своевременно начатая, постоянная и длительная ЗГТ защищает от резорбции костную ткань даже у женщин пожилого возраста.

Однако, несмотря на высокую эффективность, многие женщины отказываются от гормональной терапии или вынуждены сменить препарат из-за побочных эффектов. По данным Astrotbmann R., Schneider H. P. G. (2003), у 23% женщин продолжительность ЗГТ составила около 1 года, 43% больных использовали ЗГТ в течение 1-5 лет, 20% – 6-10 лет и 16% – более 10 лет.

В связи с этим большой интерес представляют собой гомеопатические препараты природного происхождения, которые используются в малых дозах; сырьем для этих препаратов служат вещества растительного, животного, минерального происхождения и аллопатические лекарства. Основное действие гомеопатических лекарств направлено на стимуляцию защитно-приспособительных функций, восстановление адаптационных механизмов путем наименьшего раздражения определенных рецепторов, реагирующих на это воздействие. При климактерических расстройствах за последние годы использование гомеопатического метода лечения расширилось. В настоящее время при лечении КС применяются Климактоплан, Нерво-Хель, Климакт-Хель, Ременс и др., которые не имеют противопоказаний к применению.

Климакт-Хель выпускается в виде сублингвальных таблеток, которые содержат *Sanguinaria*, *Sepia*, *Sulfur*, *Ignatia*, *Stannum metallicum*, *Lachesis*, он применяется в комплексной терапии вегетативных расстройств в климактерическом периоде (повышенная нервная возбудимость, приливы, головная боль и т.д.). Препарат обладает противовоспалительным, спазмолитическим, седативным и эстрогеноподобным эффектом.

Нерво-Хель содержит *Acidum pyosphoricum*, *Ignatia*, *Sepia*, *Psorinum* – *Nosode*, *Kalium bromatum*, *Zincum valerianicum*, обладает снотворным и седативным действием.

Применяется при повышенной нервной возбудимости, климактерических неврозах, нарушениях сна и засыпания.

Нами для лечения климактерических расстройств применялся Климактоплан в комбинации с ЗГТ (фемостон 1/5) и в виде монотерапии. Каждая таблетка Климактоплана содержит: активные ингредиенты – *Cimicifuga D2 25 мг*, *Lachesis D5 25 мг*, *Ignatia D3 25 мг*, *Sanguinaria D2 25 мг*; прочие ингредиенты – лактоза, тальк, магнезии стеарат, пшеничный крахмал.

Под нашим наблюдением находились 43 женщины, которые были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 27 женщин, которым проводилась комплексная терапия ЗГТ и Климактопланом. Вторая группа состояла из 16 женщин. У всех больных климактерические расстройства проявлялись в виде вегетососудистых (приливы жара, усиленное потоотделение, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в области сердца, сердцебиение, изменение АД) и нервно-психических нарушений (раздражительность, депрессия, плаксивость и агрессивность, нервное напряжение, эмоциональная лабильность, утомляемость, парестезии, нарушение сна и т.д.).

Средний возраст пациенток 1 группы составил 56,1 года, 2 группы – 47,7 лет.

Длительность менопаузы у больных 1 группы в среднем составила 3 года, а 2 группы – 1,5 года. Критериями отбора для начала лечения служило наличие более 6–8 приливов в день наряду с другими признаками климактерического синдрома при отсутствии менструаций, по меньшей мере, в течение 1 года.

Всем женщинам был проведен общий и гинекологический осмотр, все пациентки прошли общее клиническое обследование, включающее общий анализ крови, определение содержания глюкозы в сыворотке крови, цитологическое исследование мазков по Папаниколау – патология при этом не выявлена. Результаты маммографии, УЗИ органов малого таза до начала лечения, проведенное с использованием абдоминального и влагалищного датчиков, уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови были в пределах возрастной нормы. В исследование были включены только те пациентки, у которых по данным общеклинического, лабораторного, гинекологического, рентгенологического и ультразвукового исследования были исключены опухоли матки, яичников, молочных желез, острые тромбоземболические нарушения, тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функций.

Климактоплан назначали по 1 таблетке 3 раза в сутки за полчаса до еды или через полчаса после еды (при медленном рассасывании).

Женщинам 1 группы Климактоплан назначали на фоне ЗГТ, во 2 группе для лечения использовали Климактоплан в виде монотерапии.

Основными жалобами больных были приливы: у 7 женщин 1 группы отмечались 10 и более приливов в сутки, у 11 – от 8 до 10 и у 9 – от 6 до 8. Во 2 группе перед началом лечения 5 женщин отмечали около 10 приливов в день, 7 – от 6 до 8 и 4 больных имели около 5–6 приливов в день. К концу курса лечения, который продолжался от 3 до 6 месяцев, лишь одна больная из 1 группы отмечала наличие 3–4 приливов в день. Из больных 2 группы после проведенного лечения только 2 отмечали наличие умеренных приливов 5–6 раз в день. Остальные больные перестали жаловаться на приливы. До начала лечения общая слабость, быстрая утомляемость, недомогание, снижение работоспособности беспокоили больных обеих групп с КС. После лечения у всех больных 1 группы указанные симптомы постепенно исчезли. Во второй группе к концу лечения у 3 женщин сохранялась умеренная слабость, а у одной из них и снижение работоспособности.

До начала лечения нарушения сна различной степени выраженности отмечены у всех больных 1 и 2 группы. В 1 группе нарушение сна носило тяжелый характер у 7 пациенток; частые пробуждения по ночам были у 12 женщин; умеренное нарушение сна отмечено у 8 больных. Во второй группе нарушение сна до начала лечения было тяжелым у 4 пациенток; 8 женщин жаловались на поверхностный сон и частые пробуждения по ночам; умеренное нарушение сна отмечали 4 больных. К концу курса терапии на нарушение сна жаловались 3 больных из 1 группы и 2 женщины из 2 группы.

У части больных 1 группы прием ЗГТ и Климактоплана сопровождался скудной или умеренной закономерной

менструалоподобной реакцией.

Таким образом, назначение Климактоплана в комплексе с ЗГТ или в виде монотерапии эффективно уменьшает проявления климактерического синдрома. Назначение указанных препаратов показано женщинам с КС, имеющим клинические проявления дефицита эстрогенов (приливы, ощущение жара, утрата либидо, диспареуния, астенический синдром) и андрогенов.

Динамическое наблюдение и обследование женщин в ходе лечения Климактопланом и ЗГТ не выявило каких-либо отрицательных изменений.

Данные лабораторных исследований соответствовали возрастной норме. Анализ результатов лечения позволил отметить положительный эффект у всех 43 больных. Положительный эффект был наиболее выражен в конце терапии и проявлялся в уменьшении интенсивности и частоты различных проявлений КС (приливов, повышенной потливости, сердцебиения, головных болей, болей в мышцах и суставах, психоэмоциональных расстройств).

Результаты наших исследований показали высокую эффективность Климактоплана у женщин с вегетососудистыми и нервно-психическими проявлениями КС. Следует отметить, что препарат обладает более выраженным положительным действием на проявления КС при применении в сочетании с ЗГТ. Полученные нами данные показывают, что препарат эффективен и при назначении в виде монотерапии.

Показаниями к применению Климактоплана являются:

- вегетососудистые нарушения в постменопаузе;
- нервно-психические нарушения в постменопаузе.

В ранний постменопаузальный период (когда отсутствуют изменения со стороны сердечно-сосудистой и костной систем) возможно назначение препарата в виде монотерапии, а при наличии изменений в вышеуказанных системах и особенно при наличии вегетососудистых и нервно-психических нарушений следует назначать комплексную терапию Климактопланом и ЗГТ. Лекарственная форма препарата является удобной традиционной формой и рекомендуется для лечения больных с КС в различные периоды климактерия.

Принимая во внимание все сказанное, можно заключить, что главными преимуществами препарата Климактоплан являются отсутствие противопоказаний к применению, хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов, высокая приемлемость.

Таким образом, Климактоплан является эффективным средством для лечения вегетососудистых и нервно-психических нарушений периода постменопаузы, обеспечивает высокое качество жизни и сохранение здоровья пациенток с КС. Применение микродозированных препаратов ЗГТ с антиандрогенным эффектом совместно с Климактопланом способствуют стабилизации массы тела, что является профилактикой ССЗ, а также оказывает благоприятное воздействие на костную ткань и нарушения со стороны кожи, вызванные снижением уровня эстрогенов, относительной гиперандрогенией. Заместительная терапия эстрогенами восстанавливает нормаль-

ное соотношение женских и мужских половых гормонов, при этом комбинация эстрогенов с прогестагенами, обладающими антиандрогенными свойствами, усиливает положительное влияние эстрогенов на кожу.

При наличии противопоказаний к применению ЗГТ и при появлении побочных эффектов их использованию основными препаратами для лечения климактерических расстройств могут стать гомеопатические лекарства (Климактоплан).

Назначение заместительной гормональной терапии требует тщательного клинико-инструментального и лабораторного обследования женщины: в обязательном

порядке осмотр гинеколога и цитологическое исследование, УЗИ органов малого таза, маммография, биохимический анализ крови.

Women's Health Initiative – первое рандомизированное контролируемое исследование, которое подтверждает, что применение ЗГТ прогестин–эстроген увеличивает риск развития опухоли молочной железы [JAMA 2002; 288: 321-333].

One Million Women Study – исследование показало, что применение тиболона или эстрогена увеличивает риск развития опухолей эндометрия [Lancet 2005; 6; 365 (9470): 1543-51].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология от десяти учителей под. ред. Кэмпбелла С. и Монга Э.: М.: Медицинское информационное агентство. - 2003. - 328 с.
2. Зайдиева Я. З.// Гинекология. - 2003. - т. 5, №1. - с. 10-15
3. Сметник В. П. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии: М., - 2001. - с. 9-14
4. Brown P. J. Hum. Nature 1991; 2: 31-57
5. Cardozo L., In: Birkbauser M. H., Rozenbaum H., eds. Menopause. European Consensus Development Conference. Montreux, Switzerland, 8-10 September. 1995. Paris: Editions Eska, 1996: 59-66
6. Caspard U. J., Gottal J., van den Brule F. A. Maturitas 1995; 21:171- 178
7. van Seumeren J. Maturitas, 2000; 34 (Suppl. 1) : S3-S8
8. Astrotbmann H. P. G. Schneider. Climacteric 2003; 6: 337-346
9. Writting Group for the Womens Health Initiative Investigators. JAMA 2002; 288: 321-33.

REFERENCES

1. Ginekologiya ot desyati uchiteley pod. red. Kempbella S. i Monga E.: M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. - 2003. - 328 s.
2. Zaydieva Ya. Z.// Ginekologiya. - 2003. - t. 5, #1. - s. 10-15
3. Smetnik V. P. Klinicheskaya effektivnost zamestitelnoy gormonalnoy terapii: M., - 2001. - s. 9-14
4. Brown P. J. Hum. Nature 1991; 2: 31-57
5. Cardozo L., In: Birkbauser M. H., Rozenbaum H., eds. Menopause. European Consensus Development Conference. Montreux, Switzerland, 8-10 September. 1995. Paris: Editions Eska, 1996: 59-66
6. Caspard U. J., Gottal J., van den Brule F. A. Maturitas 1995; 21:171- 178
7. van Seumeren J. Maturitas, 2000; 34 (Suppl. 1) : S3-S8
8. Astrotbmann H. P. G. Schneider. Climacteric 2003; 6: 337-346
9. Writting Group for the Womens Health Initiative Investigators. JAMA 2002; 288: 321-33

ТҮЙІНДЕМЕ

ПОСТМЕНОПАУЗАДАҒЫ КМАКТРИЯЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАР ЖАҒДАЙЫНДА КЛИМАКТОПЛАН ҚОЛДАНУ

Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова

*Жоғарғы оқу орнынан кейінгі білім беру Ресей медициналық академиясы, андрология клиника
Ресей, Мәскеу*

Климактопланды орынбасушы гормондық терапиямен (ОГТ) бірге пайдалану тиімділігі және климакстық бұзылулары бар әйелдерді емдеу кезіндегі монотерпия түрінде пайдалану зерттелген. Зерттеуге 43 емделуші қатысып, олар екі топқа бөлінген: бірінші (негізгі) топта 27 әйел болған және олар ОГТ мен Климактоплан қабылдаған. Екінші топта 16 әйел болған және оларға тек Климактоплан тағайындалған. Барлық емделушілерге климатериялық бұзылулар вегетотамырлы және жүйке-психикалық бұзылулар түрінде болған. Емделушілердің орташа жасы 1 топта 56,1 жас, екінші топта – 47,7 жас. 1 топтағы науқастардың менопаузасы ұзақтығы орта есеппен 3 жыл, екінші топта – 1,5 жыл. Емдеуді бастау үшін іріктеу критерийі басқа белгілермен қатар, бір жыл бойы күніне 6-8 құйылудың болуы болып табылады. Климактоплан және ОГТ емдеу барысында әйелдерді динамикалық бақылау мен тексеру қандай да бір теріс өзгерістерді анықтаған жоқ. Зертханалық тексеру мәліметтері де жас нормаларына сай болды. Емдеу нәтижелерін талдау барлық 43 науқаста оң әсерді анықтауға мүмкіндік берді. Оң әсер емдеудің

соңына қарай айқын байқалды және әр алуан КС жиілігінің азаюынан көрініс тапты (құйылу, тершеңдік, жүрек соғысы, бас ауруы, бұлшықет пен буындардың ауруы, жүйе-эмоциялық бұзылу). Дегенмен, зерттеу нәтижелері вегетотамырлы және жүйке-психикалық КС көріністері бар 16 емделушіде Климактоплан жоғары тиімділігін көрсеткен. Препарат айқын байқалатын КС белгілеріне ОГТ бірге пайдаланғанда оң әсерге ие екенін айтып кету керек. Алынған мәліметтер монотерапия түрінде тағайындағанда да тиімді екенін көрсетіп отыр.

Түйін сөздер: климактерлік бұзылу, постменопауза.

SUMMARY

NOTES ON KLIMAKTOPLAN IN CASE OF MENOPAUSAL DISORDERS DURING POSTMENOPAUSE

R. A. Manusharova, E. I. Cherkezova

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Andrology Clinic,
Russia, Moscow*

Efficiency of use of Klimaktoplan in combination with the hormone replacement therapy (HRT), and also in the form of monotherapy at treatment of women with climacteric disorders was studied. 43 patients who were divided into 2 groups are surveyed: the first (main) group consisted of 27 women receiving complex therapy of HRT and Klimaktoplan. In the second group to 16 women Klimaktoplan was prescribed only. At all patients climacteric disorders were shown in the form of vegetovascular and psychological disturbances. Average age of patients of 1 group made 56,1 years, 2 group – 47,7 years.

Menopause duration at patients of 1 group averaged 3 years, and 2 group – 1,5 years. As selection criteria to start treatment existence more than 6-8 inflow a day along with other signs of a climacteric syndrome in the absence of a menses, at least, during 1 year served.

Dynamic observation and inspection of women during treatment by Klimaktoplan and HRT didn't tap any negative changes.

Data of laboratory researches met age standard. The analysis of results of treatment allowed to note a positive effect at all 43 patients. The positive effect was most expressed at the end of therapy and was shown in decrease of intensity and frequency of various implications of CS (the inflow, the raised sweating, heartbeat, headaches, muscle and joints pains, psychoemotional disorders).

However results of researches showed high efficiency of Klimaktoplan at 16 patients with vegetovascular and psychological implications of CS. It is necessary to notice that the preparation possesses more expressed positive action on KS implications at application in combination with HRT. The obtained data show that the preparation is effective and at appointment in the form of monotherapy.

Keywords: menopausal disorders, postmenopause.

УДК 618.3-06

ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Н. М. Мамедалиева, А. Т. Садырбекова, А. В. Ге, Е. С. Иванченко, И. Н. Батырхан

*Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова,
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

В статье представлены современные данные по тактике ведения при ИЦН различного генеза во время беременности. При посттравматической ИЦН показана только хирургическая коррекция, прием препарата прогестерона возможен только при функциональной форме ИЦН.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, ведение беременности, хирургическая коррекция, препараты прогестерона.

Среди факторов, приводящих к невынашиванию беременности, важную роль занимает истмико-цервикальная недостаточность. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – это патологическое состояние, характеризующееся недостаточностью перешейка и шейки матки, приводящее к самопроизвольному прерыванию беременности во II и III триместрах беременности. Частота ИЦН составляет 1-9% в популяции и 15,5-42,7% у пациенток с невынашиванием беременности [1,2]. С учетом перехода РК на критерии живорожденности по ВОЗ, проблема преждевременных родов приобрела особую актуальность. Известно, что риск преждевременных родов при развитии ИЦН увеличивается в 16 раз, так как ИЦН является одной из основных причин прерывания беременности в сроке гестации 22-27 недель при массе плода 500-1000 г, а исход беременности для ребенка в этом сроке крайне неблагоприятен по причине глубокой недоношенности. В этой ситуации крайне важным является решение вопросов, связанных с рациональной тактикой ведения при ИЦН во время беременности.

Впервые ИЦН как осложнение беременности, приводящее к спонтанному аборту, описал Среам в 1865 г. В настоящее время достаточно хорошо изучены причины и условия возникновения данной патологии, среди которых выделяют анатомические (посттравматические) и функциональные врожденные дефекты шейки матки.

Механизм прерывания беременности при ИЦН состоит в том, что в связи с несостоятельностью шейки матки по мере прогрессирования беременности, происходит укорочение, размягчение шейки матки с расширением цервикального канала и зиянием внутреннего зева, в связи с чем плодное яйцо, не имея физиологической опоры в нижнем сегменте матки, а также с учетом увеличения внутриматочного давления и сократительной активности матки, вклинивается в расширенный цервикальный канал, плодные оболочки пролабируют во влагалище, инфицируются и вскрываются, происходит быстрое и малоболезненное изгнание плода из полости матки.

В сложном патогенезе преждевременного прерывания беременности при ИЦН значительная роль принадлежит инфекционной патологии. При беременности, сопровождающейся ИЦН, неполноценность «запирательной» функции цервикального канала ведет к механическому опусканию плодного пузыря, его пролабиранию. Это создает условия для инфицирования нижнего полюса плодного яйца восхо-

дящим путем из нижних отделов половых путей на фоне нарушения барьерной, антимикробной функции содержимого цервикального канала. В таких случаях воспалительный процесс может стать «производящей» причиной преждевременного прерывания беременности: метаболиты воспалительного процесса оказывают цитотоксическое действие на трофобласт, вызывает отслойку хориона (плаценты), а во второй половине беременности затрагивают патогенетические механизмы, повышающие возбудимость матки, что приводит к развязыванию родовой деятельности и преждевременному прерыванию беременности.

Впервые хирургическое лечение ИЦН при беременности было предложено в 1955 г. Широкарком. Операция заключалась в наложении циркулярного шва на шейку матки в области внутреннего зева после рассечения слизистой оболочки переднего свода влагалища и смещения вверх мочевого пузыря. После операции в области перешейка матки формировался очень плотный рубец. Поэтому автор рекомендовал родоразрешение путем кесарева сечения, ввиду высокого травматизма матери и плода [1,2].

В дальнейшем было предложено много модификаций этого метода. Наиболее удачная модификация — метод, разработанный Мак-Дональдом в 1957 г. При этом производится сужение внутреннего зева шейки матки путем наложения кисетного шва без предварительного рассечения слизистой оболочки, концы нитей завязывают в области переднего свода. В качестве шовного материала используют хромированный кетгут, но можно применять также лавсан и шелк. Швы снимают в 37-38 недель или при возникновении угрозы преждевременных родов. Несмотря на простоту, эффективность операции была невысока и составила от 60 до 80%. Кроме того, данная методика не показана при пролабирании плодного пузыря, а также при глубоких разрывах и деформациях шейки матки.

Широкое применение нашла модификация Любимовой–Мамедалиевой (1978) – наложение двойного П-образного шва в области внутреннего зева, чему способствовала техническая простота методики, эффективность при пролабирании плодного пузыря. Сущность операции заключается в сужении истмической части шейки матки в области внутреннего зева с помощью двух П-образных лавсановых швов [2].

По данным Мамедалиевой Н. М., результаты микробиологического исследования показывают, что при хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности после 20

недель (20-27 недель), а также при пролабировании плодного пузыря, отмечается рост условно-патогенной флоры и частоты внутриутробного инфицирования плода по сравнению с оперированными в 11-16 недель. Основываясь на результатах наблюдения многих авторов, можно сделать вывод, что с увеличением степени раскрытия маточного зева, увеличивается риск восходящего инфицирования плода и прогноз для вынашивания и состояния плода ухудшается. В связи с этим рекомендуется производить операцию при появлении начальных признаков истмико-цервикальной недостаточности.

Наряду с хирургическими методами, существуют и методы нехирургической коррекции ИЦН, с использованием шеечных пессариев [3].

Механизм защитного действия пессария заключается в замыкании шейки матки, передаче основного давления плодного яйца с шейки матки на ее переднюю стенку и тазовое дно вследствие вентрально-косоного положения пессария и асимметричного расположения центрального отверстия пессария. Совокупность действующих компонентов обеспечивает надежную защиту нижнего полюса плодного яйца. Преимущества данного метода в его атравматичности, достаточной эффективности, возможности применять амбулаторно [3,4]. Показаниями для использования пессария, помимо наличия ИЦН на сроке гестации более 20 недель, могут быть профилактика несостоятельности шва при хирургической коррекции ИЦН, наличие в анамнезе поздних самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, рубцовая деформация шейки матки, многоплодная беременность. Оптимальным сроком введения пессария считается 17-34-я неделя гестации. Однако следует помнить о возможности образования пролежней и провоцировании сократительной активности матки при использовании пессариев [3,4].

С 1980-х годов идут активные исследования эффективности препаратов прогестерона в профилактике и лечении преждевременных родов, поскольку основная их роль в патогенезе функциональной ИЦН принадлежит критическому снижению уровня именно этого гормона. Прогестерон — стероидный гормон плацентарного происхождения, который начинает синтезироваться хорионом в 5-6 недель беременности, к 7-8-й неделе его концентрация возрастает вдвое и продолжает постепенно повышаться до 37-38 недель, а затем отмечается снижение его уровня. Физиологическая роль прогестерона заключается в расслаблении миометрия и сужении

внутреннего зева. В патогенезе развития функциональной ИЦН лежит снижение уровня прогестерона [5]. В этом аспекте заслуживает внимания предлагаемая коррекция ИЦН с использованием препаратов прогестерона вплоть до 36 недель беременности. Этому вопросу посвящены исследования R. Romero и соавторов (2012 г.), с представлением мета-анализа результатов использования микронизированного прогестерона у беременных с ИЦН. По результатам исследований R. Romero, интравагинальное применение микронизированного прогестерона у 775 пациенток, при бессимптомном укорочении шейки матки (менее 2,5 см) во II триместре беременности, снижает риск преждевременных родов: до 32 недель — на 50%, до 33 недель — на 45%, до 35 недель — на 38%.

Режим дозирования несложен — либо ежевечернее применение 100-200 мг препарата прогестерона («Утрожестан») *per vaginam*, либо еженедельные внутримышечные инъекции препарата синтетического прогестерона (17-ОПК — 12,5% по 1,0 в/м еженедельно). Терапию следует начинать с момента подтверждения диагноза и продолжать до 36 недель гестации.

Также нельзя не упомянуть исследование E. V. Fonsecaetal от 2007 года. Изучив влияние микронизированного прогестерона при истмико-цервикальной недостаточности, он получил сходные данные: частота преждевременных родов до 34 недель гестации снизилась с 34,4% в группе плацебо до 19,2% в группе, где назначали прогестерон.

Однако важно помнить, что терапия прогестероном во II и III триместрах беременности обоснована только при наличии ИЦН функционального генеза. А лечение целесообразно проводить на стадии подготовки беременных к хирургической коррекции ИЦН [5].

Таким образом, на основании приведенных данных, можно констатировать, что выбор метода коррекции ИЦН во время беременности должен быть дифференцированным:

- при анатомической (посттравматической) форме ИЦН показана только хирургическая коррекция ИЦН (метод Любимовой-Мамедалиевой, Широкарка, Мак-Дональда);
- при функциональной форме ИЦН, обусловленной дефицитом прогестерона, могут быть использованы препараты прогестерона во II-III триместре беременности;
- методы нехирургической коррекции ИЦН с применением пессариев показаны, в основном, при наличии противопоказаний к хирургической коррекции ИЦН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидельникова В. М., Невынашивание беременности. - М., - 2009, - 290 с.
2. Мамедалиева Н. М. Истмико-цервикальная недостаточность. - А., - 1999, - 84 с.
3. Журавлев А. Ю. Опыт применения акушерского разгружающего пессария // *Материалы V Российского форума «Мать и Дитя»*. - М., - 2003. - с. 69
4. Сакварелидзе Н. Ю. Вагинальные пессарии: за и против. Использование акушерских пессариев — методы диагностики истмико-цервикальной недостаточности // *Материалы XVIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. - М., - 2012, - с. 50-52
5. Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций. Под ред. В. М. Сидельниковой. - М., - 2001, - 170 с.
6. Доказательная медицина микронизированного прогестерона в конференциях журнала *Status Praesens*/ Маклецова С. А., Алеев И. А., Симоновская Х. Ю. [и др.]. - М.: Редакция журнала *Status Praesens*, - 2013. - 17-18 с.

REFERENCES

1. Sidelnikova V. M., *Nevynashivanie beremennosti*. - M., - 2009, - 290 s.
2. Mamedaliev N. M., *Istmiko-tservikalnaya nedostatochnost*. - A., - 1999, - 84 s.
3. Zhuravlev A. Yu. *Opyit primeneniya akusherskogo razgruzhayushego pessariya* // *Materialyi V Rossiyskogo foruma «Mat i Ditya»*. - M., - 2003. - s. 69

4. Sakvarelidze N. Yu. *Vaginalnyie pessarii: za i protiv. Ispolzovanie akusherskih pessariiev – metodyi diagnostiki istmiko-tservikalnoy nedostatocnosti // Materialy HVIII Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat i ditya». - M., - 2012, - s. 50-52*
5. *Aktualnyie problemyi nevyinashivaniya beremennosti: Tsikl klinicheskikh lektsiy. Pod red. V. M. Sidelnikovoy. - M., - 2001, - 170 s.*
6. *Dokazatel'naya meditsina mikronizirovannogo progesterona v konferentsiyah zhurnala Status Praesens/ Makletsova C. A., Aleev I. A., Simonovskaya H. Yu. [i dr.]. - M.: Redaktsiya zhurnala Status Praesens, - 2013. - 17-18 c.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬДІ ЖЕТІЛІКСІЗДІК. ЖҮКТІЛІК КЕЗЕҢІНДЕ ЖҮРГІЗУ ТАКТИКАСЫНА ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС.

Н. М. Мамедалиева, А. Т. Садырбекова, А. В. Ге, Е. С. Иванченко, И. Н. Батырхан

*С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті,
Қазақстан, Алматы*

Жүктілік кезінде әр түрлі генездегі ИЦЖ жүргізу тактикасы бойынша заманауи мәліметтер ұсынылған. Жарақаттан кейінгі ИЦЖ жағдайында тек хирургиялық үйлестіру көрсетілген және прогестерон препаратын қабылдау тек ИЦЖ функционалдық формасында ғана мүмкін болады.

Түйін сөздер: *истмико-цервикальді жеткіліксіздік, жүктілікті жүргізу, хирургиялық үйлестіру, прогестерон препараты.*

SUMMARY

CERVICAL INSUFFICIENCY. THE MODERN VIEW ON THE SURVEILLANCE DURING PREGNANCY

N. M. Mamedalieva, A. T. Sadyrbekova, A. V. Ge, E. S. Ivanchenko, I. N. Batyrhan

*Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov,
Kazakhstan, Almaty*

This article presents the modern data on the surveillance for Cervical insufficiency of various geneses during the pregnancy. Surgical correction is indicated in case of posttraumatic Cervical insufficiency and the progesterone therapy is possible only in case of Cervical insufficiency functional form.

Keywords: *cervical insufficiency, pregnancy, surgical correction, progesterone preparations.*

УДК 618.14-006.36

ЭСМИЯ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ

А. Л. Тихомиров

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

Миома матки – моноклональное, гормоночувствительное образование, состоящее из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия.

Миома матки является одним из самых распространенных доброкачественных новообразований женской половой сферы и занимает 2-е место среди гинекологических заболеваний.

В настоящее время в лечении миомы матки применяют хирургические операции, эмболизацию маточных артерий, гормонотерапию.

Учитывая данные о миоме матки как о прогестерон зависимом новообразовании, при лечении этого заболевания стали применять селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП).

Улипристала ацетат (препарат Эсмия) является мощным селективным модулятором рецепторов прогестерона (быстро останавливает кровотечение, значительно уменьшает объем миоматозных узлов и не вызывает эстрогенного дефицита).

Ключевые слова: миома, методы лечения, агонисты Гонадотропных Рилизинг Гормонов (аГнРГ), Прогестины, Селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМРП), Мифепристон, Левоноргестрел, Эсмия.

Миома матки является одним из самых распространенных доброкачественных новообразований женской половой сферы и занимает второе место среди гинекологических заболеваний (встречается у 20-40% женщин репродуктивного возраста). Миома матки является одной из основных причин аномальных маточных кровотечений, тазовой боли, железодефицитной анемии, учащенного мочеиспускания, диспареунии, бесплодия и осложнений беременности [3,7,8]. Проблема приобретает всю большую социальную значимость с учетом тенденции к позднему планированию беременности и омоложению контингента больных миомой.

В настоящее время в лечении миомы матки применяют хирургические операции: гистерэктомию, миомэктомию, гистерорезектоскопическое удаление узлов, эмболизацию маточных артерий, ФУЗ-воздействие и гормонотерапию.

Гормональные препараты, применяемые при лечении миомы матки:

1. Прогестины – в качестве самостоятельного метода лечения миомы данные в отношении стабилизации размеров миомы матки неоднозначны и могут вызывать прорывные кровотечения [4,13];

2. Агонисты гонадотропных-релизинг гормонов (аГнРГ) – эти препараты не всегда адекватно применяются в качестве подготовки к хирургическому лечению. Применяя агонисты ГнРГ, удастся приостановить рост миомы и добиться ее некоторого уменьшения при небольших размерах миоматозных узлов за счет создания искусственной менопаузы [11,12]. Однако после терапии аГнРГ органосохраняющие операции становятся более затруднительными из-за потери псевдокапсулы и превращаются из миомэктомии в миомэктомию. Кроме этого, аГнРГ возможно назначать только достаточно короткими курсами – не более 6 месяцев из-за побочных эффектов. Они вызывают приливы, перепады настроения, депрессии, вагиниты, снижение либидо, боли в костях вследствие снижения минеральной плотности кост-

ной ткани. Все это, в свою очередь, ухудшает самочувствие пациенток, сказывается на их качестве жизни и способствует снижению комплаентности.

3. Левоноргестрел-высвобождающие внутриматочные системы можно применять у пациенток в самостоятельном лечении маленьких узлов миомы (до 1-1,5 см в диаметре), достигая контроля над меноррагиями, в качестве противоречивой терапии после миомэктомии и курса гормональной аблационной терапии [5]. Однако их применение часто сопровождается нерегулярными кровотечениями, экспульсией, а воздействие на объем более крупных миом неоднозначно [10]. При этом, как правило, в исследования обычно не включаются пациентки с деформацией матки субмукозными миомами и узлами с центрипетальным ростом [19].

Учитывая данные о миоме матки как о прогестеронзависимом новообразовании, при лечении этого заболевания в последнее десятилетие стали применять антигестагены (АП) и селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП).

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП) обладают смешанными агонистическими-антагонистическими свойствами. СМРП в отличие от аГнРГ частично блокируют секрецию ЛГ и ФСГ, поддерживая концентрацию эстрадиола на уровне средней фолликулярной фазы. СМРП обладают фармакодинамическим эффектом в отношении эндометрия, в том числе антипролиферативным эффектом, который способствует индукции аменореи [23,24,25].

Клинические данные показывают, что терапия СМРП не сопровождается гипоестрогенизмом и потерей костной массы. Результаты пилотных исследований, в которых использовались антигестагены (телапристон, мифепристон, азапристил) и селективные модуляторы рецепторов прогестерона (улипристала ацетат), позволили предположить, что у пациенток с миомами данные препараты могут оказывать положительное воздействие [15,16,17,18].

Улипристала ацетат является мощным и селективным модулятором рецепторов прогестерона как *in vitro*, так и *in vivo* [9,20,21]. В проведенных исследованиях на культурах клеток миомы матки были продемонстрированы антипролиферативный и проапоптотический эффекты улипристала ацетата на клетки миомы, а также отсутствие его воздействия на нормальные клетки миометрия [22].

Эсмия подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в миоматозных узлах. Улипристала ацетат (препарат Эсмия, фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер») – синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона, характеризующийся тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом.

Связываясь с рецепторами прогестерона, улипристал оказывает смешанное действие, является сильным антагонистом прогестерона.

Эсмия обратимо блокирует прогестероновые рецепторы в тканях-мишенях, воздействует на рецепторы, расположенные в миометрии, миоматозных узлах и эндометрии, а также подавляет овуляцию без снижения уровня эстрогенов и антиглюкокортикоидной активности [6,9].

Эффективное воздействие улипристала ацетата при терапии миомы матки успешно подтверждено клиническими исследованиями. В частности было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали женщины с симптомной миомой матки – маточными кровотечениями на дооперационном этапе. В течение 13 недель 96 пациенток первой группы получали улипристала ацетат по 5 мг, а 98 пациенток второй группы по 10 мг; пациенткам первой и второй групп были назначены препараты железа. В группе сравнения использовали плацебо.

Маточное кровотечение прекратилось у 91% пациенток, принимавших по 5 мг улипристала ацетата, у 92%, принимавших по 10 мг улипристала ацетата, и у 19% женщин, принимавших плацебо ($p < 0,001$). Аменорея наступила у 73%, 82% и 6% пациенток соответственно. При этом у принимавших улипристала ацетат аменорея наступала быстро – в течение 10 дней.

Эсмия быстро останавливает маточные кровотечения.

Статистически значимое изменение общего объема миомы в первой и второй группах составило -21%, -12% ($p = 0,002$ в группе приема 5 мг улипри стала ацетата по сравнению с плацебо и $p = 0,006$ в группе приема 10 мг улипристала ацетата по сравнению с плацебо). Установлено, что положительные эффекты от проводимой терапии препаратом Эсмия сохранялись, по крайней мере, в течение 6 месяцев после окончания курса лечения. Была также отмечена хорошая переносимость улипристала ацетата. Так, частота неблагоприятных явлений при использовании Эсмии (головная боль, болезненность молочных желез), статистически не отличалась по сравнению с группой плацебо.

Терапия улипристала ацетатом значительно уменьшает объем миоматозных узлов, не сопровождается снижением уровня эстрадиола в крови, что является существенным отличием от агонистов ГнРГ, терапия которыми вызывает эстрогенный дефицит, что в свою очередь проявляется уменьшением минеральной плотности костей, приливами, депрессиями и снижением либидо.

Эсмия значительно уменьшает объем миоматозных узлов и не вызывает эстрогенного дефицита.

Таким образом, лечение улипристала ацетатом (Эсмия) в дозировке 5 мг в течение 3 месяцев эффективно и достоверно способствует уменьшению объема миом матки, контролю над маточными кровотечениями, снижению дискомфорта при меноррагиях и анемиях, ассоциированных с миомой матки. Эсмия обладает хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать данную терапию на дооперационном этапе [14]. Безусловно, необходимо проведение дополнительных исследований и оценка большего количества клинических данных для изучения эффективности более длительных курсов терапии улипристала ацетатом.

Уже было проведено и другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняло участие 307 пациенток с миомой матки с клиническими проявлениями и маточными кровотечениями, которые получали ежедневно в течение 3 месяцев по 5 мг или 10 мг улиристала ацетата, либо внутримышечные инъекции 3,75 мг лейпролида ацетата (аГнРГ) 1 раз в месяц №3. В группах, принимавших улипристала ацетат (Эсмия), достоверно уменьшились маточные кровотечения. Прекращение обильного кровотечения статистически значимо чаще наблюдалось у пациенток, принимавших улипристала ацетат в дозировке 5 мг (Эсмия) в сравнении с аГнРГ.

Эффект УПА на уменьшение объема миомы матки сохранялся в течение 6 месяцев после окончания терапии в отличие от агонистов ГнРГ. Курс терапии препаратом Эсмия достоверно реже сопровождался приливами, соответственно, отрицательно не влияя на качество жизни, не вызывая каstrationных побочных эффектов в отличие от агонистов ГнРГ [26].

Показанием к применению препарата Эсмия является предоперационная терапия умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста старше 18 лет с продолжительностью лечения 3 месяца.

Препарат Эсмия – селективный модулятор прогестероновых рецепторов, в настоящее время применяется в мировой практике с целью предоперационного лечения миомы матки и представляет перспективное направление в самостоятельном медикаментозном лечении лейомиомы матки, т.к. позволяет патогенетически воздействовать на основные механизмы возникновения и развития миомы матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stratton P, Levens ED, Hartog B, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 2010; 93(6):2035-41.
2. Brache V, Cochon L, Jesam C, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010; 25(9):2256-63.
3. Levy BS. Management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (8): 812–23.

4. Yin P. et al. *Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells* // *Cancer. Res.* 2010. Feb 15. Vol. 70 (4). P. 1722-1730.
5. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. *Доброкачественные гиперплазии матки и внутриматочная левоноргестрел-релизинг система. Гинекология.* – 2012. – №3. – С. 62-64.
6. Chabbert-Buffet N. et al. *Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in continuous low dose on the hypothalamic-pituitary ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Sep. Vol.92(9). P. 3582-3589.
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. *Myomas and reproductive function.* *Fertil Steril* 2008;90:5 Suppl:S125-S130.
8. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. *Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence.* *Hum Reprod Update* 2007;13:465-76.
9. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR, Blye RP. *CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogestins with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914.* *Mol Cell Endocrinol* 2002;188:111-23.
10. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. *Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review.* *Contraception* 2010;82:41-55.
11. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. *Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids.* *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000547.
12. Campo S, Garcea N. *Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues.* *Hum Reprod* 1999;14:44-8.
13. Kim JJ, Sefton EC. *The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma.* *Mol Cell Endocrinol* 2011 June 6 (Epub ahead of print).
14. Jacques Donnez et al. *Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery* // *N. Engl. J. Med.* 2012/ Vol. 366. P. 409–420.
15. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, et al. *CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial.* *Obstet Gynecol* 2008; 111:1129-36.
16. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, et al. *Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase IIb study.* *Fertil Steril* 2011;95:767.e1-772.e1.
17. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. *Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications.* *Hum Reprod Update* 2005;11:293-307.
18. Spitz IM. *Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview.* *Steroids* 2003;68:981-93.
19. Sayed GH, Zakhera MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. *A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia.* *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:126-30.
20. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. *In vitro antiprogesterone/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone.* *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88:277-88.
21. Gainer EE, Ulmann A. *Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914.* *Steroids* 2003; 68:1005-11.
22. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, et al. *Celltype specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth.* *Semin Reprod Med* 2010;28:260-73.
23. Spitz IM. *Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium.* *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:318-24.
24. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. *The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators.* *Mod Pathol* 2008;21:591-8.

REFERENCES

1. Stratton P, Levens ED, Hartog B, et al. *Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914.* *Fertil Steril* 2010; 93(6):2035-41.
2. Brache V, Cochon L, Jesam C, et al. *Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture.* *Hum Reprod* 2010;25(9):2256-63.
3. Levy BS. *Management of uterine fibroids.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (8): 812–23.
4. Yin P. et al. *Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells* // *Cancer. Res.* 2010. Feb 15. Vol. 70 (4). P. 1722-1730
5. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. *Доброкачественные гиперплазии матки и внутриматочная левоноргестрел-релизинг система. Гинекология.* – 2012. – №3. – С. 62-64.
6. Chabbert-Buffet N. et al. *Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in continuous low dose on the hypothalamic-pituitary ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebocontrolled trial* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Sep. Vol.92(9). P. 3582-3589.

7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Re-productive Sur geons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008;90:5 Suppl.:S125-S130.
8. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female repro-duction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007;13:465-76.
9. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR, Blye RP. CDB-4124 and its putative monodemethylated me-tabolite, CDB- 4453, are potent antiprogesterins with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914. *Mol Cell Endocrinol* 2002;188:111-23.
10. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010;82:41-55.
11. Lethaby A, Völlenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or my-omectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000547.
12. Campo S, Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preopera-tive treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues. *Hum Reprod* 1999;14:44-8.
13. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2011 June 6 (Epub ahead of print).
14. Jacques Donnez et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery // *N. Engl. J. Med.* 2012/ Vol. 366. P. 409–420.
15. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a ran-domized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1129-36.
16. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011;95:767.e1-772.e1.
17. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005;11:293-307.
18. Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003;68:981-93.
19. Sayed GH, Zakhera MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroidrelated menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:126-30.
20. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogestation-al/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88:277-88.
21. Gainer EE, Ulmann A. Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914. *Steroids* 2003; 68:1005-11.
22. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, et al. Celltype specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med* 2010;28:260-73.
23. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:318-24.
24. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endo-metrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008;21:591-8

ТҮЙІНДЕМЕ

ЭСМИЯ – ЖАТЫР МИОМАСЫН ЕМДЕУДІҢ ЖАҢА МҮМКІНДІКТЕРІ

Медицина және стоматология Мәскеу мемлекеттік Евдокимов университеті
Мәскеу, Ресей

А. Л. Тихомиров

Жатыр миомасы – фенотипикалық өзгерген тегіс бұлшықетті миометриядан құралатын гормонға сезімтал түзілістер. Жатыр миомасы әйелдер жыныс жүйесінде кең таралған зиянсыз жаңа түзілістердің бірі болып табылады, ол гинекологиялық аурулар ішінде 2 орынға ие. Қазіргі кезде жатыр миомасын емдеу үшін хирургиялық ота, жатыр салатамырын эмболизациялау, гормондық емдеу қолданады. Жатыр миомасы туралы мәліметтерді ескере отырып аталмыш ауруды емдеу барысында прогестерон рецепторларын селективті модуляторлары қолданылады бастады (ПРСМ). Улипристал ацетаты (Эсмия препараты) прогестерон рецепторларының қуатты селективті модуляторы болып табылады (қан кетуді жылдам тоқтатады, миоматощды түйіндер көлемін азайтады және эстрогенді жеткіліксіздік тудырмайды).

Түйін сөздер: миома, емдеу әдістері, Гонадотропты Релизинг Гормондар агонистері (аГнРГ), Прогестин, Прогестерон рецепторларының селективті модуляторы (ПРСМ), Мифепристон, Левоноргестрел, Эсмия.

SUMMARY

ESMYA - NEW OPPORTUNITIES IN THE UTERINE FIBROIDS TREATMENT

A. L. Tikhomirov

*Moscow State Medical and Dental University named by A. I. Evdokimov,
Russia, Moscow*

Hysteromyoma – monoclonal, sensitive to hormones neoplasm, consisting of phenotypically modified even myocytes of myometrium. Hysteromyoma is one of the most well-spread benign neoplasms of female pudendum and takes the second place amongst gynecological disorders.

At present in hysteromyoma's treatment surgery operations, embolization of uterine artery and hormonal therapy are used.

Taking into account the data about hysteromyoma as a progesterone dependent neoplasm, while treatment of this disease selective modulators of progesterone receptors (SMPR) have been applied.

Ulipristal acetate (Esmya) is the powerful selective modulator of receptors of progesterone (helps to stop bleeding quickly, substantially minimizes the volume of hysteromyoma nodes and does not cause estrogenic deficit).

Keywords: *Hysteromyoma, Treatments, Agonists Gonadotropic – hormones releasing (aGHR), Progestins, selective modulators of progesterone receptors (SMPR), Mifepristonum, Levonorgestrel, Esmya.*

УДК 618.11

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРГОВЕРИСА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

В. В. Веселовский

*Клиника репродуктивной медицины «Надия»,
Украина, Киев*

Представительство ООО «Сона-Фарм» в Казахстане

АННОТАЦИЯ

Было проведено исследование с целью изучения опыта использования препарата Перговерис при проведении контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Результаты исследования показали, что добавление лютеинизирующего гормона (в частности, рекомбинантного) в протоколах КСЯ не обеспечивает какие-либо преимущества у пациенток с нормальным яичниковым резервом в возрасте моложе 38 лет.

Отмечено достоверное снижение количества полученных ооцитов при использовании препаратов, содержащих лютеинизирующий гормон, поэтому не следует применять мочевые гонадотропины при проведении циклов ВРТ, в которых планируется проведение преимплантационной генетической диагностики.

Использование препарата Перговерис показало обнадеживающие результаты при проведении КСЯ у женщин старше 37 лет, особенно в возрастной группе старше 40.

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, контролируемая стимуляция яичников, Перговерис*

Контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) с целью увеличения численности популяции ооцитов является неотъемлемым этапом в проведении циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с тех пор, когда впервые было сообщено о получении беременности после применения кломифена (Troupson et al., 1981).

Целью КСЯ являются: достижение множественного роста фолликулов, получение оптимального количества зрелых ооцитов и предупреждение неадекватного ответа яичников на проведение КСЯ (чрезмерный, слабый), а также осложненный, таких как синдром гиперстимуляции яичников (СГСЯ). Предупреждение неадекватной реакции яичников на стимуляцию достигается с помощью ее предвидения и подбора (применения) соответствующего протокола КСЯ.

Совершенствование протоколов КСЯ остается до сих пор предметом пристального внимания со стороны клиницистов репродуктологов, а широкий спектр препаратов, используемых для проведения КСЯ, таких как человеческие мочевые гонадотропины, которые содержат ФСГ и ЛГ, так и рекомбинантные человеческие гонадотропины, содержащие только ФСГ или только ЛГ, а также и комбинацию фоллитропина и лютропина (Перговерис), аналоги гонадолиберин-агонисты и антагонисты, диктует необходимость и, главное, позволяет осуществлять индивидуальный подбор наиболее оптимальных протоколов лечения.

До настоящего времени преимущества и недостатки использования рФСГ и ЧМГ являются предметом дискуссий. Суть этих дебатов сводится к вопросу о необходимости добавления экзогенного ЛГ на уровне финального созревания ооцитов для завершения оогенеза и адекватной подготовки эндометрия к имплантации (Filicori M. et al., 2001; Lisi F. et al., 2002; DePlacido G. et al., 2004; Andersen A.N., 2006).

ЛГ и ФСГ играют различные, но взаимодополняющие роли в обеспечении оптимального роста фолликула и овуляции. Согласно теории «двух клеток – двух гонадотропи-

нов» (Ryan K. J., Petro Z., 1966) ФСГ вызывает образование антрального фолликула и рост фолликулов, а ЛГ имеет важное значение в преантральной стадии, так как стимулирует продукцию андрогенов клетками теки фолликулов. Андрогены затем преобразуются в эстрогены в гранулезных клетках фолликулов при стимуляции ФСГ. Примерно на 7-9-й день цикла (фолликул диаметром около 10-12 мм) гранулезные клетки, стимулированные ФСГ, индуцируют выработку ЛГ-рецепторов в рамках подготовки к заключительному этапу созревания фолликула (Hillier, 1994). Следовательно, ЛГ играет все более важную роль после 6-го дня в регуляции заключительной стадии созревания яйцеклетки. Синергизм между ФСГ и ЛГ, таким образом, необходим для стероидогенеза и для последующего развития фолликула, овуляции и лютеинизации при воздействии на него ЛГ в середине цикла. Пик ЛГ (13-14-й день) индуцирует раннюю лютеинизацию гранулезных и тека-клеток и инициирует синтез прогестерона и выработку простагландинов внутри фолликула (Berger and Taymor, 1971).

С одной стороны, у женщин с недостаточностью яичников 1 группы по классификации ВОЗ, у которых гонадотропная активность низкая или отсутствует, продукция эстрогена и рост эндометрия наблюдается только при назначении экзогенного ЛГ (The European Recombinant Human LH Study Group, 1998). С другой же, ЛГ в чрезмерно высоких концентрациях приводит к преждевременной лютеинизации, а также к атрезии фолликулов и образованию неполноценных ооцитов, что приводит к снижению частоты наступления беременности.

Результаты исследований относительно использования ЛГ в протоколах КСЯ противоречивы. Ни один мета-анализ не подтвердил достоверно преимуществ применения ЛГ (Mochtar et al., 2007, Oliveira J. B. et al., 2007, Van Wely M., et al., 2011).

Среди существующих показаний к использованию ЛГ-

содержащих препаратов одно является бесспорным и однозначным – гипогонадотропное состояние (The European Recombinant Human LH Study Group, 1998; Bosch, 2009).

Поводом для назначения гонадотропинов, содержащих в своем составе ЛГ, являются:

- возраст женщины 35 лет и старше (Marrs et al., 2004; Humaidan et al., 2004; Matorras et al., 2009; Bosch et al., 2011);

- слабый ответ на стимуляцию в предыдущих циклах: как в протоколах с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (Lisi et al., 2003; Barrenetxea et al., 2008), так и с антагонистами ГнРГ (DePlacido et al., 2006);

- слабый ответ на стимуляцию в текущем цикле (De Placido et al., 2004, 2005; Ferraretti et al., 2004; Pezzuto et al., 2010);

- низкий базальный уровень ЛГ (менее 1,2 МЕ/л) (Humaidan et al., 2002; Shoham, 2002; O'Dea et al., 2008);

- низкий яичниковый резерв: АМГ менее 1,1 нг/мл (Rongieres, 2012), ФСГ более 10 МЕ/л, количество антральных фолликулов менее 6 (Rongieres, 2012);

- применение ультрадлинного протокола с агонистами ГнРГ (Humaidan et al., 2002; Lahoud et al., 2006; Nakagawa et al., 2008);

- подготовка доноров ооцитов в протоколах с антагонистами ГнРГ (Acevedo et al., 2004).

В 2007 году на европейском фармацевтическом рынке появился препарат Перговерис (Pergoveris) – первая комбинация рекомбинантного человеческого ФСГ (фоллитропина альфа 150 МЕ) и рекомбинантного человеческого ЛГ (лютропина альфа 75 МЕ), позволяющая вводить обе субстанции с помощью одной подкожной инъекции (Buehler et al., 2010). Однако работ, посвященных изучению клинического применения именно этого препарата, еще недостаточно.

Целью нашего исследования являлось изучение собственного опыта использования препарата Перговерис в проведении КСЯ в программах ВРТ.

Проведен ретроспективный анализ циклов ВРТ, которые завершились переносом «свежих» эмбрионов, полученных из собственных ооцитов, за период с 01.10.2010 по 31.12.2012 гг. в Клинике репродуктивной медицины «Надия». Возраст женщин от 23 до 48 лет. Проанализировано 1063 цикла с известным результатом лечения.

Были выделены 3 группы пациентов, которым при проведении КСЯ использовали:

- 1) только рекомбинантный ФСГ (рФСГ);
- 2) рФСГ + рЛГ (Перговерис, в том числе в комбинации с рФСГ);
- 3) чМГ (в том числе, в комбинации с рФСГ).

Результаты и обсуждение

Анализ проведенных пункций фолликулов (таблица 1) показал достоверные различия между тремя группами как по количеству пунктированных фолликулов, так и по количеству полученных ооцитов. Однако соотношение ооцитов к фолликулам не отличалось во всех группах.

Частота наступления беременности во всех группах (таблица 2) достоверно не отличалась, но возраст пациенток в группах, где применялись ЛГ-содержащие препараты, был достоверно выше в сравнении с группой, получавшей только рФСГ. Это объясняется тем, что возраст является одним из показаний к применению препаратов, содержащих ЛГ. В связи с этим интересно было изучить эффект применения различных препаратов в однородных возрастных группах.

В таблице 3 показано, что у женщин в возрасте до 35 лет, несмотря на достоверно меньшее количество полученных ооцитов в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2, частота наступления беременности существенно не отличалась в зависимости от типа применяемых для КСЯ препаратов.

В группе пациенток в возрасте от 35 до 39 лет (таблица 4) сохраняется та же тенденция.

Таблица 1

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{*2,3}	13,1±6,9 ^{*1,2}	11,4±6,6 ^{*1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{*2,3}	10,7±5,7 ^{*1,2}	8,9±5,6 ^{*1,2}
ооцит/ фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

Таблица 2

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{*2,3}	13,1±6,9 ^{*1,2}	11,4±6,6 ^{*1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{*2,3}	10,7±5,7 ^{*1,2}	8,9±5,6 ^{*1,2}
ооцит/ фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

Таблица 3

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{*2,3}	13,1±6,9 ^{*1,2}	11,4±6,6 ^{*1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{*2,3}	10,7±5,7 ^{*1,2}	8,9±5,6 ^{*1,2}
ооцит/ фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

Таблица 4

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{*2,3}	13,1±6,9 ^{*1,2}	11,4±6,6 ^{*1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{*2,3}	10,7±5,7 ^{*1,2}	8,9±5,6 ^{*1,2}
ооцит/ фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

Таблица 5

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{*2,3}	13,1±6,9 ^{*1,2}	11,4±6,6 ^{*1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{*2,3}	10,7±5,7 ^{*1,2}	8,9±5,6 ^{*1,2}
ооцит/ фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

Таблица 6

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{*2,3}	13,1±6,9 ^{*1,2}	11,4±6,6 ^{*1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{*2,3}	10,7±5,7 ^{*1,2}	8,9±5,6 ^{*1,2}
ооцит/ фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

Но вот в группе 40 лет и старше (таблица 5), помимо привычного достоверного уменьшения количества полученных ооцитов в группах 2 и 3, прослеживается (статистически незначимая) тенденция к увеличению частоты наступления беременности в группе, применявшей Перговерис в проведении КСЯ – 34,0% (21,7% и 20,4% в группе 1 и 3, соответственно).

В таблице 6 представлены результаты проведения КСЯ у женщин с нормальным ответом яичников (шесть и более ооцитов) на стимуляцию гонадотропинами. Опять же, достоверное различие наблюдалось только в возрасте в группе 1 по отношению к группе 2 и 3. Частота наступления беременности существенно не отличалась.

Интерес представляют результаты, представленные в таблице 7. Среди пациенток со слабым ответом на стимуляцию (получено от одного до пяти ооцитов) частота наступления беременности оказалась недостоверно, но выше в группе, не получавшей ЛГ в процессе стимуляции. Правда, в этой группе пациентки были достоверно моложе по сравнению с двумя другими группами. De

Placido G. et al., (2000) отметили, что применение рФСГ в коротком протоколе с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона достоверно повышает количество зрелых ооцитов и частоту оплодотворения в группе женщин со слабым ответом на стимуляцию в предыдущем цикле с применением ФСГ-ВЧ (Метродин ВЧ) в аналогичном протоколе КСЯ. Однако результаты этой работы показывают только лишь преимущество рФСГ в сравнении с мочевым ФСГ, но не с ЛГ-содержащими препаратами.

Категория женщин в возрасте старше 37 лет характеризуется значительным снижением частоты наступления беременности по сравнению с более молодыми пациентками. Поэтому интерес представляют результаты лечения в этой возрастной группе (таблица 8). Здесь отмечается статистически значимое снижение количества ооцитов в группе 3 в сравнении с группой 1 и незначительная тенденция к увеличению частоты наступления беременности в группе 2. В то же время Fabregues F. et al. (2006) не отметили какого-либо эффекта от применения рЛГ в группе возрастных женщин в длинном протоколе КСЯ с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Таблица 7

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{2,3}	13,1±6,9 ^{1,3}	11,4±6,6 ^{1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{2,3}	10,7±5,7 ^{1,3}	8,9±5,6 ^{1,2}
ооцит/фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

Таблица 8

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{2,3}	13,1±6,9 ^{1,3}	11,4±6,6 ^{1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{2,3}	10,7±5,7 ^{1,3}	8,9±5,6 ^{1,2}
ооцит/фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

Таблица 9

Общая характеристика пункций фолликулов			
	рФСГ	рФСГ+рЛГ	ЧМГ
пункции	372	239	452
фолликулы	16,1±7,1 ^{2,3}	13,1±6,9 ^{1,3}	11,4±6,6 ^{1,2}
ооциты	12,8±5,8 ^{2,3}	10,7±5,7 ^{1,3}	8,9±5,6 ^{1,2}
ооцит/фолликул	79,5%	81,7%	78,1%

В литературе представлены результаты использования ЛГ в протоколах КСЯ как у женщин со сниженным яичниковым резервом, так и у возрастных пациенток. Однако представляет интерес изучение применения ЛГ в группе возрастных женщин с низким овариальным резервом, что и показано в таблице 9. Здесь мы видим, что в группе 2 отмечается наибольшая частота наступления беременности в сравнении с другими группами, однако это различие статистически незначимо.

Racchiarotti et al. (2010) в рандомизированном контролируемом исследовании изучали эффект использования в протоколах КСЯ мочевых гонадотропинов (Meropur) и рФСГ + рЛГ (Pergoveris). Было отмечено достоверное уменьшение количества полученных ооцитов в группе с применением мочевых гонадотропинов, что совпадает с нашими результатами. Аналогичные данные были получены Fabregues et al. (2013). Авторы сравнивали две группы (по 33 пациентки в каждой), в одной из которых применяли высокоочищенные мочевые гонадотропины и в другой – Перговерис. Во второй группе достоверно больше получили фолликулов и ооцитов, в том числе зрелых, а также частоту оплодотворения. Частота наступления беременности была сопоставимой в обеих группах.

Rongieres et al. (2012), сравнивая в своей работе применение Перговерис в протоколах КСЯ у тех пациенток, которые ранее использовали: только рФСГ (Гонал Ф) или

только ЧМГ (Менопур), определили, что использование Перговерис женщинами с низким яичниковым резервом позволяет достоверно увеличить как количество зрелых ооцитов, так и частоту живорождения.

Velilla E. et al. (2011) показали высокую частоту (69,9%) получения эуплоидных ооцитов в группе молодых доноров, которым при проведении КСЯ использовали Перговерис в протоколе с антагонистами ГнРГ и триггером овуляции агонистом ГнРГ.

Franco J. G. et al. (2009) отметили достоверно более высокое количество зрелых ооцитов, частоту оплодотворения, среднее количество криоконсервированных ооцитов и кумулятивную частоту имплантации в группе с добавлением рЛГ к рФСГ в сравнении с группой, получавших только рФСГ.

Выводы

Результаты нашего исследования показывают, что добавление ЛГ (и рЛГ, в частности) в протоколах КСЯ не обеспечивает какие-либо преимущества в группах пациенток с нормальным яичниковым резервом и в возрасте моложе 38 лет.

Отмечено достоверное снижение количества полученных ооцитов при использовании ЛГ-содержащих препаратов, поэтому не следует применять мочевые гонадотропины при проведении циклов ВРТ, в которых

предстоит проведение преимплантационной генетической диагностики, так как количество полученных ооцитов может являться важным фактором успеха.

Тем не менее, использование Перговерис показывает обнадеживающие результаты при проведении КСЯ в группе женщин старше 37 лет,

особенно в возрастной группе старше 40 лет.

Кроме того, при проведении стимуляции яичников в группе женщин старше 37 лет с низким яичниковым резервом предпочтение следует отдавать Перговерис.

Перговерис является удобной формой применения комбинации ФСГ и ЛГ в одной инъекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Acevedo B., Sanchez M., Gomez J. L. et al. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist donor cycles. *Fertility and Sterility*, 2004; 82:343-347
2. Andersen A. N., Devroey P., Arce J. C. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Human Reproduction*, 2006; 21(12):3217-3227
3. Barrenetxea G., Agirregoikoa J. A., Jimenez M. R., de Larruzea A. L., Ganzabal T., Carbonero K. Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, 2008; 89(3):546-553
4. Berger M. J., Taymor M. L. The role of luteinizing hormone in human follicular maturation and function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1971, Nov 1; 111(5):708-10
5. Bosch E. Recombinant human FSH and recombinant human LH in a 2:1 ratio combination: a new tool for ovulation induction. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 2009; 4:491-498
6. Bosch E., Labarta E., Crespo J., Simon C., Remohi J., Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertility and Sterility*, 2011; 95:1031-1036
7. Buehler K., Naether O. A 2:1 formulation of follitropin alfa and lutropin alfa in routine clinical practice: a large, multicentre, observational study. *Gynecological Endocrinology*, 2010; 1-5
8. De Placido G., Alviggi C., Mollo A., Strina I., Varricchio M. T., Molis M. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Human Reproduction*, 2000; 15(1):17-20
9. De Placido G., Alviggi C., Mollo A. et al. Effects of recombinant LH (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary down-regulation. *Clinical Endocrinology*, 2004; 60:637-643
10. De Placido G., Alviggi C., Perino A. et al. On behalf of the Italian Collaborative Group on Recombinant Human Luteinizing Hormone. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rhFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rhFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 2005; 20:390-396
11. De Placido G., Mollo A., Clarizia R. et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. A standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertility and Sterility*, 2006; 85:247-250
12. Fabregues F., Creus M., Penarrubia J., Manau D., Vanrell J. A., Balasch J. Effect of recombinant human luteinizing hormone supplementation on ovarian stimulation and the implantation rate in down-regulated women of advanced reproductive age. *Fertility and Sterility*, 2006; 85:925-931
13. Fábregues F., Creus M., Casals G., Carmona F., Balasch J. Outcome from consecutive ICSI cycles in patients treated with recombinant human LH and those supplemented with urinary hCG-based LH activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol. *Gynecological Endocrinology*, 2013, May; 29(5):430-5
14. Ferraretti A. P., Gianaroli L., Magli M.C. et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertility and Sterility*, 2004; 82:1521-1526
15. Filicori M., Cognigni G. E., Taraborrelli S. et al. Luteinizing hormone activity in menotropins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 87:1156-1161
16. Franco J. G., Baruffi R. L. R., Oliveira J. B. A., Mauri A. L., Petersen C. G., Contart P., Felipe V. Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2009; 7:58
17. Hillier S. G. Current concepts of the roles of FSH and LH in folliculogenesis. *Human Reproduction*, 1994; 9:188-191
18. Humaidan P., Bungum L., Bungum M. et al. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down regulation and recombinant FSH stimulation. *Human Reproduction*, 2002; 17:2016-2021
19. Humaidan P., Bungum M., Andersen Y. C. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. *Reproductive BioMedicine Online*, 2004; 8:635-643
20. Lahoud R., Al-Jefout M., Tyler J. et al. A relative reduction in midfollicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates. *Human Reproduction*, 2006; 21:2645-2649
21. Lisi F., Rinaldi L., Fishel S. et al. Use of recombinant LH in a group of unselected IVF patients. *Reproductive BioMedicine Online*, 2002; 5:104-108
22. Lisi F., Rinaldi L., Fishel S., Lisi R., Pepe G., Picconeri M. G. Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and

- recombinant luteinizing hormone (Luveris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2003; 79:1037-1038
23. Marrs R., Meldrum D., Muasher S. et al. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reproductive BioMedicine Online*, 2004; 8:175-182
 24. Matorras R., Prieto B., Exposito A., Mendoza R., Crisol L., Herranz P., Burgue's S. Mid-follicular LH supplementation in women aged 35-39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reproductive BioMedicine Online*, 2009; 19:879-987
 25. Mochtar M. H., Van der Veen, Ziech M., van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007; CD005070
 26. Nakagawa K., Ohgi S., Nakashima A., Horikawa T., Sugiyama R., Saito H. The ratio of late-follicular to mid-follicular phase LH concentrations efficiently predicts ART outcomes in women undergoing ART treatment with GnRH-agonist long protocol and stimulation with recombinant FSH. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2008; 25:359-364
 27. Nazzaro A., Salerno A. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol improves implantation and pregnancy rates. *Fertility and Sterility*, 2012; 98 Suppl., S280
 28. O'Dea L., O'Brien F., Currie K., Hemsey G. Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. *Current Medical Research and Opinion*, 2008; 24(10):2785-2793
 29. Oliveira J. B., Mauri A. L., Petersen C. G., et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulation hormone during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2007; 24(2-3):67-75
 30. Pacchiarotti A., Sbracia M., Frega A., Selman H., Rinaldi L., Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 2010; 94(6):2467-9
 31. Pezzuto A., Ferrari B., Coppola F., Nardelli G. B., LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels. *Gynecological Endocrinology*, 2010; 26:118-124
 32. Ryan K. J., Petro Z. Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and the cal cells. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1966, Jan; 26(1):46-52
 33. Rongieres C., Poirier V., Celebi C., Pirrello O., Bettahar K., Lehert P. Adding luteinizing hormone to follicle stimulating hormone during ovarian stimulation increases pregnancy rate in IVF for poor ovarian responders. *Fertility and Sterility*, 2012; 98, Suppl., S78
 34. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*, 2002; 77:1170-1177
 35. The European Recombinant Human LH Study Group (1998) Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998, May; 83(5):1507-1514
 36. Trounson A. O. et al. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science*, 1981; 212:681-682
 37. Van Wely M., Kwan I., Burt A. L., Thomas J., Vail A., Van der Veen F., Al-Inany H. G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Issue 2. Art. No.: CD005354
 38. Velilla E., Fernandez S., Sunol J., Alvarez J. G., Lopez-Teijon M. Ovarian stimulation with recombinant FSH-LH results in a high recovery of euploid oocytes. *Fertility and Sterility*, 2011; 96, Suppl., S236.

SUMMARY

CLINICAL APPLICATION OF PERGOVERIS DURING CONTROLLED OVARIAN STIMULATION WITHIN THE FRAMEWORK OF ART PROGRAMS

V. V. Veselovsky

*Clinic of Reproductive medicine Nadia,
Ukraine, Kiev*

Representative office of Sona-Pharm in Kazakhstan

A study was conducted to figure out the experience of using Pergoveris during controlled ovarian stimulation (COS) within the framework of assisted reproductive technology (ART) programs.

The results of the study showed that the addition of luteinizing hormone (particularly, that of recombinant nature) in COS protocols does not provide any benefits in patients with normal ovarian reserve under the age of 38 years.

There was a significant decrease in the number of produced oocytes when using products containing luteinizing hormone, so urinary gonadotropins should not be used during ART cycles where preimplantation genetic diagnostics is provided for.

The use of Pergoveris has shown encouraging results during COS in women over 37, especially in the age group of women over 40.

Keywords: *assisted reproductive technologies, controlled ovarian stimulation, Pergoveris*

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДА БАҚЫЛАНАТЫН АНАЛЫҚ БЕЗДЕРДІ ЫНТАЛАНДЫРУ ЖҮРГІЗУ КЕЗІНДЕ ПЕРГОВЕРИСТІ КЛИНИКАЛЫҚ ҚОЛДАНУ

В. В. Веселовский

*Репродуктивті медицина институты, ЭКО орталығы,
Қазақстан, Алматы*

Қосымша репродуктивті технологиялары (ҚРТ) бағдарламаларында бақыланатын аналық бездерді ынталандыру (БАЫ) жүргізу кезінде Перговерис дәрі-дәрмегін пайдалану тәжірибесін зерттеу мақсатында зерттеу жүргізілді. Зерттеу нәтижелерінде көрсетілгендей, БАЫ хаттамаларында лютеинделген гормонды қосу (соның ішінде, қайта әрекет ету) 38 жастан жас аналық бездерінің қоры қалыпты емделушілердіңқандайда бір артықшылықтарын қамтамасыз етпейді. Құрамында лютеинделген гормондары бар дәрі-дәрмекті пайдалану кезінде алынған ооциттерінің саны төмендегені белгіленген, сондықтан, имплантациядан алдын генетикалық диагностика жүргізу жоспарланатын, ҚРТ кезеңдерін жүргізу кезінде нәсіптік гонадотропинді қолданбаған жөн. 37 жастан үлкен әйелдерде БАЫ жүргізу кезінде Перговерис дәрі-дәрмегін пайдалану, әсіресе 40 жастан үлкен жас тобында үміттендіретін нәтижелерді көрсетті.

Түйін сөздер: *Қосымша репродуктивті технологиялар, бақыланатын аналық бездерді ынталандыру, Перговерис*

УДК 614.2

КАЗАХСТАНСКИЕ ДОНОРЫ СПЕРМЫ: ВОПРОСЫ АНОНИМНОСТИ И МОТИВАЦИИ ДОНОРОВ

К. А. Гусейнова, А. М. Исенова, М. С. Шишиморова

*Институт Репродуктивной Медицины, Центр ЭКО,
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

В Центре ЭКО ИРМ за 2013 год был проведен опрос среди 47 потенциальных и 8 действующих доноров спермы. Результат опроса показал, что основными мотивационными факторами являются материальный фактор – 36% и альтруизм – 33%. Только 9% доноров были согласны на донацию без финансовой компенсации. Большинство доноров (42%) к вопросу отмены анонимности отнеслись положительно, но лишь 15% были согласны стать неанонимными донорами. Таким образом, упразднение анонимности и отмена материальной компенсации для доноров спермы в Казахстане могут привести к значительному снижению их числа.

Ключевые слова: доноры биоматериала, мотивация, финансовая компенсация, отношение к отмене анонимности.

Введение

В настоящее время в Казахстане, в связи с увеличением доли мужского фактора бесплодия, актуальным становится использование донорской спермы в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Данные программы являются оптимальным решением при тяжелых нарушениях мужской репродуктивной системы (сперматогенеза) вплоть до полного отсутствия способности к оплодотворению. Использование донорской спермы целесообразно при проведении программ ВРТ у одиноких женщин.

В нашей стране почти половина мужского населения страдает нарушениями репродуктивной функции. По статистике из ста потенциальных доноров только двое могут быть утверждены в качестве действующих доноров. Однако Казахстанские мужчины не спешат становиться донорами по разным причинам: низкая осведомленность, особенности национального менталитета и др.

Существующее в настоящее время законодательство Республики Казахстан предусматривает использование донорского биологического материала в программах ВРТ [2]. Доноры могут предоставлять свои гаметы другим лицам для преодоления бесплодия и не берут на себя родительские обязательства по отношению к будущему ребенку. Сведения о доноре регистрируются и кодируются врачом (схема кодирования – свободная) в учетно-отчетной документации.

Вопрос анонимности доноров очень деликатен и в этой связи имеются противоречивые мнения представителей различных государств [1,3,4,5,7,8]. Авторы приводят аргументы за и против раскрытия личности донора потомкам. Противники анонимности настаивают на том, что доноры имеют право знать своих биологических детей и принимать участие в их жизни. Соответственно, дети вправе знать правду о своем происхождении и генетических родителях. Сторонники же анонимности утверждают, что доноры не вправе вмешиваться в семьи, в которых воспитываются их биологические дети. Кроме того, доноры должны быть защищены от моральных и материальных притязаний своих биологических потомков.

Цель исследования

Изучение вопросов мотивации и анонимности мужчин-доноров в Республике Казахстан.

Материалы и методы

В работе был проведен опрос среди 47 потенциальных и 8 действующих доноров центра ЭКО ИРМ за 2013 год.

Согласно приказу №624 и.о. Министра Здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 «Об утверждении Правил проведения донорства и хранения половых клеток» обследование доноров включало определение группы крови и резус-фактора, осмотр и заключение терапевта, уролога-андролога, заключение психиатра, медико-генетическое обследование, анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатит В и С, обследование на инфекции, справка с наркодиспансера.

Согласно этому приказу к донорам предъявлялись следующие требования: возраст от 18 до 35 лет, отсутствие отклонений в нормальных антропометрических и фенотипических признаках, объем эякулята не менее 2 мл, концентрация сперматозоидов более 60 млн. в 1 мл эякулята, доля прогрессивно подвижных форм (категории А+В) более 50%, доля морфологически нормальных форм более 30%, МАР-тест, определяющий наличие антиспермальных антител, отрицательный и криотолерантность не менее 50%.

Сперма доноров хранится в специальных сосудах (дюарах) в замороженном состоянии, не теряя своих качеств. Перед использованием сперма проходит карантинизацию в течение шести месяцев. Врач-лаборант оценивает основные показатели спермы до процесса криоконсервации и после размораживания. Программы с донорской спермой проводятся с соблюдением всех медицинских и законодательных актов.

Результаты

Средний возраст действующих доноров Института Репродуктивной Медицины составил 32 года. Заморозка биоматериала производится при показателях более 60

млн. в 1 мл и 50% прогрессивно подвижной фракции. В среднем, в месяц замораживается 30 порций донорской спермы, при этом расходуется в среднем 25 порций. Таким образом, количество донорского материала ежемесячно восполняется.

Опрос показал, что основной мотивацией потенциальных доноров стал альтруизм (у 33% опрошенных), 36% указали денежную компенсацию и 31% желание оставить после себя большее потомство (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, 18 доноров указали альтруизм основной причиной, побуждающей их быть донорами. Однако лишь 9% всех опрошенных были согласны продолжать донацию при условии отмены материальной компенсации за сдачу биоматериала.

Таблица 1 – Мотивация доноров биоматериала

Факторы мотивации	Число доноров	Процентная доля
Альтруизм	18	33%
Материальный фактор	20	36%
Желание оставить потомство	10	18%
Другое	7	13%
Всего	55	100%

пенсации, вероятно, повлечет за собой уменьшение числа доноров.

В Казахстане, как и во многих других странах, практикуется анонимное донорство. Согласно закону, заказчики

Среди опрошенных 42% отнеслись положительно к вопросу отмены анонимности, но при этом всего 15% согласны были сами стать неанонимными донорами (рис. 1)

Обсуждение

Рассматривая мотивацию доноров, можно выделить два основных фактора: материальная компенсация и альтруизм – 36% и 33% соответственно. Такие же факторы мотивации отмечены в статье датских ученых Bay B. и соавт. [4], а также в работах Jadva V. [7] и Vanden Broeck U. [1]. Большинство действительных и потенциальных доноров не согласны сдавать свой биоматериал без денежного вознаграждения. Поэтому отмена или снижение финансовой ком-

имеют право получить информацию о национальности, и фенотипических параметрах анонимного донора, о результатах его медицинского и медико-генетического обследования. Как известно, в некоторых европейских странах



Рисунок 1 – Отношение доноров к вопросу отмены анонимности

отменена анонимность доноров, в Швеции с 1985 года, в Англии с 2005 года. И хотя автор Shuka U. утверждает, что после упразднения анонимности количество людей, желающих стать донорами, даже возросло [6], директор одного из крупнейших немецких банков спермы Andreas Hammel убежден, что анонимность необходима для защиты доно-

ров от материальных и моральных претензий со стороны заказчиков. Согласно статье Thorn P., лишь половина опрошенных доноров в Германии не возражают против отмены анонимности [9]. Также в публикации австралийского исследователя Riggs D. отмечено, что хотя многие доноры не против отмены анонимности, все же большинство из них

не согласны становиться неанонимными донорами [8]. Наш опрос также подтверждает эти данные.

Согласно исследованию, проведенному в США в 2009-2010 гг., дети, рожденные от доноров, хотя и знают о своем биологическом родителе [3]. Известно немало случаев, когда биологические дети имели к своим донорам материальные претензии. Неанонимное донорство нежелательно и для заказчиков биоматериала, большинство из которых предпочитают морально защитить своих детей, скрыв их генетическое происхождение.

Выводы

Мотивация для доноров спермы вопрос весьма многогранный и основывается, прежде всего, на материальной компенсации и на альтруизме. Большинство казахстанских доноров откажутся от дальнейшей сдачи своего биоматериала, если денежное вознаграждение будет упразднено.

Анонимность доноров необходима и для самих доноров, и для заказчиков. Это позволит избежать недоумений как для одной, так и для другой стороны. Поэтому упразднение анонимности, вероятно, приведет к значительному снижению числа доноров в Казахстане.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van den Broeck U., Vandermeeren M., Vanderschueren D., Enzlin P., Demyttenaere K., D'Hooghe T. A systematic review of sperm donors: demographic characteristics, attitudes, motives and experiences of the process of sperm donation. *Hum Reprod Update*. 2013 Jan-Feb; 19(1):37-51. doi: 10.1093/hum upd/dms 039. Epub 2012 Nov 11
2. Приказ и.о. Министра Здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 года №624 «Об утверждении Правил проведения донорства и хранения половых клеток»
3. Hertz R., Nelson M. K., Kramer W. Donor conceived offspring conceive of the donor: the relevance of age, awareness, and family form. *Soc Sci Med*. 2013 Jun;86:52-65. doi:0.1016/j.socscimed.2013.03.001. Epub 2013 Mar 14
4. Burr J. A. Anonymous or known donors? A brief discussion of the psychosocial issues raised by removing anonymity from sperm donors. *Hum Fertil (Camb)*. 2013 Mar; 16(1):44-7. doi:10.3109/14647273.2013.780664
5. Bay B., Larsen P. B., Kesmodel U. S., Ingerslev H. J. Danish sperm donors across three decades: motivation and attitudes
6. Shukla U., Deval B., Jansa Perez M., Hamoda H., Savvas M., Narvekar N. Sperm donor recruitment, attitudes and provider practices – 5 years after the removal of donor anonymity. *Hum Reprod*. 2013 Mar; 28(3):676-82. doi:10.1093/hum rep/des450. Epub 2013 Jan 12
7. Jadvá V., Freeman T., Kramer W., Golombok S. Sperm and oocyte donors experiences of anonymous donation and subsequent contact with donor offspring. *Hum Reprod* 2011; 26:638-646
8. Riggs D. The health and well-being implications of emotional work undertaken by gay sperm donors. *Fem Psychol* 2009; 19:517-533
9. Thorn P., Katzorke T., Daniels K. Semen donors in Germany: a study exploring motivations and attitudes. *Hum Reprod* 2008; 23:2415-2420. doi:10.1093/hum rep/den 279

REFERENCES

1. Van den Broeck U., Vandermeeren M., Vanderschueren D., Enzlin P., Demyttenaere K., D'Hooghe T. A systematic review of sperm donors: demographic characteristics, attitudes, motives and experiences of the process of sperm donation. *Hum Reprod Update*. 2013 Jan-Feb; 19(1):37-51. doi: 10.1093/hum upd/dms 039. Epub 2012 Nov 11
2. Prikaz i.o. Ministra Zdravoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 30 oktyabrya 2009 goda #624 «Ob utver-zhdenii Pravil provedeniya donorstva i hraneniya polovyih kletok»
3. Hertz R., Nelson M. K., Kramer W. Donor conceived offspring conceive of the donor: the relevance of age, awareness, and family form. *Soc Sci Med*. 2013 Jun;86:52-65. doi:0.1016/j.socscimed.2013.03.001. Epub 2013 Mar 14
4. Burr J. A. Anonymous or known donors? A brief discussion of the psychosocial issues raised by removing anonymity from sperm donors. *Hum Fertil (Camb)*. 2013 Mar; 16(1):44-7. doi:10.3109/14647273.2013.780664
5. Bay B., Larsen P. B., Kesmodel U. S., Ingerslev H. J. Danish sperm donors across three decades: moti-vation and attitudes
6. Shukla U., Deval B., Jansa Perez M., Hamoda H., Savvas M., Narvekar N. Sperm donor recruitment, atti-tudes and provider practices – 5 years after the removal of donor anonymity. *Hum Reprod*. 2013 Mar; 28(3):676-82. doi:10.1093/ hum rep/des450. Epub 2013 Jan 12
7. Jadvá V., Freeman T., Kramer W., Golombok S. Sperm and oocyte donors experiences of anonymous donation and subsequent contact with donor offspring. *Hum Reprod* 2011; 26:638-646
8. Riggs D. The health and well-being implications of emotional work undertaken by gay sperm donors. *Fem Psychol* 2009; 19:517-533
9. Thorn P., Katzorke T., Daniels K. Semen donors in Germany: a study exploring motivations and attitudes. *Hum Reprod* 2008; 23:2415-2420. doi:10.1093/hum rep/den 279

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚАЗАҚСТАНДЫҚ СПЕРМА ДОНОРЛАРЫ: ҚҰПИЯЛЫЛЫҚ ЖӘНЕ ДОНОРЛАРДЫ ҢНТАЛАНДЫРУ МӘСЕЛЕЛЕРІ

К. А. Гусейнова, А. М. Исенова, М. С. Шишиморова

*Репродуктивті медицина институты, ЭКО орталығы,
Қазақстан, Алматы*

ЭКО РМИ орталығында 2013 жылы 47 әлеуетті және 8 әрекеттегі сперма донорлары арасында сауалнама жүргізілген. Сауалнама нәтижелері негізгі ынталандыру факторлары материалдық факторы - 36%, альтуризм - 33% екенін көрсетті. Донорлардың тек 9% ғана қаржылық өтемақысыз донацияға келіскен. Көптеген донорлар (42%) құпиялылықты жоюға оң көзқараспен қараған, тек 15% ғана құпия емес донор болуға келіскен. Осылайша, құпиялылықты жою және материалдық өтемақыдан бас тарту Қазақстанда сперма донорлары үшін олардың санын біршама азайтуға себеп болады.

Түйін сөздер: биоматериал доноры, ынталандыру, қаржылық өтемақы, құпиялылықты жоюға қатынас.

SUMMARY

KAZAKH SPERM DONORS: ISSUES OF ANONYMITY AND DONORS MOTIVATION

K. A. Guseynova, A. M. Isenova, M. S. Shishimorova

*Institute of Reproductive Medicine, IVF center,
Kazakhstan, Almaty*

The poll was conducted among 47 potential and 8 existing sperm donors in IVF Center in 2013. The results showed that the main motivations for them were the material factor – 36% and altruism – 33%. However, only 9% were willing to donate without economic compensation. 42% of donors reacted positively to cancellation of anonymity, but only 15% were agreeing to become non-anonymous donors. Thus, it is unreasonable to abolish anonymity and financial compensation to sperm donors in Kazakhstan.

Keywords: biomaterial donors, motivation, financial compensation, attitude to the anonymity abolition.

ПЕРЕСМОТРЕННОЕ РУКОВОДСТВО ESHRE (ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО РЕПРОДУКЦИИ И ЭМБРИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА) ПО КАЧЕСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ В ЛАБОРАТОРИЯХ ЭКО, IVF1

REVISED ESHRE GUIDELINES (EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY) FOR GOOD PRACTICE IN IVF LABORATORIES, IVF1

(M. Cristina Magli, Etienne Van den Abbeel, Kersti Lundin,
Dominique Roynire, Josiane Van der Elst, Luca Gianaro)

В 2000 г. ESHRE выпустило руководство, установившее минимальные требования к любой лаборатории, предлагающей вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Это было сделано с целью внедрения системы контроля качества, охватывающей всех эмбриологов и работников ЭКО лабораторий, входящих в ESHRE, исходя из того, что эмбриолог несет ответственность за правильное и обоснованное использование вспомогательных репродуктивных технологий на лабораторном этапе. Строгое следование и дальнейшее развитие положений этого руководства принесет пользу не только пациентам, обращающимся в клиники ВРТ, но и профессионалам в области ВРТ, в том числе и самим эмбриологам.

Внедрение руководства по качественной практике в лабораториях ЭКО требует наличия программы управления качеством, объединяющей контроль качества, обеспечение качества и повышение качества. Это может быть осуществлено в результате разработки политики в области качества и последующего внедрения системы управления качеством, которая охватывает и объединяет функциональные блоки, процессы и процедуры, образующие ядро центра ВРТ.

В марте 2004 г. Европейский парламент выпустил Директиву 2004/23/ЕС «Об установлении стандартов качества и безопасности донорства, получения, тестирования, обработки, консервации, хранения и распределения человеческих тканей и клеток» (Европейский Союз, 2004 г.). Директива применяется к тканям и клеткам человека, включая свежие или замороженные репродуктивные клетки для введения в организм человека (см. Директиву 2004/23/ЕС, страница L102/48, 7 и Статью 1 «Цель», страница L102/51).

Директива со всей определенностью требует, чтобы организации, занимающиеся тканями, имели всеобъемлющую систему управления качеством. Требования, определенные в Директиве и приложенных к ней документах (Директивах Комиссии), в которых подробно изложены соответствующие технические указания, должны были быть применены государствами-членами Европейского Союза в сроки, определенные в Документах, и учтены в Национальных нормативных документах. Первая Директива Комиссии «О донорстве, получении и тестировании человеческих тканей и клеток» была опубликована 8 февраля 2006 г. (Европейский Союз, 2006 г.). Государства-члены должны были ввести ее в действие до 1 ноября 2006 г. Вторая Директива Комиссии «О технических требованиях к кодированию, обработке, консервации, хранению и распределению человеческих тканей и клеток» была принята 24 октября 2006 г. (Европейский Союз, 2006 г.). Государства-члены должны были ввести ее в действие до 1 сентября 2007 г.

С учетом этих соображений, руководство по качественной практике в лабораториях ЭКО, выпущенное ESHRE, не только отвечает потребностям эмбриологов в поддержке и руководстве их работой, но и может представлять собой основу для национальных компетентных органов, проводящих инспекции согласно Директиве. Настоящая версия «Руководства по качественной практике в ЭКО-лабораториях» основана на ранее выпущенном документе (Gianaroli et al., 2000), и ее следует рассматривать как дополнение к требованиям, сформулированным в Директиве о Тканях.

1. КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И РУКОВОДСТВО

1.1. Лабораторией должно руководить ответственное лицо с подтвержденной соответствующим дипломом квалификацией и опытом работы в медицине или биологии согласно национальным стандартам.

1.2. Обязанности директора лаборатории.

Директор лаборатории должен:

1.2.1. Обеспечить постоянную пригодность лабораторного комплекса к работе и его безопасность путем систематического контроля и планирования периодичности технического обслуживания.

1.2.2. Обеспечить наличие письменных инструкций для всех процедур и их надлежащее выполнение персоналом лаборатории.

1.2.3. Периодически пересматривать, обновлять инструкции, обеспечить наличие в лаборатории только последней обновленной версии инструкций.

1.2.4. Обеспечить выполнение всех процессов в соответствии с системой контроля качества.

1.2.5. Обеспечить нахождение на рабочем месте персонала, имеющего необходимый опыт для выполнения работ, в объеме предлагаемых методик.

1.2.6. Обеспечить обязательный инструктаж нового сотрудника, прохождение его через полноценную программу ориентации и вхождения в работу. Курс обучения новичков должны проводить опытные эмбриологи и руководитель лаборатории.

1.2.7. Организовать и контролировать обучение и повышение квалификации персонала лаборатории.

1.2.8. Определить индивидуальную ответственность и ее границы для каждого сотрудника в форме письменных инструкций, которые должны быть известны и приняты всеми сотрудниками.

2. ПРИКАЗЫ, ИНСТРУКЦИИ И ПРОТОКОЛЫ ПРОЦЕДУР

2.1. Все инструкции по лабораторным процедурам

должны включать в себя условие строгой идентификации пациентов, их гамет и эмбрионов, а также сохранение конфиденциальности информации о пациентах.

2.2. В лаборатории должна находиться только обновленная версия подробных инструкций и протоколов для всех процедур.

2.3. Протоколы для каждой процедуры, выполняемой в лаборатории, должны быть подписаны и датированы.

2.4. Должны иметься письменные инструкции о мероприятиях и оформлении документов в случае выявления неправильной или неполной идентификации биологического материала или документов, а также при любых несоответствиях, чрезвычайных или неблагоприятных ситуациях.

2.5. Лабораторные и клинические результаты (частота оплодотворения, частота наступления беременности и т.п.) должны регулярно обновляться, анализироваться и быть доступными для всего персонала.

2.6. Должен вестись специальный журнал учета, позволяющий проводить регулярную оценку результатов, включая показатели работы каждого отдельного работника.

2.7. Любые связи с сотрудниками других подразделений (клиницистами, генетиками, медицинскими сестрами, администрацией) должны быть определены письменными инструкциями.

2.8. С учетом высокого уровня внимания, необходимого во время работы эмбриологов и другого персонала лаборатории, любые связи с лабораторией (например, телефонные звонки должны быть сведены к минимуму).

3. БЕЗОПАСНОСТЬ ЛАБОРАТОРИИ

3.1. План лаборатории

Эмбриологическая лаборатория должна иметь достаточно места для осуществления качественной лабораторной практики, она должна располагаться как можно ближе к процедурному блоку, в котором проводятся клинические процедуры.

При вводе лаборатории в эксплуатацию необходимо предусмотреть использование последних разработок в области оборудования и планировки помещений. Следует уделить внимание эргономике работы специалиста: высота стола, регулируемые кресла, высота окуляра микроскопа, эффективное использование пространства и поверхностей, достаточное кондиционирование воздуха с регулируемой влажностью и температурой — все это способствует созданию рабочей среды, сводящей к минимуму отвлечение внимания и утомление. Следует также учесть местные требования гигиены труда и техники безопасности.

Более конкретно:

– устройство лаборатории должно обеспечивать асептические условия и оптимальное обращение с гаметами и эмбрионами на всех этапах работы;

– рекомендуется НЕРА-фильтрация (высокоэффективная задержка частиц, содержащихся в воздухе) и удаление VOC (летучих органических соединений) из воздуха, подаваемого в лабораторию и в помещения, где проводятся клинические процедуры. Кроме того, в лаборатории должно быть создано избыточное давление воздуха для предупреждения загрязнения из внешних помещений;

– вблизи лаборатории должны быть расположены

комнаты для переодевания, в которых должно быть оборудование, необходимое для мытья рук;

– доступ в лабораторию должен быть ограничен и разрешен только определенному персоналу;

– рекомендуется организовать сквозные пути доставки всех материалов, в том числе и расходных материалов, используемых в лаборатории;

– расположение складских площадей и оборудования лаборатории (например, инкубаторов, центрифуг и криооборудования) должно быть логически спланировано с учетом эффективной и безопасной работы внутри каждой рабочей зоны;

– для административной работы, такой как ведение записей и ввод данных в компьютер, должно быть предусмотрено специальное офисное пространство;

– общая влажная зона, в которой производится мытье инструментов и оборудования, стерилизация и т.п., должна быть отделена от эмбриологической лаборатории. Более того, исследования, при проведении которых используются фиксаторы, должны производиться в отдельном помещении, предпочтительно – под вытяжным колпаком.

3.2. Лабораторное оборудование

– лабораторное оборудование должно соответствовать работам, выполняемым в лаборатории, легко обрабатываться (мытья, протираться и т.п.) и дезинфицироваться;

– оборудование, обеспечивающее определенные параметры технологического процесса, например инкубаторы и оборудование для хранения замороженных эмбрионов, должно иметь соответствующую тревожную сигнализацию и систему мониторинга;

– должен иметься автоматический резервный аварийный генератор на случай отключения энергоснабжения;

– рекомендуется иметь, как минимум, два инкубатора; газовые баллоны должны находиться за пределами лаборатории или в отдельном помещении с автоматической резервной системой подачи газов;

– инкубаторы следует часто мыть и стерилизовать; резервуары с азотом следует мыть и проводить их санитарную обработку, как минимум, один раз в год;

– данные о регулярном и внеочередном техническом обслуживании должны документироваться и сохраняться;

– должны иметься устройства для поддержания постоянной температуры сред, гамет и эмбрионов в то время, когда они находятся вне инкубаторов (теплые поверхности, обогреватели и т.п.);

– проверка устройств, используемых для поддержания температуры и концентрации CO₂, с помощью калиброванных термометров, анализаторов CO₂ и/или pH-метров должна проводиться регулярно. Необходимо документировать и сохранять результаты этих измерений, а также показания цифровых индикаторов всех приборов;

– инструкции по эксплуатации всех приборов должны находиться в лаборатории в доступных местах;

– в лаборатории должны иметься письменные инструкции относительно действий, которые необходимо предпринять в случае обнаружения неисправности оборудования.

3.3. Инфекционные агенты

Все вспомогательные репродуктивные технологии

связаны с работой с биологическим материалом, что сопряжено с потенциальной опасностью заражения персонала, а также гамет или эмбрионов других пациентов (перекрестное заражение). Каждое подразделение должно разработать и утвердить правила по обеспечению безопасности и предотвращения перекрестного заражения с учетом национальных и/или местных предписаний по технике безопасности. В этой связи:

- рекомендуется проведение вакцинации персонала против гепатита В и других вирусных инфекций, против которых имеются вакцины;

- следует постоянно проводить скрининг пациентов и доноров гамет для выявления ВИЧ, гепатитов В и С, а также других заболеваний, передаваемых половым путем; этот скрининг должен осуществляться до начала проведения процедур или криоконсервации биологических материалов, в соответствии с Директивой Комиссии 2006/17/ЕС, Приложение III;

- несмотря на то, что с каждым биологическим образцом следует обращаться как с потенциально инфицированным, необходимо ввести порядок, при котором весь персонал лаборатории должен быть заранее проинформирован обо всех случаях возможного поступления инфицированного биологического материала, если такие сведения имеются у кого-либо из сотрудников центра.

Лечение пациентов – носителей ВИЧ или гепатитов В/С должно проводиться только в лабораториях, имеющих специально выделенные помещения, в которых соблюдаются надлежащие меры безопасности. Альтернативно пациентов с положительными анализами на ВИЧ или гепатиты В/С можно объединить в специфические группы, после работы с которыми производится тщательная очистка и дезинфекция лаборатории.

При работе с зараженными образцами следует использовать бокс с ламинарным потоком воздуха класса II, который защищает как оператора, так и образец биологического материала.

В таких безопасных условиях частота передачи болезни через сперму мужчин – носителей ВИЧ или гепатита В/С их партнерам очень мала (Englert et al., 2004; Sauer, 2005), причем до настоящего времени не зарегистрировано случаев заражения сотрудников, работавших с такими материалами. В литературе опубликовано лишь одно сообщение о нозокомиальном (внутрибольничном) заражении гепатитом С после искусственного оплодотворения (Lesourd et al., 2000).

3.4. Защитные меры

Со всеми биологическими жидкостями (фолликулярной жидкостью, спермой и т.п.) следует работать как с потенциально инфицированной. Целью защитных мер является как защита персонала лаборатории, так и обеспечение асептических условий для гамет и эмбрионов. Процедуры следует проводить с соблюдением следующих требований, но не ограничиваясь только ими:

- использование специальной лабораторной спецодежды;

- использование, если это необходимо, нетоксичных (не обработанных тальком) перчаток и масок;

- использование средств защиты глаз и лица, а также криоперчаток при работе с замороженным материалом;

- использование лабораторных столов с вертикальным ламинарным потоком воздуха;

- использование механических пипеток;

- использование вытяжных шкафов при работе с фиксаторами;

- использование одноразовых материалов, а после употребления – немедленное их уничтожение таким способом, который предохраняет сотрудников лаборатории, а также технический, обслуживающий и проводящий уборку персонал от воздействия инфекционных агентов.

С иглами и другими острыми инструментами следует обращаться предельно осторожно и уничтожать их, помещая в специальные контейнеры. Если это возможно, избегать использования в лаборатории стеклянной посуды, в противном случае выбрасывать пастеровские пипетки и битое стекло в специальные контейнеры.

В лаборатории строго запрещены прием пищи, напитков, курение.

Использование макияжа и сильных духов также строго запрещено.

Перекрестное заражение путем переноса инфекции от одного пациента к другому может происходить во время процедуры криоконсервации, если капилляры со спермой, с ооцитами или эмбрионами заполняют посредством погружения капилляра в сперму или в среду, содержащую гаметы или эмбрионы пациента, а затем без проведения дезинфекции наружных поверхностей закупоривают и погружают в жидкий азот (Tedder et al., 1995). Рекомендуется хранить биологический материал, находящийся в криоконсервационных капиллярах/виалах, так, чтобы исключался контакт хранимого материала с жидким азотом.

Для выполнения этого требования были созданы специальные безопасные криоконсервационные капилляры. Образцы, про которые точно известно, что они заражены, следует хранить именно в таких в высшей степени безопасных капиллярах и, предпочтительно, в специально выделенных резервуарах. Образцы, содержащие биологические жидкости, например, семенную плазму, следует криоконсервировать также в специальных высокобезопасных капиллярах.

Другим способом, позволяющим исключить контакт с жидким азотом, является хранение образцов в парах жидкого азота. В настоящее время существуют резервуары, специально сконструированные для этой цели (Bielanski, 2005).

4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, ИХ ГАМЕТ И ЭМБРИОНОВ

4.1. Перед началом любой процедуры должно быть получено информированное согласие пациента.

4.2. Клинические и серологические анализы непосредственно перед началом процедуры ЭКО следует повторить с целью выявления случайно пропущенных вирусных инфекций.

4.3. В лаборатории должны быть письменные инструкции, подробно описывающие различные этапы процедуры ЭКО, включая весь лабораторный процесс, причем в них должны быть представлены протоколы, перечень оборудования и используемых материалов.

Таким способом можно обеспечить воспроизводимость результатов и соответствие организации работы требованиям к обращению с гаметам и эмбрионами.

4.4. Соблюдение правил, относящихся к правильному обращению и идентификации гамет и эмбрионов, должно быть подтверждено системой проверок или (там, где это необходимо) двойных проверок другим лицом.

Любой материал, полученный от пациентов, то есть пробирки с кровью, фолликулярной жидкостью и контейнеры со спермой, должен иметь личный идентификационный код пары, проходящей лечение.

Размещение материала в инкубаторах должно быть организовано так, чтобы можно было легко идентифицировать эмбрионы, ооциты и сперму.

Идентификацию личности пациента следует выполнять на критических стадиях: перед забором яйцеклетки, получением спермы и перед переносом эмбрионов.

Двойные проверки рекомендуются, по крайней мере, на этапах: инсеминации ооцитов, переноса эмбрионов, замораживания и оттаивания эмбрионов.

Необходимо обязательно документировать проведение всех этапов в карте каждого пациента.

Должна быть четко зарегистрирована личность (ФИО) сотрудника, работающего с образцами биологического материала на каждом этапе лабораторного процесса — от получения до конечного размещения, с указанием даты и времени. Эти действия обеспечивают возможность отслеживания биологического материала в течение всего периода его пребывания в лаборатории и в последующем.

4.5. Обязательным является проведение целенаправленного тренинга персонала лаборатории по выполнению этих требований.

5. ПРИГОТОВЛЕНИЕ КУЛЬТУРАЛЬНЫХ СРЕД И КОНТРОЛЬ ИХ КАЧЕСТВА

5.1. Одноразовые расходные материалы и реагенты

Культуральные среды должны соответствовать требованиям, предусмотренным для культур тканей, желательно, чтобы они были испытаны на эмбрионах мышей, а уровень их чистоты должен соответствовать решаемой задаче. Рекомендуется использовать культуральные среды промышленного производства, прошедшие контроль качества. Если используются среды промышленного производства, очень важно убедиться в том, что производители используют валидный контроль качества; если нет, то такая проверка должна быть проведена в лаборатории. Кроме того, следует проверять целостность упаковок и соблюдение условий доставки. Документация о проверке качества с использованием адекватной системы биоанализа должна поставляться производителем для любой культуральной среды. Следует проверять сопроводительную документацию, поступившую вместе с доставленной партией.

Реагенты и среды обязательно должны использоваться до истечения указанного производителем срока годности.

Для хранения сред и реагентов должны иметься соответствующие холодильники.

Если культуральные среды изготавливаются в лабо-

ратории, рекомендуется следующее.

5.2. Вода, используемая для приготовления культуральных сред, должна быть особой чистоты.

Если вода очищается на месте, должны иметься утвержденные инструкции по контролю качества системы водоснабжения, включающие санитарную обработку системы, регулярную замену картриджей и замену других деталей, скрининг на эндотоксины и бактерии.

Если закупается вода, качество которой件годно для культивирования тканей, должен быть строгий контроль за ее хранением и использованием, в частности в отношении соблюдения температурного режима и срока годности.

5.3. Реагенты должны быть предназначены исключительно для использования в культуральных средах.

Все номера партий реагентов, растворов и одноразовых материалов, используемых для приготовления сред, следует систематически документировать, отмечая дату начала их использования.

5.4. Не рекомендуется использовать донорскую сыворотку или фолликулярную жидкость. В том случае, если они используются в культуральных средах, следует провести обследование доноров в соответствии с местными стандартами обследования для доноров крови.

Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) может поступать только от доноров, подвергнутых выше описанному обследованию. Коммерческие поставщики ЧСА или сред, содержащих белок, полученный из человеческой сыворотки, должны предоставить соответствующие документы, подтверждающие проведение такого обследования.

При использовании донорской сыворотки или фолликулярной жидкости должны быть предусмотрены соответствующие карантинные мероприятия.

5.5. Все среды для культивирования, приготовленные в лаборатории, также, как среды промышленного производства, должны проходить контроль качества, включая тестирование на бактерии и эндотоксины с использованием предусмотренной системы биоанализа.

5.6. Использование минерального масла

Ооциты и эмбрионы можно культивировать под сбалансированным (эквilibрированным) минеральным маслом. Масло используется для поддержания необходимой температуры, осмотического давления и pH во время кратковременных манипуляций с ооцитами и эмбрионами.

Поставка сред промышленного производства, должна сопровождаться предоставлением документации о проведенном контроле качества, включая использование адекватной системы биоанализа.

5.7. Сведения о партии каждой культуральной среды и минерального масла должны быть зарегистрированы в рабочем протоколе пациента и должны быть отмечены на каждом этапе процедуры.

6. РАБОТА С ЭМБРИОНАМИ, ООЦИТАМИ И СПЕРМАТОЗОИДАМИ

Лабораторные процедуры, связанные с работой с эмбрионами и гаметам во вспомогательных репродуктивных технологиях, должны быть стандартизованы. Процедуры должны быть легко выполнимыми, простыми и эффективными. Их следует выполнять в вытяжном шка-

фу с ламинарным потоком воздуха, оборудованном нагреваемыми столиками и поверхностями. Для образцов, зараженность которых документирована, следует использовать вытяжные шкафы класса II, так как они также защищают и оператора. Следует использовать только асептические технологии.

6.1. Должны быть приняты меры для обеспечения того, чтобы ооциты и эмбрионы во время работы/наблюдения находились при температуре 37°C, что достигается путем использования обогреваемых поверхностей или других систем.

6.2. Всегда, когда это возможно, для работы с биологическими жидкостями/клетками следует использовать одноразовые расходные материалы, качество которых соответствует требованиям по культивированию тканей (см. Директиву Комиссии 2006/17, страница L 38/50, относительно медицинских приборов и Директиву Комиссии 2006/86, страницы L 294/34 и L 294/38, с. 6, относительно критических реагентов и материалов).

6.3. Устройства для пипетирования (пипетки Пастера, отсасывающие пипетки, наконечники и т.п.) следует использовать только однократно. Их ни в коем случае нельзя использовать больше чем для одного пациента, и сразу же после использования они должны быть выброшены.

6.4. На одном рабочем месте ни в коем случае не должна производиться одновременная обработка материала более, чем от одного пациента. С каждым образцом биологического материала следует работать отдельно, и обработка этого образца должна быть завершена до перехода к следующему образцу.

6.5. В идентификационной информации, указанной на планшете/чашке/пробирке с культурой, должны быть перекрестные ссылки на пациента и документацию пациента.

Должны быть прописаны процедуры, обеспечивающие точную идентификацию пациента на всех этапах.

Маркировка планшет/чашек Петри/пробирок, содержащих ооциты, эмбрионы или сперму, должна быть стойкой (при этом следует избегать использования маркеров с сильным запахом).

6.6. Содержимое инкубаторов должно быть организовано так, чтобы облегчить идентификации эмбрионов, ооцитов или спермы каждого пациента.

На каждом этапе следует регистрировать дату, время и личность сотрудника, выполнявшего процедуру. Эта информация будет особенно полезной в случае повторного обращения пациентов.

6.7. Перед забором биологического материала следует провести идентификацию личности пациента.

6.8. Все приведенные выше пункты следует применять также к размороженным гаметам и эмбрионам, за исключением требований к температуре во время размораживания, которая может варьировать в зависимости от используемого протокола.

7. ПОЛУЧЕНИЕ ООЦИТОВ

Поскольку мейотическое веретено начинает деполимеризоваться при температуре около 35°C, ооциты необходимо хранить в условиях как можно более близких к температуре тела (около 37°C). После индуцированной

снижением температуры деполимеризации веретено может снова спонтанно собираться при повышении температуры, но ошибки в этом процессе могут стать причиной анеуплоидии (Pickering et al., 1990).

7.1. В лаборатории должно иметься оборудование, обеспечивающее возможность поддержания температуры на уровне 37°C, даже в том случае, если лаборатория и помещения для забора яйцеклеток находятся в разных местах. Чашки Петри, пробирки для сбора фолликулярной жидкости и работы с яйцеклетками, а также рабочие поверхности должны быть предварительно нагреты до 37°C.

7.2. Должны иметься подробные письменные описания процедур получения и культивирования ооцитов.

7.3. Аспираты фолликулярной жидкости проверяют – при увеличении S8-60, на наличие комплексов «ооцит-кумулус», используя стереоскопический микроскоп, который оборудован подогреваемым предметным столиком и осветителем, обеспечивающим исследование в проходящем свете. Насколько это возможно, следует максимально сократить воздействие света на ооциты.

7.4. Следует четко определить морфологические критерии для описания качества и зрелости ооцитов, а также способ их наблюдения. Морфологическая оценка полученных ооцитов должна быть документирована в рабочем протоколе пациента.

7.5. Если используются донорские ооциты, должна быть обеспечена прослеживаемость (история их получения) в соответствии с правилами, принятым в лаборатории. При замораживании донорских ооцитов следует использовать специальный Европейский код, вступление которого в силу предусмотрено в конце 2008 г.

8. ПОДГОТОВКА СПЕРМЫ

Перед началом лечебного цикла следует провести анализ спермы в соответствии с протоколами, описанными в руководстве ВОЗ (WHO, 1999).

8.1. Образец спермы собирают в стерильный пластиковый контейнер без использования спермицидных презервативов, кремов или смазок. На контейнере должна быть четко написана фамилия мужчины и его партнерши. После сбора эякулят следует как можно быстрее доставить в лабораторию, предпочтительно – в пределах 1 часа после сбора, при этом следует исключить воздействие экстремальных температур (WHO, 1999).

8.2. Следует регистрировать и сохранять данные о типе использованного контейнера (если он отличается от обычного), времени и месте сбора эякулята (с особой отметкой для образцов, полученных за пределами клиники) и промежутке времени между сбором и началом работы с образцом.

8.3. Если используется донорская сперма, следует зарегистрировать необходимую идентификационную информацию (код донора/код клиники). Присвоение специального Европейского кода предусмотрено с конца 2007 г. с вводом его в действие в 2008 г. Начиная с этого времени необходимо использовать специальный Европейский код.

8.4. Должны иметься письменные описания процедур, которые включают:

- тип среды
- методику обработки спермы (например, swim up или центрифугирование в градиенте плотности)
- соотношение объема эякулята и среды
- время и силу центрифугирования
- время и условия инкубирования

8.5. Следует документировать способ обработки спермы, включая подробные сведения о любых отклонениях от стандартного лабораторного протокола.

8.6. Следует регистрировать параметры спермы до и после обработки и любые разведения, выполненные до инсеминации.

8.7. В случае получения сперматозоидов инвазивным путем оставшийся после инсеминации материал следует подвергнуть криоконсервации для использования в следующих циклах ВРТ; это позволит избежать повторного инвазивного вмешательства.

8.8. Сперму следует защищать от воздействия экстремальных температур (Mortimer, 2005):

- если суспензия сперматозоидов охладится до температуры ниже 20°C, возникнет холодовой шок, который вызовет изменения в фосфолипидных структурах мембраны сперматозоида;
- если температура превысит физиологическую норму, сперматозоиды будут необратимо повреждены.

9. ИНСЕМИНАЦИЯ ООЦИТОВ

9.1. Подготовка сперматозоидов к инсеминации

9.1.1. Способ подготовки определяют в зависимости от конкретного образца. Полезной может быть пробная (до начала лечебного цикла) обработка спермы с целью выбора наиболее подходящей методики. Обработка спермы позволяет:

- сконцентрировать и отобрать активные подвижные сперматозоиды;
- удалить семенную плазму, дебрис и другие загрязнения;
- удалить аномальные формы сперматозоидов.

9.1.2. Следует заготовить замороженный резервный образец для тех пациентов, у которых возможны затруднения со сбором спермы.

9.1.3. Для подготовки спермы используют различные методы. Наиболее часто используется методика всплытия и центрифугирование в прерывистых градиентах плотности.

Стандартные протоколы обработки спермы должны быть подробными. Во избежание увеличения концентрации активных форм кислорода, следует не проводить избыточного центрифугирования, особенно в случае олигоспермии (Twigg et al., 1998).

9.1.4. Культуральные среды, используемые для приготовления суспензии сперматозоидов, содержат бикарбонатный буфер, поэтому они чувствительны к сдвигам pH, которые развиваются под воздействием атмосферного воздуха в течение более чем двух минут (Mortimer and Mortimer, 2005). Кроме того, продолжительное воздействие высокоскоростных потоков воздуха вызывает снижение температуры суспензии. Поэтому процедуру подготовки спермы к инсеминации необходимо выполнять в условиях максимального контроля за температурой и pH.

9.2. Стандартная инсеминация в ЭКО

9.2.1. Следует зарегистрировать время инсеминации и концентрацию спермы.

9.2.2. Количество сперматозоидов должно быть достаточно большим для того, чтобы обеспечить оплодотворение ооцита, но не чрезмерным, что может нарушить развитие эмбриона.

9.2.3. При проведении инсеминации рекомендуется провести двойную проверку идентичности.

9.3. Процедура внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ)

9.3.1. Подготовка ооцитов для ИКСИ. Удаление кумулюса – клеток «короны» (КК).

Ооциты очищают от окружающего кумулюса и клеток «короны» с помощью обработки их гиалуронидазой, в большинстве случаев – с последующей механической очисткой путем пипетирования. Концентрация и длительность воздействия фермента должны быть ограничены. Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать повреждения ооцитов, которое может произойти из-за слишком энергичного пипетирования или из-за использования пипетки слишком малого диаметра.

9.3.2. Процедура инъекции

Должны быть зарегистрированы время начала и окончания процедуры. Во время ИКСИ важны следующие моменты:

- оценка и регистрация зрелости и морфологии каждого ооцита,
- отбор и иммобилизация жизнеспособных сперматозоидов,
- правильное размещение ооцита перед инъекцией,
- разрыв оолеммы перед введением сперматозоида в ооцит.

Для облегчения манипуляций со сперматозоидами и для регулирования количества жидкости в инъекционной игле можно использовать вязкие вещества, такие как поливинилпирролидон (ПВП), что позволяет ограничить объем веществ, инъецируемых в ооцит.

Важно выбрать жизнеспособные сперматозоиды, что оценивается по их подвижности. Если в эякуляте присутствуют только нежизнеспособные сперматозоиды, можно попытаться получить и использовать тестикулярные сперматозоиды.

После процедуры держатели и инъекционные иглы должны быть уничтожены.

Во время проведения ИКСИ рекомендуется двойная проверка идентичности.

10. ОЦЕНКА ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

10.1. Все ооциты, которые были инсеминированы или микроинъецированы, необходимо исследовать на наличие и количество пронуклеусов, а также полярных телец через 16-20 ч. после инсеминации.

10.2. С целью проверки нормальности оплодотворения и морфологии пронуклеусов исследование должно быть проведено при большом увеличении (не менее S200) с помощью инвертированного микроскопа, оборудованного оптикой Хофмана или аналогичной ей.

10.3. Следует зарегистрировать морфологический статус каждого ооцита и каждой зиготы.

10.4. Ооциты с одним или более чем двумя пронуклеусами следует культивировать отдельно от нормально оплодотворенных ооцитов. Партеногенетически активированные ооциты могут развиваться в бластоциты; в случае переноса они могут быть причиной неоправданного ожидания имплантации. Ооциты с тремя пронуклеусами также могут развиваться, и в редких случаях плоды донашиваются до родов, но погибают в раннем постнатальном периоде. Кроме того, человеческие триплоиды, возникшие в результате полиспермного оплодотворения (которое является основной причиной триплоидии), часто перерождаются в частичный пузырный занос, который может стать причиной хориокарциномы (Jauniaux, 1999; Zaragoza et al., 2000).

10.5. Ооциты, не имеющие признаков оплодотворения в ожидаемый промежуток времени, следует сохранить в культуре и наблюдать за ними в связи с возможностью позднего образования пронуклеусов.

10.6. Нормально оплодотворенные ооциты переносят из среды, где производилась инсеминация, в новые чашки Петри с предварительно уравновешенной свежей культуральной средой.

11. КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ

Преимплантационные эмбрионы очень чувствительны к стрессу, связанному с изменениями в культуре, который вызывает нарушение в метаболических процессах и сопровождается расстройствами функции клетки, продукции энергии и экспрессии генов (Lane and Gardner, 2005). Поэтому следует принимать все возможные меры предосторожности для поддержания адекватных условий температуры и рН, обеспечивая, таким образом, защиту гомеостаза эмбриона.

11.1. Оценку эмбрионов следует проводить при большом увеличении (не менее S200, предпочтительно S400) с помощью инвертированного микроскопа с оптикой Хофмана или аналогичной ей. Оценка должна включать, но не обязательно ограничиваться следующим: число клеток, выраженность фрагментации, размер и внешний вид цитоплазмы бластомеров, состояние ядра (наличие одного или нескольких ядер в одном бластомере).

11.2. На момент переноса должна быть оценена и документирована стадия развития эмбриона. Эмбрионы можно выращивать до 5-6-го дня с тем, чтобы проводить перенос эмбрионов на стадии бластоцисты. Такое культивирование обычно проводится посредством последовательного использования разных сред. Имеющиеся в литературе данные не подтверждают ожидаемого увеличения частоты наступления беременности или рождения живых младенцев при культивировании эмбрионов до стадии бластоцисты (Blake et al., 2005), но, очевидно, что перенос эмбрионов на стадии бластоцисты может давать определенные преимущества для некоторых групп пациентов.

11.3. В некоторых странах максимальное число эмбрионов, которое может быть перенесено, регламентировано местным или национальным законодательством. Рекомендуется переносить не более двух эмбрионов. В случае, если переносятся бластоцисты, их количество обязательно должно быть ограничено двумя. В тех

случаях, когда планируется перенести два или более эмбриона, супружескую пару следует подробно проинформировать о рисках, связанных с многоплодной беременностью. В качестве общей рекомендации настоятельно рекомендуется придерживаться политики переноса одного эмбриона.

В настоящее время перенос одного эмбриона является обязательным в целом ряде стран и широко практикуется в странах, не принявших такое ограничение. В недавно выпущенном обзоре Кохрановского Сотрудничества сделан вывод о том, что перенос одного эмбриона значительно снижает риск многоплодной беременности, но одновременно снижает и вероятность рождения живых детей в лечебном цикле ЭКО (Pandian et al., 2005). Установлено, что последующий перенос одного размороженного эмбриона обеспечивает частоту живорождений, сопоставимую с таковой при переносе двух эмбрионов (Pandian et al., 2005). Заслуживают внимания данные рандомизированных контролируемых исследований, которые показали сходную кумулятивную частоту живорождений (включая результаты переносов замороженных-размороженных эмбрионов) у молодых женщин при переносе одного эмбриона и переносе двух эмбрионов (Thurin et al., 2004; Lukassen et al., 2005).

Оставшиеся после переноса эмбрионы можно подвергнуть криоконсервации, передать для исследований или уничтожить, согласно желанию пары и национальному законодательству.

11.4. Документы о переносе эмбрионов пациенту должны быть датированными и подписанными. Они должны содержать:

- номера партий и типы сред, использованных для переноса,
- время, прошедшее от получения ооцита до переноса,
- время, прошедшее от инсеминации ооцита до переноса эмбриона,
- количество и стадия развития эмбрионов на момент переноса,
- судьба оставшихся эмбрионов,
- тип катетера, использованного для переноса,
- фамилия врача, выполнившего перенос,
- фамилия эмбриолога, заполнявшего катетер,
- замечания относительно клинической процедуры: был ли перенос легким, трудным, наличие крови и т.п. (не обязательно).

11.5. Если лаборатория находится на некотором расстоянии от помещения, где производится перенос эмбрионов, необходимо использовать аппаратуру, которая позволяет обеспечить поддержание необходимой температуры и рН на время транспортировки эмбрионов.

11.6. Для переноса эмбрионов следует использовать стерильные одноразовые катетеры (см. Директиву Комиссии 2006/17 по медицинским приборам, страница L 38/50, и Директиву Комиссии 2006/86 по критическим реагентам и материалам, страницы L 294/34 и L 294/38, с. 6).

11.7. В момент заполнения катетера рекомендуется двойная проверка идентичности.

11.8. Перед переносом эмбрионов следует провести двойную проверку идентичности личности пациента.

12. КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ГАМЕТ И ЭМБРИОНОВ

Замораживание можно выполнить на стадии гамет, зигот, эмбрионов на ранних стадиях дробления (день 2 или день 3), в день 4 или на стадии бластоцист. Эмбрионы с большой степенью фрагментации, очень медленным дроблением или его остановкой не следует замораживать из-за низкой выживаемости после оттаивания, о чем сообщалось в ряде работ (Gianaroli et al., 2000).

В некоторых странах применение криоконсервации регулируется законом и/или согласием пациента.

12.1. Методики и оборудование для криоконсервации должны иметься в каждом центре ЭКО, что позволяет обеспечить:

- сохранение оставшихся после переноса эмбрионов;
- возможность отсроченного переноса эмбрионов во время следующего менструального цикла, в тех случаях, когда пациентка не смогла пройти процедуру или существует риск развития у нее синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ);

– хранение эмбрионов, полученных от донорских ооцитов, с целью обеспечения шестимесячного карантина с тем, чтобы до переноса эмбрионов можно было повторно обследовать потенциальных доноров на инфекционные заболевания.

Если лаборатория проводит криоконсервацию, должна существовать система обнаружения низкого уровня жидкого азота в резервуарах и высокого уровня азота в воздухе. По этой причине рекомендуется хранить резервуары с азотом в специально отведенных, контролируемых помещениях.

12.2. На сегодняшний день разработано несколько протоколов криоконсервации, включая протоколы медленного замораживания и протоколы витрификации, а также варианты протоколов с учетом стадии развития эмбриона, типа криопротектора и скорости охлаждения.

12.3. Для снижения риска передачи инфекции через жидкий азот гаметы и эмбрионы следует хранить в специальных контейнерах (например, капиллярах, виалах/флаконах и т.п.), которые можно эффективно герметизировать.

Перемещение образцов в контейнеры должно производиться с использованием метода, который исключает заражение окружающей среды.

Перед замораживанием следует выполнить тщательную герметизацию.

12.4. Пациенты, чьи гаметы или эмбрионы подлежат обработке или криоконсервации, должны быть исследованы согласно предписаниям Директивы Комиссии 2006/17/ЕС, приложение III, т.е. на ВИЧ 1 и 2 и на гепатиты В и С.

Если известно, что пациент является источником инфекции, необходимо использовать систему отдельного хранения.

Пациенты, которым перенесены размороженные эмбрионы, в идеале в дальнейшем должны быть подвергнуты обследованию на ВИЧ 1 и 2, гепатит В и С.

12.5. Документация на хранящиеся эмбрионы должна включать:

- метод замораживания и размораживания,
- тип и номер партии использованного криопротектора,

- стадию развития эмбриона,
- количество эмбрионов в каждом капилляре/виале (не должно превышать двух),
- количество капилляров/виал, сохраняемых для каждого пациента.

12.6. Капилляры/виалы, содержащие биологический материал, должны быть разборчиво помечены стойким маркером с указанием специального идентификационного кода пациента и/или номера документа, в котором содержатся подробные данные этого пациента.

12.7. Все репродуктивные клетки, предназначенные для использования в организме человека, должны сохраняться в соответствии с требованиями, установленными Европейской Директивой, относительно прослеживаемости (истории появления) и кодирования. Эти правила применимы к свежим и замороженным клеткам, но в случае замороженных клеток донора, не являющегося партнером, следует использовать специальный европейский код (еще не принят Европейской Комиссией; вступление в силу предполагается в 2008 г.).

12.8. Данные о сохраняемом материале должны иметься в индивидуальных документах пациента и в документах, отражающих наличие образцов в каждом из резервуаров с жидким азотом.

12.9. Должен проводиться ежегодный аудит находящихся в хранилище гамет и эмбрионов – сравнение содержания перекрестных ссылок с документами хранилища.

12.10. Документы хранилища должны содержать точные и подробные сведения о находящихся в нем виалах/флаконах/капиллярах.

12.11. Документация, относящаяся к процедуре замораживания, должна включать сведения о морфологических изменениях, обнаруженных после размораживания, количестве клеток, количестве выживших клеток и времени, прошедшего с момента размораживания до переноса.

13. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ ХЭТЧИНГ

Эта методика была разработана для того, чтобы облегчить вылупление и, возможно, помочь имплантации эмбриона. Однако сегодня существуют противоречивые данные о клинической эффективности вспомогательного хэтчинга.

13.1. В настоящее время используются три способа проведения вспомогательного хэтчинга: механический, который представляет собой частичный разрыв оболочки эмбриона с помощью стеклянных микроигл, химический с использованием кислого раствора Тироде (Tyrode) и лазерный вспомогательный хэтчинг.

13.2. Следует соблюдать особую осторожность, чтобы избежать повреждения эмбриона во время выполнения этой процедуры.

14. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Целью преимплантационной генетической диагностики (ПГД) является выявление среди полученных *in vitro* эмбрионов тех, которые имеют генетические или хромосомные аномалии, для исключения их из переноса.

14.1. Генетическое консультирование должно быть

доступным для всех пар, входящих в группу риска.

14.2. Процедура биопсии может быть проведена путем: 1) биопсии полярного тела; 2) биопсии одного или двух бластомеров на 3-дневной стадии; 3) биопсии трофобластической оболочки на стадии бластоцисты.

14.3. Биопсия клеток, выбранных для генетического исследования, проводится с помощью стеклянных микроинструментов, установленных в микроманипуляторе. Эмбриологическая лаборатория несет ответственность за обеспечение специальной идентификации взятых во время биопсии полярных телец, бластомеров или клеток трофобластической оболочки и соответствующих ооцитов, эмбрионов или бластоцист, с учетом будущего использования культивируемых ооцитов/эмбрионов/бластоцист после завершения исследования. Со всеми клетками и эмбрионами, предназначенными для генетического исследования, следует обращаться индивидуально, тщательно их идентифицировать, маркировать и отслеживать в течение процедуры. На всех этих этапах настоятельно рекомендуется проводить двойную проверку идентичности.

14.4. Особую осторожность необходимо соблюдать для предупреждения повреждения эмбриона во время биопсии. Кроме того, при биопсии бластомеров необходимо учитывать, что правильность генетического анализа зависит исключительно от целостности удаленной клетки.

14.5. Биоптат должен быть подвергнут генетическому анализу в лаборатории.

14.6. Преимплантационный скрининг на анеуплоидию выполняют так же, как и преимплантационную генетическую диагностику (PGD). Иногда его используют в качестве дополнения к стандартной методике морфологического отбора эмбрионов для переноса. Этот метод используется и для выявления эмбрионов с нормальным набором хромосом в случаях, когда нет сведений о характере наследственных генетических заболеваний. Клиническая эффективность ПГД до настоящего времени не подтверждена с помощью рандомизированных исследований.

Хотя ПГД используется в нескольких центрах в мире, она не разрешена законом в ряде стран. Наблюдения свидетельствуют, что ПГД не оказывает негативного влияния на развитие и имплантацию эмбрионов, несмотря на то, что является инвазивной процедурой. Основным преимуществом ПГД является то, что она является альтернативой терапевтическому аборт, так как снижает риск переноса дефектных эмбрионов.

В 2004 г. Международное общество ПГД (PGDIS) опубликовало рекомендации по качественной практике при выполнении ПГД. В следующем году Консорциум ESHRE по ПГД опубликовал рекомендации по наилучшей практике в области клинической ПГД и преимплантационного генетического скрининга (Thornhill et al., 2005).

15. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

15.1. Проводить работу по контролю и обеспечению качества рекомендуется в соответствии с Программой системного обеспечения качества, которая предполагает:

– наличие утвержденных письменных инструкций для каждого этапа работы, включая возникновение фор-

мажорных ситуаций и опасностей;

– обеспечение, насколько это возможно, тестирования качества всех сред/реагентов/одноразовых материалов и т.п.;

– проверку соответствия спецификациям;

– выполнение корректирующих действий для обеспечения соответствия выполняемых процедур существующим требованиям;

– техническое обслуживание и калибровку оборудования на периодической основе (ежедневно/еженедельно/ежемесячно/ежегодно).

15.2. В рамках системы обеспечения качества может выполняться систематический мониторинг процесса тестирования с целью усовершенствования всего процесса за счет прогресса или выявления проблем или ошибок, которые могут возникнуть в ходе работы. Результаты этого внутреннего контроля качества должны оцениваться на регулярной основе, показатели должны быть объективными и значимыми, кроме того, должны быть установлены адекватные пороги. Для предотвращения ошибок, связанных с вариациями состава пациентов, следует выбирать репрезентативное количество процедур от общего количества выполненных процедур, чтобы можно было установить соответствующие пороги. Критические уровни рабочих характеристик лаборатории необходимо установить для каждого показателя.

Должны регулярно проверяться и анализироваться следующие показатели:

– количество/процент ошибок и неблагоприятных событий,

– процент нормально оплодотворившихся ооцитов,

– частота дробления,

– доля эмбрионов хорошего качества,

– доля пациентов, у которых оплодотворение не произошло,

– частота наступления беременности,

– частота многоплодной беременности,

– частота имплантации,

– частота выживания эмбрионов после размораживания.

Для оценки результатов анализ этих показателей следует выполнять в сотрудничестве с клиническим персоналом. Кроме того, результаты необходимо сравнить с результатами, приведенными в специализированной литературе, включая данные из Европейского регистра, собранные Европейской программой мониторинга ЭКО (EIM) для ESHRE (Nyboe Andersen et al., 2007).

В качестве дополнения к внутренним оценкам качества рекомендовано участие во внешних программах обеспечения качества, либо коммерческих, либо проводимых совместно с другими лабораториями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение показаний к применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличило не только число пациентов, обращающихся в клиники ЭКО, но и количество методик, используемых в настоящее время. Это означает, что после 30-летнего развития ЭКО, наступил период диверсификации методик, что позволяет перейти к целенаправленному подбору лечения для каждой категории пациентов.

В лабораториях ЭКО расширение ассортимента используемых процедур требует большого внимания и концентрации, систематической проверки полученных результатов и более сложной программы обучения. Перед включением новых процедур в стандартные протоколы, рутинно выполняемые в лабораториях ЭКО, необходимо проведение серьезных исследований.

В будущем лаборатория ЭКО будет вовлечена в: 1) разработку и внедрение новых методик в стандартные клинические протоколы с целью расширения показаний к ЭКО, например — замораживание ооцитов и ткани яичников, созревание ооцитов *in vitro*, улучшение имплантации эмбрионов за счет лучшего отбора гамет и эмбрионов; 2) базовые исследования, такие как получение линий эмбриональных стволовых клеток.

Ситуация в Европе, существующая в настоящее время, и политика, принятая Европейским Парламентом, рассматривает всеобъемлющую систему управления и стандартные требования к клиникам ЭКО. В этой связи рекомен-

дации ESHRE по качественной практике в лабораториях ЭКО совместно с Европейскими Директивами по тканям представляют собой не предмет выбора, а необходимое условие для работы и обеспечения наилучшего клинического исхода в безопасно работающей системе.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данные руководящие указания основаны на предыдущем документе, опубликованном в 2000 г. авторами Luca Gianaroli, Michelle Plachot, Roelof van Kooij, Safaa Al-Hasani, Karin Dawson, Anick DeVos, M. Cristina Magli, Jacqueline Mandelbaum, Jacqueline Selva, Wouter van Inzen, которые в то время активно участвовали в деятельности Специальной рабочей группы по эмбриологии ESHRE по составлению рекомендаций по качественной практике в лабораториях ЭКО. После этого было принято решение, что рекомендации ESHRE будут периодически пересматриваться, дополняться и обновляться Специальной рабочей группой по эмбриологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Blake D., Proctor M., Johnson N., Olive D. *Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2005; 19:CD002118*
2. Bielanski A. *Non-transmission of bacterial and viral microbes to embryos and semen stored in the vapour phase of liquid nitrogen in dry shippers. Cryobiology 2005; 50:206-210*
3. Englert Y., Lesage B., Van Vooren J. P., Liesnard C., Place I., Vannin A. S., Emiliani S., Delbaere A. *Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. Hum Reprod Update 2004; 10:149-162*
4. European Union. *Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 «On setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage, and distribution of human tissue cells». Official Journal of the European Union 2004; L102/48*
5. European Union. *Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006; L38/40*
6. European Union. *Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006; L294/32*
7. Gianaroli L., Plachot M., van Kooij R., Al-Hasani S., Dawson K., DeVos A., Magli M. C., Mandelbaum J., Selva J., van Inzen W. *Guidelines for good practice in IVF laboratories. Hum Reprod 2000; 15:2241-2246*
8. Jauniaux E. *Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. Placenta 1999; 20:379-388*
9. Lane M., Gardner D.K. *Understanding cellular perturbations during early embryo development that perturb viability and fetal development. Reprod Fertil Dev 2005; 17: 371-378*
10. Lesourd F., Izopet J., Mervan C., Payen J. L., Sandres K., Monrozies X., Parinaud J. *Transmissions of hepatitis C virus during the ancillary procedures for assisted conception. Hum Reprod 2000; 15:1083-1085*
11. Lukassen H. G., Braat D. D., Wetzels A. M., Ziehhuis G. A., Adang E. M., Scheenjes E., Kremer J. A. *Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2005; 20:702-708*
12. Mortimer D. *A critical assessment of the impact of the European Union Tissue and Cell Directive (2004) on laboratory practices in assisted conception. Reprod Biomed Online 2005; 11:162-176*
13. Mortimer D., Mortimer S. T. *Quality and risk management in the IVF laboratory. Cambridge: Cambridge University Press 2005; 232*
14. Nyboe Andersen A., Goossens V., Gianaroli L., Felberbaum R., de Mouzon J., Nygren K. G. *Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2007; 22:1513-1525*
15. Pandian Z., Templeton A., Serour G., Bhattacharya S. *Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. Hum Reprod 2005; 20:2681-2687*
16. Pickering S. J., Braude P. R., Johnson M. H., Cant A., Currie J. *Transient cooling to temperature can cause irreversible disruption of the meiotic spindle in the human oocyte. Fertil Steril 1990; 54:102-108*
17. *Preimplantation Genetic Diagnosis International Society: guidelines for good practice in PGD. Reprod BioMed Online 2004; 9:430-434*

18. Sauer M. V. *Sperm washing techniques address the fertility need of HIV-seropositive men: a clinical review. Reprod BioMed Online* 2005; 10:135-140
19. Tedder R. S., Zuckerman M. A., Goldstone A. H., Hawkins A. E., Fielding A., Briggs E. M., Irwin D., Blair S., Gorman A. M., Patterson K. G. et al. *Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. Lancet* 1995; 346:137-140
20. Thornhill A. R., de Die-Smulders C. E., Geraedts J. P., Harper J. C., Harton G. L., Lavery S. A., Moutou C., Robinson M. D., Schmutzler A. G., Scriven P. N. et al. *ESHRE PGD Consortium «Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)».* *Hum Reprod* 2005; 20:35-48
21. Thurin A., Hausken J., Hillensjo T., Jablonowska B., Pinborg A., Strandell A., Bergh C. *Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. N Engl J Med* 2004; 2:2392-2402
22. Twigg J., Irvine D. S., Houston P., Fulton N., Michael L., Aitken R. J. *Iatrogenic DNA damage induced in human spermatozoa during sperm preparation: protective significance of seminal plasma. Mol Hum Reprod* 1998; 4:439-445
23. *World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press 1999*
24. Zaragoza M. V., Surti U., Redline R. W., Millie E., Chakravarti A., Hassold T. J. *Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatiform mole. Am J Hum Genet* 2000; 66:1807-1820

Перевод подготовлен президентом РАРЧ Корсак В. С.
и вице-президентом РАРЧ Аншиной М. Б.

Правила оформления статей

1. Журнал «Репродуктивная медицина» публикует статьи, освещающие фундаментальные и частные вопросы репродуктивной медицины.

2. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в операционной системе Windows (перенос слов не делать).

3. Материалы должны быть напечатаны на одной стороне листа формата А4, размер шрифта – 12. Рекомендуемый объем статьи – не более 8 страниц.

Статьи в формате PDF не высылать.

4. Титульное оформление статьи:

- название статьи на русском и английском языке;
- инициалы и фамилии авторов статьи на русском и английском языке;
- наименование учреждения, в котором выполнялась работа на русском и английском языке;
- статью предваряет аннотация (резюме) объемом не более 100 слов. Здесь должны быть изложены цели исследования, приведены основные результаты на русском и английском языке.
- к каждой статье должен быть приложен список ключевых слов на русском и английском языке.

5. Текст статьи, содержащий результаты собственных наблюдений, исследований и экспериментов, обычно делится на разделы: введение, материалы, методы, результаты, обсуждения, выводы.

6. В целях эффективного взаимодействия с редакцией журнала, необходимо сообщить информацию об авторе (фамилия, имя и отчество, адрес, телефон, e-mail). Статья должна быть тщательно выверена автором.

7. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко. С указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из текста.

8. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.

9. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на электронном носителе (CD, USB-накопитель) в любом графическом редакторе (PSD, Tiff, JPEG) и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисуночные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6х9 см и хорошего качества (не менее 250 dpi).

10. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клин. Геронол. 1995; 1:3-5; Ringold A., Davanger M. Brit.J. Ophtal.1981; 65:138-141

11. Для книг и сборников необходимо указать точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.

12. Материалы, содержащие специальную информацию о лекарственных препаратах, публикуются на правах рекламы, согласованно с фирмой-производителем.

13. Направление в редакцию работ, которые уже были посланы в другие редакции или изданы в них, не допускается.

14. Редакция оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

