

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

4 (21)
2014

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **А. П. Момот, О. П. Томилина, И. В. Молчанова, В. Г. Шипулина, Л. П. Цывкина, О. Г. Борисова, Н. А. Семенова**

Значение нарушений гемостаза, а также их терапевтической коррекции для исходов экстракорпорального оплодотворения и ранних репродуктивных потерь

- **А. В. Макогон**

Медицина плода – возможности и перспективы нового направления в МЦ «Авиценна»

- **Н. К. Дегемерзанова, З. Б. Ракишева, М. В. Соломадин, А. Х. Ерденева, Т. С. Киселева, А. Ю. Абенова**

Частота встречаемости полиморфизмов генов наследственной тромбофилии по результатам исследований пациентов, обратившихся в генетическую лабораторию TreeGene

- **К. В. Чайка, О. Л. Писарева**

Сравнительная характеристика эффективности комплексных методов органосохраняющего лечения у женщин с субмукозной миомой матки репродуктивного возраста





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

А. А. Ахметова, О. А. Алимбекова, С. Б. Байкошкарлова, А. А. Байназарова,
Ж. Е. Баттакова, Х. М. Бикташева, Р. К. Валиев, Т. М. Джусубалиева, Е. Т. Длимбетов,
А. М. Дошанова, Л. С. Каюпова, Ш. К. Карибаева, Д. Р. Кайдарова, 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),
Ф. В. Дахно (Украина), М. Dimfeld (Израиль), В. М. Здановский (Россия),
В. Д. Зукин (Украина), Е. А. Калинина (Россия), Н. А. Каюпова (Казахстан),
М. В. Киселева (Россия), И. П. Коркан (Казахстан), 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), И. Г. Портнов (Россия), Е. Б. Рудакова (Россия),
Т. Ф. Татарчук (Украина), R. Frydman (Франция), Б. В. Шалекенов (Казахстан),
М. А. Шахова (Россия), 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. Макаатаева (вход с ул. Макаатаева)
тел.: +7 (727) 273 85 84
e-mail: info@medmedia.kz, editormmk@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

<i>От главного редактора</i>	4
<i>Общественное здравоохранение</i>	
Невынашивание беременности. Что в перспективе? <i>В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева, А. С. Оленев</i>	5
<i>Проблемы репродукции</i>	
Критерии оценки качества программ ВРТ. Принцип «СВЕТОФОРА» <i>О. А. Попова, Д. Г. Имтосими</i>	8
Значение нарушений гемостаза, а также их терапевтической коррекции для исходов экстракорпорального оплодотворения и ранних репродуктивных потерь <i>А. П. Момот, О. П. Томила, И. В. Молчанова, В. Г. Шипулина, Л. П. Цыпкина, О. Г. Борисова, Н. А. Семенова</i>	11
Особенности контролируемой стимуляции овуляции у женщин после оперативных вмешательств на яичниках <i>Фаннуш Рами, О. М. Бабенко</i>	15
<i>Медицина плода</i>	
Медицина плода – возможности и перспективы нового направления в МЦ «Авиценна» <i>А. В. Макогон</i>	18
<i>Генетика</i>	
Корреляция уровня анеуплоидий в эмбрионах и мужских гаметах <i>А. И. Избасаров, В. В. Чистяков, В. В. Ладыгина, К. А. Какимова, А. Е. Чистякова</i>	22
Частота встречаемости полиморфизмов генов наследственной тромбофилии по результатам исследований пациентов, обратившихся в генетическую лабораторию TreeGene <i>Н. К. Дегемерзанова, З. Б. Ракисьева, М. В. Соломадин, А. Х. Ерденева, Т. С. Киселева, А. Ю. Абенова</i>	25
<i>Фармакоэкономика</i>	
Фармакоэкономическая оценка рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ) и высокоочищенного менопаузального гонадотропина человека (ВО-чМГ) в Казахстане <i>К. Р. Бектур, А. Е. Гуляев, Б. А. Ермекбаева, Г. Т. Абуова, Т. С. Нургожин</i>	28
<i>Оперативная гинекология</i>	
Сравнительная характеристика эффективности комплексных методов органосохраняющего лечения у женщин с субмукозной миомой матки репродуктивного возраста <i>К. В. Чайка, О. Л. Писарева</i>	33
<i>Обмен опытом</i>	
Эффективность применения препарата Перговерис в программах ЭКО/ИКСИ в старшей возрастной группе <i>Р. Л. Ким, О. А. Попова</i>	37
<i>Случай из практики</i>	
Клинический случай хромосомного мозаицизма <i>И. Г. Ким, Д. Г. Имтосими, Т. Н. Ким</i>	40

Content

<i>From the chief of editor</i>	
<i>Public health</i>	
Miscarriage. Potential future? <i>V. E. Radzinsky, A. V. Solovieva, A. S. Olenev</i>	
<i>Problems of reproduction</i>	
Criteria for assessing the quality of ART. The principle of «TRAFFIC light» <i>O. A. Popova, D. G. Imtosi</i>	
The role of hemostasis disorders and their therapeutical correction for in vitro fertilization outcomes and early reproductive losses <i>A. P. Momot, O. P. Tomilina, I. V. Molchanova, V. G. Shipulina, L. P. Tsyvkina, O. G. Borisova, N. A. Semenova</i>	
Peculiarities of controlled ovarian stimulation in women after surgery on the ovaries <i>Fannush Rami, O. M. Babenko</i>	
<i>Fetal medicine</i>	
Fetal medicine – the possibilities and prospects of a new direction in the Medical center «Avicenna» <i>A. V. Makogon</i>	
<i>Genetics</i>	
Correlation level occurring aneuploidy in embryos and male gametes <i>A. I. Izbasarov, V. V. Chistyakov, V. V. Ladygina, K. A. Kakimova, A. E. Chistyakova</i>	
Frequency of inherited thrombophilia gene polymorphism based on treegene genetic laboratory research results <i>Degemersanova N. K., Rakisheva Z. B., Solomadin M. V., Yerdanova A. H., Kiseleva T. S., Abenova A. U.</i>	
<i>Pharmacoeconomics</i>	
Pharmacoeconomic evaluation of recombinant follicle stimulating hormone (FSH) and highly purified human menopausal gonadotropin in Kazakhstan <i>C. R. Bektur, A. E. Gulyayav, B. A. Yermekbayeva, G. T. Abuova, T. S. Nurgozhin</i>	
<i>Operative gynecology</i>	
Comparative characteristics of the effectiveness of organsaved Integrated treatment methods in reproductive age Women with uterine myoma <i>K.V. Chayka, O. L. Pisareva</i>	
<i>Exchange of experience</i>	
Effectiveness of the drug Pergoveris in IVF/ICSI in the older age group <i>R. L. Kim, O. A. Popova</i>	
<i>Case Study</i>	
Clinical case of chromosomal mosaicism <i>I. G. Kim, D. G. Intosimi, T. N. Kim</i>	

<i>В помощь практикующему врачу</i>		<i>To help the practitioner</i>	
Антисептики в профилактике инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии		Antiseptics in preventing infectious complications in obstetrics and gynecology	
<i>Г. Ф. Тотчиев, Г. А. Сильвестрова, Т. С. Рябинкина</i>	42	<i>G. F. Totchiev, G. A. Silvestrova, T. S. Ryabinkina</i>	
<i>Обзоры</i>		<i>Review</i>	
Менеджмент побочных эффектов комбинированной гормональной контрацепции (обзор международных рекомендаций)		Management of Side Effects of Combined Hormonal Contraception (Review of International recommendations)	
<i>Г. А. Гребенникова</i>	44	<i>G. A. Grebennikova</i>	
<i>Правила оформления статей</i>	48	<i>Rules of registration articles</i>	

От главного редактора



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

Уважаемые коллеги!

Мы с Вами отмечаем первый юбилей журнала, ему 5 лет, только на год меньше, чем Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, объединившей специалистов, занимающихся лечением бесплодия. И вновь очередной номер выходит в преддверии очередного форума КАРМ, получившего в этом году статус международного конгресса.

За период после предыдущего форума репродуктологов Казахстана прошло много важных событий как в жизни республики и ее здравоохранения, так и в развитии вспомогательных репродуктивных технологий в стране. Успешно реализуется программа «Саламатты Қазақстан», внедряется Единая национальная система здравоохранения, растет внимание государства к проблеме бесплодного брака, проявляющееся, прежде всего, в росте финансирования программ ВРТ в рамках ГОМБТ. За прошедшие годы существенно выросла эффективность проведенных программ ВРТ. Важное значение имеет возможность выбора клиники пациентами в соответствии с принципом «деньги за пациентом». Средства, выделяемые государством на проведение программ ВРТ, позволили значительно улучшить техническое оснащение центров. Вопросы, связанные с реализацией государственной программы, постоянно освещаются на страницах журнала, они есть и в настоящем номере.

Слова президента нашей страны Н.А. Назарбаева о необходимости превращения Казахстана в один из центров медицинского туризма в большей мере относятся к репродуктивной медицине, где уже сегодня не менее 10% пациентов составляют граждане других стран и, прежде всего, Центральной Азии.

Продолжается внедрение новейших технологий, как в диагностику, так и в лечение различных форм бесплодия. Нашим пациентам стали доступны микрохирургические методы получения биологического материала в андрологии (микроTESE), криоконсервация ткани яичника и ряд других. Казахстанские специалисты выступают в качестве спикеров на крупнейших международных форумах, публикуются в международных изданиях с высоким индексом цитирования.

Особое внимание уделено проблеме ведения беременности и родов у пациенток после программ ВРТ. В оптимизации этого процесса есть и резервы в снижении перинатальной патологии и смертности. Один из важных моментов – многоплодие в программах ВРТ. Сегодня это становится проблемой, не менее важной, чем рост эффективности программ. При многоплодии значительно возрастают материальные и моральные затраты и, несмотря на это, мы нередко получаем негативные результаты. Здесь необходимо нормативное регулирование числа переносимых эмбрионов в пользу селективного переноса одного или двух эмбрионов по показаниям. И, конечно, наблюдение беременных в центрах ВРТ значительно снижает риски акушерских и перинатальных осложнений. Изучая бесплодный брак с разных позиций, приходишь к выводу о необходимости создания единого взгляда и единых подходов к этой важнейшей мультидисциплинарной медико-социальной проблеме. И задачу журнала я вижу и в этом тоже. Не может не радовать, что среди наших авторов – коллеги из многих стран. Мы стараемся сделать журнал интересным и полезным для практических врачей и специалистов клиник ВРТ. Насколько нам это удастся – судить Вам.

Пользуясь правом главного редактора журнала, хочу поприветствовать всех участников Конгресса, наших гостей из 13 стран мира, ведущих специалистов в области репродуктивной медицины. Ежегодная конференция КАРМ стала хорошей площадкой для профессионального общения акушеров-гинекологов, репродуктологов, эмбриологов, генетиков, андрологов со своими зарубежными коллегами. Выражу уверенность, что наша очередная профессиональная встреча станет новым большим шагом в развитии отрасли в интересах наших пациентов.

Всего Вам доброго, творческих успехов!

С уважением, профессор В. Локшин,
главный редактор,
Президент Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

УДК 618.39

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ. ЧТО В ПЕРСПЕКТИВЕ?

В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева, А. С. Оленев

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования РУДН (Медицинский институт),
Россия, г. Москва*

АННОТАЦИЯ

Невынашивание беременности – наиболее частое осложнение, обусловленное высокой частотой хромосомных аномалий, пороками развития матки, нарушением овуляции, аутоиммунными заболеваниями и др. Многократные выскабливания матки приводят к повреждению эндометрия, формированию хронического аутоиммунного эндометрита, приводящего к привычной потере плода. Не менее вредными являются постельный режим, длительная госпитализация и поздняя выписка из роддома. В перспективе: бережное прерывание с использованием мифепристона и мизопростола, предгравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием, применение прогестинов (дидрогестерона) при аутоиммунных заболеваниях, хроническом метроррагическом эндометрите.

Ключевые слова: невынашивание, предгравидарная подготовка, ведение группы риска

Невынашивание – одно из самых часто встречающихся осложнений беременности. Частота прерывания беременности на разных сроках достигла устойчивых годовых показателей [1], и, по мнению ряда авторов, не зависит от успехов фармакотерапии. Основные причины привычного невынашивания: хромосомные аномалии, пороки развития матки, нарушение овуляции (синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы и др.), аутоиммунные заболевания, мужской фактор [2].

Важные проблемы в этой области не решены до сих пор. Принципиальный вопрос о целесообразности сохранения беременности при угрожающем выкидыше в I триместре, когда происходит генетический «сброс» или выбраковка эмбриона с генетическими повреждениями, врачами рассматривается как «гонка спасти всех». У пациентки, появившейся на пороге приемного покоя отделения гинекологии с угрожающим выкидышем, как правило, имеются 2 выхода: развивающаяся беременность или, в большинстве случаев, выскабливание полости матки. «Беда» подготовки врача акушера-гинеколога – минимальный уровень практических навыков. Врач может владеть оперативными методами удаления матки, осуществлять пластические операции, но не владеть УЗ-сканированием, методикой кольпоскопии и т.д. Поэтому врач и «упирается» до последнего, сохраняя беременность всевозможными способами, т.к. понимает, что после выскабливания полости матки каждая последующая беременность имеет неутешительный прогноз. 2-3 выскабливания неизбежно ведут к хроническому аутоиммунному эндометриту, лечить который не умеет в мире никто. Наиболее благоприятное развитие событий при состоявшемся выкидыше, подтвержденном УЗ-сканированием – принцип «руки прочь от матки», неполный выкидыш в течение 2 недель завершается в 71% самостоятельно [3]. Применение мифепристона с мизопростолом также потенциально более благоприятно, чем хирургический аборт.

«Борьба» акушера-гинеколога за выживание плода включает постельный режим, целесообразность которого давно отвергнута. Матка является «автономным» органом и благополучие плода зависит от ее здоровья или болезни (хронический воспалительный процесс, нарушения менструального цикла и т.д.). Более того, госпитализация

женщины в ЛПУ нарушает ее социализацию: дом – работа – дом, «выдергивает» ее из окружения семьи, и физиологическое состояние беременности превращается в болезнь. Находясь на больничной койке, пациентка вынужденно ограничивает себя в движении, что категорически противопоказано. Активация внутрисосудистого свертывания крови (неизменно сопровождающая беременность и послеродовой период) в сочетании с антифосфолипидным синдромом, полиморфизмом генов гемостаза, экстрагенитальными заболеваниями: гипертонической болезнью, сахарным диабетом, ожирением или курением неизменно приводит к тромбоэмболическим осложнениям, нередко фатальным. Наиболее опасный период – послеродовой, частота тромбозов 300-400 на 10 тысяч женщина-лет, как показало последнее десятилетие, не имеет средств лекарственной профилактики (гепарины, аспирин и др.). Уменьшить частоту ВТЭ возможно только двумя способами: ранняя активация после родов – через 4-6 часов и ранняя выписка через 18-24 часов. Матка после родов представляет «раневую» поверхность и длительное пребывание в акушерском стационаре создает все условия для обсеменения этой поверхности внутрибольничными антибиотико-резистентными инфекантами, увеличением послеродовой гнойно-септической заболеваемости. Однозначное мнение и у ведущих педиатров РФ – БЦЖ (фактор, ограничивающий раннюю выписку) желательно для младенца по окончании периода новорожденности и периода адаптации, т.е. через месяц. Введение БЦЖ через 14-28 дней после выписки не увеличивает заболеваемость детей туберкулезом [4] и может осуществляться в условиях детской поликлиники.

Учитывая, что доминирующей причиной невынашивания являются хромосомные аномалии, которые не поддаются терапии, задача врача бережно прерывать беременность! Это достигается применением мифепристона и мизопростола, что также эффективно при неразвивающейся беременности [5].

Хотим обратить особое внимание на спонтанное невынашивание, прерывание первой в жизни беременности в первом триместре. Более 5 лет в наших клиниках мы не назначаем им гормонотерапию или же они сами, в силу различных обстоятельств, от нее отказываются. Число та-

ких женщин колебалось по годам от 20 до 22% и суммарно составило около 2000 наблюдений. Регуляция стула (диета, слабительные), электросон, эндоназальный электрофорез, ГБО – вот весь арсенал. Итог: 96-98% сохраненных беременностей. Понятно, что это не результат лечения, а следствие гипердиагностики и снятие стресса [6].

Тема хронического (аутоиммунного) эндометрита для России чрезвычайно актуальна: до 30% первых беременностей прерываются искусственными абортами; самопроизвольные выкидыши, как правило, также сопровождаются выскабливанием матки. Отсутствие внедрения «медикаментозного аборта», реабилитационных мероприятий в сочетании с оксидативным стрессом реализуется в дальнейшем нарушением имплантации, невынашиванием, бесплодием. Поврежденный эндометрий никогда не станет полноценным плацентарным ложем. Беременность в этих условиях протекает на фоне первичной плацентарной недостаточности, избежать этого возможно лишь при назначении прогестинов, влияющих на соотношение Th1/Th2-лимфоцитов с увеличением содержания регуляторных цитокинов, блокирующих воспалительный эндометрит. Наиболее изученным препаратом на протяжении 30 лет является дидрогестерон [7]. Исследование на ИППП у таких пациенток и применение антибиотикотерапии не привело к улучшению перинатальных исходов и не рекомендуется [2].

Протективное действие прогестерона на развитие беременности бесспорно: от него зависит имплантация, рост и развитие эмбриона в эндометрии. Помимо устранения прогестеронового дефицита, он обеспечивает иммунную толерантность. Под влиянием прогестерона находятся Т-хелперные лимфоциты (CD4+). Т-клетки под влиянием прогестерона продуцируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) [8], который ингибирует цитотоксичность НК-клеток. Т-хелперные лимфоциты делятся на Th1-продуцирующие провоспалительные цитокины (интерлейкин-2 – ИЛ-2, TNF- α и др.), которые участвуют в клеточном иммунном ответе; Th2-лимфоциты продуцируют регуляторные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.) и стимулируют гуморальный иммунитет. Поэтому дидрогестерон также рекомендуется женщинам с привычной потерей беременности и аутоиммунными заболеваниями (антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит и др.) в предгравидарной подготовке за 3-6 месяцев и в первом триместре до 16-20 недель [9].

В России за последнее десятилетие значительно увеличился возраст первобеременных – до 27-28 лет. Как правило, это пациентки с многочисленными экстрагениральными заболеваниями, требующие компенсации до предполагаемой беременности. Зачатие и ранние сроки гестации при высоких цифрах артериальной гипертензии неизбежно уменьшают вероятность благоприятных исходов, как для матери, так и для плода. И решать эти вопросы, обследовать и определять тактику ведения должны не акушеры-гинекологи в отделении патологии беременных или гинекологии, а терапевты, кардиологи и др. специалисты в профильных отделениях.

Что в перспективе?

Не ожидается уменьшение хромосомных аномалий, поэтому своевременное обследование у генетика, и, при обнаружении носительства хромосомных aberrаций и других заболеваний, при которых гаметы неполноценны, рекомендации к использованию донорской яйцеклетки и донорской спермы позволяют семье иметь ребенка.

Несомненно, активное внедрение медикаментозного аборта и прерывания неразвивающейся беременности, аномального плода с помощью мифепристона позволяет сохранить полноценность эндометрия и в будущем надеяться на благополучные перинатальные исходы.

Применение прогестинов в группе риска (с целью восстановления баланса цитокинов, дидрогестерона при аутоиммунных заболеваниях и поврежденном эндометрии) является профилактикой ранних потерь и преждевременных родов [10]. Безнадёжно устарела «постсоветская» система повышения квалификации медицинских работников и требует безотлагательных мер по модернизации. Необходимо внедрять такие программы, которые бы стимулировали врача совершенствовать свои мануальные навыки и знания современных технологий диагностики и лечения. Теоретическую часть врач должен осваивать самостоятельно! И к получению мануальных навыков на кафедрах, в медицинских центрах и т.д. должен быть допущен только после тестового контроля и достижения определенного уровня знаний. Такая система кредитов, когда врачу необходимо самостоятельно в течение 5 лет освоить по каждому разделу акушерства и гинекологии определенное количество часов, позволяющая продлить сертификат специалиста, более эффективна, что и внедрено в странах Америки, Европы, Азии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ/под ред. Александровой Г.А., Москва. -2013
2. Branch D.W., Gibson M., Robert M. Silver Recurrent Miscarriage *N Engl J Med* 2010; 363:1740-1747
3. Expectant management of spontaneous first-trimester miscarriage: prospective validation of the «2-week rule». Casikar I., et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Feb; 35(2):223-7
4. Башмакова Н.В. и соавт., БЦЖ и ранняя выписка: факты и аргументы// III международная конференция «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии», г. Москва, 2013
5. Кукарская И.И., Неразвивающаяся беременность: перспективы медикаментозного прерывания // III международная конференция «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии», г. Москва, 2013
6. Радзинский В.Е., Репродуктивная медицина// Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России», г. Сочи, 2013

7. *Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: Overview of birth defects reported since 1977, Early Human Development 85 (2009) 375–377*
8. *Miko E., Halasz M., Jericevic-Mulac B., Wicherek L., Arck P., Arató G., Skret Magierlo J., Rukavina D., Szekeres-Bartho J. Reprod Immunol. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and trophoblast invasiveness. 2011 Jun;90(1):50-7*
9. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010*
10. *Соловьева А.В., Реальные и мнимые причины невынашивания//Общероссийский научно-практический семинар «репродуктивный потенциал России: Версии и контрверсии», Сочи, 2014*

REFERENCES

1. *Osnovnyie pokazateli zdorovya materi i rebenka, deyatelnost sluzhby ohrany detstva i rodovspomozheniya v RF/pod red. Aleksandrovoy G.A., Moskva. -2013*
2. *Branch D.W., Gibson M., Robert M. Silver Recurrent Miscarriage N Engl J Med 2010; 363:1740-1747*
3. *Expectant management of spontaneous first-trimester miscarriage: prospective validation of the «2-week rule». Casikar I., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Feb; 35(2):223-7*
4. *Bashmakova N.V. i soavt., BTsZh i rannyaya vyipiska: fakty i argumenty// III mezhdunarodnaya konferentsiya «Infektsii i infektsionnyiy kontrol v akusherstve i ginekologii», g. Moskva, 2013*
5. *Kukarskaya I.I., Nerazvivayuschayasya beremennost: perspektivnyy medikamentoznogo preryvaniya // III mezhdunarodnaya konferentsiya «Infektsii i infektsionnyiy kontrol v akusherstve i ginekologii», g. Moskva, 2013*
6. *Radzinskiy V.E., Reproductivnaya meditsina // Obscherossiyskiy nauchno-prakticheskiy seminar «Reproduktivnyiy potentsial Rossii», g. Sochi, 2013*
7. *Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: Overview of birth defects reported since 1977, Early Human Development 85 (2009) 375–377*
8. *Miko E., Halasz M., Jericevic-Mulac B., Wicherek L., Arck P., Arat*
9. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010*
10. *Soloveva A.V., Realnyie i mnimyye prichiny nevyinashivaniya//Obscherossiyskiy nauchno-prakticheskiy seminar «reproduktivnyiy potentsial Rossii: Versii i kontraversii», Sochi, 2014*

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖҮКТІЛІКТІҢ СОҒЫНА ДЕЙІН ЖЕТПЕУІ. БОЛАШАҒЫ ҚАНДАЙ?

В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева, А. С. Оленев

РХДУ жоғары кәсіби білім беру федералды мемлекеттік бюджеттік білім беру мекемесі (Медицина институты), Ресей, Мәскеу

Жүктіліктің соңына дейін жетпеуі – хромосомалық ауытқулардың, жатырдың даму кемістіктерінің, овуляцияның бұзылуының, аутоиммунды аурулардың және т.б. жоғары жиілігіне негізделген жиі кездесетін асқыну. Жатырдың бірнеше реттік қырып тазартуға ұшырауы эндометрдің бұзылуына, созылмалы аутоиммунды эндометриттің қалыптасуына және ұрықты жоғалтуға алып келеді. Төсектен тұрмау режимі, ұзақ уақыт ауруханада жату және босану үйінен кеш шығару да зиянды болып табылады. Болашақта: мифепристон және мизопропрост пайдаланып жүктілікті мұқият тоқтату, жүктілігі соңына дейін жетпейтін әйел адамдарды алдын ала гравидарлық дайындау, аутоиммунды аурулар жағдайында, созылмалы метроэндометритте прогестиндерді (дидрогестеронды) қолдану.

Түйін сөздер: *соңына дейін жетпеу, алдын ала гравидарлық дайындау, тәуекел тобын жүргізу*

SUMMARY

MISCARRIAGE. POTENTIAL FUTURE?

V. E. Radzinsky, A. V. Solovieva, A. S. Olenev

Federal state educational institution of higher professional education PFUR (medical faculty), Russia Moscow

Miscarriage is the most common complication caused by the high frequency of chromosomal abnormalities, malformations of the uterus, ovulatory failure, autoimmune diseases, etc. Multiple curettage of uterine cavity result in damage of endometrium, onset of a chronic autoimmune endometritis leading to habitual loss of fetus. The bed rest, long-term hospitalization and a late discharge from the maternity hospital are not less harmful. In perspective: the careful abortion using mifepristone and misoprostol, pregravid preparation of women with habitual noncarrying of pregnancy, the use of progestins (dydrogesterone) in autoimmune diseases, chronic metroendometritis.

Key words: *miscarriage, pregravid preparation, antenatal care of risk group*

УДК 618.177-089.888.11

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРОГРАММ ВРТ. ПРИНЦИП «СВЕТОФОРА»**О. А. Попова, Д. Г. Имтосими***Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ»,
Казахстан, Астана***АННОТАЦИЯ**

Эффективность программ ЭКО/ИКСИ зависит от ряда факторов: возраст, качество переносимых эмбрионов, количество процедур ВРТ, качество и техника переноса эмбрионов, качество эякулята. Анализируя каждый фактор в отдельности, можно определить значения каждого фактора для наиболее перспективного прогноза наступления клинической беременности. Возможно использование этих показателей как индикатора оценки эффективности программ ЭКО/ИКСИ в аналогичных группах.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, эффективность, клиническая беременность.

Частота наступления беременности по данным разных центров ЭКО находится в пределах 20-50%. Этот показатель зависит от многих факторов, как проспективных – возраст, причина и длительность бесплодия, на которые мы можем повлиять только опосредованно, так и ретроспективных – количество полученных ооцитов, качество эмбрионов на перенос, состояния эндометрия. Этими факторами мы можем манипулировать в той или иной степени, применяя вспомогательные репродуктивные технологии.

Цель исследования

1. Оценить влияние основных факторов влияющих на эффективность процедуры ЭКО/ИКСИ.
2. Определить группу пациентов с наиболее благоприятным прогнозом для наступления беременности.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 507 завершенных программ ЭКО/ИКСИ за 2012 г. В анализе не учитывались программы с использованием донорских гамет, программы «суррогатного материнства». Стимуляция суперовуляции проводилась с использованием рекомбинантных ФСГ и мочевых гонадотропинов. Забор ооцитов проходил под внутривенным наркозом, через 36-38 часов после введения триггера. В качестве триггера использовали хорионический человеческий гонадотропин из расчета 2000 единиц на один фолликул. Культивирование эмбрионов проводилось в мультигазовых инкубаторах OASIS, при температуре 37°C, с содержанием азота 6%, кислорода 5%. Возраст пациентов составил от 22 до 48 лет. Оплодотворение и культивирование в контрольной группе проводилось по схеме: IVF→ISM1→Blastasist, перенос – в среде UTM (ORIGIO). Обработку спермы проводили методом центрифугирования 1500 оборотов в минуту, в градиенте плотности *Supra sperm*, с использованием среды *Sperm preparation* для флотации. Ооциты оплодотворяли через 2-3 часа после пункции, добавляя 50-100 тысяч подвижных сперматозоидов на ооцит, в случае проведения ЭКО. Через 18-20 часов после оплодотворения ооциты исследовали на наличие пронуклеусов (Montag end Van der Ven, 2001). Дальнейшую оценку дробления и качества эмбрионов проводили через 46-48 часов после оплодотворения на инвертированном микроскопе Olympus IX71 при увеличении S400. Эмбрионы классифицировались согласно числу бластомеров, равнозначности и сферичности бластомеров, наличию фрагментации (максимальная оценка – 7,0 баллов). Перенос эмбрионов проводили на 3-5 сутки культивирования. Клинические беременности диагностировали через 4 недели после переноса по наличию

плодного яйца в полости матки. Для оценки эффективности программ ЭКО/ИКСИ учитывались следующие критерии: возраст женщины, количество процедур ЭКО/ИКСИ, состояние эндометрия на момент переноса эмбриона в полость матки, качество переносимых эмбрионов, осложнения во время переноса эмбриона, тяжелая патоспермия.

Результаты анализа и их обсуждение

Частота наступления клинической беременности уменьшается с увеличением возраста женщины. Так, процент наступления клинической беременности в возрасте до 25 лет составил 62,5%, от 26 до 30 лет – 47,3%, в группах 31-35 лет – 35%, 35-38 лет – 19,2% и старше 39 лет – менее 13%.

Анализируя влияние размера эндометрия на эффективность процедур ЭКО/ИКСИ, можно отметить, что наибольшая частота наступления клинической беременности – 38%, наступала в группе женщин, у которых толщина эндометрия на момент переноса эмбриона составила более 9 мм. При уменьшении эндометрия до 8 мм частота наступления клинической беременности уменьшилась до 22,2%. В группе с эндометрием менее 8 мм частота наступления беременности уменьшалась еще вдвое и составила всего 11%.

По данным центра, большую часть программ (56%) составляют пары с первой попыткой программы ЭКО/ИКСИ – эффективность в этой группе достигла 42%. При повторной попытке эффективность составила 31%. Наблюдается снижение результативности при проведении более трех программ ЭКО/ИКСИ и составляет всего 12%.

В 95% случаях на перенос эмбриона в полость матки уходит менее одной минуты и лишь в 5% данной манипуляции могут возникнуть осложнения, связанные с затрудненным прохождением катетера для переноса эмбрионов через цервикальный канал. В этих случаях возможно использование катетера для сложного переноса (повторно) пулевки. В группе пациентов с осложненным переносом эмбрионов частота наступления клинической беременности составила 22%, в то время как частота наступления беременности в целом составляет 38%.

Рассматривая влияние качества переносимых эмбрионов на наступление клинической беременности в определенный временной промежуток, можно отметить, что частота наступления беременности положительно коррелирует с количеством качественных эмбрионов.

Оценивая влияние качества эякулята на эффективность программ ВРТ, отметили группу пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза: концентрация сперматозоидов $\leq 10\text{M}/\text{MЛ}$; активность $\leq 10(\text{A}+\text{B})$; нормальные формы $\leq 2\%$.

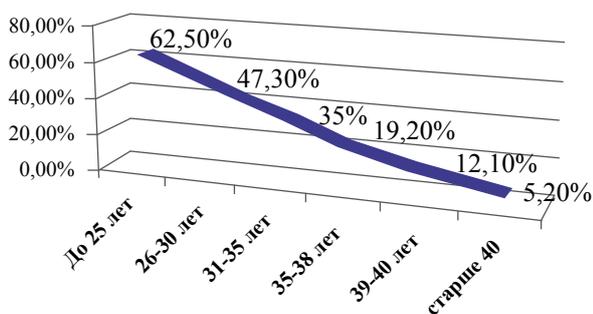


Рисунок 1 – Частота наступления клинической беременности в зависимости от возраста женщины

Таким образом, рассмотренные выше параметры можно разделить на три группы по принципу «Светофора», определив самую перспективную – «зеленую» группу – в плане положительного прогноза наступления клинической беременности (таблица 3).

Учитывая факторы: возраст, качество переносимых эмбрионов, количество процедур ВРТ, качество и технику переноса эмбрионов, качество эякулята – все завершённые программы были разделены на три группы согласно принципу «Светофора». Больше количество пациентов составила «красная» группа – 49% (248 программ), «желтая» – 30% (152 программы) и «зеленая» – 21% (107 программ). Частота наступления клинической беременности в «зеленой» группе варьируется от 70 до 80% (среднее значение 78%), в «желтой» группе от 33 до 50% (среднее значение 37,8%) и в «красной» группе от 0 до 27% (среднее значение 15%).

Таблица 1 – Техника переноса эмбриона и эффективность

	ПЭ без осложнений	ПЭ с затрудненным прохождением ц/канала
ПЭ	95%	5%
ЧНБ %	38%	22%

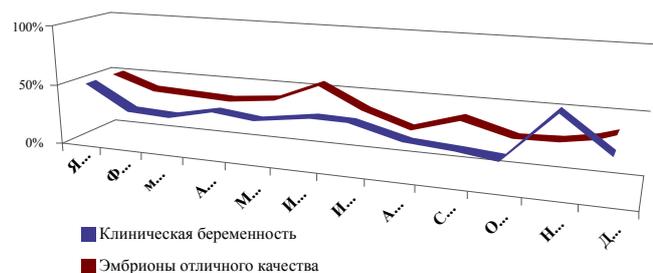


Рисунок 4 – Влияние качества переносимых эмбрионов в полость матки на эффективность программ ЭКО/ИКСИ

Таблица 2 – Влияние качества эякулята на эффективность программ ЭКО/ИКСИ

Показатели эякулята	тяжелая патоспермия, в т.ч. криптозооспермия (ИКСИ)	легкая, средняя степень патоспермии (ЭКО/ИКСИ)
Частота наступления клинической беременности	18,7%	37,05%

Таблица 3 –

Группа	Возраст	Кол-во попыток	Качество переносимых эмбрионов	Эндометрий	Качество ПЭ
«Зеленая»	≤32	1	Бластоциты AA, BB (по Гарднеру) или 3 эмбриона класса «А» (6,5-7,0 баллов)	>9мм	Без осложнений

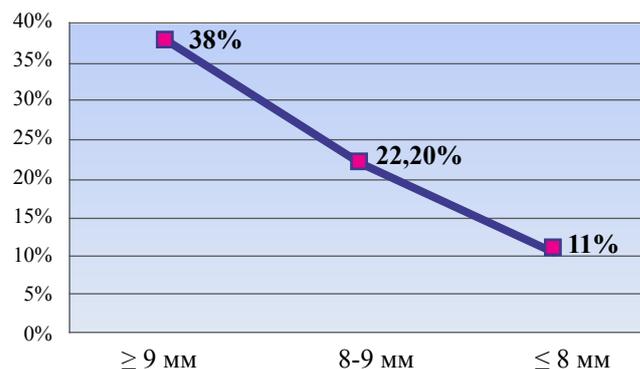


Рисунок 2 – Влияние эндометрия на исход программ ЭКО/ИКСИ

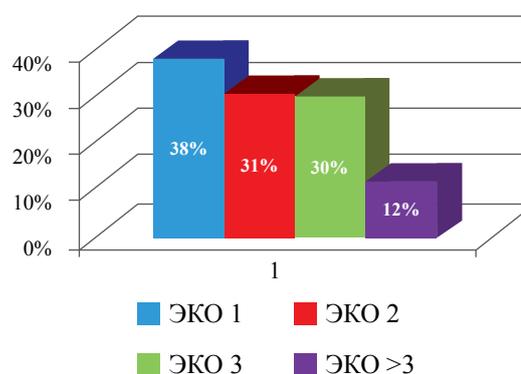


Рисунок 3 – Эффективность ЭКО при повторных программах ЭКО/ИКСИ

Выводы

1. Одним из основных факторов, влияющих на распределение пациентов по принципу «светофора», является возраст пациента.
2. Частота наступления беременности наиболее высокая и стабильная в «зеленой» группе пациентов, что позволяет использовать ее показатели для оценки эффективности программ в аналогичных группах, и выявленные отклонения считать ятрогенными.
3. Принцип «светофора» структурирует группы пациентов с различными факторами риска, что дает возможность влиять на тактику лечения и внедрения новых технологий, тем самым увеличивая частоту наступления беременности и рождения детей.

«Желтая»	≤37	2 -3	Бластоцисты ВС,СС, эмбрионы 3-го дня класса «В» (6 баллов)	8-9мм	Без осложнений
«Красная»	≥38	>3	Эмбрионы плохого качества, нет возможности выбора	<8 мм	Осложнения при ПЭ
					Тяжелые формы патоспермии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fertility and Sterility Volume 99, Issue 6, Pages 1600-1609.e2, May 2013*
2. *Maroulis G.B. Effect of aging on fertility and pregnancy // Seminars Reprod Endocrinol. 1991. C. 165*
3. *Coulam C.B., Roussev R.G. Increasing circulating T-cell activation markers are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos// AJRI. 2003. № 50. C. 340–345*
4. *Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. Hum Reprod. 2009;24: 703–705*
5. *Ebner T., Moser, M., Sheb, O., Sommergruber, M., Yaman, C., Tews, G. 2008a. Blood clots in the cumulus-oocyte complex predict poor oocyte quality and post-fertilization development. Reprod. Biomed. Online. 16: 801-807. 08.*
6. *Rienzi, L., Vajta G. and Ubaldi F. 2010. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. Hum. Reprod. Update 17: 34-35*
7. *Маркова Е.В. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека/Проблемы репродукции 2006 г., № 4*

REFERENCES

1. *Fertility and Sterility Volume 99, Issue 6, Pages 1600-1609.e2, May 2013*
2. *Maroulis G.B. Effect of aging on fertility and pregnancy // Seminars Reprod Endocrinol. 1991. C. 165*
3. *Coulam C.B., Roussev R.G. Increasing circulating T-cell activation markers are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos// AJRI. 2003. № 50. C. 340–345*
4. *Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. Hum Reprod. 2009;24: 703–705*
5. *Ebner T., Moser, M., Sheb, O., Sommergruber, M., Yaman, C., Tews, G. 2008a. Blood clots in the cumulus-oocyte complex predict poor oocyte quality and post-fertilization development. Reprod. Biomed. Online. 16: 801-807. 08.*
6. *Rienzi, L., Vajta G. and Ubaldi F. 2010. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. Hum. Reprod. Update 17: 34-35*
7. *Markova E.V. Fragmentatsiya DNK v spermatozoidah cheloveka/Problemyi reproduksii 2006 g., № 4*

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНЫҢ САПАСЫН БАҒАЛАУ КРИТЕРИЛЕРІ. «БАҒДАРШАМ» ҰСТАНЫМЫ.В.

О. А. Попова, Д. Г. Имтосими

«Астана ЭКОЛАЙФ» адам репродукциясы медициналық орталығы,
Қазақстан, Астана

ЭКО/ИКСИ бағдарламасының тиімділігі бірқатар факторларға тәуелді болады: тасымалданатын ұрықтардың жасы мен сапасы, ҚРТ үдерістерінің саны, ұрықтарды тасымалдау сапасы мен техникасы, эякулят сапасы. Әр факторды жеке талдай отырып клиникалық жүктіліктің орын алуының келешекті болжамына арналған факторлар мәнін жекелей анықтауға болады. Осы көрсеткіштерді теңдес топтарда ЭКО/ИКСИ бағдарламаларының тиімділігін бағалау индикаторы ретінде пайдалануға болады.

Түйін сөздер: қосалқы репродуктивті технологиялар, тиімділік, клиникалық жүктілік.

SUMMARY

CRITERIA FOR ASSESSING THE QUALITY OF ART. THE PRINCIPLE OF «TRAFFIC LIGHT»

O. A. Popova, D. G. Imtосimi

Medical center of human reproduction «Astana ecolife»,
Kazakhstan, Astana

The effectiveness of IVF / ICSI depends on several factors: age, quality of embryos transferred, the number of ART procedure, quality and technique of embryo transfer, the quality of the ejaculate. Analyzing each factor alone can determine the values of each factor to forecast the most promising clinical pregnancy. You can use these figures as an indicator of assessing the effectiveness of IVF / ICSI in similar groups.

Keywords: assisted reproductive technology, efficiency, clinical pregnancy.

УДК 618.177-089.888.11

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА, А ТАКЖЕ ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЛЯ ИСХОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

А. П. Момот^{1,3}, д.м.н., проф.; О. П. Томилина^{2,4}, асп.; И. В. Молчанова², к.м.н.;
В. Г. Шипулина⁴, д.м.н.; Л. П. Цыпкина^{1,2}, проф.; О. Г. Борисова⁴, к.м.н.; Н. А. Семенова⁴, к.м.н.

¹ Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России,
Россия, Барнаул

² ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, Барнаул

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» СО РАН,
Россия, Новосибирск

⁴ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»,
Россия, Барнаул

АННОТАЦИЯ

В работе определено значение избыточной генерации тромбина и низкой фибринолитической активности крови для неудач наступления беременности в цикле ЭКО, а также необходимости их терапевтической коррекции для улучшения исходов данной репродуктивной технологии. Применение низкомолекулярных гепаринов (в повышенных профилактических дозах) и перемежающей пневматической компрессии, при наличии соответствующих показаний, во время проведения ЭКО, позволило уменьшить число неудач наступления беременности (на 27-32%) и в 2,8 раза снизить частоту репродуктивных потерь в I триместре беременности.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, беременность, гепаринопрофилактика, вазокомпрессия, ранние репродуктивные потери.

Нарушение гемокоагуляции рассматривается не только в качестве одной из причин осложнений естественно наступившей беременности (замершая беременность, самопроизвольный выкидыш, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия и ряд других), но и неудач наступления беременности, в том числе при вспомогательных репродуктивных технологиях. Частота наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по современным данным относительно невелика и редко превышает 25-30% [1-3]. В дальнейшем, до 50% забеременевших после использования данной репродуктивной технологии женщин сталкиваются с потерей беременности, прежде всего в первом триместре [4,5].

Ранее, по результатам обследования 327 женщин, нами было показано, что избыточная генерация тромбина в плазме крови и/или низкая фибринолитическая активность в цикле ЭКО наблюдаются у 77,1% обратившихся за этим высокотехнологичным видом медицинской помощи женщин (в 252 случаях из 327) [6-9]. Обоснованное (по доказанным в работе показаниям) назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) способствовало снижению числа неудач наступления беременности после ЭКО на 33,3% (с 93,7% до 60,4%), а сочетание гепаринопрофилактики с перемежающей пневматической компрессией (ППК) в целях коррекции низкой фибринолитической активности крови – на 38,9% (с 92,9% до 54,0%).

Учитывая результаты ранее проведенных исследований, целью настоящей работы явилось подтверждение недавно опубликованных нами данных, а также оценка частоты и структуры ранних потерь беременности, наступившей в результате ЭКО, в зависимости от наличия или отсутствия нарушений в системах гемокоагуляции и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции.

Материал и методы

В рамках проспективного анализа были получены данные о 496 женщинах, обратившихся в Центр сохранения и восстановления репродуктивной функции при Краевой

клинической больнице г. Барнаула в период с мая 2013 по август 2014 года для прохождения программы ЭКО в связи с бесплодием, и 243 пациентках, забеременевших в цикле ЭКО в период с 2010 по 2014 г. Представленное исследование было одобрено Региональным этическим комитетом Алтайского медицинского университета и все участники подписали информированное согласие.

Условием отбора пациенток в исследование стало бесплодие любой формы, не поддающееся традиционной терапии. Критериями исключения являлись соматические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов, врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности; опухоли яичников, доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения, острые воспалительные заболевания любой локализации; злокачественные новообразования.

Все пациентки принадлежали к европеоидной расе, их возраст составил от 24 до 42 лет, в среднем – 33,4±3,91 лет. Среди причин бесплодия преобладал трубный фактор (86,5%).

Для индукции суперовуляции использовались стандартные протоколы (классический длинный протокол, протокол с антагонистами). Наступление беременности диагностировали с помощью ультразвукового исследования на 21-е сутки после переноса эмбриона [6].

Анализ гемокоагуляции проводился с помощью теста генерации тромбина с использованием планшетного флуориметра Fluoroskan Ascent ThermoFisher SCIENTIFIC (Финляндия), оснащенного диспенсером, с программным обеспечением Thrombinoscope 3.0.0.26. Коагуляция стабилизированной цитратом плазмы крови осуществлялась в присутствии 5 pM тканевого фактора и 4 мМ фосфолипидов, генерация тромбина постоянно регистрировалась посредством измерения сигнала флуорогенного субстрата. Учитывались следующие показатели: пиковая концентрация тромбина (ПКТ) – максимальная концентрация тромбина в единицу времени и эндо-

генный тромбиновый потенциал (ЕТП) – рассчитывающий площадь под кривой генерации тромбина и учитывающий особенности инактивации этого фермента [6,7]. Кроме того, определялось время лизиса сгустка эуглобулинов из плазмы крови, активированного коагином (ХПа-зависимый фибринолиз) [10], с помощью набора реагентов «Фибринолиз-тест» фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия). Данный критерий был использован в связи с хорошей сопоставимостью его результатов с итогами оценки индекса АФСЭ (активирующей фибринолиз способности эндотелия), рассчитываемого по соотношению активностей тканевого активатора плазминогена (t-РА) и его антагониста – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1), а также большей доступностью для отечественных лабораторий [7,8].

Обследование проводилось трижды – в день вступления в программу ЭКО, до начала управляемой гиперстимуляции яичников (1-я точка наблюдений), за 2-3 дня до пункции фолликулов яичника (2-я точка наблюдений) и на 12-14 день после переноса эмбрионов (3-я точка наблюдений).

В целях терапевтической коррекции использовались повышенные профилактические дозы надропарина кальция (0,6 мл в сутки) в 68 случаях (13,7%) и бемипарина натрия (3500 МЕ в сутки) у 159 пациенток (32,1%), подкожно, со 2-3 дня после пункции яичника. При наличии показаний, наряду с назначением НМГ для усиления фибринолитической активности крови проводился курс ППК с помощью прибора «Пневмомассажер ПМ-01» (Москва, Россия) с наложением семикамерной компрессионной шины в область плеча в режиме волновой компрессии со следующими характеристиками: время поддержания давления в камерах манжеты от 5 до 90 сек., давление сжатого воздуха, подаваемого в камеры от 30 до 150 мм рт. ст., 45 циклов волновой компрессии с запоминанием на протяжении 30 мин. Компрессия выполнялась в виде курса из 8 сеансов (два раза в неделю) с 30-минутным наложением манжеты аппарата на левую или правую руку [6-8]. Вазокомпрессионная терапия назначалась с первой точки наблюдения.

Кроме того, в работе проводился анализ ранних репродуктивных потерь у пролеченных в цикле ЭКО, с точки зрения имеющихся нарушений гемостаза и фибринолиза (основная группа, n=128) и не нуждающихся в таком лечении женщин во время стимуляции суперовуляции (группа сравнения, n=115), забеременевших после прохождения ЭКО.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.1. Результаты исследования оценивались методом вариационной статистики с применением критерия Фишера. Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В начале работы было предпринято выявление нарушений гемостаза и фибринолиза у 496 женщин в цикле ЭКО и оценка результатов терапевтической коррекции нарушений гемостаза и фибринолиза. Для решения вопроса о необходимости проведения гепаринопрофилактики учитывались показатели теста генерации тромбина: ЭТП (более 1900 нмоль/мин) и/или ПКТ (более 360 нмоль/л), определенные на второй точке наблюдений и ХПа-зависимого фибринолиза (время лизиса более 12 минут). Обоснование допустимых значений для данных показателей было приведено нами в предыдущей публикации [7].

В результате проведенных исследований избыточная генерация тромбина (в середине цикла ЭКО) была выявлена у 137 пациенток (27,6%), а снижение фибринолитической активности крови (до вступления в цикл) у 247 (49,8%), в целом, у 77,4% обратившихся женщин.

Следует отметить, что 157 пациенток (31,6%) по разным причинам не прошли предложенную нами терапию, направленную на коррекцию нарушений гемостаза и фибринолиза, несмотря на наличие показаний после лабораторного исследования системы гемостаза (таблица 1).

По результатам проведенных исследований, частота наступления беременности в цикле ЭКО в группе пролеченных женщин составила 37,9% (у 86 из 227). В то время как у женщин с высокой генерацией тромбина и низкой фибринолитической активностью крови и не прошедших лечение частота наступления беременности была в 4,2 раза меньше и составила 8,9% (у 14 из 157).

В группе женщин без нарушений в системе гемостаза и фибринолиза частота наступления беременности была наибольшей и достигла 41,9% (у 47 из 112). В целом же, частота наступления беременности после ЭКО у всех наблюдаемых женщин (n=496) равнялась 29,6%.

Таким образом, применение НМГ при избыточной генерации тромбина снижало число неблагоприятных исходов ЭКО на 32,0% (с 91,3% до 59,3%; $P=0,001$), а сочетание гепаринопрофилактики с перемежающейся пневматической компрессией (ППК) на 27,0% (с 90,9% до 63,9%; $P=0,0001$). Эти данные подтверждают ранее полученные и опубликованные материалы [6-9].

Во второй части работы был проведен учет и анализ репродуктивных потерь в первом триместре беременности, наступившей после прохождения ЭКО (n=243). Неблагоприятные исходы беременности на ранних сроках определены, в целом, у 46 женщин или в 18,9% случаев (таблица 2).

В то же время в основной группе пациенток число репродуктивных потерь на ранних сроках беременности оказалось в 2,8 раза ниже, чем в группе сравнения ($P=0,0003$). При анализе структуры репродуктивных потерь также установлено, что замершая беременность встречалась в основной группе в 2,4 раза реже, по сравнению с группой сравнения ($P=0,06$), самопроизвольные выкидыши, соответственно, в 4,2 раза реже ($P=0,0245$), а эктопическая беременность – в 2,5 раза реже ($P=0,1525$).

Можно предположить, что предпринятые меры терапевтического воздействия на систему гемостаза и фибринолиз способствуют более эффективной инвазии трофобласта и полноценному формированию плаценты, что и приводит к меньшему числу репродуктивных потерь в ранние сроки беременности после ЭКО. В последующих публикациях мы остановимся на сравнительной оценке встречаемости таких осложнений беременности (у принятых в данное исследование женщин) как преэклампсия, предлежание или преждевременная отслойка плаценты, задержка внутриутробного развития плода и ряда других, будут учтены показатели перинатальной смертности.

Работа проведена в рамках проекта «Исследование молекулярных механизмов зависимости результатов экстракорпорального оплодотворения от нарушений в системе гемостаза», поддержанного грантом РФФИ, договор №НК 14-04-98005/14 от 27.02.2014 г.

Таблица 2 – Влияние терапевтической коррекции избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза на частоту неудач наступления беременности в цикле ЭКО

Способы терапевтического воздействия	Нуждающиеся в лечении, но не прошедшие его (n=157)			Нуждающиеся в лечении и пролечившиеся n=227		
	Абс. количество	Из них забеременели	Неудачи ЭКО, %	Абс. количество	Из них забеременели	Неудачи ЭКО, %
1. НМГ	46	4	91,3	91	37	59,3
2. ППК + НМГ	111	10	90,9	136	49	63,9
3. Всего	157	14	91,1	227	86	62,1

Выводы

1. Проведенные исследования подтвердили недавно опубликованные нами данные о значении избыточной генерации тромбина и низкой фибринолитической активности крови для неудач наступления беременности в цикле ЭКО, а также необходимости их терапевтической коррекции для улучшения исходов данной репродуктивной технологии (в целом, по результатам анализа 823 наблюдений в период с 2010 по 2014 год).

2. Применение низкомолекулярных гепаринов (в повышенных профилактических дозах) и перемежающей пневматической компрессии, при наличии соответствующих показаний, во время проведения ЭКО (в «окне имплантации»), позволяет не только уменьшить число неудач наступления беременности (на 27-32%), но и существенно (в 2,8 раза) снизить частоту репродуктивных потерь в I триместре беременности.

Таблица 2 – Влияние терапевтической коррекции избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза в цикле ЭКО на частоту ранних репродуктивных потерь у забеременевших женщин

Репродуктивные потери	Основная группа (n=128)		Группа сравнения (n=115)	
	Абс. количество	%	Абс. количество	%
Замершая беременность	6	4,7	13	11,3
Самопроизвольный выкидыш	3	2,3	11	9,6
Эктопическая беременность	4	3,1	9	7,8
Всего:	13	10,1	33	28,7

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. *Пробл. репрод.* 2010; 1:68-74
2. Вартанян Э.В., Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуришалина А.В., Назаренко Т.А. *Пробл. репрод.* 2010; 2:53-57
3. Nyboe Andersen A., Goossens V., Bhattacharya S. end The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod.* 2009; 6(24):1267-1287
4. Корсак В.С., Громько Ю.Л., Исакова Э.В. *Пробл. репрод.* 2003; 3(9):40-42
5. Курцер М.А. Краснополяская К.В., Ероян Л.Х. *Акуш. и гинекол.* 2003; 2:60-61
6. Момот А.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г., Елыкомов В.А., Цыпкина Л.П. *Пробл. репрод.* 2012; 6(18):47-55
7. Момот А.П., Молчанова И.В., Цыпкина Л.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. *Тромб. Гемост. и реол.* 2013; 2:6-23
8. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. *Тромб. Гемост. и реол.* 2013; 1:5-17
9. Momot A., Lydina I., Tsyvkin L., Borisova O., Serduk G. *Enhancing Success of Assisted Reproduction / ed. by Atef M.M. Darwish. Croatia: InTech-Open Access Publisher, 2012: 77-116*
10. Баркаган З.С., Момот А.П. изд. 3-е. М.: Изд-во Ньюдиамед, 2008: 292.

REFERENCES

1. Amirova A.A., Nazarenko T.A., Mishieva N.G. *Probl. reprod.* 2010; 1:68-74
2. Vartanyan E.V., Ohtyrskaya T.A., Yavorovskaya K.A., Shurshalina A.V., Nazarenko T.A. *Probl. reprod.* 2010; 2:53-57
3. Nyboe Andersen A., Goossens V., Bhattacharya S. end The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod.* 2009; 6(24):1267-1287
4. Korsak V.S., Gromyiko Yu.L., Isakova E.V. *Probl. reprod.* 2003; 3(9):40-42
5. Kurtser M.A. Krasnopolskaya K.V., Eroyan L.X. *Акуш. и гинекол.* 2003; 2:60-61
6. Momot A.P., Lyidina I.V., Borisova O.G., Elyikomov V.A., Tsyvkin L.P. *Probl. reprod.* 2012; 6(18):47-55
7. Momot A.P., Molchanova I.V., Tsyvkin L.P., Lyidina I.V., Borisova O.G. *Tromb. Gemost. i reol.* 2013; 2:6-23
8. Momot A.P., Tsyvkin L.P., Lyidina I.V., Borisova O.G. *Tromb. Gemost. i reol.* 2013; 1:5-17
9. Momot A., Lydina I., Tsyvkin L., Borisova O., Serduk G. *Enhancing Success of Assisted Reproduction / ed. by Atef M.M. Darwish. Croatia: InTech-Open Access Publisher, 2012: 77-116*
10. Barkagan Z.S., Momot A.P. изд. 3-е. М.: Изд-во Ньюдиамед, 2008: 292.

ТҮЙІНДЕМЕ

ГЕМОСТАЗ БҰЗЫЛУЫНЫҢ МӘНІ, СОНЫМЕН ҚАТАР, ЭКСТРАКОРПОРАЛЬДІ ҰРЫҚТАНДЫРУ
НӘТИЖЕСІ МЕН ЕРТЕ РЕПРОДУТИВТІ ШЫҒЫНДЫ ТЕРАПЕВТІК ҮЙЛЕСТІРУ

А. П. Момот^{1,3}, м.ғ.д., проф.; О. П. Томилина^{2,4}, асп.; И. В. Молчанова², м.ғ.к.; В. Г. Шипулина⁴, м.ғ.д.;
Л. П. Цывкина^{1,2}, проф.; О. Г. Борисова⁴, м.ғ.к.; Н. А. Семенова⁴, м.ғ.к.

¹ Ресей денсаулық сақтау министрлігі «Гематологиялық ғылым орталығы» ФМБМ Алтай филиалы,
Ресей, Барнаул

² Ресей денсаулық сақтау министрлігі ГБОУ ВПО «Алтай мемлекеттік медицина университеті» ЖКБ МББМ,
Ресей, Барнаул

³ РФА СБ «Физиология және іргелі медицина ғылыми-зерттеу институты» ФМБМ,
Ресей, Новосибир

⁴ «Өлкелік клиникалық аурухана» өлкелік мемлекеттік бюджеттік денсаулық сақтау мекемесі,
Ресей, Барнаул

Жұмыста ЭКО айналымында жүктіліктің сәтсіз орын алуы жағдайында тромбиннің артық генерациясының мәні және қанның төмен фибринолитикалық төмен белсенділігі шамасы анықталған, сонымен қатар, аталмыш репродуктивті технология нәтижесін жақсарту мақсатында терапевтік үлестіру қажеттілігі қарастырылған. Төмен молекулалы гепариндерді қолдану (жоғары профилактикалық мөлшерде) және сәйкес көрсеткіштер болған жағдайда ұстамалы пневматикалық компрессияны пайдалану жүктіліктің орын алуы сәтсіздігі санын азайтуға мүмкіндік берген (27-32%) және жүктіліктің I триместріндегі репродуктивті шығын жиілігін төмендеткен.

Түйін сөздер: экстракорпоральді ұрықтандыру, жүктілік, гепаринопрофилактика, вазокомпрессия, ерте репродуктивті шығын.

SUMMARY

THE ROLE OF HEMOSTASIS DISORDERS AND THEIR THERAPEUTICAL CORRECTION FOR IN
VITRO FERTILIZATION OUTCOMES AND EARLY REPRODUCTIVE LOSSES

A. P. Momot^{1,3}, O. P. Tomilina^{2,4}, I. V. Molchanova²,
V. G. Shipulina⁴, L. P. Tsyvkina^{1,2}, O. G. Borisova⁴, N. A. Semenova⁴

¹ Altai branch FSBI «Hematology Research Center», Russian Ministry of Health;
Russia, Barnaul

² State Budget Educational Institution of Higher Vocational Education
«Altai State Medical University» Russian Ministry of Health,
Russia, Barnaul

³ FSBI «Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine» SB RAMS,
Russia, Novosibirsk

⁴ Regional State Budget Institution of Health «Regional Clinical Hospital»,
Russia, Barnaul

In this paper the value of excess thrombin generation and low blood fibrinolytic activity for pregnancy failure in IVF cycle, as well as the need for their therapeutic correction to improve the outcomes of the reproductive technology were defined. Application of low molecular weight heparins (in high prophylactic doses) and intermittent pneumatic compression, with appropriate evidence, during IVF allowed to reduce the number of failures of pregnancy (27-32%) and 2,8 times lower incidence of reproductive losses in the I trimester of pregnancy.

Keywords: In vitro fertilization (IVF), pregnancy, heparin prophylaxis, calf-thigh compression, early reproductive losses.

УДК 618.11-089

ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЯИЧНИКАХ

Фаннуш Рами, О. М. Бабенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Украина, Донецк

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось повышение эффективности контролируемой стимуляции овуляции у женщин с оперативными вмешательствами на яичниках в анамнезе. В исследовании приняли участие 152 женщины репродуктивного возраста с оперированными яичниками, обратившихся для лечения бесплодия. Контролируемая стимуляция овуляции осуществлялась с использованием двух подходов: традиционного (с использованием кломифена цитрата) и дифференцированного (в зависимости от данных гормонального обследования пациентки). Частота наступления беременности при использовании разработанного индивидуализированного подхода была в среднем в 2 раза выше, чем в группе сравнения. В группе сравнения была выше частота осложнений течения наступившей беременности и неблагоприятных ее исходов.

Авторы пришли к выводу, что разработанный индивидуализированный подход к лечению бесплодия у женщин с операциями на яичниках в анамнезе приводит к повышению эффективности лечения на 19,32%.

Ключевые слова: бесплодие, резекция яичников, контролируемая стимуляция овуляции.

Вопросы диагностики и лечения бесплодного брака относятся к числу одних из самых актуальных проблем современной медицинской науки и практики [1,2]. Частота бесплодных браков в Украине превышает 15% [1]. При обследовании пациенток, обращающихся по поводу бесплодия, достаточно распространенными являются клинические ситуации, при которых у больных имеются оперативные вмешательства в анамнезе в связи с: объемными яичниковыми образованиями различной природы; наличием бесплодия (операции на яичниках при СПКЯ, сальпингэктомия по поводу гидро- или сактосальпинкса). О негативном влиянии хирургической травмы на исходы лечения бесплодия в своей работе сообщают А.И. Ищенко и соавт. [2]. Однако другие исследователи, наоборот, не смогли подтвердить факт достоверного ухудшения результатов лечения бесплодия у пациенток с оперативными вмешательствами на яичниках, хотя и отмечали негативный эффект хирургической травмы на индуцируемый фолликулогенез у части пациенток [3,4,5].

В связи со сказанным, целью данного исследования было повышение эффективности контролируемой стимуляции овуляции у женщин с оперативными вмешательствами на яичниках в анамнезе.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели была проведена оценка эффективности лечения бесплодия у 152 женщин с предшествующими операциями на яичниках и 35, которые были прооперированы в связи с трубно-перитонеальным бесплодием. Пациентки с оперативными вмешательствами на яичниках были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 62 женщины после двусторонней резекции яичников в связи с неэффективностью лечения СПКЯ; во 2-ю – 90 с односторонними операциями на яичниках в связи с кистами или кистозами. 35 пациенток, оперированных в связи с трубно-перитонеальным бесплодием составили 3-ю группу (контрольную).

Возраст обследованных женщин был от 26 до 40 лет, и в среднем составил $33,15 \pm 0,94$; $32,99 \pm 1,06$ и $32,54 \pm 0,78$ лет соответственно по группам ($p > 0,05$). Достоверных различий в социальном статусе, образовании и месте жительства между пациентками разных групп не выявлено ($p > 0,05$).

1 и 2 группы были рандомизированы в подгруппы 1О (основная 1) и 1С (сравнения 1), а также 2О (основная 2) и 2С (сравнения 2). В основных подгруппах проводилась стимуляция овуляции по разработанной методике, а в подгруппах сравнения разработанная методика предполагала использование кломифена цитрата, ингибитора ароматазы и рекомбинантного ФСГ отдельно или в сочетании, в зависимости от концентрации антимюллерова гормона и общего тестостерона в плазме крови пациенток.

Статистическая обработка данных выполнялась на ПК с использованием пакетов программ Word и Excel. Рассчитывались средние величины, ошибка средней и доли. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В процессе исследования проведено 379 циклов контролируемой стимуляции овуляции (КСО). Необходимо отметить, что в соответствии с современными рекомендациями [1] проводилось не более 3 циклов стимуляции овуляции кломифена цитратом (в подгруппах 1С и 2С). В соответствии с этим и в основной группе проводилось не более 3 циклов КСО.

Среднее количество циклов на пациентку у женщин основных подгрупп ($2,58 \pm 0,15$ в подгруппе 1О и $2,61 \pm 0,09$ в подгруппе 2О) было несколько меньше, чем в подгруппах сравнения ($2,79 \pm 0,06$ и $2,73 \pm 0,11$ соответственно подгруппам) ($p < 0,05$).

Все циклы стимуляции проводились под обязательным ультразвуковым мониторингом. Толщина эндометрия у пациенток основной группы составила $8,23 \pm 0,07$ и $8,44 \pm 0,06$ мм соответственно подгруппам, что в 1,49 и 1,57 раза боль-

ше показателя в группе сравнения ($5,51 \pm 0,04$ и $5,36 \pm 0,05$ мм соответственно подгруппам) ($p < 0,05$).

Среднее количество фолликулов с диаметром более 15 мм, полученных в результате КОС пациенткам в подгруппах, в которых стимуляция проводилась по разработанной методике, было достоверно меньше $2,67 \pm 0,04$ и $3,21 \pm 0,03$ соответственно в подгруппах 1О и 1С ($p < 0,05$), и $2,14 \pm 0,03$ и $2,59 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) соответственно в подгруппах 2О и 2С. Необходимо обратить внимание на то, что у женщин, имевших операции в связи с СПКЯ, среднее количество фолликулов было достоверно больше, чем в соответствующих подгруппах женщин, у которых прошла операция на одном из яичников (в 1,63 и 1,71 раза соответственно) ($p < 0,05$).

Подобная тенденция зарегистрирована и относительно количества полученных доминантных фолликулов (более 18 мм), а именно: в подгруппах 1О и 2О их было в 2,29 и 2,10 раза меньше ($1,53 \pm 0,02$ и $1,12 \pm 0,01$ соответственно подгруппам) по сравнению с подгруппами 2О и 2С ($3,51 \pm 0,04$ и $2,36 \pm 0,05$ соответственно подгруппам) ($p < 0,05$).

Таким образом, при проведении контролируемой стимуляции овуляции по разработанной индивидуализированной методике, у каждой пациентки получены доминантные фолликулы и эндометрий адекватной для имплантации толщины. Кроме того, получен монофолликулярный рост, что важно для предупреждения наступления многоплодной беременности и развития синдрома гиперстимуляции яичников.

По достижении доминантным фолликулом размера 18 мм вводился триггер овуляции, и через 36-48 часов оценивалось ее наступление с помощью УЗИ.

Анализ частоты наступления овуляции в процессе КОС показал отсутствие достоверных различий в частоте наступления овуляции у пациенток с бесплодием вследствие СПКЯ, перенесших в анамнезе оперативные вмешательства по этому поводу ($p > 0,05$). В то же время у женщин, прооперированных на одном из яичников, средняя частота наступления овуляции была достоверно в 1,66 раза выше в подгруппе 2О по сравнению с 2С (84,17 по сравнению с 50,83 %) ($p < 0,05$).

Лечение бесплодия направлено на наступление беременности. Частота наступления беременности у обследованных женщин была в 1,5-2 раза выше в основной группе по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). Количество наступивших беременностей варьировало от цикла к циклу, но максимальным было во всех подгруппах в первом цикле КОС.

Частота наступления беременности после трех циклов стимуляции овуляции в 1О подгруппе составила 39,39%, что было в 2,28 раза больше, чем в подгруппе 1С (17,24 %)

($p < 0,05$). В подгруппе 2О частота наступления беременностей также оказалась выше (в 1,81) раза, чем в подгруппе 2С, и составила 36,95 и 20,45% ($p < 0,05$).

Группы отличались не только по частоте наступления беременности, но и по их течению и исходам. Так, угроза аборта на ранних сроках беременности регистрировалась в группе сравнения в 2 и 1,89 раза чаще соответственно подгруппам ($p < 0,05$).

Родами закончилась большая часть беременностей, наступивших в основной группе: 92,31 и 82,35% случаев соответственно подгруппам. Тогда как в группе сравнения роды были только у две трети пациенток (60,00 и 55,55% соответственно подгруппам) ($p < 0,05$). Таким образом, среднее количество родов в основной группе составило 87,33%, а в группе сравнения 57,78%.

Количество патологических родов было достаточно высоким за счет высокой частоты кесаревых сечений у обследованных женщин, но достоверных различий между группами не зарегистрировано ($p > 0,05$).

Группа сравнения отличалась не только большим количеством осложнений беременности, но и большей частотой неблагоприятных исходов наступивших беременностей, а именно: самопроизвольное прерывание беременности произошло у 20,00% пациенток, оперированных в связи с СПКЯ, беременность у которых наступила в результате стимуляции овуляции кломифена цитратом (по сравнению с 7,69% в основной группе), и у 33,33%, имевших операции на одном из яичников (по сравнению с 11,11% в основной группе) ($p < 0,05$). Другими словами, частота самоабортов в группе сравнения составила 26,67% и была в 1,5 раза выше таковой в основной.

Кроме того, у 3 обследованных пациенток зарегистрирована неразвивающаяся беременность (по 1 в подгруппах 1С, 2О и 2С). При расчете частоты данной патологии по группам оказалось, что в группе сравнения она была в 2,64 раза выше, чем в основной (15,55% по сравнению с 5,89%) ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ течения и исходов наступивших в результате лечения бесплодия беременностей показал, что в группе сравнения была выше частота осложнений течения беременности и неблагоприятных исходов.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что разработанный индивидуализированный подход к лечению бесплодия у женщин с операциями на яичниках в анамнезе привел к повышению эффективности лечения на 19,32% (с 18,85 до 38,17%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бесплодный брак: Практическое руководство. Под ред. чл.-корр. НАМН Украины, профессора В.К. Чайки. – Донецк: ЧП «Лавис», с. 2012. – 384
2. Иценко А.И., Морозова А.В. Результативность метода экстракорпорального оплодотворения после оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы (литературный обзор). Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 4:115-126
3. Казанцева Т.А. Оценка эффективности ЭКО и ПЭ у пациенток с сохраненным репродуктивным аппаратом и односторонней оварио- и аднексэктомией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону. 2007:19
4. Калугина А.С., Краснопольская К.В. Эффективность программы ЭКО у пациенток с предшествующими оперативными вмешательствами на яичниках. Акуш. и гинек. 2000; 3:35-39

5. Краснопольская К.В., Булычева Е.С., Горский С.Л. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у больных с ослабленной андрогенсекретирующей функцией яичников, вызванной оперативным вмешательством при лечении синдрома поликистозных яичников. *Материалы регионального научного форума «Мать и дитя»*. – Сочи. – 2008. – с. 154

REFERENCES

1. *Bесплодный брак: Практическое руководство. Под ред. чл.-кorr. NAMN Ukrainyi, professora V.K. Chayki.* – Donetsk: ChP «Lavis», s. 2012. – 384
2. Ischenko A.I., Morozova A.V. Rezultativnost metoda ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya posle operativnyih vmeshatelstv na organah reproductivnoy sistemyi (literaturnyy obzor). *Voprosyi ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2007; 4:115-126
3. Kazantseva T.A. Otsenka effektivnosti EKO i PE u patsientok s sohrannym reproductivnym apparatom i odnostonnoy ovario- i adnektomiey. *Avtoref. diss. kand. med. nauk. Rostov-na-Donu.* 2007:19
4. Kalugina A.S., Krasnopskaya K.V. Effektivnost programmy EKO u patsientok s predshestvuyuschimi operativnymi vmeshatelstvami na yaichnikah. *Akush. i ginek.* 2000; 3:35-39
5. Krasnopskaya K.V., Bulyicheva E.S., Gorskiy S.L. Novyye podhody k povysheniyu effektivnosti EKO u bolnyih s oslablennoy androgensekretiruyushey funktsiey yaichnikov, vyzvannoy operativnym vmeshatelstvom pri lechenii sindroma polikistoznyih yaichnikov. *Materialy regionalnogo nauchnogo foruma «Mat i ditya».* – Sochi. – 2008. – s. 154

ТҮЙІНДЕМЕ

АНАЛЫҚ БЕЗІНЕ ОТА ЖАСАҒАННАН КЕЙІН ӘЙЕЛ АДАМДАРДА ОВУЛЯЦИЯНЫ БАҚЫЛАНАТЫН ЫНТАЛАНДЫРУДЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Фаннуш Рами, О. М. Бабенко

*М. Горький атындағы Донецк ұлттық медициналық университеті,
Украина, Донецк*

Зерттеудің мақсаты анемнез жағдайында ота жасалған әйел адамдардың овуляциясын ынталандыруды бақыланатын тиімділігін арттыру болып табылады. Зерттеуге бедеулікті ем емдеу үшін жүгінген репродуктивті жастағы аналық безіне ота жасалған 152 әйел адам қатысқан. Овуляцияны бақыланатын ынталандыру екі тәсілді пайдаланып жүзеге асырылған: дәстүрлі (цитрат кломифенін пайдаланып) және дифференциалды (емделушіні гормондық тексеру мәліметтеріне тәуелді). Жүктіліктің орын алу жиілігі дербестендірілген тәсілді пайдаланып әзірленген жағдайда салыстыру тобына қарағанда орта есеппен 2 есе жоғары болды. Авторлар әйелдердің бедеулігін емдеу үшін әзірленген дербестендірілген тәсіл анемнез жағдайында емдеу тиімділігін 19,32% арттырады деген қорытындыға келген.

Түйін сөздер: бедеулік, аналық без резекциясы, овуляцияны бақыланатын ынталандыру.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CONTROLLED OVARIAN STIMULATION IN WOMEN AFTER SURGERY ON THE OVARIES

Fannush Rami, O. M. Babenko

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Ukraine, Donetsk*

The aim of the study was to improve the effectiveness of controlled ovarian stimulation in women with surgical interventions on the ovaries in history. The study involved 152 reproductive age women with the operated ovaries who applied for the treatment of infertility. Controlled ovarian stimulation was carried out using two approaches: traditional with clomiphene citrate and differentiated depending on the data of hormonal examination of the patient. Pregnancy rate when using a tailored approach was on average 2 times higher than in the comparison group. In the comparison group was a higher incidence of complications during pregnancy and adverse outcomes.

The authors concluded that the developed an individualized approach to the treatment of infertility in women with operations on the ovaries in the history increase effectiveness of infertility treatments on 19,32%.

Keywords: infertility, ovarian resection, controlled ovulation stimulation.

УДК 618.2

МЕДИЦИНА ПЛОДА – ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ НОВОГО НАПРАВЛЕНИЯ В МЦ «АВИЦЕННА»

А. В. Макогон

ЗАО МЦ «Авиценна»,

Россия, Новосибирск

АННОТАЦИЯ

В статье описаны применяемые в настоящее время в МЦ «Авиценна» методы инвазивной диагностики и лечения плода, методы фетальной хирургии (кордоцентез, амниоцентез, плацентобиопсия, хорионбиопсия, амниоредукция, внутриутробное переливание крови плоду, лазерная хирургия плода. Проанализирован личный 15-летний опыт работы. Выполнено более 4000 вмешательств. Намечены пути дальнейшего развития технологии фетальной хирургии.

Ключевые слова: инвазивная пренатальная диагностика, селективный фетицид, лазерная хирургия плода, многоплодная беременность, гемолитическая болезнь плода; внутриутробная трансфузия.

В настоящее время перинатальное направление признано самым значимым в деле снижения заболеваемости и инвалидизации детей. Сегодня 1/3 всех детей рождаются больными или заболевают в течение периода новорожденности. Этими, а также некоторыми другими обстоятельствами обусловлены актуальность и необходимость широкого внедрения методов дородовой диагностики. Современные высокотехнологичные методы пренатальной диагностики и лечения плода оказывают существенное влияние на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, что в современных условиях сделало их одними из самых эффективных и приоритетных видов медицинской помощи, социально-экономическую эффективность которых трудно переоценить. За последние полвека в практическом акушерстве произошли значительные изменения. Появившийся ультразвуковой метод исследования стал одним из самых информативных, позволяющим достоверно оценить внутриутробное развитие плода. Более 40 лет интенсивно развивается перинатология как отдельное научно-практическое направление. Широкое распространение получили инвазивные методы пренатальной диагностики, развивается хирургия плода. Плод давно стал полноценным пациентом.

В Международном Клиническом Центре вспомогательных репродуктивных технологий, генетики, гинекологии и родовспоможения Медицинского центра «АВИЦЕННА» (г. Новосибирск) открыто отделение медицины плода. Работа отделения построена на основании алгоритмов доказательной медицины, одобренных Российской ассоциацией врачей акушеров-гинекологов, Российской ассоциацией специалистов ультразвуковой диагностики, международных организаций (FMF-Фонд медицины плода, ISUOG- международное общество ультразвука в акушерстве и гинекологии). Отделение оснащено ультразвуковыми системами экспертного класса, современным оборудованием для выполнения инвазивных манипуляций, фетоскопии, лазерной хирургии.

В настоящее время в отделении выполняются следующие диагностические и лечебные методики: 1. инвазивная пренатальная диагностика хромосомных и моногенных заболеваний (хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез); 2. амниоредукция при многоводии; 3. внутри-

утробное переливание крови плоду; 4. лечебно-диагностические пункции образований и полостей плода; 5. селективная редукция плода при многоплодной беременности; 6. селективная редукция плода при многоплодной беременности методом лазерокоагуляции. Внедряется фетоскопия, лазерокоагуляция сосудов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Ультразвуковые исследования выполняются с применением современных методик объемного сканирования и анализа изображений. Внедрены программы мониторинга состояния плода при многоплодной беременности, иммуноконфликтной беременности, многоводии, задержке внутриутробного развития.

Коллектив отделения обладает 15-летним опытом инвазивных вмешательств при беременности под контролем ультразвука, приоритетом по внедрению этих методов в регионе. Первый диагностический кордоцентез в Новосибирске был выполнен 23 марта 1998 года, а в 1999 году первое внутриутробное переливание крови плоду.

За истекший период выполнено более 4000 вмешательств. Основное количество вмешательств связано с выполнением инвазивных манипуляций с целью пренатальной диагностики (кордоцентез, амниоцентез, плаценто-, хорионбиопсия), внутриутробного лечения гемолитической болезни плода (внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду – 175 процедур), внутриутробного лечения гидроторакса плода, обструктивной уропатии, коррекции многоводия (амниоредукция). Кордоцентез выполняется двухигольной методикой, параплацентарным доступом к свободной петле пуповины. Параплацентарный доступ к сосудам пуповины является оптимальным и поддерживается большинством авторов. Он снижает риск внутриматочных кровотечений из сосудов плаценты и минимизирует объем фетоматеринской трансфузии [1]. Пунктировать следует именно вену пуповины. Пункция артерии увеличивает риск брадикардии в 5 раз [1], что связано с выделением endothelin-1 [2] эндотелием артерии пуповины – мощного вазоконстриктора.

В течение последних 8 лет (более 2500 процедур) осложнений после кордоцентеза (поздний выкидыш, внутриутробная гибель плода) не было. За весь период курировано

11 случаев отечной формы гемолитической болезни плода (ГБ), в 9 из которых удалось достичь положительного результата и реабилитировать новорожденных. Осложнения (внутриутробная гибель плода) в группе плодов с ГБ, которым выполнено внутриутробное переливание крови, составили 2,9% (5 случаев из 175 манипуляций, из которых два – отечная форма ГБ). Перинатальные потери в группе плодов с ГБ, которым выполнено внутриутробное переливание крови, составили 5,3% (3 случая из 57 пациентов, из которых один – отечная форма ГБ). Внедрение лазерокоагуляции позволяет рационально решать вопрос селективной редукции плода при монохориальной беременности (при пороках развития одного плода, синдроме обратной артериальной перфузии, фето-фетальном трансфузионном синдроме). Выполнено 3 манипуляции. Внедрение лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты при монохориальной двойне завершает создание комплекса медицинских технологий по курации многоплодной беременности и является первым шагом к развитию технологий по внутриутробной коррекции врожденных пороков развития плода.

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении ГБ плода, патогенез которой был расшифрован Levine P. В 1964 году Freda V.J. [3] обосновал возможность предупреждения иммунизации Rh-отрицательных лиц Rh-антигеном. С 1981 года проводится внутрисосудистое переливание крови плоду при ГБ [4]. В конце XX века была убедительно доказана связь скорости кровотока в средней мозговой артерии плода с анемией [5], что позволило мониторировать состояние плода с помощью доплерометрии [1].

Объем обследования беременных с изоиммунизацией включает: 1) изучение анамнеза (гемотрансфузии, аллогемотерапия, отсутствие иммунопрофилактики при предыдущих беременностях, перинатальные исходы предыдущих родов); 2) изосерологические тесты; 3) доплерометрию с оценкой максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии; 4) ультразвуковое исследование плода (оценка размеров печени, селезенки, сердца плода, наличие регургитации через атриовентрикулярные клапаны); 5) кордоцентез (общий анализ крови плода, гематокрит, количество ретикулоцитов, уровень билирубина).

Изосерологическое обследование включало фенотипирование по основным и минорным антигенам эритроцитов матери, отца ребенка (при повторных браках, гемотрансфузиях в анамнезе), плода (при кордоцентезе), определения титра и специфичности антител в сыворотке матери.

В случае соответствия максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии уровню медианы значений для срока беременности повторные измерения проводились через 2 недели, при увеличении скорости до 1,2 МоМ – через 7-10 дней, при скорости 1,2-1,4 МоМ – через 5-7 дней. Если скорость составляла 1,5 МоМ, выполнялся кордоцентез с целью диагностики анемии у плода и подбора донора [5].

В случае снижения гемоглобина менее 90г/л и гематокрита менее 30% проводилась трансфузия плоду кровью, совмещенной в соответствии с действующими нормативными документами (приказ Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. № 363). Объем трансфузии определялся по номограмме [6]. Повторное переливание назначалось исходя из средней скорости падения гематокрита на 1-2% в сутки [7,

1]. Внутриутробное переливание крови плоду также выполнялось при острой фето-фетальной трансфузии, развившейся после гибели одного плода из монохориальной двойни.

Трансфузия завершалась при достижении гематокрита 48-55%, в случае водянки плода – 40-45% (или меньше в зависимости от состояния плода) [8, 1].

Всем беременным в 28 недель проводилась профилактика РДС плода глюкокортикоидами и предусматривалась возможность экстренного кесарева сечения.

Внедрение в клиническую практику неинвазивных методов мониторинга состояния плода (оценка максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии) позволило снизить количество инвазивных вмешательств, связанных с диагностикой анемии у плода и отказаться от амниоцентеза как малоинформативного исследования.

Диагностировано 3 случая тромбоза артерий пуповины (все связаны с травмой артерии), закончившихся благополучно.

Беременные, перенесшие внутриутробные трансфузии, в 80% родоразрешены операцией кесарева сечения в сроках от 33 до 37 недель. Показанием к кесареву сечению в одном случае было острое нарушение кровообращения в пуповине, развившееся в момент выполнения трансфузии плоду, в остальных – необходимость досрочного родоразрешения и отсутствие готовности родовых путей. Акушерская тактика заключалась в родоразрешении через 2-3 недели после последней трансфузии, чтобы гемоглобин плода оставался на безопасных цифрах. Выполнять трансфузии после 33 недель мы удерживались из-за опасности осложнений и перинатальных потерь. Поэтому в большинстве случаев приходилось родоразрешать в 35-36 недель. С этим связана большая доля кесарева сечения. Среди живорожденных один ребенок родился в асфиксии средней степени (после экстренного абдоминального родоразрешения в связи с острым нарушением кровообращения в пуповине). Остальные дети родились без асфиксии.

Новорожденным, которым пренатально была выполнена 1 трансфузия, требовалось 2 и более операции заменного переливания крови. А тех, кому было выполнено 4 и более внутриутробных трансфузий, лечение удалось провести консервативно. Все новорожденные успешно реабилитированы, выписаны домой после второго этапа выхаживания.

Мы не применяли плазмаферез для лечения гемолитической болезни. Эффект малообъемного плазмафереза временный [9], за которым следует, как правило, увеличение титра [10, 11]. На какой-либо эффект плазмафереза можно рассчитывать, если начать в 12 недель удалять по 12-15 литров плазмы еженедельно. Такая терапия требует возмещения донорской плазмой и, соответственно, связана с соответствующими проблемами. Данные литературы об эффективности плазмафереза противоречивы. Одни авторы указывают на высокую эффективность эфферентных методов в лечении ГБ болезни плода [8, 12], в то время как другие описывают отсутствие эффекта и даже негативное влияние плазмафереза на течение ГБ плода [1, 10, 11]. По нашим данным, дискретный малообъемный плазмаферез приносит больше вреда, чем пользы [10].

Многоводие является серьезной акушерской проблемой. Околоплодные воды – это среда обитания плода с момента имплантации до родов. В состав амниотической жидкости

входит секрет амниотической оболочки, фильтрат хориальной полости, моча плода. Нарушение процессов образования и всасывания околоплодных вод приводит к изменению их количества. Многоводие может быть связано как с заболеваниями матери, так и с патологией плода. К заболеваниям матери прежде всего относятся изоиммунизация, диабет, инфекционные и воспалительные заболевания. К патологии плода – многоплодная беременность, пороки развития центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, пороки развития лица, пороки развития и заболевания легких, врожденные пороки сердца, мочеполовой системы, скелетные дисплазии, хромосомные аномалии и наследственные болезни, неопластические процессы, гематологические нарушения, внутриутробные инфекции, неиммунная водянка плода, патология плаценты (хорионангиома и др.), идиопатическое многоводие – более 50%.

Роды при выраженном многоводии часто осложняются слабостью родовых сил, преждевременной отслойкой плаценты, кровотечением в послеродовом и раннем послеродовом периоде, что связано с перерастяжением матки, этиологией многоводия. Конечно, при беременности, осложненной многоводием, роды через естественные родовые пути предпочтительны.

Снижение внутриматочного давления после амниоредукции нормализует маточно-плацентарный кровоток, снимает перерастяжение миометрия, значительно улучшает общее самочувствие беременной, что позволяет пролонгировать беременность в случае нормального кариотипа, отсутствия пороков развития по данным УЗИ, удовлетворительных параклинических данных, а при необходимости досрочного родоразрешения – избежать серьезных осложнений, нежелательного кесарева сечения [7]. За одну процедуру удаляется 300-5300 мл околоплодных вод. Одной из беременных за 4 процедуры (с интервалом 5-8 дней) был удален 21 литр вод. У новорожденного впоследствии была диагностирована болезнь Гиршпрунга. Ребенок опериро-

ван, реабилитирован. Лечебный амниоцентез позволяет путем нормализации внутриматочного давления значительно улучшить плацентарный кровоток, состояние миометрия, самочувствие беременной, увеличить шансы благополучного исхода самопроизвольных родов.

Курация плодов при выполнении инвазивных вмешательств требует разнонаправленного исследования с целью уточнения диагноза и выполнения дифференциальной диагностики. Так, например, при выполнении серии торакоцентезов плоду с гидротораксом и подозрением на экстралобарную легочную секвестрацию (что и подтвердилось после родов) выполнено кариологическое исследование, клинические и биохимические исследования крови, ПЦР- и ИФА-диагностика TORCH-инфекций, анализ на атипичные клетки, определены маркеры системного воспалительного ответа (интерлейкин-6, -10, -18, фактор некроза опухоли, С-реактивный белок) [13, 14, 15, 16]. Каких-либо воспалительных изменений не было обнаружено, что укрепляло уверенность в правильном диагнозе. Новорожденному выполнена торакотомия, секвестрэктомия. Ребенок выписан домой с выздоровлением.

Лазерокоагуляция сосудов плода и пуповины при монохориальной двойне (редукция плода при пороках развития, фето-фетальном синдроме, синдроме обратной артериальной перфузии) выполняется пункционной методикой с применением медицинского лазера Domier Medilas D UroBeam. Используется постоянное излучение с интенсивностью 20-40Вт [17].

Применение современных, рациональных с точки зрения доказательной медицины инвазивных методов диагностики и лечения плода позволяет существенно улучшить перинатальные исходы родов, проводить пренатальное консультирование на подлинно научной основе. Такой подход помогает семейной паре принять правильное решение в сложной ситуации, когда речь идет о медицинской помощи плоду, который современной медициной рассматривается как полноценный пациент.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonic B. *High risk pregnancy: management options*. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2006, p. 291-312
2. Rizzo G., Capponi A., Rinaldo D. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996.; 175:563-70
3. Freda V.J., Gorman J.G., Pollack W. *Transfusion* 1964; 4: 26-31
4. Rodeck C.H., Holman C.A., Karnieki J. *Lancet.* 1981;1:652-654
5. Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L. *Engl. N., Med. J.*, 2000; 342: 9-14
6. Nicolaidis K.H., Soothill P.W., Rodeck C.H., Clewell W. *Fetal. Ther.* 1986; 1:185-92
7. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под. ред. Митькова В. В., Медведева М. В. Том 2. Москва: Видар, 1996: 280-302*
8. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. *Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Москва: «Триада-Х», 2004, с. 192*
9. Graham-Pole J., Barr W., Willoughby M.L., *Continuous-flow plasmapheresis management of severe rhesus disease // Br. Med. J.* 1977. V.1. P.1185-1188
10. Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., Макогон А.В., *Бюллетень СО РАМН.* 2002; 2: 81-83
11. Коноплянников А. Г. *Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М 2009, с. 48*
12. Федорова Т.А., Митря И.В. *Акуш. и гин.* 2010. № 1, с. 38-43
13. *Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика. Под ред. Петриковского Б.М., Медведева М.В., Юдиной Е.В. 1-е изд. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время. 1999: с. 256*
14. Ромеро Р., Пилу Дж., Дженти Ф., Гидини А., Хоббинс Дж. С. *Пренатальная диагностика врожденных пороков плода. Пер. с англ. М.: Медицина, 1994, с. 448*
15. Медведев М.В., Юдина Е.В. *Дифференциальная диагностика в акушерстве. – М.: Видар, 1997, с. 336*

16. Brito T., Oliveira C., Sousa L., et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 1:70-1
17. Sepulveda W., Hasbun J., Dezerega V., et al. *J. Ultrasound Med* 2004; 23: 1663-1666

REFERENCES

1. James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonic B. *High risk pregnancy: management options*. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2006, p. 291-312
2. Rizzo G., Capponi A., Rinaldo D. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996.; 175:563-70
3. Freda V.J., Gorman J.G., Pollack W. *Transfusion* 1964; 4: 26-31
4. Rodeck C.H., Holman C.A., Karnieki J. *Lancet.* 1981;1:652-654
5. Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L. *Engl. N., Med. J.*, 2000; 342: 9-14
6. Nicolaides K.H., Soothill P.W., Rodeck C.H., Clewell W. *Fetal. Ther.* 1986; 1:185-92
7. *Klinicheskoe rukovodstvo po ultrazvukovoy diagnostike / Pod. red. Mitkova V. V., Medvedeva M. V. Tom 2. Moskva: Vidar, 1996: 280-302*
8. Sidelnikova V.M., Antonov A.G. *Gemoliticheskaya bolezn ploda i novorozhdennogo. Moskva: «Triada-H», 2004, s. 192*
9. Graham-Pole J., Barr W., Willoughby M.L., *Continuous-flow plasmapheresis management of severe rhesus disease // Br. Med. J.* 1977. V.1. P.1185-1188
10. Belousova T.V., Andryushina I.V., Makogon A.V., *Byulleten SO RAMN.* 2002; 2: 81-83
11. Konoplyannikov A. G. *Novyye tehnologii v diagnostike, lechenii i profilaktike gemoliticheskoy bolezn ploda i novorozhdennogo. Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk. M 2009, s. 48*
12. Fedorova T.A., Mitrya I.V. *Akush. i gin.* 2010. № 1, s. 38-43
13. *Vrozhdennyye poroki razvitiya: prenatalnaya diagnostika i taktika. Pod red. Petrikovskogo B.M., Medvedeva M.V., Yudinoy E.V. 1-e izd. M.: RAVUZDPG, Realnoe Vremya. 1999: s. 256*
14. Romero R., Pilu Dzh., Dzhenti F., Gidini A., Hobbins Dzh. S. *Prenatalnaya diagnostika vorozhdennyih prokov ploda. Per. s angl. M.: Meditsina, 1994, s. 448*
15. *Medvedev M.V., Yudina E.V. Differentsialnaya diagnostika v akusherstve. – M.: Vidar, 1997, s. 336*
16. Brito T., Oliveira C., Sousa L., et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 1:70-1
17. Sepulveda W., Hasbun J., Dezerega V., et al. *J. Ultrasound Med* 2004; 23: 1663-1666

ТҮЙІНДЕМЕ

ҰРЫҚ МЕДИЦИНАСЫ – «АВИЦЕННА» МО МҮМКІНДІКТЕРІ ЖӘНЕ ЖАҢА БАҒЫТЫ БОЛАШАҒЫ

А. В. Макогон

ЗАО МЦ «Авиценна»,
Россия, Новосибирск

Мақалада қазіргі кезде «Авиценна» МО қолданылатын инвазивті диагностика және ұрықты емдеу әдістері, фетальді хирургия әдістері қарастырылған (кордоцентез, амниоцентез, плацентобиопсия, хорионбиопсия, амниоредукция, ұрыққа жатыршілік қан құю, ұрықтың лазерлік хирургиясы). Жеке 15 жылдық жұмыс тәжірибесіне талдау жасалған. 4000 астам ота жасалған. Фетальді хирургия технологиясын әрі қарайғы дамыту жолдары қарастырылған.

Түйін сөздер: инвазивті пренатальная диагностика, селективті фетцид, ұрықтың лазерлік хирургиясы, көр ұрықты жүктілік, ұрықтың гемологиялық ауруы; жатыршілік трансфузия.

SUMMARY

FETAL MEDICINE – THE POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF A NEW DIRECTION IN THE MEDICAL CENTER «AVICENNA»

A. V. Makogon

Medical Center «Avicenna»,
Russia, Novosibirsk

This article describes the currently used in the MC Avicenna invasive methods of diagnosis and treatment of the fetus, fetal surgery (cordocentesis, amniocentesis, placenta biopsy, chorion biopsy, amnioreduction, intrauterine blood transfusion, fetal laser surgery). Long-term personal experience was analyzed. It includes 4000 interventions. We identify new objects of further development of fetal surgery.

Keywords: invasive prenatal diagnosis; selective feticide; cord coagulation; fetoscopic laser surgery; multifetal pregnancy; monochorionic twins; hemolytic disease of the fetus; intrauterine fetal transfusions.

УДК 616.69-008.6

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ АНЕУПЛОИДИЙ В ЭМБРИОНАХ И МУЖСКИХ ГАМЕТАХ

А. И. Избасаров, В. В. Чистяков, В. В. Ладыгина, К. А. Какимова, А. Е. Чистякова

*Многопрофильный медицинский центр Private Clinic Almaty,
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

В работе установлена корреляция между повышенным уровнем анеуплоидий сперматозоидов и процентом анеуплоидных эмбрионов после проведения преимплантационного генетического скрининга (ПГС).

Ключевые слова: анеуплоидия, преимплантационный генетический скрининг, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH).

Актуальность проблемы

Известно, что у мужчин с нарушениями сперматогенеза риск рождения детей с хромосомной патологией гораздо выше, чем в популяции [1, 2]. Mehdi M. с соавторами показали в своих исследованиях, что у пациентов с разными видами патоспермии увеличивается процент анеуплоидий хромосом в ядрах сперматозоидов по сравнению с группой мужчин с нормоспермией [3, 4]. В работах Magli M. и Dubey A. сообщается о влиянии патоспермии на возникновение анеуплоидий в эмбрионах, полученных в результате программ ЭКО/ИКСИ [5]. В некоторых исследованиях приведены данные, которые доказывают, что отсутствие имплантации эмбриона и привычное самопроизвольное прерывание беременности связаны с повышенным уровнем анеуплоидии в гаметах [6]. В настоящее время наиболее информативным и доступным методом для определения анеуплоидии хромосом сперматозоидов является метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

В рамках концепции Приват-ЭКО всем пациентам с мужским бесплодием и нарушением сперматогенеза было рекомендовано пройти исследование для установления уровня анеуплоидий сперматозоидов. В случае повышенного уровня анеуплоидий в ядрах сперматозоидов супружеским парам рекомендовалось проведение преимплантационного генетического скрининга (ПГС) с целью выбора эуплоидных эмбрионов.

Цель исследования

Установить корреляцию между повышенным уровнем анеуплоидий в ядрах сперматозоидов и частотой хромосомных нарушений в эмбрионах супружеских пар, прошедших программу ЭКО.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 37 супружеских пар с мужским либо комбинированным фактором бесплодия. Супружеские пары были обследованы и подготовлены к программе ЭКО в соответствии с Приказом и.о. Министра здравоохранения № 627 «Об утверждении правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий» от 30 октября 2009 года. Средний возраст мужчин составил 39,6 лет, средний возраст женщин 35,4. Всем пациентам было проведено стандартное цитогене-

тическое исследование, по результатам которого в исследуемую группу были отобраны супруги с нормальным кариотипом. Всем мужчинам, вошедшим в группу исследования, был проведен анализ на установление уровня анеуплоидий в ядрах сперматозоидов с применением метода FISH. Проводилась оценка хромосом 18, X, Y. Фиксированные препараты клеток эякулята готовили по методу M.Guttenbach (1994 г.) [7]. Гибридизацию *in situ* проводили в соответствии с протоколом, рекомендуемым фирмой-производителем (Abbott Molecular, США). [8]. Подсчет сперматозоидов и анализ флуоресцентных сигналов проводили при увеличении 100×10 с использованием микроскопа AxioImager.Z2 (Zeiss, Германия) с программным обеспечением Ikaros (MetaSystems, Германия). В каждом случае проводился подсчет не менее 500 сперматозоидов с интактной морфологией головки и хвоста. Показанием для проведения ПГС являлись тяжелые нарушения сперматогенеза и/или повышенный уровень анеуплоидий. Биопсию проводили на 3-и или 5-ые сутки развития всем пригодным для биопсии эмбрионам. ПГС проводили строго по 7 хромосомам (13,16,18,21,22,X,Y) в соответствии с протоколом, рекомендуемым фирмой-производителем [8].

Результаты

Все супружеские пары были поделены на три группы исследования, в соответствии с уровнем анеуплоидий в ядрах сперматозоидов у мужчин. Данные проведенного анализа представлены в таблице 1. С учетом нарушений сперматогенеза во всех случаях была произведена процедура ICSI. Количество эмбрионов с нормальным оплодотворением в среднем составило 92,1%, что значительно не различалось в разных исследуемых группах. Контроль дробления осуществлялся с применением технологии покадровой фотосъемки эмбрионов – Time Lapse в системе PrimoVision, при культивировании с пониженным содержанием кислорода O₂ (5%), что позволило сделать морфологический отбор эмбрионов, пригодных к биопсии для дальнейшего проведения преимплантационного генетического скрининга. Приоритетной была биопсия эмбрионов на 5-ые сутки развития. Культивирование эмбрионов с применением новых технологий, биопсия на 5-ые сутки развития и подсчитанный процент анеуплоидных эмбрионов по-

звалили подтвердить сделанный нами в предыдущих работах вывод о том, что морфология эмбриона зачатую не коррелирует с генетикой. Так, процент бластуляции в первых двух группах составил 78,2% и 76,1% соответственно, в третьей был снижен (71,1%), но статистически незначительно. Данный факт еще раз подтверждает необходимость проведения ПГС у пациентов с повышенными генетическими рисками.

Следует отметить, что по результатам преимплантационного генетического скрининга наблюдалась корреляционная связь между уровнем анеуплоидии сперматозоидов и числом анеуплоидных эмбрионов. Наиболее частыми хромосомными патологиями были трисомия 21 хромосомы (51 эмбрион, 24,6% от общего числа) и моносомия 16 (36 эмбрионов, 17,3% от общего числа), а также численные нарушения половых хромосом (32 эмбриона, 15,4% от общего числа). Количество анеуплоидных эмбрионов в группе пациентов с высоким уровнем анеуплоидии было значительно выше по сравнению с группой, где процент анеуплоидии не превышал, либо превышал незначительно нормальные показатели (таб. 1).

Частота наступления беременности составила 50/43,7/40% соответственно в трех исследуемых группах. Отмена переноса по результатам ПГС состоялась в 9/11,1/37,5%

всех случаев. Из чего можно предположить, что незначительное различие в частоте наступления беременности связано с переносом эуплоидного эмбриона по исследуемым хромосомам. Тогда как процент отмены переноса по результатам ПГС четко коррелирует с повышением уровня анеуплоидии сперматозоидов. Следует подчеркнуть, что среди пациентов с установленным высоким уровнем анеуплоидии (более 5% при норме 1,4%) были 4 супружеские пары, отказавшиеся от проведения преимплантационного генетического скрининга. В отдельную группу для анализа данные пары включены не были по причине недостаточной выборки. Однако, отсутствие беременности во всех четырех случаях возможно следует отнести к аргументам, подтверждающим актуальность данного исследования.

Выводы

Таким образом, установлена корреляция между повышенным уровнем анеуплоидии сперматозоидов и процентом анеуплоидных эмбрионов после проведения ПГС. Данный факт позволяет сделать вывод о том, что в группе пациентов с нарушениями сперматогенеза и повышенным уровнем анеуплоидии проведение преимплантационного генетического скрининга позволит снизить генетические риски и увеличить шансы на наступление беременности.

Таблица 1 –

Группы исследования (% анеуплоидий)	Кол-во супружеских пар	Кол-во исследуемых эмбрионов на ПГС	Кол-во анеуплоидных эмбрионов (число/%)	Кол-во эуплоидных эмбрионов (число/%)	Частота бластуляции	Отмена переноса по результатам ПГС	Частота наступления беременности
1 группа (0,4-1,4%)	11	56	21 (37,5%)	35 (62,5%)	78,2%	1 (9%)	5 (50%)
2 группа (1,5-4,9%)	18	108	43 (39,8%)	65 (60,1%)	76,1%	2 (11,1%)	7 (43,7%)
3 группа (5-11%)	8	43	32 (74,4%)!	11 (25,5%)	71,1%	3 (37,5%)	2 (40%)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alan R. Thornhill, Karen S. *Molecular diagnostics in preimplantation genetic diagnosis. J Mol Diag* 2002;4:1:11-29
2. Айламазян Э.К. (ред.). *Материалы XXV научной сессии НИИ акушерства и гинекологии. М 1996-1997;17-19*
3. Кулаков В.И., Леонов Б.В. (ред.). *Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей. 2-е изд., доп. М: МИА 2004;782*
4. Staessen C., Hortournaye H., Michiels A. et al. *PGD in 47,XXY Klienfelter's syndrome patients. Human Reprod* 2003;9:4:319-330
5. Sarah E.D., Sean P.F., Colin D.M. *Detection of chromosomes and estimation of aneuploidy in human spermatozoa using in situ hybridization. Mol Human Reprod* 1997;3:7:585-598
6. Magli M.C., Gianaroli L., AP et al *Paternal contribution to aneuploidy in preimplantation embryos. Reprod Biomed Online* 2009; 18(4) 536-42
7. Dubey A. Dayal M.B., Frankfurter D. et al. *The influence of sperm morphology on preimplantation genetic diagnosis cycles outcome. Fertil. Steril.* 2008, 89(6) 1665-9
8. *FISH chromosome search technology by Abbott Molecular*

REFERENCES

1. Alan R. Thornhill, Karen S. *Molecular diagnostics in preimplantation genetic diagnosis. J Mol Diag* 2002;4:1:11-29
2. Aylamazyan E.K. (red.). *Materialy XXV nauchnoy sessii NII akusherstva i ginekologii. M 1996-1997;17-19*
3. Kulakov V.I., Leonov B.V. (red.). *Ekstrakorporalnoe oplodotvorenje i ego novye napravleniya v lechenii zhenskogo i muzhskogo*

- besplodiya (teoreticheskie i prakticheskie podhody): Rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd., dop. M: MIA 2004;782*
4. *Staessen C., Hortournaye H., Michiels A. et al. PGD in 47,XXY Klienfelder's syndrome patients. Human Reprod 2003;9:4:319-330*
 5. *Sarah E.D., Sean P.F., Colin D.M. Detection of chromosomes and estimation of aneuploidy in human spermatozoa using in situ hybridization. Mol Human Reprod 1997;3:7:585-598*
 6. *Magli M.C., Gianaroli L., AP et al Paternal contribution to aneuploidy in preimplantation embryos. Reprod Biomed Online 2009; 18(4) 536-42*
 7. *Dubey A. Dayal M.B., Frankfurter D. et al. The influence of sperm morphology on preimplantation genetic diagnosis cycles outcome. Fertil. Steril. 2008, 89(6) 1665-9*
 8. *FISH chromosome search technology by Abbott Molecular*

ТҮЙІНДЕМЕ

ҰРЫҚ ПЕН ЕР АДАМ ГАМЕТАЛАРЫНДАҒЫ АНЕУПЛОИДИЯ ДЕҢГЕЙІ АРАҚАТЫНАСТЫЛЫҒЫ

А. И. Избасаров, В. В. Чистяков, В. В. Ладыгина, К. А. Какимова, А. Е. Чистякова

*Көпбейінді медициналық орталық Private Clinic Almaty,
Қазақстан, Алматы*

Жұмыста преимплантациялық генетикалық скрининг (ПГС) жүргізгеннен кейінгі сперматозоидтар анеуплоидиясы мен анеуплоидты ұрықтардың жоғары деңгейі арасындағы арақатынастылық белгіленген.

Түйін сөздер: *анеуплоидия, преимплантациялық генетикалық скрининг, бедеулік, қосалқы репродуктивті технологиялар, флуоресцентті in situ гибридизация (FISH).*

SUMMARY

CORRELATION LEVEL OCCURRING ANEUPLOIDY IN EMBRYOS AND MALE GAMETES

A. I. Izbasarov V. V. Chistyakov, V. V. Ladygina, K. A. Kakimova, A. E. Chistyakova

*Multi-medical center Private Clinic Almaty,
Kazakhstan, Almaty*

In the article the correlation between the increased level of aneuploidy spermatozoon and percentage of aneuploidy embryos after preimplantation genetic screening (PGS) carrying out has been ascertained.

Keywords: *aneuploidy, preimplantation genetic screening, infertility, assisted reproductive technology, fluorescent in situ hybridization (FISH)*

УДК 611.4

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ, ОБРАТИВШИХСЯ В ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ЛАБОРАТОРИЮ TREEGENE

Н. К. Дегемерзанова¹, З. Б. Ракишева¹, М. В. Соломадин¹,
А. Х. Ерденова¹, Т. С. Киселева¹, А. Ю. Абенова²

¹ Молекулярно-генетическая лаборатория TreeGene,
Казахстан, Алматы

² Центр Перинатальной Профилактики,
Казахстан, Астана

АННОТАЦИЯ

Многочисленные работы, посвященные изучению проблем наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике показывают актуальность этого патогенетического механизма развития осложнений беременности. В данной статье проведен анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR по результатам пациентов, обратившихся в лабораторию TreeGene, Алматы. Метод исследования – аллель-специфическая ПЦР. Было исследовано 108 образцов ДНК. Наиболее частыми явились мутации в генах рецепторов тромбоцитов и в системе фолатного цикла, причем, в основном, это были гетерозиготные замены. Только в одном случае выявлена гомозиготная мутация по гену MTHFR. Наиболее значимые в развитии тромбофилии – Лейденская мутация (F-5) и мутация протромбина (F-2) – встречаются значительно реже.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, мутация, Лейденская мутация, F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR

В последнее десятилетие пристальное внимание ученых и клиницистов обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущих к осложненному течению беременности. По данным ряда авторов, роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности составляет от 40 до 80%. С современной точки зрения, тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов – синдрома потери плода, преэклампсии, тромбоэмболических осложнений гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии, повторных неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и др. (схема 1).

Внедрение в современную генетику новых высокотехнологичных методов молекулярной диагностики существенно расширило понятие заболеваний, связанных с репродуктивной системой. Выявлены наиболее значимые мутации, наличие которых повышает риск развития тромбозов и осложнений беременности.

В лаборатории TreeGene за период с мая 2013 г. по сентябрь 2014 г. было обследовано 108 пациентов с целью исследования полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией. Все пациенты были с осложнениями репродуктивного здоровья или отягощенным семейным тромботическим анамнезом, преимущественно Астаны и Алматы. В исследуемый профиль входили гены факторов свертывания крови: полиморфизм гена F5 Лейден (Arg506Gln), полиморфизм гена протромбина F2 (20210G/A); гена рецепторов тромбоцитов ITGA2 (GPIA) и гены системы фолатного цикла: полиморфизмы генов-регуляторов накопления гомоцистеина - MTR (sp919Gly) и MTHFR (677C/T).

По данным проведенных анализов получены следующие результаты: наиболее частыми в исследованной группе явились мутации в генах рецепторов тромбоцитов и в системе фолатного цикла, причем в основном это были гетерозиготные замены. Только в одном случае выявлена гомозиготная мутация по гену MTHFR (ген-регулятор накопления гомоцисте-



Рисунок 1 – Роль тромбофилий в патогенезе акушерско-гинекологической патологии (Макацария А.Д. 2007)

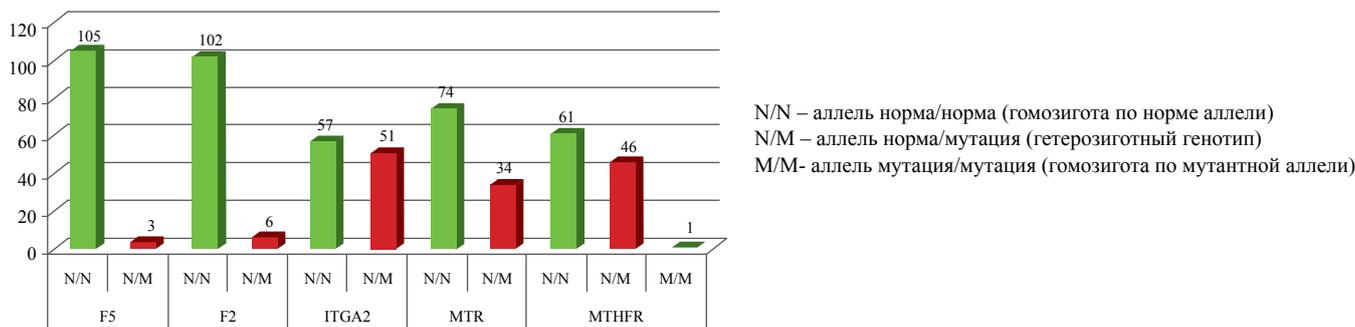


Рисунок 2 – Частота встречаемости полиморфизмов генов F5, F2, ITGA2, MTR, MTHFR, абс

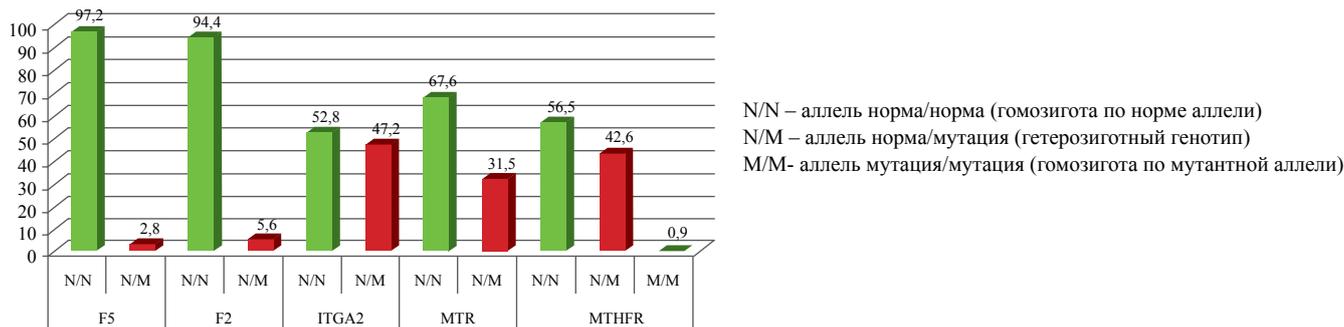


Рисунок 3 – Частота встречаемости полиморфизмов генов F5, F2, ITGA2, MTR, MTHFR, %

ина). Наиболее значимые в развитии тромбофилии – Лейденская мутация (F-5) и мутация протромбина (F-2) – встречаются значительно реже – в 2,8% и 5,6% случаев соответственно (рис. 2,3).

Одним из важных направлений в изучении наследственной тромбофилии является исследование ее комбинированных форм. Их наличие существенно повышает риск развития тромбозов и осложнений беременности. Присутствие сразу двух наиболее значимых в развитии тромбофилии мутаций (фактор 5 Лейден и протромбин F-2) увеличивает риск тромбозов в несколько раз по сравнению с носителями изолированных мутаций. Сочетание гипергомоцистеинемии и других форм тромбофилии также значительно повышает риск развития тромбозов. Отмечено, что комбинированные формы тромбофилии увеличивают риск потери плода, задержку развития плода, вероятность преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развития гестоза, бесплодия.

В наших исследованиях комбинированные формы тромбофилии были выявлены у 43 пациентов (39,8% обследованных) (рис. 4).

Результаты проведенных исследований пациентов, обратившихся в лабораторию TreeGene по направлению лечащих врачей различных профилей, в основном врачей, занимающихся репродуктивным здоровьем женщин, гематологов и кардиологов, показывают важность исследований генетических изменений системы гемостаза, помогающих практическим врачам выявить основные звенья патогенеза различных тромбофилических состояний наряду с другими клинико-диагностическими исследованиями. По данным литературы о высокой частоте мультигенных форм тромбофилии при расширенном обследовании, а также по поступившим в лабораторию запросам клинических специалистов, было решено внедрить еще несколько исследований полиморфизмов генов для расширения выявлений возможных изменений.

С 2014 года в молекулярно-генетической лабора-

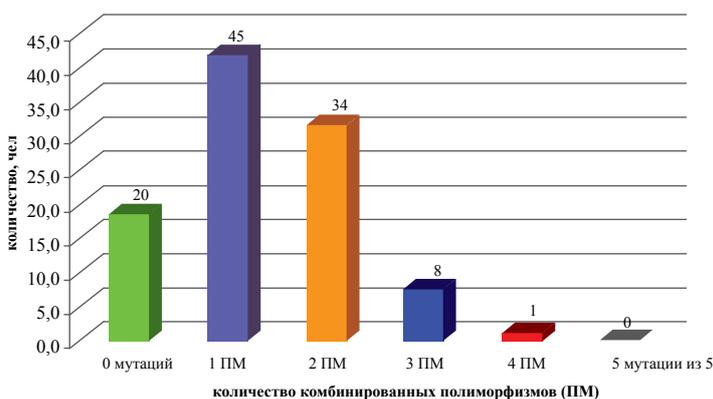


Рисунок 4 – Распределение пациентов по количеству полиморфизмов, абс

тории TreeGene исследование проводится по 11 генам, контролирующим систему гемостаза и фолатного обмена. Помимо 5-ти генов, указанных выше, внедрено исследование по гену интегрин тромбоцитов ITGB3, гена конвертина F7 и фибринстабилизирующего фактора F13, гена фибриногена FGB, гена метионин-синтазы-редуктазы MTRR и гена ингибитора активатора плазминогена

PAI1, который является одним из компонентов фибринолитической системы гемостаза.

Результаты комплексного молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов наследственной тромбофилии существенно расширяют возможности прогнозирования и профилактики заболеваний репродуктивной и сосудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профилактика повторных осложнений беременностей в условиях тромбофилии: руководство для врачей / Под редакцией А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Москва, 2008
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под редакцией В.С. Баранова, Санкт-Петербург, 2009
3. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе и соав., Москва, 2012.

REFERENCES

1. Profilaktika povtornykh oslozhneniy beremennostey v usloviyakh trombofilii: rukovodstvo dlya vrachey / Pod redaktsiyey A.D. Makatsariya, V.O. Bitsadze, Moskva, 2008
2. Geneticheskiy pasport – osnova ndividualnoy i prediktivnoy meditsiny / Pod redaktsiyey V.S. Baranova, Sankt-Peterburg, 2009
3. Trombofiliya kak vazhneyshee zveno patogeneza oslozhneniy beremennosti / V.O. Bitsadze i soav., Moskva, 2012.

ТҮЙІНДЕМЕ

TREEGENE ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТХАНАСЫНА ЖҮГІНГЕН ЕМДЕЛУШІЛЕРДІҢ ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ БОЙЫНША ТҰҚЫМҚАЛАЙТЫН ТРОМБОФИЛИЯ ГЕНДЕРІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ КЕЗДЕСУ ЖИЛІГІ

Н. К. Дегемерзанова¹, З. Б. Ракишева¹, М. В. Соломадин¹, А. Х. Ерденева¹, Т. С. Киселева¹, А. Ю. Абенова²

¹TreeGene молекулярлық-генетикалық зертханасы,
Қазақстан, Алматы

²Перинатальді профилактика орталығы,
Қазақстан, Астана

Акушерлік және гинекологиялық тәжірибедегі тұқым қуалайтын тромбофилия мәселелерін зерттеуге арналған көптеген жұмыстар жүктілік асқынуының дамуындағы осы патогенетикалық механизмнің маңыздылығын көрсетіп отыр. Аталмыш мақалада Алматы қаласындағы TreeGene зертханасына жүгінген емделушілердің F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR гендерінің полиморфизмінің нәтижелері бойынша кездесу жиілігіне талдау жасалған. Зерттеу әдісі – ПЦР аллель-сипаттамасы. 108 ДНҚ үлгісі зерттелген. Ең жиі кездесетін тромбоцит рецепторлары гендеріндегі және фолатты айналым жүйесіндегі мутациялар болып табылады, негізінен олар гетерозиготалы айырбастау болған. Тек бір жағдайда ғана MTHFR гені бойынша гомозиготалы мутация анықталған. Тромбофилия дамуындағы ең маңыздысы – Лейден мутациясы (F-5) және протромбин мутациясы (F-2) сирек кездеседі.

Түйін сөздер: тұқым қуалайтын тромбофилия, мутация, Лейден мутациясы, F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR

SUMMARY

FREQUENCY OF INHERITED THROMBOPHILIA GENE POLYMORPHISM BASED ON TREEGENE GENETIC LABORATORY RESEARCH RESULTS

Degemersanova N. K.¹, Rakisheva Z. B.¹, Solomadin M. V.¹

Yerdenova A. H.¹, Kiseleva T. S.¹, Abenova A. U.²

¹ Molecular-genetic laboratory TreeGene,
Kazakhstan, Almaty

² Perinatal Prevention Center,
Kazakhstan, Astana

Numerous researches exploring problems of genetic thrombophilia in obstetric practice show the relevance of the pathogenetic mechanism of the development pregnancy complications. This article analyzes the frequency of polymorphisms of F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR based on the results of TreeGene laboratory patients. Method of research is allele-specific PCR. It was analyzed 108 DNA samples. The most frequently mutations occur in the genes of receptors in the platelets and the folate cycle, mostly heterozygous substitution. Only in one case revealed a homozygous mutation in the gene MTHFR. Leiden mutation (F-5) and prothrombin mutation (F-2) are the most significant in the thrombophilia development and occur much less frequently.

Keywords: hereditary thrombophilia, mutation, Leiden mutation, F2, F5, ITGA2, MTR, MTHFR

УДК 615.03

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕКОМБИНАНТНОГО ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА (Р-ФСГ) И ВЫСОКООЧИЩЕННОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ГОНАДОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА (ВО-ЧМГ) В КАЗАХСТАНЕ

К. Р. Бектур¹, А. Е. Гуляев¹, Б. А. Еремекбаева¹, Г. Т. Абуова², Т. С. Нургожин¹

¹ Центр наук о жизни АОО «Назарбаев Университет»,
Казахстан, Астана

² Южно-Казахстанская Государственная Фармацевтическая Академия,
Казахстан, Шымкент

АННОТАЦИЯ

Данное исследование представляет собой анализ «затраты-последствия» рекомбинантного ФСГ альфа в сравнении с высокоочищенным м-МГЧ, при лечении бесплодия с точки зрения общественного здравоохранения. Анализ был проведен с использованием экономической модели для расчета предположительных затрат на лечение и эффектов применения рФСГ- α или м-МГЧ при лечении пациенток от бесплодия в течение одного года. Для сравнительного анализа была создана модель в программе Tree Age Pro 2013. Установлено, что несмотря на то, что два аналога имеют недостоверную разницу в эффективности и небольшое отличие в цене, их затратно-эффективность отличается: использование рФСГ- α экономит до 20 млн тенге кумулятивных затрат на 600 циклов, а при рассмотрении затрат на успешные роды, экономия составляет около 814 тыс. тенге.

Ключевые слова: фолликулостимулирующий гормон, менопаузальный гонадотропин человека, фармакоэкономический анализ, показатель «затраты/эффективность».

1. Введение

Всемирное сообщество здравоохранения достигло немалых успехов в улучшении материнского и детского здоровья за последние десятилетия – частично благодаря фокусированию на репродуктивном здравоохранении [1,2]. Проблема зачатия испокон веков волновала мужчин и женщин по всему миру, является она актуальной и на сегодняшний день. Бесплодие является критическим компонентом репродуктивного здравоохранения [3]. Достоверно рассчитать общий показатель заболеваемости бесплодием для всего населения является крайне затруднительным в связи с тем, что в этиологии бесплодия участвуют различные факторы, как с мужской, так и с женской стороны. Поэтому, как правило, эпидемиологические показатели бесплодия рассчитываются для женщин и отображают исход беременности и/или рождение живого ребенка. Согласно данным ВОЗ, каждая четвертая пара в развивающихся странах сталкивается с проблемой бесплодия [4]. Несмотря на изменения во многих социальных сферах, глобальные тренды и показатели бесплодия у женщин остаются схожими с показателями и трендами двадцатилетней давности [5]. В целом, в 2010 году среди женщин репродуктивного возраста (20-44 лет) 1,9% (CI 95%, 1,7%-2,2%) не смогли достигнуть рождения живого ребенка (первичное бесплодие), в то время как среди женщин аналогичной возрастной категории, но родивших как минимум одного ребенка, 10,5% (CI 95%, 9,5%-11,7%) не смогли родить следующего ребенка (вторичное бесплодие) [5]. По данным Министерства здравоохранения РК, в Казахстане зарегистрировано 300-350 тысяч бесплодных семейных пар репродуктивного возраста. С 2010 года в Казахстане существует государственная программа по лечению бесплодных пар методами Вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): в 2010 было выделено

100 квот, а в 2013 их количество увеличилось до 600.

Согласно протоколам лечения женского бесплодия (Р-О-004), которое определяется как «отсутствие беременности в течение 12 менструальных циклов или года регулярной половой жизни без применения средств контрацепции», гонадотропины входят в перечень основных медикаментов, и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) является предпочтительнее менопаузального гонадотропина человека (чМГ) [6]. Целью и основным показателем эффективности лечения является частота наступления беременности и последующее рождение живого ребенка [6].

Данное исследование представляет собой анализ «cost-consequence» рекомбинантного фоллитропина альфа (р-ФСГ- α), торговое наименование Гонал-Ф® (Gonal-F®), в сравнении с высокоочищенным чМГ, торговое наименование Менопур® (Menopur®), при лечении бесплодия с точки зрения Министерства Здравоохранения Республики Казахстан.

2. Методы

2.1. Дизайн анализа (Design and Analysis Perspective)

Исследование использует cost-consequence analysis (анализ «затраты-последствия») – метод фармакоэкономического анализа, который отображает затраты и эффекты/исходы (следствия) отдельно, подразумевая, что альтернативы имеют одинаковые показатели эффективности [7]. Данный тип анализа оставляет выбор относительной важности различных эффектов/исходов за лицом, принимающим решение. Анализ «cost-consequence» был проведен с использованием экономической модели для расчета предположительных затрат на лечение и эффектов применения р-ФСГ- α или ВО-чМГ при лечении пациенток с бесплодием в течение одного года. Исследование было проведено с

точки зрения Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, которое является решающим плательщиком по прямым медицинским затратам в рамках ГОБМП.

Основной метод фармакоэкономического анализа, примененный в данной работе – это расчет показателя «затраты/эффективность» [21]:

$$CER = Cost / Ef,$$

где: CER – коэффициент «затраты-эффективность»; Cost – затраты на медицинскую технологию, тенге; Ef – показатель эффективности медицинской технологии.

2.2. Эффективность терапии (treatment effectiveness)

Систематический обзор проспективных рандомизированных исследований с последующим мета-анализом полученных данных показал, что Гонал-Ф® (150 МЕ/день) и Менопур® (150 МЕ/день) являются одинаково высокоэффективными в протоколах стимуляции в процедурах ЭКО и ИКСИ [7]: схожие показатели в достижении беременности на цикл (RR 1,10, 95% CI: 0,96-1,26) или на перенос эмбриона (RR 1,13, 95% CI 0,99-1,29), а также приближенность показателей рождения живого ребенка на перенос эмбриона (RR 1,14, 95% CI 0,98-1,33).

Рандомизированное открытое мультицентровое клиническое исследование, в котором участвовала 731 пациентка из 10 стран в возрасте 21-37 лет (225 МЕ/день первые 5 дней, с 6 дня доза варьировалась в зависимости от фолликулярного ответа) [8], показало схожесть в показателях фертилизации среди групп, одинаковое среднее количество эмбриотрансферов в обеих группах (1,7±0,5), хотя показатели продолжающейся беременности немного различались (27% в группе Менопура®, 22% в группе Гонал-ф®, не достоверная разница). Также исследование показало отсутствие различий в безопасности препаратов, недостоверную разницу в показателях рождения живого ребенка (26% в группе Менопура®, 22% в группе Гонал-ф®). Таким образом, различия в эффективности и безопасности данных препаратов не было обнаружено.

2.3. Расчет затрат

Затраты в данном анализе выражены в тенге (тг.) по курсу на 2014 год (таблица 1). Следует отметить, что были учтены только прямые затраты, так как данное исследование представляет точку зрения Министерства Здравоохранения РК. Затраты на препарат были рассчитаны согласно средней дозировке на цикл 2 325 МЕ для р-ФСГ-α и 2 828 МЕ для ВО-чМГ. Затраты на побочные эффекты, такие как диарея/запор, тошнота, рвота, температура и гриппозное состояние, абдоминальная боль, головная боль, боль в груди, межменструальные кровотечения, аллергия были рассчитаны согласно частоте встречаемости и доступным протоколам МЗ РК по официальной методике расчета тарифов [9]. Расчет затрат на роды и беременность в виду отсутствия данных по осложнениям рассчитывались как в случае самопроизвольных родов без осложнений и беременности без осложнений. Так как моделирование не зависит от времени, дисконтирование исходов не было применено. Цены на медикаменты были рассчитаны по всем доступным коммерческим предложениям в Астане по состоянию на июль 2014 г.

2.4. Фармакоэкономическая модель

Для сравнительного анализа «затраты-последствия» р-ФСГ-α с ВО-чМГ была создана модель в программе Tree Age Pro 2013 (Tree-Age Software Inc., Бостон, Массачусетс, США) для проектирования исходов, связанных с состоянием здоровья, а также для расчета предполагаемых затрат. Структура модели включает следующие события: начало лечения, цикл криоконсервирования, рождение живого ребенка, отказ от лечения. Все пациенты начинали со стадии «начало лечения». Модель использует структуру decision-making tree и является независимой от времени. В течение одного цикла пациент находится на одной стадии, по завершении цикла переходит к следующей, в зависимости от вероятности перехода. Вероятности перехода от стадии к стадии были взяты из ранее опубликованных источников [7]. Данная модель согласуется с ранее использованными моделями в опубликованных фармакоэкономических исследованиях бесплодия [10,11,12].

3. Результаты и обсуждение

Как видно из результатов анализа cost-consequence, приведенных в таблице 2, несмотря на то, что два аналога имеют недостоверную разницу в эффективности и небольшое отличие в цене, их затратно-эффективность отличается. Таким образом, р-ФСГ-α экономит до 20 млн тенге кумулятивных затрат на 600 циклов. При рассмотрении затрат на успешные роды, экономия составляет около 814 тыс. тенге.

В результатах исследования необходимо отметить, что для расчета стоимости препарата на одну стимуляцию учитывались данные о среднем количестве препарата на один цикл, где р-ФСГ-α использовался на 503 МЕ меньше на 1 цикл, чем ВО-чМГ. Также, анализ чувствительности показал сильную зависимость исходов модели от средней дозы на цикл.

Проведенный фармакоэкономический анализ не является единственным, сравнивающим данные два препарата: в опубликованных источниках имеется ряд работ, однако с противоречивыми результатами. К примеру, в одном исследовании р-ФСГ-α был признан более выгодным препаратом (2583 фунтов стерлингов на одну дополнительную жизнь) [13]. Однако другое исследование находит р-ФСГ-α более затратным методом лечения бесплодия, нежели ВО-чМГ [14]. Разница в результатах исследований наблюдается не только между исследованиями из разных стран, но даже между авторами из одной страны [15]. Рассматривая более свежие аналогичные публикации, следует отметить, что исследование 2012 года отмечает преимущество р-ФСГ-α в сравнении с ВО-чМГ по показателям затратно-эффективности [16].

Заключение

Данное исследование сравнило фармакоэкономические аспекты двух аналогов для лечения бесплодия в Казахстане и показало преимущество р-ФСГ-α в сравнении с ВО-чМГ. Однако была обнаружена сильная чувствительность к средней дозировке на цикл. Также, учитывая расхожесть мнений в ранее опубликованных источниках, рекомендуется более глубокое исследование в данном направлении, желательно с использованием реальных клинических данных для расчета локальных вероятностей перехода от стадии к стадии.

Таблица 1 – Вводные данные для модели анализа «затраты-последствия» применения р-ФСГ-а и ВО-чМГ для лечения бесплодия в Казахстане (затраты рассчитаны на одного пациента на один цикл в тенге)

Переменная	Р-ФСГ-а	ВО-чМГ	Примечание/источник
Количество пациенток	600	600	По квоте 2013 г.
Отмена лечения	5,7%	5,0%	[7,8]
Вероятность переноса эмбриона	58-68%	61-71%	[7,8]
Вероятность беременности	27-29%	22-28%	[7,8]
Выкидыши	26,00%	32%	[7]
Рождение живого ребенка	26%	22%	[7]
Затраты			
Средняя цена на препарат (75 МЕ) в тенге	8100	7560	См. 2.3.
Средняя доза на цикл (МЕ)	2 325	2 828	[8]
Затраты на препарат на цикл	251100	285062,4	–
Затраты на мониторинг	31 809	31 809	[5]
Затраты на побочные эффекты	114 260	114 260	[5]
Затраты на выкидыш	38 408	38 408	[5]
Затраты на ЭКО	636 924	636 924	[5]
Затраты на ведение одноплодной беременности и роды	75 550	75 550	[5] См. 2.3.

Таблица 2. Исходы анализа «затраты-последствия» применения двух аналогов ФСГ для лечения бесплодия в Казахстане (затраты в тенге)

Переменная	р-ФСГ-а (а)	ВО-чМГ (b)	Разница (b-a)
Количество пролеченных пациенток	600	600	0
Количество переносов эмбрионов	378±5	396±3	18
Количество пациенток с подтвержденной беременностью без патологий	162±4	132±2	-30
Количество выкидышей	42,12	42,24	0,12
Количество успешных родов	156	132	-24
Затраты			
Затраты на препараты на все циклы	150 660000	171 037440	20 377 440
Затраты на мониторинг на все циклы	19 085 400	19 085 400	0
Затраты на побочные эффекты	20 817 405	20 822 014	4 609
Затраты на ЭКО	360 371599	363 046680	2 675 081
Затраты на ведение беременности и роды	12 239 100	9 972 600	- 2 266 500
Общие затраты	563 173504	583 964134	20 790 630
Общие затраты на 1 пациентку с переносом эмбриона	1 489 877	1 474 657	-15 220
Общие затраты на 1 пациентку с подтвержденной беременностью	3 476 380	4 423 971	947 591
Общие затраты на 1 успешные роды	3 610 087	4 423 971	813 884

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cousens S., Blencowe H., Stanton C., Chou D., Ahmed S., et al. (2011) National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet* 377: 1319-1330.
2. World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations Population Fund, The World Bank (2012) *Trends in maternal mortality: 1990 to 2010*. Geneva: World Health Organization.
3. Cui W. (2010) Mother or nothing: the agony of infertility. *Bull World Health Organ* 88: 881-882. doi:10.2471/BLT.10.011210
4. WHO. *Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness*. http://www.who.int/reproductive_health/topics/infertility/burden/en/ (Accessed 28 March 2014)

5. Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., Vanderpoel S., Steven G.A. (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med* 9(12): e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356
6. Протоколы диагностики и лечения заболеваний МЗ РК (Приказ №764 от 28.12.2007)
7. Jee B.C., Suh C.S., Kim Y.B., Kim S.H., Moon S.Y. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2010; 70(2): 132-137.
8. 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) vol.21, No 12, p. 3217-3227.
9. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 января 2013 года №11 «Об утверждении для медицинских организаций, финансируемых из республиканского бюджета тарифов на медицинские, коммунальные и прочие расходы, поправочных коэффициентов, коэффициентов затратоемкости и стоимости медицинских услуг для стационарной и стационарозамещающей помощи» (с изменениями от 13.02.2013 г.).
10. Al-Inany H.G. et.al. 2006. HMG versus rFSH for ovulation induction in developing countries: a cost-effectiveness analysis based on the results of a recent meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*: Vol 12. No 2. 2006
11. Wex-Wechowski J., Abou-Setta A.M., Kildegaard Nielsen S., Kennedy R. HP-HMG versus rFSH in treatments combining fresh and frozen IVF cycles: success rates and economic evaluation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Aug; 21(2):166-78.
12. Connolly M. et.al. 2008. A cost per live birth comparison of HMG and rFSH randomized trials. *Reproductive BioMedicine Online*: Vol. 17. No 6. 2008 756-763.
13. Sykes D. et.al. The cost-effectiveness of IVF in the UK: a comparison of three gonadotrophin treatments. *Hum. Reprod*. 2001 16(12)2557-2562.
14. Hatoum H.T. et.al. A Markov model of the cost-effectiveness.... *Fertil. Steril*. 2005 83(3) 804-807.
15. Revelli et.al. Recombinant versus highly-purified urinary follicle stimulating hormone in ovulation induction a prospective randomized study with cost-minimization analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2006 (4)38.
16. Fragoulakis V. et.al. Economic evaluation of alternative assisted reproduction techniques in management of infertility in Greece. *Clinico-Economic and Ourcomes Research*. 2012: 4 185-192.

REFERENCES

1. 1. Cousens S., Blencowe H., Stanton C., Chou D., Ahmed S., et al. (2011) National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet* 377: 1319-1330.
2. 2. World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations Population Fund, The World Bank (2012) Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. Geneva: World Health Organization.
3. 3. Cui W. (2010) Mother or nothing: the agony of infertility. *Bull World Health Organ* 88: 881-882. doi:10.2471/BLT.10.011210
4. 4. WHO. Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness. http://www.who.int/reproductive_health/topics/infertility/burden/en/ (Accessed 28 March 2014)
5. 5. Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., Vanderpoel S., Steven G.A. (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med* 9(12): e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356
6. 6. Protokolyi diagnostiki i lecheniya zabolovaniy MZ RK (Priказ №764 от 28.12.2007)
7. 7. Jee B.C., Suh C.S., Kim Y.B., Kim S.H., Moon S.Y. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2010; 70(2): 132-137.
8. 8. 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) vol.21, No 12, p. 3217-3227
9. 9. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 января 2013 года №11 «Об утверждении для медицинских организаций, финансируемых из республиканского бюджета тарифов на медицинские, коммунальные и прочие расходы, поправочных коэффициентов, коэффициентов затратоемкости и стоимости медицинских услуг для стационарной и стационарозамещающей помощи» (с изменениями от 13.02.2013 г.)
10. 10. Al-Inany H.G. et.al. 2006. HMG versus rFSH for ovulation induction in developing countries: a cost-effectiveness analysis based on the results of a recent meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*: Vol 12. No 2. 2006
11. 11. Wex-Wechowski J., Abou-Setta A.M., Kildegaard Nielsen S., Kennedy R. HP-HMG versus rFSH in treatments combining fresh and frozen IVF cycles: success rates and economic evaluation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Aug; 21(2):166-78.
12. 12. Connolly M. et.al. 2008. A cost per live birth comparison of HMG and rFSH randomized trials. *Reproductive BioMedicine Online*: Vol. 17. No 6. 2008 756-763.
13. 13. Sykes D. et.al. The cost-effectiveness of IVF in the UK: a comparison of three gonadotrophin treatments. *Hum. Reprod*. 2001 16(12)2557-2562.

18. 14. Hatoum H.T. et.al. A Markov model of the cost-effectiveness.... *Fertil. Steril.* 2005 83(3) 804-807.
19. 15. Revelli et.al. Recombinant versus highly-purified urinary follicle stimulating hormone in ovulation induction a prospective randomized study with cost-minimization analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006 (4)38.
20. 16. Fragoulakis V. et.al. Economic evaluation of alternative assisted reproduction techniques in management of infertility in Greece. *Clinico-Economic and Ourcomes Research.* 2012: 4 185-192.

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚАЗАҚСТАНДА РЕКОМБИНАТТЫ ФОЛЛИКУЛА ЫНТАЛАНДЫРУШЫ ГОРМОННЫҢ (Р-ФСГ) ЖӘНЕ ТАЗА МЕНОПАУЗАЛЫ АДАМ ГОНАТРОПИНІН (ВО-ЧМГ) ФАРМАЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУ

К. Р. Бектур¹, А. Е. Гуляев¹, Б. А. Ермекбаева¹, Г. Т. Абуова², Т. С. Нургожин¹

¹ «Назарбаев Университеті» АБҚ өмір туралы ғылымдар орталығы,
Қазақстан, Астана

² Оңтүстік Қазақстан Мемлекеттік Фармацевтика Академиясы,
Қазақстан, Шымкент

Аталмыш зерттеу қоғамдық денсаулық сақтау тұрғысынан рекомбинатты ФСГ альфа «шығын-салдарын» таза м-МГЧ салыстырмалы талдауы түрінде болады. Талдау емдеудің болжалды шығындарын есептеу үшін экономикалық үлгіні пайдаланып және бір жыл ішінде бедеулікті емдеу барысында рФСГ-α немесе м-МГЧ қолдану тиімділігін пайдаланып жүргізілген. Салыстырмалы талдау үшін Tree Age Pro 2013 бағдарламасында үлгі жасалған. Екі теңдестердің тиімділігі жағынан айырмашылығы болатындығына қарамастан бағасындағы айырмашылық анықталған, олардың шығындық-тиімділігі біршама өзгеше болады: рФСГ-α пайдалану 600 айналымға 20 млн теңгеге дейін үнемдейді, ал сәтті туу шығындарын қарастыру барысында үнемділік 814 мың теңгені құрайды.

Түйін сөздер: фолико ынталандырушы гормон, менопаузалы адам гонадотропины, фармакоэкономикалық талдау, «шығын/тиімділік» көрсеткіші.

SUMMARY

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF RECOMBINANT FOLLICLE STIMULATING HORMONE (FSH) AND HIGHLY PURIFIED HUMAN MENOPAUSAL GONADOTROPIN IN KAZAKHSTAN

C. R. Bektur¹, A. E. Gulyayav¹, B. A. Yermekbayeva¹, G. T. Abuova², T. S. Nurgozhin¹

¹ Center for Life Sciences AEO «Nazarbayev University»,
Kazakhstan, Astana

² South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy,
Kazakhstan, Shymkent

According to The Ministry of Public Health of the Republic of Kazakhstan, there are about 300-350 thousands of infertile families of childbearing age in Kazakhstan. First 100 free quotas for IVF were identified in Kazakhstan in 2010 and another 600 quotas for IVF were allocated in the year of 2013. This study presents a cost-consequence analysis of recombined FSH alpha (rFSH-α), in comparison with a highly m-pHMG for the treatment of infertility in terms of The Ministry of Public Health of the Republic of Kazakhstan. A systematic review of prospective randomized trials, followed by a meta-analysis of the data showed that the Gonal-F (150 IU/day) and Menopur (150 IU/ day) are equally effective in stimulating the IVF and ICSI. As a result of running pharmacoeconomic model, rFSH-α saved up to 20 million of cumulative costs of 600 cycles, while considering the cost of a successful delivery savings are up to 814 thousand tenge.

Keywords: rFSH-α, m-pHMG, recombinant follicle stimulating hormone, highly purified human menopausal gonadotropin, cost-consequence analysis

УДК 618.14-006.36

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНЫХ МЕТОДОВ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ У ЖЕНЩИН С СУБМУКОЗНОЙ МИОМОЙ МАТКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

К. В. Чайка, О. Л. Писарева

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Украина, Донецк*

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования было повысить эффективность лечения субмукозной миомы матки путем усовершенствования методов органосохраняющего лечения.

В исследование было включено 60 женщин с единственным субмукозным миоматозным узлом. Критериями включения в исследование было наличие единственного миоматозного узла I или II типа, согласно эндоскопической классификации субмукозных миом Европейской Ассоциации гинекологической эндоскопии размером не более 5 см в диаметре. Все пациентки путем случайной выборки были разделены на 2 группы: в I группе лечение проводилось по модифицированной схеме, которая включала в себя двухэтапную эндоскопическую технику по методике Стефано Бетокки и медикаментозную терапию; во II группе – согласно существующих рекомендаций.

По полученным данным, эффективность лечения во II группе составила 83,33%, а в I группе – 96,67%.

Авторы пришли к выводу, что эффективность гистерорезектоскопического лечения миоматозных узлов I и II типа размером до 5 см в диаметре можно повысить путем применения модифицированной схемы, в основе которой лежит метод выделения и ишемизации капсулы субмукозного узла, с последующей медикаментозной терапией аГнРГ.

Ключевые слова: субмукозная миома матки, модифицированная гистерорезектоскопия, предоперационная медикаментозная подготовка.

Миома матки является одной из актуальных проблем современной гинекологии, поскольку является самым распространенным доброкачественным заболеванием женской половой сферы [1,2]. Данная патология, по данным разных авторов, встречается у 20-75% женщин репродуктивного возраста [1-3]. Нарушение репродуктивной функции в форме первичного или вторичного бесплодия у пациенток с лейомиомой матки составляет 60-70% [4].

Вопросы лечения миомы матки охватывают широкий спектр консервативных и хирургических методов. Выбор метода лечения определяется большим количеством факторов, в частности, особенностями патогенеза, формой, темпом роста опухоли, локализацией, размерами, возрастом больной, состоянием ее менструальной и репродуктивной функции, тяжестью симптомов заболевания, наличием сопутствующей патологии [1-5].

Основным заданием консервативного лечения является торможение роста опухолевидного образования, а хирургического – удаления опухоли. Консервативно-пластичные операции выполняют редко – не чаще, чем в 10-12% случаев, тогда как сохранение матки и профилактика рецидива миомы матки, особенно у молодых женщин, является одним из ведущих заданий современной хирургии [3].

Миомэктомия выполняется разными хирургическими доступами: лапаротомическим, лапароскопическим, влагалищным, гистерорезектоскопическим [3]. Большинство исследователей рекомендуют использование агонистов гонадотропинрилизинг гормона (аГнРГ) перед проведением консервативной миомэктомии при на-

личии узлов размером 50 мм и больше [3,6,7,8]. Однако есть другая точка зрения, согласно которой миомы после влияния аГнРГ «вмуровываются» в миометрий, что усложняет их поиск и вылушивание, потому назначение этой группы препаратов до операции не является целесообразным [3].

По мнению многих авторов наиболее обоснованной концепцией лечения этого заболевания является комбинация хирургического и медикаментозного лечения [5,6].

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 60 женщин с единственным субмукозным миоматозным узлом. Критериями включения в исследование было наличие единственного миоматозного узла I или II типа, согласно эндоскопической классификации субмукозных миом Европейской Ассоциации гинекологической эндоскопии размером не более 5 см в диаметре.

Дооперационное обследование пациенток включало: клиничко-лабораторное обследование; обследование с использованием специальных инструментальных методов диагностики, таких как трансвагинальное УЗ сканирование с доплеровским картированием, МРТ.

Все пациентки путем случайной выборки были разделены на 2 группы: основную и сравнения. В I группе лечение проводилось по модифицированной схеме, которая включала в себя двухэтапную эндоскопическую технику по методике Стефано Бетокки [9] и медикаментозную терапию. Эндохирургическое вмешательство проводилось в первую фазу менструального цикла.

На первом этапе лечения проводилась оперативная офисная гистероскопия с использованием гистероскопа с наружным диаметром 4 мм с операционным каналом для введения в полость матки рабочего инструмента монополярного электрода. Процедура выполнялась под местной анестезией (парацервикальная блокада). Во время гистероскопии монополярным электродом производился эллиптический разрез слизистой оболочки на границе узла и стенки матки. Благодаря использованию данной техники происходит частичная ишемизация узла и его рождение в полость матки за счет сокращений миометрия.

После проведения офисной гистероскопии пациенткам I группы назначались аГнРГ на 2 месяца. Назначение предоперационной подготовки аГнРГ перед вторым этапом гистерорезектоскопии способствует пролабированию узлов в полость матки, ишемизации миомы, тормозит пролиферацию клеток узла, а также снижает интенсивность маточного кровотечения.

На втором этапе под внутривенной анестезией проводилась гистерорезектоскопия с использованием гистероскопа с наружным диаметром тубуса 8,6 мм с операционным каналом для введения в полость матки рабочего инструмента (монополярного электрода). На этом этапе выполнялась гистерорезектоскопическая миомэктомия.

Лечение женщин группы сравнения (II группа, n=30) проводилось согласно существующих рекомендаций. Первый этап включал в себя предоперационную подготовку аГнРГ в течение 2-х месяцев. После чего выполнялась гистерорезектоскопическая миомэктомия. Другими словами, лечение женщин основной и группы сравнения отличалось лишь тем, что в первой группе перед назначением аГнРГ проводилась офисная гистероскопия с рассечением псевдокапсулы миоматозного узла.

В процессе исследования определяли тип узла и изменение скорости интра-, перинодулярного кровотока после первого этапа лечения. Для определения данных параметров использовали ультразвуковую диагностику с доплеровским картированием на аппарате Medison SA-8000 EX с использованием вагинального датчика.

Пациентки были в возрасте от 20 лет до 41 года. Средний возраст составил $27,15 \pm 2,23$ года. Средний диаметр узла составил $4,33 \pm 0,22$ см.

Достоверных различий между группами в анамнезе, симптомах заболевания и результатах предоперационного обследования не было выявлено, что позволяет их считать репрезентативными.

Статистическая обработка данных выполнялась на ПК с использованием пакетов программ Word и Excel. Рассчитывались средние величины, ошибка средней и доли. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При цветном доплеровском картировании маточных сосудов миоматозного узла после первого этапа лечения у всех 30 женщин (100%) основной группы и 28 (93,3%) группы сравнения было выявлено снижение интенсивности кровотока ($V_{max} < 0,18$ см³/с) ($p > 0,05$). Что, по-видимому, является результатом использования аГнРГ.

Анализ результатов ультразвукового исследования показал, что после проведения первого этапа лечения у женщин I группы зафиксировано уменьшение размеров миоматозного узла в среднем на 1,51 см (27,8%), по сравнению с исходным состоянием (таблица 1), тогда как во II группе всего на 0,45 см (или 10,2% от исходного). Подобный результат отражает более выраженную ишемизацию узла в основной группе, которая связана с его «рождением в полость матки». Что подтверждается и оценкой типа узла по окончании первого этапа лечения.

Оценка типа узла показала его изменение после первого этапа лечения у 15 (50,0%) женщин основной группы и только у 3 (10,0%) – в группе сравнения (таблица 2). Необходимо отметить, что во II группе изменение типа узла произошло со II на I тип за счет уменьшения его размера. Тогда как в I группе это происходило за счет пролабирования узла в полость матки, а у 5 (16,7%) женщин – его полного «рождения» в полость (0 тип).

При выполнении второго этапа – гистерорезектоскопии, в I группе узлы были представлены узлами 0 и I типа у 26 (86,7%) пациенток, что позволило более эффективно и за короткий промежуток времени ($17,22 \pm 0,63$ мин) выполнить операцию. Кровопотеря ни в одном случае не превысила 70 мл и в среднем составила $42,15 \pm 3,48$ мл.

В группе сравнения в большинстве случаев узлы были представлены II типом, что привело к достоверному увеличению длительности операции ($22,37 \pm 0,86$ мин) и величины кровопотери ($56,03 \pm 2,74$ мл) ($p < 0,05$).

Интравазация жидкостями – диэлектриками в объеме более 1500 мл может привести к развитию осложнений, опасных для жизни пациентки. Лимит допустимого объема интравазации жидкости, расширяющей полость матки, определяет продолжительность операции, что уменьшает объем резецируемой ткани, и, как следствие, первичная резекция при применении традиционной методики гистерорезектоскопии заканчивается радикальным, частичным удалением узла, с необходимостью проведения повторного вмешательства [10]. Подобная ситуация была зарегистрирована у 3-х пациенток (10,0%) группы сравнения, у которых при контрольном осмотре подтверждено неполное удаление узла. Помимо этого еще у 2-х (6,67%) при проведении контрольного УЗИ обнаружено нерадикальное удаление узла. В целом, эффективность лечения во II группе составила 83,33%, а в I – 96,67%. Интра- и послеоперационных осложнений ни в одном случае зарегистрировано не было.

Таким образом, проведенное исследование показало более высокую эффективность применения модифицированной схемы комплексного лечения в отношении длительности операции гистерорезектоскопии, объема кровопотери и исходов лечения.

Выводы

Эффективность гистерорезектоскопического лечения миоматозных узлов I и II типа размером до 5 см в диаметре можно повысить путем применения модифицированной схемы, в основе которой лежит метод выделения и ишемизации капсулы субмукозного узла, с последующей медикаментозной терапией аГнРГ.

Таблица 1 – Показатели регрессии миоматозных узлов после первого этапа лечения

Показатель	I группа, n=30	II группа, n=30
Исходный размер субмукозного узла (M±m, см)	4,33 ± 0,22	4,32±0,39
Размер узла после лечения (M±m, см)	2,92 ± 0,40* ¹	3,87±0,42
Уменьшение размера миоматозного узла (в % к исходному)	27,8 (15,0-28,0)	10,2 (10,0-21,7)

Примечания:

* – показатели после лечения достоверно отличаются от таковых до лечения при p<0,05;

¹ – показатели достоверно отличаются от таковых во II группе, при p<0,05.

Таблица 2 – Изменения типа узла после первого этапа лечения

Группа	Тип узла					
	II тип		I тип		0 тип	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа до лечения, n=30	19	63,33	11	36,67	–	–
I группа после I этапа, n=30	4	13,3*, ¹	21	70,0*, ¹	5	16,7*, ¹
II группа до лечения, n=30	23	76,67	7	23,33	–	–
II группа после I этапа, n=30	20	66,67	10	33,33	–	–

Примечания:

* – показатели после лечения достоверно отличаются от таковых до лечения при p<0,05;

¹ – показатели достоверно отличаются от таковых во II группе, при p<0,05.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Органосберегающий подход в лечении миомы матки / Памфамиров Ю.К., Заболотнов В.А., Карапетян О.В. [и др.] // *Здоровье женщины*. – 2013. – №1. – с. 162-164
2. Стратегия ранней послеоперационной реабилитации репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки / Потапов В.А., Мутана Э., Степанова Д.Ю. [и др.]// *Здоровье женщины*. – 2012. – №10. – с. 101-104
3. Современные взгляды на этиологию, патогенез и лечение миомы матки / Памфамиров Ю.К., Заболотнов В.А., Памфамирова Г.Л. [и др.]// *Здоровье женщины*. – 2011. – №5. – с. 15-20
4. Сторожук М.С. Сучасні погляди на оптимізацію хірургічного органозберігаючого лікування міоми матки/ М.С. Сторожук, О.О. Проценко, Н.А. Годлевська // *Здоровье женщины*. – 2012. – №4. – 47-51.
5. Актуальность органосохраняющего лечения миомы матки / Памфамиров Ю.К., Заболотнов В.А., Рыбалка А.Н. [и др.]// *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2012. – № 1 (52). – с. 3-8
6. Реабілітація репродуктивної функції у жінок з лейомиомою матки / Яремко Г.Є., Коломійцева А.Г., Діденко Л.В. [та співавт.]// *Жіночий лікар*. – 2011. – №1. – с. 38-40
7. Корнацька А.Г. Відновлення репродуктивної функції після комбінованого лікування із застосування дифереліну у хворих з лейомиомою матки/ Корнацька А.Г., Іванюта І.С. // *Здоровье женщины*. – 2012. – №1. – с. 199-203
8. Медведєв М.В. Нова схема перед- та післяопераційного застосування аналогів ГнРГ у жінок з лейомиомою матки/ Медведєв М.В. // *Здоровье женщины*. – 2011. – №7. – с. 32-36
9. A New Hysteroscopic Technique for the Preparation of Partially Intramural Myomas in Office Setting (OPPIuM technique): A Pilot Study/ Stefano Bettocchi, Attilio Di Spiezio Sardo, Oronzo Ceci [et al] // *JMIG*. – 2009. – Vol.16, Issue 6, p. 748-754
10. Di Spiezio Sardo A., Mazzon I., Bramante S., Bettocchi S., Bifulco G., Guida M., and Nappi C. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Reprod Update*. 2008; 14: p. 101-119.

REFERENCES

1. 1. Organosberegayuschiy podhod v lechenii miomyi matki /Pamfamirov Yu.K., Zabolotnov V.A., Karapetyan O.V. [i dr.] // *Zdorove zhenschinyi*. – 2013. – №1. – с. 162-164
2. 2. Strategiya ranney posleoperatsionnoy reabilitatsii reproduktivnoy funktsii u zhenschin s leyomiomoy matki /Potapov V.A., Mutana E., Stepanova D. Yu. [i dr.]// *Zdorove zhenschinyi*. – 2012. – №10. – с. 101-104
3. 3. Sovremennyye vzglyadyi na etiologiyu, patogenez i lechenie /Pamfamirov Yu.K., Zabolotnov V.A., Pamfamirova G.L. [i dr.]// *Zdorove zhenschinyi*. – 2011. – №5. – с. 15-20

4. 4. Storozhuk M.S. Suchasni poglyadi na optimizatsiyu hirurgichnogo organozberigayuchogo likuvannya miomi matki/ M.S. Storozhuk, O.O. Protsepko, N.A. Godlevska // Zdorove zhenshchiny. – 2012. – №47-51.
5. 5. Aktualnost organosohranyayuschego lecheniya miomy matki / Pamfamirov Yu.K., Zabolotnov V.A., Ryibalka A.N. [i dr.] // Meditsinskie aspektyi zdorovya zhenshchiny. – 2012. – № 1 (52). – s. 3-8
6. 6. Reabilitatsiya reproduktivnoyi funktsiyi u zhInok z leyomIomoyu matki / Yaremko G.E., Kolomyitseva A.G., Didenko L.V. [ta spIvavt.] // ZhInochiy Ikar. – 2011. – №1. – s. 38-40
7. 7. Kornatska A.G. Vidnovlennya reproduktivnoyi funktsiyi pIslya kombInovanogo likuvannya Iz zastosuvannya diferellnu u hvorih z leyomIomoyu matki/ Kornatska A.G., Ivanyuta I.S. // Zdorove zhenshchiny. – 2012. – №1. – s. 199-203
8. 8. MedvedEv M.V. Nova shema pered- ta pIslyaoperatsIynogo zastosuvannya analogIv GnRG u zhInok z leyomIomoyu matki/ MedvedEv M.V. // Zdorove zhenshchiny. – 2011. – №7. – s. 32-36
9. 9. A New Hysteroscopic Technique for the Preparation of Partially Intramural Myomas in Office Setting (OPPluM technique): A Pilot Study/ Stefano Bettocchi, Attilio Di Spiezio Sardo, Oronzo Ceci [et al] //JMIG. – 2009. – Vol.16, Issue 6, p. 748-754
10. 10. Di Spiezio Sardo A., Mazzon I., Bramante S., Bettocchi S., Bifulco G., Guida M., and Nappi C. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. Hum Reprod Update. 2008; 14: p. 101-119.

ТҮЙІНДЕМЕ

РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ СУБМУКОЗДЫ ЖАТЫР МИОМАСЫ БАР ӘЙЕЛДЕРДІ МҮШЕСІН САҚТАЙ ОТЫРЫП ЕМДЕУДІҢ КЕШЕНДІ ӘДІСТЕРІ ТИІМДІЛІГІНІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ СИПАТТАМАСЫ

К. В. Чайка, О. Л. Писарева

*М. Горький атындағы Донецк ұлттық медициналық университеті,
Украина, Донецк*

Аталмыш зерттеудің мақсаты мүшелерді сақтай отырып емдеу әдістерін жетілдіру көмегімен жатырдың субмукозды миомасын емдеуі тиімділігін арттыру болып табылады. Зерттеуге жалғыз субмукозды миомалық түйіні бар 60 әйел қатыстырылған. Зерттеуге қатыстыру критерилері Еуропалық гинекологиялық эндоскопия ассоциациясының субмукозды миомаларды эндоскоптық жіктеуіне сәйкес I және II типті диаметрі 5 см артық емес жалғыз миомалық түйіндерінің бар болуы болды. Барлық емделушілер кездейсоқ іріктеу әдісімен 2 топқа жіктелген: I топта емдеу түрлендірілген сызба бойынша жүргізілген, оған Стефано Бетокки әдістемесі бойынша екі кезенді эндоскоптық техника жатқызылған; II топта нұсқауларға сәйкес емдеу жүргізілген. Алынған мәліметтер бойынша II топтағы емдеу тиімділігі 83,33%, ал бірінші топта – 96,67% болған. Авторлар I және II типті диаметрі 5 см миомалық түйіндерді гистерорезектоскоптық емдеу тиімділігін түрлендірілген сызбаны қолдану арқылы арттыруға болады деген қорытындыға келген, оның негізінде субмукозды түйін капсулаларын ишамиялау және бөліп алу, аГнРГ дәрілік емдеу жатады.

Түйін сөздер: жатырдың субмукозды миомасы, түрлендірілген гистерорезектоскопия, отаға дейінгі дәрі-дәрмектік дайындау.

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTIVENESS OF ORGANSAVED INTEGRATED TREATMENT METHODS IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH UTERINE MYOMA

K. V. Chayka, O. L. Pisareva

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Ukraine, Donetsk*

The aim of this study was to increase the effectiveness of submucosal uterine fibroids treatment through improving of preserving therapy methods.

In the study were included 60 women with a single submucosal myoma node. Inclusion criteria: presence of a single myoma node type I or II according to the classification of endoscopic submucosal myoma of European Association of Gynecological Endoscopy, not larger than 5 cm in diameter. All patients by random sampling were divided into 2 groups: group I was carried out on the modified scheme, which included a two-stage procedure with Stefano Betokki endoscopic technique and drug therapy; group II – according to existing guidelines.

According to obtained data the effectiveness of treatment in group II was 83,33%, while in group I was – 96,67%.

The authors came to conclusion that the effectiveness of hysteroscopic treatment of I and type II fibroids up to 5 cm in diameter can be increased by applying a modified scheme, which is based on the method of submucous node capsule isolation and ischemia, followed by drug therapy aGnRH.

Keywords: submucous fibroids, modified hysteroresectoscopy, preoperative treatment.

УДК 618.177-089.888.11

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРГОВЕРИС В ПРОГРАММАХ ЭКО/ИКСИ В СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ

Р. Л. Ким, О. А. Попова

*Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ»,
Казахстан, Астана*

АННОТАЦИЯ

Проведен анализ протоколов контролируемой стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий, старшей возрастной группы пациентов. Результаты анализа показали, что частота наступления беременности наиболее высокая в группе пациентов с использованием препарата Перговерис в контролируемой стимуляции суперовуляции.

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, эффективность, контролируемая стимуляция суперовуляции, клиническая беременность.*

Естественная фертильность женщин с возрастом уменьшается: так, при использовании вспомогательных репродуктивных технологий шанс рождения ребенка у женщин до 35 лет составляет около 50%, в возрасте 35-37 лет до 35%, для возрастной группы 38-40 лет менее 20%, а старше 40 лет — менее 15%. Число пациентов старшей возрастной группы, по данным разных авторов, находится в пределах 10-30%. Пациенты старшего репродуктивного возраста являются одной из сложных групп для выбора оптимального протокола стимуляции контролируемой суперовуляции. Как показывает практика, в анамнезе пациентов старшей возрастной группы более двух попыток процедур ЭКО/ИКСИ. Получение клинической беременности и рождение здорового ребенка у пациенток старшей возрастной группы на сегодняшний день является одним из актуальных вопросов для многих клиник, занимающихся вспомогательными репродуктивными технологиями.

Цель исследования:

Провести анализ программ ЭКО/ИКСИ с использованием препарата Перговерис в протоколах контролируемой стимуляции суперовуляции у пациенток старшей возрастной группы.

Материалы и методы:

Проведен ретроспективный анализ 48 завершенных программ ЭКО/ИКСИ за 2014 год. В анамнезе не учитывались программы с использованием донорских ооцитов и суррогатного материнства. Возраст пациентов составил 37-46 лет. Стимуляция суперовуляции проводилась по короткому протоколу со 2-3 дня менструального цикла, с использованием комбинированного рекомбинантного ФСГ (фоллитропин альфа 150 МЕ) и рекомбинантного человеческого ЛГ (лютропин альфа 75 МЕ).

Для сенсibilизации гипофиза применяли антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. В качестве триггера овуляции использовали хорионический гонадотропин человеческий в дозировке 10 000 МЕ. Для сравнения, методом случайного выбора взята контрольная группа из такого же числа пациентов, возрастом старше 37 лет.

Стимуляция суперовуляции проводилась по короткому протоколу со 2-3 дня менструального цикла, с использованием рекомбинантного ФСГ и чМГ (человеческого менопаузального гонадотропина). Для сенсibilизации гипофиза применяли антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. В качестве триггера овуляции так же использовали хорионический гонадотропин человеческий в дозировке 10 000 МЕ. Трансвагинальная пункция фолликулов проводилась через 36-38 часов после введения триггера. Условия культивирования эмбрионов: температура 37°C, содержание азота 6%, кислорода -5%. Схема культивирования эмбрионов: IVF→ISM1→Blastasist, перенос эмбрионов – в среде UTM (ORIGIO). Подготовку эякулята для инсеминации ооцитов проводили методом центрифугирования и флотации. Ооциты оплодотворяли через 2-3 часа после пункции, добавляя 50-100 тысяч подвижных сперматозоидов на ооцит в случае проведения ЭКО. Оценка оплодотворения через 18-20 часов после инсеминации (Montag end Van der Ven, 2001) на инвертированном микроскопе Olympus IX71 при увеличении S400. Перенос эмбрионов проводили на 3-5 сутки культивирования. Клинические беременности диагностировали через 4 недели после переноса по наличию плодного яйца в полости матки. Для оценки эффективности программ ЭКО/ИКСИ учитывались следующие критерии: возраст женщины, количество зрелых ооцитов, состояние эндометрия на момент переноса эмбриона в полость матки, количество переносимых эмбрионов, частота наступления клинической беременности.

Результаты анализа и их обсуждение

Анализ проведенных программ показал достоверное различие между средним количеством фолликулов в исследуемой группе – 5,6 и в контрольной – 9,1. Соотношение количества полученных ооцитов к числу фолликулов существенно не отличается. Процент зрелых ооцитов выше в исследуемой группе, чем в контрольной и составил 88% и 65%. Процент нормального оплодотворения также выше в группе пациентов, где в качестве основного препарата для стимуляции суперовуляции был использован Перговерис, и составил 83,5%

Таблица 1 –

Критерии	Исследуемая группа	Контрольная группа
Количество циклов	48	48
Средний возраст	40,2	40,1
Среднее количество фолликулов	5,6	9,1
Среднее количество полученных ооцитов	5,2	7,4
Процент зрелых ооцитов	88%	65%
Процент оплодотворения (2PN)	83,5%	77,9%
Средний размер эндометрия на момент переноса эмбрионов	9,1	9,0
Среднее количество перенесенных эмбрионов	2,34	2,4
Частота наступления клинической беременности	14 (29,1%)	9 (18,7%)

по сравнению с контрольной группой – 77,5%. Среднее количество переносимых эмбрионов на одну пациентку одинаково в контрольной и исследуемой группе – 2,34–2,4. В итоге, в исследуемой группе получено 14 клинических беременностей (что составило 29,1%), в контрольной группе процент эффективности заметно ниже – 18,7% (9 беременностей).

Выводы

Сравнение исследуемой и контрольной группы показало, что частота наступления беременности наиболее высокая в группе пациентов с использованием препарата Перговерис в контролируемой стимуляции суперовуляции. Это позволяет применять его у женщин в старшей возрастной группе для повышения эффективности программ ЭКО/ИКСИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fertility and Sterility, Volume 99, Issue 6, Pages 1600-1609.e2, May 2013*
2. *Maroulis G. B. Effect of aging on fertility and pregnancy // Seminars Reprod Endocrinol. 1991. C. 165*
3. *Coulam C. B., Roussev R. G. Increasing circulating T-cell activation markers are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos // AJRI. 2003. № 50. C. 340–345*
4. *Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. Hum Reprod. 2009;24:703–7*
5. *Ebner, T., Moser, M., Sheb, O., Sommergruber, M., Yaman, C., Tews, G. 2008a. Blood clots in the cumulus-oocyte complex predict poor oocyte quality and post-fertilization development. Reprod. Biomed. Online. 16: 801-807. 08*
6. *Rienzi, L., Vajta G., and Ubaldi, F. 2010. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. Hum. Reprod. Update 17: 34-35*
7. *Веселовский В.В., Клиническое применение Перговериса при проведении контролируемой стимуляции яичников в программах ВРТ. Репродуктивная медицина, 1-2 (18-19) 2014, с. 52-57*
8. *Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО / Кустаров В.Н., Боярский К.Ю.// Пробл. репрод. 1999. - Т. 5. -№ 1, с. 46 – 49*
9. *Назаренко Т.А., Мишинева Н.Г., Фанченко Н.Д. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста.// Проблемы репродукции, 2005, том 11, №2, с. 56-59*
10. *Modified protocol of controlled ovary stimulation in art programs for women with low ovary storage/Feskov O.M., I. A. Feskova I.A., Zozulina O.M., Chumakova N.O., Blazhko O.V*

REFERENCES

1. *Fertility and Sterility, Volume 99, Issue 6, Pages 1600-1609.e2, May 2013*
2. *Maroulis G. B. Effect of aging on fertility and pregnancy // Seminars Reprod Endocrinol. 1991. C. 165*
3. *Coulam C. B., Roussev R. G. Increasing circulating T-cell activation markers are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos // AJRI. 2003. № 50. C. 340–345*
4. *Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. Hum Reprod. 2009;24:703–7*
5. *Ebner, T., Moser, M., Sheb, O., Sommergruber, M., Yaman, C., Tews, G. 2008a. Blood clots in the cumulus-oocyte complex predict poor oocyte quality and post-fertilization development. Reprod. Biomed. Online. 16: 801-807. 08*
6. *Rienzi, L., Vajta G., and Ubaldi, F. 2010. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. Hum. Reprod. Update 17: 34-35*
7. *Veselovskiy V.V., Klinicheskoe primeneniye Pergoverisa pri provedenii kontroliruemoy stimulyatsii yaichnikov v programmah VRT. Reprodukivnaya meditsina, 1-2 (18-19) 2014, s. 52-57*
8. *Vliyanie vozrasta na chastotu nastupleniya beremennosti v programme EKO / Kustarov V.N., Boyarskiy K. Yu.// Probl. reprod. 1999. - T. 5. -№1, s. 46 – 49*

9. Nazarenko T.A., Mishieva N.G., Fanchenko N.D. *Znachenie otsenki ovarialnogo rezerva v lechenii be-splodiya u zhenshin starshego reproduktivnogo vozrasta.*// *Problemy reproduksii*, 2005, tom 11, №2, s. 56-59
10. *modified protocol of controlled ovary stimulation in art programs for women with low ovary stor-age*/Feskov O.M., I. A. Feskova I.A., Zozulina O.M., Chumakova N.O., Blazhko O.V

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖОҒАРЫ ЖАС ТОБЫНДАҒЫ ЭКО/ИКСИ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДА ПЕРГОВЕРИС ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІ

Р. Л. Ким, О. А. Попова

*«Астана ЭКОЛАЙФ» адам репродукциясы медициналық орталығы,
Қазақстан, Астана*

Емделушілердің жоғары жас тобындағы қосалқы репродуктивті технологиялар бағдарламасында суперовуляцияны бақыланатын ынталандыру хаттамасына талдау жасалған. Талдау нәтижелері Жүктіліктің орын алу жиілігі суперовуляцияны бақыланатын ынталандыру үшін Перговерис препаратын пайдаланған емделушілер тобында жоғары екенін көрсеткен.

Түйін сөздер: *қосалқы репродуктивті технологиялар, тиімділік, суперовуляцияны бақыланатын ынталандыру, емханалық жүктілік*

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF THE DRUG PERGOVERIS IN IVF/ICSI IN THE OLDER AGE GROUP

R. L. Kim, O. A. Popova

*Medical Center of Human Reproduction «Astana ECOLIFE»,
Kazakhstan, Astana*

The analysis of the protocols of controlled super ovulation in assisted reproductive technologies, the older age group of patients. The results showed that the pregnancy rate, is the highest in the group of patients using the drug in a controlled Pergoveris super ovulation.

Keywords: *assisted reproductive technologies, the effectiveness of controlled super ovulation, clinical pregnancy.*

УДК 618.177-089.888.11, 616-018

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОМОСОМНОГО МОЗАИЦИЗМА

И. Г. Ким, Д. Г. Имтосими, Т. Н. Ким

Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ»,
Казахстан, Астана

АННОТАЦИЯ

Мозаицизм – это состояние, при котором в организме присутствуют две и более генетически различные клеточные популяции. Степень клинического проявления зависит от количества и величины присутствующих клонов клеток. В данной статье описывается редкий вариант мозаичного кариотипа у пациентки с вторичным бесплодием.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, эффективность, контролируемая стимуляция суперовуляции, клиническая беременность.

Цитогенетическое обследование пациентов при нарушениях репродуктивной функции свидетельствует о значительном вкладе хромосомных аномалий в развитие данных патологических состояний. Кариотипирование позволяет выявить числовые и структурные аномалии, полиморфизм хромосом, а также хромосомный мозаицизм.

Мозаицизм - это наличие в пределах одного организма генетически различающихся клеток. Мозаицизм может быть следствием соматических мутаций, митотического кроссинговера или нарушений сегрегации хромосом в митозе. Довольно часто хромосомный мозаицизм встречается при аномалиях половых хромосом (синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера, XXX-синдром трисомии X, тетра-и пентосомии X).

Как правило, клиническая картина при мозаицизме выражена не так ярко, как у лиц с полной формой болезни. Степень клинического проявления зависит от количества и величины присутствующих клонов клеток. Чем меньше в организме аномальных клеток по отношению к нормальным, тем слабее проявления. Этим можно объяснить стертые формы данных заболеваний. Пациенты с мозаичным кариотипом фенотипически нормальны, аномалий полового развития нет, репродуктивная функция не нарушена, 1/3 из них имеют здоровых детей. Обычно хромосомный мозаицизм выявляется случайно, как цитогенетическая находка.

Примером может служить следующее наблюдение.

Пациентка Б., 43 года, обратилась с жалобами на отсутствие беременности более 11 лет при регулярной половой жизни без контрацепции.

Из анамнеза: родилась доношенной от четвертой беременности. Возраст родителей к моменту рождения – 42 года, родители здоровые, в экологически неблагоприятных районах не проживали, профессиональных вредностей не было. Брак не родственник. Наследственность не отягощена. В семье 4 сибса, все здоровы, имеют детей. Росла и развивалась соответственно возрасту. Образование высшее. Менструации с 15 лет, установились сразу, по 3-4 дня, через 28 дней, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 25 лет. Во втором браке.

1 беременность в 1996 г. – медицинский аборт, без осложнений.

2 беременность в 2003 г. – самопроизвольный выкидыш в сроке 5-6 недель беременности.

2011 г. – произведена 2-х сторонняя тубэктомия по поводу гнойно-воспалительного процесса органов малого таза.

Объективный статус: нормостенического телосложения. Рост – 168 см. Вес – 64 кг. Молочные железы – без патологии. Соматический анамнез не отягощен.

Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно.

В зеркалах: шейка матки умеренно гипертрофирована, чистая, выделения – бели.

Влагалищный осмотр: матка в anteflexio-versio,

Таблица 1 – Гормоны крови

Параметр	Результат	Референтные пределы
ЛГ (3-5 день)	7,96 мМЕ/л	1,1-8,7 мМЕ/л
ФСГ (3-5 день)	20,51 мМЕ/л	1,8-11,3 мМЕ/л
Пролактин (3-5 день)	557,89 мМЕ/л	60-600 мМЕ/л
Эстрадиол (14 день)	0,04 нмоль/л	0,34-1,8 нмоль/л
Прогестерон (18 день)	1,5 нмоль/л	10-89 нмоль/л
тестостерон	0,04 нмоль/л	0-4,6 нмоль/л
ТТГ	4,1 мМЕ/л	0,23-3,4 мМЕ/л
T4 св	12,9 нмоль/л	10-23,2
T3 св	6,6 нмоль/л	4,0-8,6
АМГ	0,01 нг/мл	1,00-2,5
Ингибин В	1,81 пг/мл	40,0-273

нормальной величины, обычной консистенции. Придатки не определяются.

Проведено комплексное обследование в программе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. В том числе гормоны крови (Таблица 1) и карио-типирование. При цитогенетическом обследовании выявлено четыре клона клеток, кариотип – 45,X[12]/47,XXX[6]/48,XXXX[4]/46,XX[138], что составило 7,5/4,0/2,5/86,0% соответственно.

Заключительный диагноз: вторичное бесплодие. Трубно-перитонеальный фактор, эндокринный фактор. Хромосомный мозаицизм.

Учитывая данные анамнеза, гормональный статус пациентки, носительство хромосомных аномалий рекомендовано лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорских ооцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б., Брагина Е.Е., Гордеева Е.Г., Шилейко Л.В., Мясников Д.А., Гончарова Н.Н., Марченко Л.А., Жахур Н.А., Сонова М.М., Коломиец О.Л. Структура генетически обусловленных заболеваний органов половой системы человека. *Андрология и генитальная хирургия*, 2011.-N 3.-С.17-26.
2. Жахур Н.А., Марченко Л.А., Курило Л.Ф., Карселадзе А.И., Бутарева Л.Б., Строганова А.М. Мозаицизм половых хромосом в гонадах у больных с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство и гинекология*, 2011.-N 6.-С.70-75.
3. Ворсанов С. Г., Юров Ю. Б., Александров И. А. и др. Молекулярно-цитогенетическая диагностика наследственных болезней, связанных с различными аномалиями хромосом X. *Педиатрия* 1989; 1: 78-80.

REFERENCES

1. Kurilo L.F., Sorokina T.M., Chernyih V.B., Bragina E.E., Gordeeva E.G., Shileyko L.V., Myasnikov D.A., Goncharova N.N., Marchenko L.A., Zhahur N.A., Sonova M.M., Kolomiets O.L. *Struktura geneticheski obuslovlennykh zaboolevaniy organov polovoy sistemyi cheloveka. Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*, 2011.-N 3.-S.17-26.
2. Zhahur N.A., Marchenko L.A., Kurilo L.F., Karseladze A.I., Butareva L.B., Stroganova A.M. *Mozaitsizm podovyih hromosom v gonadah u bolnykh s prezhdevremennoy nedostatochnostyu yaichnikov. Akusherstvo i ginekologiya*, 2011.-N 6.-S.70-75.
3. Vorsanov S. G., Yurov Yu. B., Aleksandrov I. A. i dr. *Molekulyarno-tsitogeneticheskaya diagnostika nasledstvennykh bolezney, svyazannykh s razlichnyimi anomaliyami hromosom X. Peditriya* 1989; 1: 78-80.

ТҮЙІНДЕМЕ

ХРОМОСОМАЛЫҚ МОЗАИЦИЗМНІҢ ЕМХАНАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

И. Г. Ким, Д. Г. Имтосими, Т. Н. Ким

«Астана ЭКОЛАЙФ» адам репродукциясы медициналық орталығы,
Қазақстан, Астана

Мозаицизм – бұл ағзада екі немесе одан артық генетикалық әр түрді жасушалық популяция бар болатын жағдай. Емханалық байқалу дәрежесі жасушалар клондарының саны мен шамасына тәуелді болады. Аталмыш мақалада екіншілік бедеулігі бар емделушілердің мозаикалық кариотипінің сирек нұсқасы сипатталады.

Түйін сөздер: мозаицизм, мозаикалы кариотип, екіншілік бедеулік

SUMMARY

CLINICAL CASE OF CHROMOSOMAL MOSAICISM

I. G. Kim, D. G. Intosimi, T. N. Kim

Medical Center of Human Reproduction «Astana ECOLIFE»,
Kazakhstan, Astana

Mosaicism is a condition in which the organism has two or more populations of cells with different genotypes. The degree of clinical manifestation depends on the number and amount of present clones of cells. This article describes a rare variant of a mosaic karyotype in a patient with secondary infertility.

Keywords: auxiliary reproductive technologies, efficiency, controlled stimulation of superovulation, clinical pregnancy

АНТИСЕПТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

ANTISEPTICS IN PREVENTING INFECTIOUS COMPLICATIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Г. Ф. Тотчиев¹, Г. А. Сильвестрова², Т. С. Рябинкина²
G. F. Totchiev¹, G. A. Silvestrova², T. S. Ryabinkina²

¹ Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН,
Россия, Москва

² Медиа-бюро SP

¹ Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology PFUR,
Russia, Moscow

² Media Bureau SP

Далеко не всем лауреатам Нобелевской премии удалось оказать на историю человечества влияние столь же сильное, как Александру Флемингу, получившему эту престижную премию в 1945 году за открытие пенициллина. Однако еще сам Флеминг обнаружил, что на фоне недостаточной дозировки препарата или чересчур короткого курса, бактерии вырабатывали к пенициллину устойчивость. Так, почти одновременно с антибиотиками родилось понятие об антибиотикорезистентности и стартовала «гонка вооружений» между учеными, синтезирующими новые средства, и бактериями, которые к этим средствам успешно приспосабливались и приспосабливаются.

Долгое время считалось, что механизм обретения устойчивости к антибиотикам – естественный отбор: выживают те бактерии, которым «повезло» с точечными мутациями бактериального генома. Благодаря «счастливой» мутации бактерия становится устойчивой к антибактериальному средству, а гибель менее удачливых соратников оставляет мутировавшей бацилле практически безграничные возможности к делению и экспансии опустевшего пространства. Однако, как оказалось впоследствии, одним естественным отбором механизмы выработки антибиотикорезистентности не ограничиваются. Выяснилось, что в цитоплазме бактерий присутствуют особые внехромосомные структуры – кольцевые фрагменты ДНК, названные плазмидами. Закодированная в них генетическая информация обеспечивает патогенные микроорганизмы рядом дополнительных свойств. В 1965 году группа японских ученых опубликовала сенсационные данные: именно плазмиды обеспечивали стафилококки пенициллиназой, что позволило бактериям не «замечать» воздействия не только пенициллинов, но и макролидных антибиотиков.

Более того, выяснился довольно печальный для человечества факт – горизонтальная передача плазмид между бактериями. Соединяясь друг с другом с помощью цитоплазматических мостиков, микроорганизмы по сформированному каналу передают друг другу внехромосомный генетический материал, в том числе устойчивость к антибиотикам.

Оба этих механизма – мутации генетического материала и горизонтальная передача плазмид – при чрезмерно широком назначении антибиотиков, недостаточных дозировках, не доведенных до конца лечебных курсов, постепенно приводят к потере терапевтического потенциала противомикробных препаратов. В пугающих заявлениях эксперты говорят о по-

явившихся супербактериях и суперинфекциях, против которых бессильны все известные антибактериальные средства, о возвращении человечества в «доантибиотиковую эру».

Сегодня у нас нет иного выхода: человечество должно начать борьбу с полирезистентностью бактерий. Важнейшим условием успеха могут стать несколько несложных правил.

1. Назначать антибиотики следует строго по показаниям, при этом нужно выдерживать всю длительность рекомендованного курса.

2. Использовать принцип «предупредить легче, чем лечить»: проводить целенаправленную работу в группах риска по профилактике бактериальных инфекций и их осложнений. Для акушеров-гинекологов – это восстановление и сохранение нормальной микроэкологии половых путей.

3. Когда есть выбор – антибиотики или антисептики, – правильнее отдавать предпочтение антисептической группе. Именно антисептики могут выступить действенной альтернативой антибиотикам, поскольку они не дают микроорганизмам времени приспособиться, а механизм действия настолько универсален, что выработать устойчивость к нему бактерии не способны в принципе.

В первую очередь, предпочтение антисептикам следует отдавать в подавляющем большинстве случаев бактериального вагиноза. Мировой опыт терапии нарушенного влагалищного биоценоза предполагает использование одного из четырех антисептиков: повидон-йод, деквалиния хлорид, бензидамин, хлоргексидин – каждый из них обладает убедительной доказательной базой, в том числе при беременности. Однако повидон-йод, согласно инструкции, не рекомендуется к применению с 3-го месяца беременности и в период лактации, в отличие от хлоргексидина или деквалиния хлорида. При этом ряд отечественных публикаций последних лет подтвердил любопытную клиническую особенность хлоргексидина (свечи «Гексикон»), которая была выявлена американскими учеными еще на рубеже 1990–2000-х годов: он мало влияет на лактобактерии, что существенно облегчает восстановление их пула после завершения лечения.

По всей видимости, именно локальное закисление среды *in vivo* вокруг самих лактобактерий (которые, как известно, сами вырабатывают молочную кислоту в отличие от патогенов) служит для них мощным защитным барьером от воздействия хлоргексидина. Возвращаясь к теме бактериального вагиноза, интересно процитировать рос-

сийское открытое рандомизированное исследование 2012 года, проведенное по правилам GCP. В нем приняли участие 60 женщин репродуктивного возраста, из которых половине назначили монотерапию хлоргексидином в форме вагинальных суппозиториях («Гексикон»), а остальным – метронидазол в свечах. Результаты оказались вполне сопоставимыми (впрочем, с некоторым небольшим перевесом в сторону хлоргексидина): в группе хлоргексидина сразу после лечения положительный эффект отмечен у 97% пациенток, а в группе метронидазола – у 83%. Через месяц после завершения терапии нормоценоз сохранялся у 97 и 93% женщин соответственно. Дополнительным сильным аргументом некоторых местных средств, в том числе уже упомянутого «Гексикона», служит полиэтиленоксидная свечная основа. Благодаря высокой молекулярной массе этот компонент обезвоживает патогенные бактерии, образуя нестабильные соединения с водой за счет водородных связей. В результате инфекции заранее, еще до воздействия хлоргексидина, вследствие «обезвоживания», теряют биологическую активность и становятся гораздо чувствительнее к основному антисептическому агенту. Кроме того, полиэтиленоксидная основа при температуре тела человека растекается по слизистой оболочке влагалища и обеспечивает равномерное распределение активного вещества.

В силу своей гидрофильности, субстанция хорошо адсорбирует патологические выделения, способствует очищению слизистой оболочки половых путей и проникновению хлоргексидина в ткани как «delivery system» – система доставки.

Для коррекции биоценоза половых путей также целесообразно использовать антисептические средства, о чем свидетельствуют результаты отечественного проспективного исследования 2013 года, в когорте которого насчитывалось 412 женщин с различными вариантами нарушенной вагинальной микроэкологии. Все пациентки, кроме группы контроля, использовали в качестве подготовки к родовому акту и/или оперативному вмешательству вагинальные суппозитории хлоргексидина («Гексикон») по 1 свече дважды в день на протяжении 5 дней. Уже после первого использования лекарственного средства лейкоцитоз и степень бактериальной обсемененности оказались менее выражены, к 3-м суткам – близки к нормативным показателям, к 5-14-м суткам выделение условно-патогенной микрофлоры прекратилось полностью.

Сегодня «гонка вооружений» между человечеством и патогенным микромиром в самом разгаре. Появление резистентных штаммов суперинфектов – прямое следствие излишней увлеченности антибиотиками, их бесконтрольного и нерационального приема. По всей видимости, уже совсем скоро придет время, когда мы будем вынуждены называть любого врача, назначившего антибиотики без показаний, «лекарственным террористом», поскольку он своими неразумными действиями приближает крах эры антибиотиков. С другой стороны, альтернативные способы борьбы с возбудителями инфекций существуют уже в наши дни. И пусть их нельзя применять во всех случаях без исключения, однако ими можно охватить значительный контингент акушерско-гинекологических пациенток, что уже позволит изменить ситуацию.

УДК 618.17-008.8

МЕНЕДЖМЕНТ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ (ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)

Г. А. Гребенникова

*Казахстанская ассоциация по половому и репродуктивному здоровью (КМПА),
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре приводятся международные рекомендации, основанные на доказательствах с учетом критериев приемлемости к использованию методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в помощь практическому врачу для эффективного управления побочными эффектами комбинированных гормональных контрацептивов, снижения частоты необоснованных вмешательств и/или отмены препаратов, а так же повышения удовлетворенности пациентов от выбранного ими метода контрацепции.

Ключевые слова: КОК, эстроген, мажущие кровянистые выделения, тошнота, артериальное давление, увеличение веса.

Цель

Провести обзор международных рекомендаций, основанных на доказательствах с учетом критериев приемлемости к использованию методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для эффективного управления побочными эффектами комбинированных гормональных контрацептивов, снижения частоты необоснованных вмешательств и/или отмены препаратов, а также повышения удовлетворенности пациентов от выбранного ими метода контрацепции.

Материалы и методы

Обобщены и проанализированы материалы по проблеме управления побочными эффектами на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов.

Первая гормональная контрацептивная таблетка была создана более 50 лет назад, в 1960 году, за эти годы комбинированные оральные контрацептивы (КОК) претерпели значительные изменения с целью уменьшения побочных действий – так, более чем в пять раз была снижена доза эстрогенного компонента, значительно улучшено качество гестагенов.

Женщины, пользующиеся гормональной контрацепцией, особенно в первые три месяца, могут испытывать некоторые побочные эффекты, такие как: головная боль, тошнота, рвота, диарея, нагрубание молочных желез, раздражительность, снижение либидо и др. Появление побочных эффектов может стать причиной обращения к врачу и/или отказа от гормональной контрацепции.

Существующие на рынке современные методы контрацепции высокоэффективны, достаточно безопасны в отсутствие противопоказаний, обладают дополнительным положительным действием на организм, однако по-прежнему у части женщин, принимающих КОК, отмечаются некоторые побочные эффекты, которые могут быть связаны с воздействием на организм эстрогенного или гестагенного компонента.

Побочные эффекты, связанные с эстрогеном могут включать в себя: головную боль, тошноту и рвоту, из-

менение менструального цикла, увеличение шейной секреции, эктопию шейки матки, задержку жидкости (увеличение веса), вздутие живота, раздражительность, нагрубание молочных желез [9,10,11].

Прогестаген-зависимые побочные эффекты: повышенная чувствительность молочных желез, снижение либидо, сухость влагалища, нарушения менструального цикла, мажущие кровянистые выделения, акне, жирные волосы, депрессия, ноющий характер головной боли, повышение аппетита и веса [9,10,11].

Полностью разделить нежелательные эффекты эстрогенного компонента и прогестагенов очень трудно [9,10,11]. Медицинскому работнику следует знать, что побочные эффекты, как правило, возникают в первые три месяца от начала применения КОК и постепенно исчезают. В большинстве случаев для оказания помощи по устранению побочных эффектов достаточно грамотного консультирования, реже требуется замена препарата с более выраженным эстрогенным или наоборот гестагенным эффектом и крайне редко требуется назначение симптоматической терапии.

Мажущие кровянистые выделения. Данный побочный эффект развивается практически у 10-40 % женщин в первые три месяца приема препарата, как следствие адаптации организма к принимаемым препаратам, однако, у некоторых женщин (приблизительно в 10 % случаев) наблюдается увеличение времени периода адаптации, который может продолжаться до шести месяцев. Несмотря на это, при возникновении данного побочного эффекта медицинский работник нередко прибегает к необоснованной отмене препарата или назначению ненужных обследований. Что должна включать в себя клиническая оценка? Какие вопросы следует задать женщине? Прежде всего, врач должен уточнить, как принимает таблетки женщина, соблюдает ли она правила приема и временной интервал, не допускает ли прием таблеток в разное время суток или их пропуск, поскольку такие нарушения могут быть одной из причин возникновения мажущих кровянистых выделений. Если нарушений в правилах приема не было, следует

Таблица 1 –

Метод контрацепции	Характер кровотечений в первые 3 месяца	Характер кровотечений в долгосрочной перспективе
ЧПОК	Нерегулярные кровотечения у 1/3 пользователей Частые кровотечения у 1/10 пользователей	Аменорея 20% Регулярные кровотечения 40% Нерегулярные кровотечения 40%
ЧПИК	Нерегулярные кровотечения (аменорея £35% за 3 мес)	Аменорея £ 70% за 1 год
Имплант	Нерегулярные кровотечения	Аменорея 20% Нерегулярные кровотечения могут быть в 50%
Левоноргестрел ВМС	Нерегулярные кровотечения в первые 6 месяцев	Аменорея или скудные кровотечения 65% за 1 год

исключить другую возможную причину – параллельное применение противосудорожных препаратов или рифампицина [8]. Обязательно следует успокоить женщину, рекомендовать продолжить ежедневный прием таблеток и объяснить, что мажущие кровянистые выделения это ожидаемый побочный эффект, который не ухудшает состояние здоровья и со временем исчезнет.

При возникновении прорывных кровотечений, стоит попробовать КОК с более высокой дозой эстрогена, конечно в первую очередь следует исключить патологию шейки матки или инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). Некоторые прогестагены обладают лучшим контролем цикла, чем другие (левоноргестрел лучше, чем норэтистерон, гестоден лучше, чем дезогестрел), но если женщина удовлетворена контрацептивом, который содержит дезогестрел и 20 мкг этинилэстрадиола и на этом фоне у нее возникло кровотечение прорыва, то можно предложить использовать контрацептив с тем же гестагенным компонентом, но с более высокой дозой этинилэстрадиола – 30 мкг [9, 10].

Следует помнить, что нарушение менструального цикла в виде мажущих кровянистых выделений встречается чаще на фоне приема контрацептивов, содержащих только прогестин.

Тошнота. При возникновении тошноты на фоне приема КОК, советуют женщине принимать таблетки перед сном или во время еды [8].

Частые головные боли. При возникновении жалоб на головные боли следует оценить тип головных болей и исключить мигрень, так как это фактор риска возникновения инсульта. Чаще всего встречаются головные боли напряжения, которые составляют 90% всех головных болей. У некоторых женщин головные боли появляются во время «безгормональной недели», в таких ситуациях можно рекомендовать продленный режим приема контрацептива [8].

Любые головные боли, усиливающиеся или учащающиеся на фоне приема КОК, являются показанием для соответствующего обследования женщины.

У женщин с мигренью в анамнезе, независимо от использования гормональных контрацептивов, риск возникновения инсульта увеличивается в 2-3,5 раза, а при использовании КОК риск повышается в 2-4 раза, по сравнению с женщинами с историей продолжающейся мигрени. Кроме того, частота возникновения инсульта у женщин с мигренью, принимающих КОК связана с воз-

растом: в возрасте 20 лет – у 10 на 100 000 женщин, в возрасте 40 лет – у 100 на 100 000 женщин.

Увеличение веса часто считается побочным эффектом комбинированной гормональной контрацепции (КОК), и многие женщины и врачи уверены, что связь существует. Страх прибавки веса может ограничить использование этого высокоэффективного метода контрацепции и вызвать преждевременное прекращение применения КОК среди пользователей. Однако не было установлено причинно-следственной связи между КОК и увеличением веса [1,5].

При появлении жалоб на повышение массы тела, следует изучить диету, которой придерживается женщина и дать ей совет [8]. Следует помнить, что описано ассоциированное с возрастом увеличение веса, которое составляет 0,1 кг/м² ежегодно, что соответствует примерно 300 г/год [5].

При выборе метода контрацепции у женщин с лишним весом необходимо соблюдать осторожность, так как ожирение ассоциируется с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и венозных тромбоэмболических заболеваний и учитывать потенциальное влияние применяемых методов на углеводный и липидный обмен, систему гемостаза, сердечно-сосудистую систему и функцию других органов, вовлеченных в патологическую цепь обменных нарушений [2].

В Казахстане порядка 4 миллионов человек страдают ожирением и лишним весом. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что во всем мире к 2015 году число людей, страдающих ожирением и лишним весом, составит не менее 3 млрд человек.

Эксперты ВОЗ сформулировали медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции у женщин, страдающих ожирением [3,4]. Для пациенток с ожирением без сопутствующих заболеваний использование внутриматочных средств контрацепции, имплантантов, депо-медроксипрогестерона ацетата и прогестинсодержащих препаратов не имеет ограничений (категория 1).

Использование эстрогенсодержащих препаратов в составе КОК, контрацептивного пластыря и влагалитного кольца при ИМТ³ 30-34 кг/м² классифицируются как категория 2, что означает, что преимущества использования метода в целом перевешивают теоретический или доказанный риск.

До настоящего времени нет единогласного мнения относительно применения гормональных контрацептивов

у пациенток с морбидным ожирением. Согласно данным Факультета планирования семьи и охраны репродуктивного здоровья в Великобритании, пациентки с ИМТ от 35 до 39 и ≥ 40 кг/м² отнесены в группу высокого риска (категория 3 и 4) и назначение им любых гормонасодержащих препаратов не рекомендуется [5].

Повышение артериального давления. Небольшое повышение артериального давления было описано у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, при этом клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема комбинированных оральных контрацептивов развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии.

Прием комбинированных оральных контрацептивов в случае адекватно контролируемой гипертензии (когда АД можно измерить, и, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления) следует прекратить, так как данное состояние относится к категории 3 (состояние, при котором теоретические или доказанные риски в целом превосходят ожидаемую пользу от применения данного метода контрацепции).

Адекватное лечение артериальной гипертензии снижает риск развития острого инфаркта миокарда и ин-

сульта в сравнении со случаями, когда такого лечения не проводится. Несмотря на отсутствие доказательств, можно предполагать, что женщины-пользователи КОК, получающие необходимое лечение и находящиеся под регулярным наблюдением врача, подвергаются меньшему риску развития острого инфаркта миокарда и инсульта в сравнении с пользователями КОК, не получающими соответствующего лечения [6].

В настоящее время пользователями КОК во всем мире являются около 100 млн женщин, а в США, где гормональная пероральная контрацепция является ведущей формой предупреждения непланируемой беременности, 80% женщин используют КОК в какой-то из периодов репродуктивного возраста [7]. Появление побочных эффектов снижает удовлетворенность женщины данным методом контрацепции и может побудить ее отказаться от дальнейшего применения.

Выводы

Медицинскому работнику во время консультирования по выбору гормонального метода контрацепции необходимо исключить все возможные противопоказания для его применения, а при возникновении побочных эффектов следует пациентку выслушать, помочь советом и, при необходимости, назначить лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Carayon F., Schulz K.F., Helmerhorst F.M., *Effect of birth control pills and patches on weight* Published Online: 29 January 2014
2. Fishman J., Boyar R.M., Hellman L. *Influence of body weight on estradiol metabolism in young women. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 41: 989.
3. Gu S.J., Du M.K., Zhang L.D. et al. *A 5-year evaluation of NORPLANT contraceptive implants in China. Obstet. Gynecol.* 1994; 83: 673.
4. Riphagen F.E., Fortney J.A., Koelb S. *Contraception in women over forty. J. Biosoc. Sci* 1988; 20: 127.
5. *Contraception in patients with obesity Makarov I.O., Borovkova E.I. GBOU VPO "First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov" of Ministry of Healthcare of Russia, Акушерство, гинекология и репродукция, Выпуск № 1 / том 7/2013*
6. *Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO, Fourth edition, 2009*
7. Пирогова В.И., *Эстрадиол валерат и диеногест, новые возможности непланируемой беременности и терапии тяжелых менструальных кровотечений, Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Здоровье женщины №2 (68)/2012*
8. *Универсальное руководство для поставщиков услуг по планированию семьи. ВОЗ, 2008*
9. Morgan S., Evans A. *the Pill Ladder. Avon GP Education (Accessed July 25th 2013)*
10. Gallo M.F. et al *Combination contraceptives: effect on weight. Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 Oct 8; (4); CD003987
11. Sitruk-Ware R. *Therapeutic use of progestins: practical recommendations. In Sitruk-Ware R. and Mishell DR Jr. (eds), Progestins and Antipro-gestins in Clinical Practice. Marcel Dekker, Inc., New York, 2000*
12. Kost K., et al. *Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. Contraception.* 2008
13. John Gullibaud Emertius, *Contraception Today. A Pocketbook for General Practitioners and Practice Nurses. Seventh Edition, 2012*

REFERENCES

1. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Carayon F., Schulz K.F., Helmerhorst F.M., *Effect of birth control pills and patches on weight* Published Online: 29 January 2014
2. Fishman J., Boyar R.M., Hellman L. *Influence of body weight on estradiol metabolism in young women. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 41: 989.
3. Gu S.J., Du M.K., Zhang L.D. et al. *A 5-year evaluation of NORPLANT contraceptive implants in China. Obstet. Gynecol.* 1994; 83: 673.
4. Riphagen F.E., Fortney J.A., Koelb S. *Contraception in women over forty. J. Biosoc. Sci* 1988; 20: 127.

5. *Contraception in patients with obesity* Makarov I.O., Borovkova E.I. GBOU VPO "First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov" of Ministry of Healthcare of Russia, *Акушерство, гинекология и репродукция, Выпуск № 1 /том 7/2013*
6. *Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO, Fourth edition, 2009*
7. *Pirogova V.I., Estradiol valerat i dienogest, novyye vozmozhnosti neplaniruemoy beremennosti i terapii tyazhelyih menstrualnyih krovotечeniy, Kafedra akusherstva, ginekologii i perinatologii FPDO, Lvovskiy natsionalnyiy meditsinskiy universitet im. Danila Galitskogo, Zdorove zhenshiny №2 (68)/2012*
8. *Universalnoe rukovodstvo dlya postavshikov uslug po planirovaniyu semi. VOZ, 2008*
9. *Morgan S., Evans A. the Pill Ladder. Avon GP Education (Accessed July 25th 2013)*
10. *Gallo M.F. et al Combination contraceptives: effect on weight. Cochrane Database Syst. Rev. 2008 Oct 8; (4); CD003987*
11. *Sitruk-Ware R. Therapeutic use of progestins: practical recommendations. In Sitruk-Ware R. and Mishell DR Jr. (eds), Progestins and Antipro-gestins in Clinical Practice. Marcel Dekker, Inc., New York, 2000*
12. *Kost K., et al. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. Contraception. 2008*
13. *John Gullibaud Emertius, Contraception Today. A Pocketbook for General Practitioners and Practice Nurses. Seventh Edition, 2012*

ТҮЙІНДЕМЕ

АРАЛАС ГОРМОНАЛЬДІ КОНТРАЦЕПЦИЯНЫҢ ЖАҒЫМСЫЗ ӘСЕРІ МЕНЕДЖМЕНТІ (ХАЛЫҚАРАЛЫҚ НҮСҚАУЛАРҒА ШОЛУ)

Г. А. Гребенникова

*Қазақстандық жыныстық және репродуктологиялық денсаулық ассоциациясы (ҚМЖА),
Қазақстан, Алматы*

Аталмыш шолуда аралас гормондық контрацептивтердің жағымсыз әсерін тиімді басқару үшін дәрігерге көмек ретінде және негізсіз араласудың алдын алу және/немесе препараттан бас тартуды төмендету мақсатында және емделушілердің таңдалған контрацепция әдістеріне сенімділігін арттыру үшін Халықаралық денсаулық сақтау ұйымының (ХДҰ) контрацепция әдістерін пайдалану тартымдылығы критерилерін ескере отырып дәлелдеуге негізделген халықаралық нұсқаулар беріледі.

Түйін сөздер: КОК, эстроген, жүзгінды қанды бөліністер, құсу, артериалды қысым, салмақтың артуы.

SUMMARY

MANAGEMENT OF SIDE EFFECTS OF COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION (REVIEW OF INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS)

G. A. Grebennikova

*Kazakhstan association on sexual and reproductive health (KMPA),
Kazakhstan, Almaty*

This review contains international recommendations, based on the evidence, taking into account the admissibility criteria for contraceptive use by the World Health Organization (WHO), it helps doctors for effectively manage the side effects of combined hormonal contraceptives, reduce the frequency of unwarranted interventions and/or drug withdrawal, so improve patients satisfaction with their chosen method of contraception.

Keywords: auxiliary reproductive technologies, efficiency, controlled stimulation of superovulation, clinical pregnancy

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.

